



УТВЕРЖДЕНЫ

на XXIII Съезде Научного общества гастроэнтерологов России, г. Москва,
XV Национальном Конгрессе Терапевтов России
18–20.11.2020.

МЕДИЦИНСКИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ НЕКОММЕРЧЕСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ-РАЗРАБОТЧИКИ:

- Российское научное медицинское общество терапевтов
- Научное общество гастроэнтерологов России

Год утверждения (частота пересмотра):

2020 год, первый пересмотр (пересмотр каждые 3 года)

МКБ-10

Возрастная группа: взрослые

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-7-67>



Клинические рекомендации «Хронические диареи у взрослых»

Лазебник Л. Б.¹, Сарсенбаева А. С.², Авалуева Е. Б.³, Орешко Л. С.³, Ситкин С. И.^{3,4},
Голованова Е. В.¹, Туркина С. В.⁵, Хлынова О. В.⁶, Сагалова О. И.², МIRONЧЕВ О. В.⁷

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. АИ Евдокимова, 127473, г. Москва, Россия, ул. Делегатская, 20/1

² Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, Россия, Челябинская область, г. Челябинск, улица Воровского, 64

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург

⁵ ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, 400131, г. Волгоград, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

⁷ Оренбургский государственный медицинский университет, 460000, Оренбург, Россия, ул. Советская, 6

Для цитирования: Лазебник Л. Б., Сарсенбаева А. С., Авалуева Е. Б., Орешко Л. С., Ситкин С. И., Голованова Е. В., Туркина С. В., Хлынова О. В., Сагалова О. И., МIRONЧЕВ О. В. Клинические рекомендации «Хронические диареи у взрослых». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4): 7–67. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-7-67

Ключевые слова: диарея, кишечник, воспалительные заболевания кишечника

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-7-67>

Clinical guidelines “Chronic diarrhea in adults”

L. B. Lazebnik¹, A. S. Sarsenbaeva², E. B. Avalueva³, L. S. Oreshko³, S. I. Sitkin^{3,4},
E. V. Golovanova¹, S. V. Turkina⁵, O. V. Khlynova⁶, O. I. Sagalova², O. V. Mironchev⁷

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Delegatskay str., 20/1, Moscow, 127473, Russia

² South-Ural State Medical University, 64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

³ North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of health of the Russian Federation, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya street, 41, Russia

⁴ Federal State Budgetary Institution “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Akkuratova St., 2, St. Petersburg 197341, Russia

⁵ State-funded Educational Establishment of Higher Professional Education “Volgograd State Medical University of the Ministry of Public Health of the Russian Federation”, 400131, Volgograd, Russia

⁶ Perm State Medical University named after academician E. A. Vagner Ministry of Health care of Russia, 614099, Perm Region, Perm, Petropavlovskaya St., 26

⁷ Orenburg State Medical University, 6, Sovetskaya street, Orenburg, 460000, Russia

For citation: Lazebnik L. B., Sarsenbaeva A. S., Avalueva E. B., Oreshko L. S., Sitkin S. I., Golovanova E. V., Turkina S. V., Khlynova O. V., Sagalova O. I., Mironchev O. V. Clinical guidelines “Chronic diarrhea in adults”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4): 7–67. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-7-67

Keywords: diarrhea, bowel, inflammatory bowel disease

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	9
ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	10
ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	10
ПРИЛОЖЕНИЯ А1 и А2	52
ПРИЛОЖЕНИЯ Б1, Б2 и Б3	54
ПРИЛОЖЕНИЕ В	55
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	59

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААД – антибиотикоассоциированная диарея
ЕМА – антитела к эндомиоцисту
gFOBT – гваяковый тест
ТТГ – тканевая трансглутаминаза
БК – болезнь Крона
ВГДС – видеогастродуоденоскопия
ВД – воспалительная диарея
ВИП – вазоинтестинальный пептид
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ВНПЖ – внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИПП – ингибиторы протонной помпы
КРР – колоректальный рак
КТ – компьютерная томография
КСЛ – калия хлорид
МД – моторная диарея
МК – микроскопический колит
МРТ – магнитнорезонансная томография
НПВП (С) – нестероидные противовоспалительные препараты (средства)
НЭО – нейроэндокринная опухоль
<i>H. pylori – Helicobacter pylori</i>
ОД – осмотическая диарея
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПГ – простагландины
ПМК – псевдомембранозный колит
РКИ – рандомизированные клинические исследования
СД – секреторная диарея
СИБР – синдром избыточного бактериального роста
СО – слизистая оболочка
ФД – функциональная диарея
СРК – синдром раздраженного кишечника
ФНО – фактор некроза опухоли
ЭК – эозинофильный колит
ЯК – язвенный колит
SeHCAT – сканирование конъюгированной селеном гомотаурохолевой кислоты с таурином

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Определение диареи ВОЗ: Диарея (понос) определяется как неоформленный или жидкий стул три или более раз в день (или чаще чем обычно для конкретного человека). (<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>).

Консистенция стула: консистенция стула определяется как соотношение между фекальной водой и водоудерживающей способностью нерастворимых твердых фекалий. Поскольку стул состоит преимущественно из воды (60–85%), в клинической практике и пациенту и врачу его консистенцию трудно определить количественно. В этой связи рекомендуется использовать Бристольскую шкалу (диаграмму) стула [178] которая представляет собой градуированную визуальную шкалу плотности фекалий. Результат теста при определении диарейного стула по этой шкале должен соответствовать типу 5 и выше.

Вес стула: более ранние понятия хронической диареи включают систематически обильный стул, вес которого превышает 200 г/сут [179]. Использование данного параметра может вводить в заблуждение, поскольку вес стула сильно различается: при использовании диет, богатых клетчаткой, вес нормального стула может превышать это значение, при воспалительных заболеваниях кишечника, несмотря на наличие диареи, суточный вес стула мал и не носит калового характера. Поскольку основным компонентом веса стула является вода, увеличение веса стула при дефекации в значительной степени обусловлено увеличением выделения воды и пациенты с жидкой диареей и, следовательно, с более низким весом стула, но большим объемом содержимого также исключаются из этого определения. Поэтому вес стула является суррогатом тяжести диареи и не рекомендуется как средство ее оценки. Следует отметить, что массу фекалий сложно измерить, и этот тест не пользуется популярностью среди пациентов и персонала.

Частота стула: диапазон нормы частоты стула составляет от двух или трех дефекаций в день до трех дефекаций в неделю в зависимости от потребляемой пищи. Увеличение частоты стула легче определить количественно, и эта характеристика часто используется врачами и пациентами как определение диареи. Формулировка диареи «учащенные дефекации с частотой жидких испражнений более 3 раз в сутки» [180] представляется недостаточно информативной, поскольку учитывает только клинические характеристики, что приемлемо для хронических функциональных диарей, но противоречит профузной диарее любого происхождения, при которой частота стула не имеет значения и важен только суточный объем, т.к. именно этот параметр определяет тяжесть заболевания, обезвоживание и/или развитие синдрома мальабсорбции. Пациенты также могут сообщать о диарее, если стул более жидкий, чем обычно (жидкий или несформированный), даже если частота стула не увеличивается. Частый оформленный стул не является диареей. Частая дефекация нормальной консистенции называется псевждиареей; поэтому для определения диареи следует использовать аномальную форму стула, а не частоту.

Продолжительность диареи: острая диарея – продолжительность до 14 дней, устойчивая диарея – продолжительность более 14 дней, хроническая диарея – продолжительность более 28 дней [181]. Продолжительность диареи может использоваться как ключ к этиологии, симптомы диареи, сохраняющиеся более 28 дней, предполагают ее неинфекционную природу [10], хотя некоторые инфекции, например, вызванные *Clostridioides difficile*, *Aeromonas* или *Yersinia* могут длиться более 4 недель. Большинство исследовательских групп признают продолжительность симптомов хронической диареи более 4 недель, но единого мнения относительно данного периода нет.

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Диарея является обычным явлением в клинической практике, и способность оценивать состояние пациента с диареей требует понимания определения, патофизиологии, дифференциальных диагнозов, алгоритмов тестирования и стратегий лечения.

Синдром диареи нередко сопровождается тазовыми – болезненными императивными, частыми и нередко ложными позывами на дефекацию, мало- или непродуктивными и не приносящими облегчения.

1. Национальное определение

Прагматическое определение хронической диареи: стойкие изменения консистенции стула выше 5 типа по Бристольской шкале стула, продолжающиеся более чем 4 недели.

Бристольская шкала форм стула [182] представлена в Приложении А1.

2. Этиология и патогенез хронической диареи

2.1. Причины развития диарейного синдрома при различных заболеваниях

Диарея – частый симптом множества различных нарушений функции кишечника: при заболеваниях тонкой и толстой кишки, как острых, так и хронических, диарея является почти обязательным симптомом, но часто сопровождается и другие болезни органов пищева-

рения. Причины развития диарейного синдрома многообразны и необязательно связаны с патологией пищеварительной системы. Кроме того, диарея может являться следствием целого ряда других заболеваний или токсических влияний, в т.ч. быть ятрогенной.

Основное различие между пациентами с хронической диареей – это функциональная и органическая этиология.

В таблице 1 приведены основные причины развития диарейного синдрома при разных заболеваниях.

Причина развития	Заболевания, приводящие к диарее
Заболевания желудка	Атрофический гастрит со снижением кислотообразования
	Резекция желудка
	Демпинг-синдром
Заболевания поджелудочной железы	Хронический панкреатит
	Кистозный фиброз (муковисцидоз)
	Резекция поджелудочной железы
Заболевания печени и желчевыводящих путей	Гепатиты разной этиологии
	Цирроз печени
	Заболевания фатерова сосочка
	Патология желчевыводящих путей (органическая или функциональная, холестэктомия)
Заболевания кишечника инфекционные	Бактериальные (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз и др.)
	Вирусные (ВИЧ, герпесвирусы (ЦМГ и др.), ротавирусы и др.)
	Энтеротоксигенные (стафилококковая кишечная инфекция)
	Clostridioides difficile
	Грибковые
	Паразитарные (лямблиоз, стронгилоидоз и др.)
	Микобактерии
Заболевания тонкой кишки неинфекционные	Ферментопатии (лактазная, дисахаридазная недостаточность, недостаточность-фруктоз)
	Болезнь Менетрие
	Лимфангиэктазия (первичная / вторичная)
	Забрюшинный фиброз
	Целиакия
	Гиперчувствительность к злаковым, не связанная с целиакией
	Болезнь тяжелых цепей
	Лимфома
	Болезнь Крона
	Болезнь Уиппла
	Интестинальная ишемия
	Синдром переменного иммунодефицита
	Лимфофолликулярная гиперплазия
	Синдром избыточного бактериального роста
	Опухоли тонкой кишки
Заболевания толстой кишки неинфекционные	Язвенный колит
	Болезнь Крона
	Ишемический колит
	Радиационный (лучевой) колит
	Микроскопический колит (лимфоцитарный, коллагеновый)
	Антибиотико-ассоциированная диарея (включая псевдомембранозный колит)
	Дивертикулярная болезнь
	Диффузный полипоз толстой кишки
	Опухоли толстой кишки
Функциональные (нейро-функциональные) энтеральные расстройства	Синдром раздраженного кишечника (СРК)
	Функциональная диарея
Нейроэндокринные активные опухоли	ВИПома
	Гастронома
	Карциноид
	Медуллярная карцинома щитовидной железы
Эндокринные	Сахарный диабет
	Гипертиреоз
	Надпочечниковая недостаточность
Аллергические	IgE-опосредованная пищевая аллергия
	He-IgE-опосредованная пищевая аллергия
Токсические	Алкоголь
	Уремия

Таблица 1.
Основные причины развития диарейного синдрома при разных заболеваниях

таблица 1
(продолжение)

Причина развития	Заболевания, приводящие к диарее
Лекарственные	Секреторные слабительные, препараты простагландинов, препараты желчных кислот, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, магний содержащие препараты, гипогликемические агенты (например, метформин, глиптины), химиотерапевтические агенты и противоопухолевые препараты, колхицин, ингибиторы протонной помпы, лактулоза, полиэтиленгликоль, другие (например, фуросемид, олестра) и пр.
Другие	Системная склеродермия (висцеральная форма) Амилоидоз Васкулиты Лимфопролиферативные заболевания Синдром короткой кишки Паранеопластический синдром Хроническая мезентериальная ишемия Лучевой колит/проктит Болезнь трансплантат против хозяина Идиопатическая
Рацион питания	FODMAP Потребление продуктов, содержащих лактозу, при дефиците лактазы Искусственные подсластители (ксилит, маннит) Кофеин Сорбитол

2.2. Основные причины хронической диареи

Наиболее частые причины хронической диареи: 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).

2.3. Механизмы развития хронической диареи

Патофизиология, лежащая в основе хронической диареи, связана либо с увеличением кишечной секреции воды, либо с уменьшением общего поглощения воды. Диарея возникает тогда, когда в стуле человека резко увеличивается содержание воды – от 60 до 90%. Количество кишечной жидкости также обратно пропорционально времени прохождения через кишечник, поэтому любое изменение, которое укорачивает время кишечного транзита частоту и текучесть стула. При развитии синдрома нарушенного переваривания и/или всасывания питательных веществ у больных может развиваться полифекалия: выделение большого количества каловых масс, которые состоят из остатков пищи, оставшихся неусвоенными.

Диарейные синдромы возникают в результате нарушений любого из основных патофизиологических процессов, включая осмос, активную

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 (ВИПомы, гастриномы, карциноид), вегетативная нейропатия, искусственная диарея, диарея Брейнерда (возможная инфекционная причина не определена).

секрецию, экссудацию или воспаление, а также измененную моторику. Различают несколько основных патофизиологических механизмов развития диареи [1, 2] (таблица 2). Несмотря на возможность охарактеризовать тип диареи на основании вышеупомянутых механизмов, большинство диарейных синдромов представляют более сложный патофизиологический процесс, так как в процесс часто вовлекается более одного механизма.

В ряде случаев хроническая диарея связана с дисбиотическим изменением микробиоты кишечника, например, при инфекционных поражениях, а также при состояниях, связанных с повреждением слизистой оболочки кишечника или дисфункцией кишечника, например, при воспалительных заболеваниях кишечника, синдроме раздраженного кишечника или избыточном бактериальном росте в тонком кишечнике [183].

Тип диареи	Патогенетические механизмы	Характеристика стула
I. Секреторная (повышенная секреция воды и электролитов в просвет кишки) диарея возникает из-за нарушения транспорта электролитов [17].	1.1 Пассивная секреция 1.1.1 Увеличение гидростатического давления вследствие поражения лимфатических сосудов кишечника (лимфангиэктазия, лимфома, амилоидоз, болезнь Уиппла) 1.1.2 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, <i>Clostridium perfringens</i> (кlostридиум перфрингенс) и др.).	Обильный, водянистый
II. Гиперосмолярная (сниженная абсорбция воды и электролитов)	2.1 Нарушения переваривания и всасывания 2.1.1 Нарушения всасывания (глутеновая 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 транзитная скорость 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 крови

Таблица 2.
Основные патогенетические механизмы развития диареи

3. Эпидемиология хронической диареи

Хроническая диарея является одной из самых распространенных причин для направления пациента на стационарный этап лечения. В промышленно развитых странах хроническая диарея не связана с высоким уровнем смертности, но связана со снижением качества жизни и значительным увеличением нарушений ежедневной деятельности и работы и активности по сравнению с нормой для на-

селения. Экономические последствия хронической диареи трудно измерить; тем не менее, данные за 1994 год предполагают, что 350 миллионов долларов ежегодно теряются из-за отсутствия на работе [65]. Сегодня эта сумма намного больше, особенно если добавить финансовые потери, связанные с диагностическим тестированием и лечением. Показатели распространенности хронической диареи в за-

падных популяциях трудно оценить, отчасти из-за различий в численности населения, но также из-за трудностей с определением. В двух популяционных исследованиях (Talley, et al. 1992) сообщается о распространённости «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 распространённости хронической диареи в западной популяции составляет 4–5% [65]. Как свидетельствуют данные (Canavan C, West J, Card T., 2014) 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 распространённости целиакии от 0,5 до 1% в популяции [68, 69, 70]. При этом, существуют некоторые свидетельства того, что распространённость целиакии увеличивается [71, 72, 73], и наоборот, распространённость 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. Распространённость 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 (ВИП)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 ВИПоме, приблизительно 65% при гастриноме). Хотя отмечается, что распространённость 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 распространённой причиной диареи неопределённого происхождения [12].

4. Кодирование по МКБ 10

На территории Российской Федерации диагноз выставляется по ведущему клиническому заболеванию, синдрому и/или симптому, соответствующему МКБ 10 – хронической диарее.

Код МКБ: K52.9

- Неинфекционный гастроэнтерит и колит неуточнённый
- Понос
- Энтерит
- Илеит
- Еюнит
- Сигмоидит уточнённые как неинфекционные

Исключены:

- колит, понос, энтерит, гастроэнтерит:
 - ▷ инфекционный (A09.0)
 - ▷ неуточнённого происхождения (A09.9)
- функциональная диарея (K59.1)
- диарея новорождённых:
 - ▷ БДУ (A09.9)
 - ▷ инфекционная (A09.0)
 - ▷ неинфекционная (P78.3)
- психогенная диарея (F45.3)
- психогенная диарея (F45.3)

5. Диагностика хронической диареи

5.1. Этап 1.

Первый этап – первичное клиническое обследование пациента с хронической диареей.

- 5.1.1. Подробный сбор жалоб – необходимое условие при первичной оценке пациентов с хронической диареей (УУР -А, УДД – 2).

Комментарии:

До настоящего времени существует проблема надлежащего обследования пациента с хронической диареей, в связи с высокой частотой распространения функциональных заболеваний пищеварительного тракта в популяции.

Для избегания сложностей в первичной оценке диареи врач должен точно указывать, что имеет в виду пациент при субъективном определении диареи (жидкий стул, позывы на стул, учащение стула и пр.). Сложность в первичной оценке диареи может возникнуть по причине несоответствия между медицинским и непрофессиональным (бытовым) пониманием диареи. Пациенты различаются по своему

определению диареи, в качестве ключевых симптомов ссылаются на жидкий стул, повышенную частоту дефекаций, позывы к дефекации или недержание кала, появление дефекаций в ночные часы. Большинство пациентов считают жидкий стул ключевой характеристикой диареи и могут сообщать о диарее, даже если стул менее сформированный, чем обычно и даже если частота стула не увеличивается. В частности, недержание кала иногда ошибочно расценивается как диарея, в то же время симптомы, указывающие на функциональное заболевание кишечника трудно отличить от таковых при органической патологии, основываясь на одном лишь анамнезе.

При опросе пациента с диареей обязательным является оценка характера стула по Бристольской шкале и продолжительность диареи. Рекомендовано уточнение таких показателей, как консистенция стула, объем/вес стула, частота стула, каловый характер стула и наличие в нем примесей, что позволяет правильно ориентироваться в диагностическом поиске и оценивать механизмы развития диареи, необходимые для адекватного лечения [184]. Частый стул с небольшим объемом может означать заболевание дистального отдела толстой кишки или прямой кишки, тогда как водянистый стул большого объема может указывать на заболевание тонкой кишки.

Пациентов следует также спросить о наличии недержания кала, хотя следует отметить, что не все пациенты с недержанием кала имеют пер-

вичное диарейное состояние, поскольку травмы спинного мозга и дефекты анального сфинктера также могут вызывать недержание кала.

При опросе пациента возможно уточнение качества дефекаций (ощущение препятствия или затруднения при ее совершении); стремительности (неотложности) акта дефекации, удовлетворенности/неудовлетворенности дефекацией/ями (в т.ч. чувство неполного опорожнения кишечника), суточного ритма дефекаций (дневные, ночные) и связи с приемом пищи (тощаковые/постприандиальные), дефекации) или определенным набором продуктов (хлеб, молоко, виноград и пр.). Следует также уточнить наличие сопутствующих желудочно-кишечных и системных симптомов.

- 5.1.2. Пациенту с хронической диареей должна быть проведена подробная оценка жалоб, анамнеза для выявления сопутствующей патологии и целенаправленное физикальное обследование (УУР – А, УДД – 2).

Комментарии:

5.1.2.1. Подробный клинический анамнез с указанием времени и особенностей начала диареи, связи с другими событиями (например, возникновение симптомов после хирургическим вмешательств, после начала приема новых лекарств, в том числе антибиотиков и слабительных, на фоне приема определенных продуктов питания или использования жевательной резинки/конфет с высоким содержанием сорбита, при определенных диетических моделях) имеет важное значение для выявления

факторов риска, повышающих вероятность развития органической диареи.

5.1.2.2. Лекарственный анамнез следует тщательно изучать, обращая внимание на время начала приема лекарств, использование антибиотиков и безрецептурных препаратов (например, антацидов, препаратов, содержащих магний, растительных БАДов, препаратов, содержащих слабительные, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и пр.) [184].

Тип диареи	Наименование препарата
Секреторная	Хинидин
	Антибиотики
	Цитостатики, иммуносупрессоры, препараты для химиотерапии
	Бигуаниды
	Кальцитонин
	Сердечные гликозиды (наперстянка)
	Колхицин
	НПВС
	Препараты простагландинов
	Препараты желчных кислот
Осмотическая	Секреторный слабительные (сена, препараты дифенилметана, касторовое масло)
	Солевые слабительные (сульфаты, фосфаты)
	Магний-содержащие антациды и слабительные
	Углеводно-спиртовые слабительные (ксилит, сорбит, маннит)
	Психотропные средства (пароксетин, сертралин, литий)
	Препараты лактулозы
Моторная	Антидиабетические препараты (акарбоза, миглитол),
	Амилорид
	Макролиды (эритромицин)
	Пропранолол
	Тримебутин
Редкие причины	Антиагреганты (Тиклопидин)
	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)
	Агенты, блокирующие рецепторы ангиотензина (олмесартан)
	Антагонисты бета-адренорецепторов, другие антиаритмические средства
	Ингибиторы липазы
	Витаминные и минеральные добавки

Таблица 3.
Перечень лекарственных препаратов, способных вызывать диарею

5.1.2.3. При сборе анамнеза клиницисты должны оценить возраст пациента на момент начала хронической диареи; семейный анамнез таких заболеваний, которые имеют наследственную и аутоиммунную составляющую (например, целиакия или воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), аутоиммунный тиреоидит и пр.); хронические заболевания в прошлом и настоящем (например, сахарный диабет, системные или неврологические заболевания, заболевания щитовидной железы, амилоидоз и т.д.); преждевременное метаболическое заболевание костей; анемию; операции на пищеварительном тракте (например, холецистэктомия, панкреатобилиарные операции, операции на кишечнике, включая удаление сегмента и длины кишечника, операции с созданием слепых петель кишечника как факторы риска СИБР (избыточный бактериальный рост в тонкой кишке); аллергические реакции; иммунодепрессия (например, оценить риск инфицирования вирусом иммунодефицита человека, химиотерапия); возможную лучевую нагрузку (как вследствие профессии, так и вследствие таких заболеваний как рак шейки матки или простаты, колоректальный рак); психиатрические состояния и заболевания; гинекологические заболевания (поликистоз яичников, бесплодие и пр.). Социальный анамнез должен быть сосредоточен на образе жизни пациента, чрезмерном употреблении алкоголя как фактора риска гепатобилиарной патологии. Должна быть учтена история поездок пациента в регионы, где диарея является эндемической, оценены возможные ин-

фекционные контакты (например, в детских садах, с животными, источники воды), сексуальные предпочтения и участие в рискованных половых актах [13–17].

5.1.2.4. Рекомендовано включать в обследование органов и систем пациента с диареей вопросы о лихорадке, которая может указывать на воспалительное или инфекционное состояние; оценку динамики веса, особенно его снижения и потери.

5.1.2.5. При физикальном обследовании пациента с хронической диареей рекомендована оценка состояния питания пациента (мышечное истощение, низкий индекс массы тела) и оценка признаков обезвоживания (например, бледности и сухости слизистых оболочек, снижения кожного тургора). Должны оцениваться внекишечные проявления, сопутствующие синдрому хронической диареи (например, гангренозная пиодермия, узловатая эритема, анкилозирующий спондилит, сакроилеит, увеит или эписклерит; герпетиформный дерматит). При обследовании брюшной полости следует обращать внимание на пальпируемые участки болезненности, увеличение размеров органов (гепато-, спленомагелия), пальпируемые инфильтраты, поскольку это могут быть признаки неоплазии, лимфомы, болезни Крона, нейроэндокринной опухоли, амилоида или других инфильтративных заболеваний. Периаанальное и пальцевое ректальное обследование важно для оценки болезненности и тонуса наружного сфинктера, наличия трещин или свищей, выявления новообразований дистального отдела прямой кишки.

- 5.1.3. Проведение лабораторных исследований необходимо для выявления возможных причин хронической диареи. Лабораторные исследования пациентов с хронической диареей должны быть логичными и индивидуально адаптированными (УУР -А, УДД – 2).

Комментарии:

Список возможных причин хронической диареи велик (Таблица 1). Для постановки окончательного диагноза обычно необходимы различные диагностические тесты. Клиницисты часто сталкиваются с проблемой выбора наилучшего диагностического подхода к пациентам с хронической диареей и должны выбирать между широким спектром лабораторных исследований и тестов, доступных врачу в момент обследования пациента.

Диагностический минимум при проведении первичного лабораторного тестирования пациента с хронической диареей должен включать: исследование крови, в том числе клинический анализ крови, биохимический анализ крови, электролиты сыворотки (для оценки метаболического ацидоза, гипокалиемии, гипонатриемии), С-реактивный белок, эндокринные тесты (тиротропный гормон, глюкоза натощак, утренний кортизол), электрофорез сывороточного белка и, иногда, оценка некоторых витаминов микроэлементов (например, витамин B12, витамин D, железо, фолиевая кислота).

Во время обследования пациента с хронической диареей с целью дифференциальной диагностики требуется проведение ряда анализов кала пациента.

Проводится исследование копрограммы, включая исследование на наличие непереваренных остатков пищи, pH (например, pH стула <6 может указывать на мальабсорбцию углеводов), оценка фекальных лейкоцитов; посев кала, анализ кала на яйца глистов и простейшие; оценка кала на скрытую кровь, оценка уровня фекального кальпротектина или лактоферрина.

Посев кала обычно проводят для проверки на наличие общих кишечных патогенов; однако такие микроорганизмы, как *Yersinia*, представители *Aeromonas*, *Plesiomonas* и микобактерии, также должны рассматриваться в определенных клинических ситуациях. Для многих пациентов с хронической диареей целесообразным считается проведение тестирования на выявление *Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*), в идеале с помощью полимеразной цепной реакции.

Анализ кала на наличие паразитов, таких как, например, лямблии и аскариды, следует считать тестом первичной диагностики. У пациентов с подозрением на иммунодефицит или у пациентов с уже выявленным иммунодефицитом дополнительные исследования кала должны быть проведены для определения представителей *Cryptosporidium*,

Cyclospora, Microsporidia и Cystoisospora. Следует отметить, что клиническая картина данных паразитарных инфекций варьируется и кроме диареи может включать и другие разнообразные признаки.

Исследование кала на скрытую кровь (гемокультный тест) позволяет обнаруживать в кале кровь, которая не определяется визуально и не изменяет цвет кала, т.е. при содержании в нем гемоглобина менее 50 мг на 1 г. В норме с калом ежедневно выделяется менее 2 мл крови, что эквивалентно 2 мг гемоглобина на 1 г кала [185].

Гваяковый тест (gFOBT). Первоначально gFOBT применялся для диагностики кровотечений из верхних отделов ЖКТ, но в 1970х гг. его начали широко использовать для популяционного скрининга колоректального рака (КРР). Он основан на выявлении в кале гема по его пероксидазной активности. Главный недостаток метода заключается в том, что он не является специфичным, т.е. дает одну и ту же реакцию с гемоглобином и человека, и животных. В связи с этим при подготовке к исследованию требуется в течение нескольких дней соблюдать диету, исключающую продукты, которые могут содержать кровь (мясо, рыбу, птицу). В этот период приходится прекращать и употребление сырых овощей, так как содержащаяся в них пероксидаза также дает ложноположительный результат. Витамин С, напротив, блокирует реакцию с пероксидазой, приводя к ложноотрицательным результатам [186]. По причине диетических ограничений и необходимости взятия трех разных образцов стула в течение трех дней подряд приверженность к скринингу на основе gFOBT, как правило, низкая [185]. Объединенная рабочая группа США по КРР исключила gFOBT из перечня рекомендуемых методов скрининга [187].

Фекальные иммунохимические тесты основаны на выявлении человеческого гемоглобина в кале посредством взаимодействия глобина, входящего в состав гемоглобина, и специфических моноклональных антител. FIT выявляет, в отличие от gFOBT, только гемоглобин человека, поэтому не требует диетических ограничений при подготовке к анализу и не дает ложноотрицательных результатов при употреблении витамина С. FIT более специфичен в диагностике кровотечений из дистальных отделов ЖКТ, в частности колоректальных аденом и КРР. Это объясняется тем, что при кровотечениях из проксимальных отделов ЖКТ глобин расщепляется пищеварительными ферментами. Взятие образцов кала для FIT менее обременительно, чем для gFOBT, что делает его более удобным для пациента [185].

В настоящее время отсутствуют данные о крупных проспективных РКИ по оценке влияния скрининга с применением FIT на заболеваемость КРР и смертность от него. Несмотря на это, как европейские, так и некоторые североамериканские клинические рекомендации по скринингу КРР относят FIT к предпочтительным методам скрининга. При тяжелой кишечной неоплазии FIT оказался в 2–3 раза более чувствителен к фекальному гемоглобину, чем gFOBT [188]. На эффективность FIT влияет локализация неопластических образований в толстой кишке.

Кроме FIT для выявления фекального гемоглобина, был разработан FIT для обнаружения в кале комплекса человеческого гемоглобина с гаптоглобином (hHb/Hp). Этот комплекс не расщепляется под действием пищеварительных ферментов ЖКТ, в связи с чем, по мнению разработчиков теста на hHb/Hp, его использование могло бы обнаруживать гемоглобин в кале при кровотечениях не только из нижних, но и из верхних отделов ЖКТ [185].

- Тест на фекальный кальпротектин должен быть проведен для исключения воспаления толстой кишки у лиц с абдоминальным болевым синдромом и хронической диареей для дифференциальной диагностики между СРК и ВЗК и у всех лиц в возрасте до 40 лет (УУР -А, УДД – 2).

Было показано, что такой маркер как фекальный кальпротектин имеет значение при дифференциальной диагностике СРК и ВЗК у взрослых с недавно появившимися симптомами поражения нижних отделов ЖКТ при которых неопластический процесс пищеварительного тракта не подозревается [28]. Кальпротектин выделяется в кишечной стенке при воспалительных процессах, вызванных дегрануляцией нейтрофильных гранулоцитов. При воспале-

нии кишечной стенки кальпротектин высвобождается в просвет кишечника и является достаточно стабильным для измерения в фекалиях. В качестве «уровня принятия решения» рекомендуется значение 50 мкг/г; уровень фекального кальпротектина выше данного значения более вероятен для органических (воспалительных, неопластических, дистрофических) изменений кишечника (ВЗК, КРР, инфекционный гастроэнтерит, воздействие НПВП [29]).

5.1.4 Инструментальные исследования.

- 5.1.4.1. Видеогастродуоденоскопию (ВГДС) биопсией тонкой кишки следует выполнить у любого пациента с хронической диареей и клиническими или лабораторными признаками мальабсорбции (УУР – А, УДД – 2).

Комментарии:

ВГДС с биопсией тонкой кишки должна рассматриваться как основная диагностическая процедура у всех пациентов с положительными серологическими исследованиями на целиакию. Биопсия

тонкой кишки важна также для диагностики болезни Уиппла, амилоидоза, аутоиммунной энтеропатии, инфекционных состояний и других инфильтративных процессов.

- 5.1.4.2. Тотальная колоноскопия проводится всем пациентам с хронической диареей, особенно в случае диагностического поиска для исключения ВЗК (УУР -А, УДД – 2).

Процедура проводится для исключения рака кишечника, воспалительных эрозивных и язвенных изменений кишечника при диарее и ректальном кровотечении.

Комментарии:

Колоноскопия позволяет исключить не только органическую патологию (илеит, опухолевое поражение, воспалительные заболевания и пр.). С помощью эндоскопического исследования можно диагностировать меланоз толстой кишки, являющийся результатом длительного применения слабительных препаратов антрахинонового ряда.

- При выявлении симптомов «тревоги» (гематокезия, железодефицитная анемия неясной этиологии, мелена) при отсутствии патологии при эндоскопическом исследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта пациенту должно быть проведено эндоскопическое исследование вне зависимости от его возраста (УУР -А, УДД – 2).

Залогом хорошей диагностики патологии толстой кишки и дальнейшего успешного лечения является строгое следование правилам подготовки пациента к исследованиям.

Поэтапный план обследования пациента с хронической диареей представлен в таблице 4.

Таблица 4.

Поэтапный план обследования пациента с хронической диареей

Метод исследования	Оцениваемый показатель	Этап оценки
		1 – первичная 2 – повторная
История болезни	Начало (острое, постепенное), продолжительности (дни, месяцы, годы)	1
	Характеристика стула (БШ, патологические примеси, «жирный» стул, остатки непереваренной пищи, цвет и пр.)	1
	Абдоминальные боли	1
	Изменение симптомов за непродолжительное время до визита к врачу	1
	Потеря веса	1
	Факторы влияния (лекарства, алкоголь, стресс, диета, путешествия, химио/лучевая терапия и пр.)	1
	Сопутствующие заболевания и оперативные вмешательства в (операции пищеварительной системы (резекции желудка, кишки и пр.)) в анамнезе	1
Физикальное обследование	Состояние, сознание	1
Общий осмотр	Питание (нутриционный статус, водный баланс), отеки	1
	Кожные покровы (цвет кожи, сухость, трещины, наличие сыпи (аллергическая, угреватая) герпетический дерматит, эритема в виде «бабочки», гангренозная пиодермия, герпетические высыпания и пр., следы расчесов)	1
	Состояние волос (изменение типа оволосения (отсутствие волос на теле, гирсутизм), алопеция), ногтей (ломкие края, койлоники), зубов (пародонтоз, кариес, брекет-системы)	1
	Лимфаденопатия	1
	Увеличение щитовидной железы, неоднородность щитовидной железы	1
	Сердечно-сосудистая система	1
	Пищеварительная система	1
	Живот (рубцы и высыпания, болезненность, объемные образования, признаки асцита и пр.)	1
Ректальное исследование	Снижение тонуса сфинктера, перианальные изменения (мацерация, свищи), пальпируемые образования, гнойные/кровянистые выделения	1
Лабораторные данные		
Анализ крови	Клинический анализ крови (лейкоцитоз/лейкопения, анемия, макроцитоз, тромбоцитопения/ тромбоцитоз, ускорение СОЭ)	1
	Маркеры воспаления (СРБ, фибриноген)	1
	Билирубин, печеночные показатели (АЛТ, АСТ, панкреатические ферменты)	1
	Таргетные исследования (антитела IgA к трансаминазам, ТТГ, ферритин, кортизол, паратгормон, антинуклеарный фактор)	2
	Нутриционный статус (общий белок, альбумины, липиды, глюкоза, витамины и минералы)	1

таблица 4
(продолжение)

Метод исследования	Оцениваемый показатель	Этап оценки 1 – первичная 2 – повторная
Анализ крови	Элетролитный баланс	1
	Квантифероновый тест, ИФА с туберкулезным антигеном	2
	Другие специальные тесты для уточнения этиологии (н антипаразитарные антитела, антивирусные антитела, РНГА с бактериальными антигенами, тест на форму 50 и пр.), триптаза в сыворотке крови (мастоцитоз), гастрин (гастринома), вазоактивный кишечный пептид (ВИПома), кальцитонин (медуллярная карцинома щитовидной железы), 5-гидроксипиридоксусная кислота в моче. (карциноид) и метанефрины плазмы и мочи (феохромоцитома).	2
Другие тесты	Специальные водородные дыхательные тесты (диагностика СИБР, фруктоза, лактоза, сахароза для оценки адсорбции углеводов)	2
Анализ кала	Копрограмма (рН, амилорея, креаторея, стеаторея, лейкоциты, эритроциты), анализ потери электролитов с калом	1
	Анализ на яйца глистов и простейшие	1
	Посев кала на исключение патогенной флоры (шигеллез, салмонеллез, иерсиниоз, псевдотуберкулез, клостридии и т.д)	1
	Анализ веса кала за 24–72ч для оценки жира в кале	2
	Фекальный кальпротектин	1
	Анализ на скрытую кровь	1
	Анализ на скрытую кровь	1
Инструментальные методы исследования		
	УЗИ органов брюшной полости	1
	Колоноскопия (терминальный илеит, ВЗК, новообразования и пр.) с биопсией	1
	Видеогастродуоденоскопия с биопсией (морфометрия при целесобразности)	1
	МРТ энтерография или КТ энтерография	2
	ЭндовидеоУЗИ	2
	Дополнительные методы для уточнения этиологии	2
	Дополнительные методы для уточнения этиологии	2

- 5.1.5. Сбор жалоб и анамнеза, проведение физикального обследования и обследования у пациента с хронической диареей должны быть направлены на выявление тревожных признаков и симптомов (УУР – А, УДД – 2)

Комментарии:

Присоединении пациента на анализ крови в кале, уже на этапе сбора жалоб и анамнеза можно заподозрить колоректальный рак, воспалительные заболевания кишечника, нейроэндокринную опухоль. Потеря веса более, чем 4,5 кг при отсутствии выявленных факторов риска органической диареи, возникновение хронической диареи в пожилом возрасте должно

насторожить врача в отношении дальнейшего скрининга новообразований пищеварительного тракта (поджелудочной железы, колоректального рака, щитовидной железы). Семейный анамнез рака толстой кишки, особенно в раннем возрасте, также может быть убедительным показанием для выполнения колоноскопии (таблица 5) [189].

Кровь в стуле
Лихорадка
Быстрая потеря веса (> 5кг) (особенно на фоне благополучия)
Недавнее появление симптомов или изменение характера предыдущих симптомов
Начало в пожилом возрасте (≥50 лет)
Семейный анамнез колоректального рака или толстокишечного полипоза
Эпизоды ночной диареи
Сохранение диареи после голодания
Полифекалия или стеаторея
Изменения при физикальном обследовании (бледность, изменения кожи, фибрилляция предсердий, гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, объемное образование в брюшной полости и т.д.)
Анемия, макроцитоз, гипопротромбинемия, гипоальбуминемия или другие лабораторные данные (например, повышение СОЭ или С-реактивного белка)
Положительный анализ на скрытую кровь в фекалиях, повышенный уровень кальпротектина в фекалиях

Таблица 5.
Хроническая диарея: признаки, симптомы и аналитические данные, указывающие на органическую причину.

5.2. Этап 2.

Второй этап диагностического поиска – повторная клиническая оценка.

- 5.2.1. Если симптомы диареи сохраняются, несмотря на первичное обследование и лечение, рекомендуется направление на дальнейшие исследования (УУР -А, УДД – 2).

Комментарии:

5.2.1.1 Специальные лабораторные методы:

- 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); потеря белка и жира с калом, позволяющая проводить мониторинг состояния слизистых оболочек кишечника при хронических воспалительных заболеваниях и оценивать эффективность терапии по интенсивности потери [3]; исключение специфической кишечной инфекции (особенно у иммунокомпрометированных или пожилых людей) (УУР -А, УДД – 2).

Сканирование конъюгированной селеном гомо-таурохолевой кислоты с таурином (SeHCAT) является «золотым стандартом» для диагностики мальабсорбции желчных кислот с чувствительностью 100% и специфичностью 89% [190]. Тест SeHCAT обеспечивает количественную оценку степени тяжести мальабсорбции желчных кислот и возможного ответа на терапию секвестрантами желчных кислот. С помощью теста SeHCAT (таурин 75 Se-гомохолевая кислота) возможно оценить потерю желчных кислот надежным способом, а его использование позволило получить четкую оценку распространенности хологенной диареи. SeHCAT был впервые использован в 1981 году и может быть измерен в любом отделении ядерной медицины с помощью гамма-камеры [191]. SeHCAT подвергается той же энтерогепатической циркуляции, что и желчные кислоты, поэтому косвенно отслеживает их удержание и потерю. Капсула, содержащая SeHCAT с радиоактивной меткой, проглатывается, и через 1–3 часа и через 7 дней выполняется гамма-сканирование для измерения удержания SeHCAT в организме. Хотя потеря SeHCAT с фекалиями была измерена, и можно рассчитать период полураспада SeHCAT во всем теле [192]. Расчет проводится на основе значений, полученных вскоре после приема капсулы SeHCAT и повторного сканирования через 7 дней. Нормальное 7-дневное значение удержания SeHCAT выше 15%, удержание ниже 10% является умеренным, а <5% – тяжелой мальабсорбцией желчных кислот. Тест также является очень важным показателем при оценке успешности ответа на терапию и, поэтому, используется во многих центрах. Однако общего согласия относительно его порогового значения нет, и тест не является широко доступным [193].

В качестве альтернативного теста у лиц с функциональным расстройством кишечника или СРК-диареей для исключения или подтверждения хологенной диареи (потери желчных кислот с калом) предшественник желчной кислоты, 7α-ОН-4-холестен-3-он (C4), можно измерить в крови с помощью ВЭЖХ – масс-спектрометрии [35]. Для выполнения этого теста требуется стандартизованное тестирование (обычно оценка натощак утром), так как уровни C4 показывают суточные колебания. На уровень в крови C4 могут влиять употребление этанола и гипертриглицеридемия, также

была предложена поправка на уровень холестерина [194]. Доступность тестов C4 остается ограниченной из-за необходимости в специализированном лабораторном оборудовании, а тестирование осложняется нестабильной природой субстрата, но, вероятно, в ближайшем будущем тест станет более распространенным [195]. Для подтверждения хологенной диареи «золотым стандартом» остается количественное определение потери желчных кислот с калом. Для измерения желчных кислот фекалии, собранные за 48–72 часа, гомогенизируют с водой, деконъюгируют и отделяют от молекул, которые могут влиять на количественное определение желчных кислот, затем проводят любой из трех хроматографических анализов: газовую хроматографию – масс-спектрометрию, жидкостную хроматографию – тандемную масс-спектрометрию и ВЭЖХ – масс-спектрометрию. Метод непрактичный, технически сложный, и, кроме того, на результаты теста могут повлиять суточные колебания секреции желчных кислот [196]. Диагностика СИБР может быть проведена прямым методом оценки бактериальной популяции при выполнении анаэробного и аэробного подсчета колоний в содержимом просвета тонкой кишки. Избыточный бактериальный рост тонкой кишки может быть диагностирован путем количественного посева аспиратов тонкой кишки, полученных во время ВГДС (> 10⁵ колониеобразующих единиц / мл). Сегодня немногие диагностические центры используют этот громоздкий и трудоемкий метод, и вместо этого катетер вводят в дистальный отдел двенадцатиперстной кишки через эндоскоп и отсасывают жидкость для посева. Стоимость эндоскопии, а также ее низкий, но измеримый риск делают этот подход далеко не идеальным. Дыхательная проба в настоящее время является преобладающим методом оценки пациентов на предмет возможного избыточного роста из-за ее простоты, безопасности и отсутствия инвазивности. Тестирование дыхания основано на том принципе, что ферментация углеводного субстрата просветными бактериями приводит к образованию газа (водорода или метана), который абсорбируется и в конечном итоге выводится с дыханием. Дыхательные тесты безопасны, неинвазивны и просты в выполнении. Среди них широко применяется водородный дыхательный тест после приема глюкозы или лактулозы. Другие

дыхательные тесты SIBO, такие как дыхательный тест с желчной кислотой и дыхательный тест с 14 C-ксилозой, не являются широко доступными и не имеют установленного места в диагностике СИБР. У данного теста есть несколько ограничений. Чтобы обеспечить точность водородного дыхательного теста, следует избегать пищи, содержащей углеводы, за 12 часов до теста. Следует также избегать курения сигарет и интенсивных физических упражнений за 2 часа до и во время тестирования [197]. Специальные водородные дыхательные тесты (лактоза, фруктоза, сахароза) могут быть выполнены для оценки специфической мальабсорбции углеводов; положительный результат теста предполагает повышение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе более чем на 10–20 частей на миллион из-за бактериальной ферментации мальабсорбированного вещества в толстой кишке. Однако многие факторы могут вызывать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты дыхательного теста [198].

В современных лабораториях используются также тест определения содержания жира в кале методом кислотного стеатокрита (тест стеатокрит; FecalFat; AcidSteatocrit). Определение кислотного стеатокрита в стуле представляет собой

полуколичественный метод оценки содержания жира в образце кала. В ходе исследования гомогенизированный кал после подкисления центрифугируют для разделения жировой и водной фаз и отделения их от общего осадка для определения процентного содержания жира. В норме это значение не должно превышать 10%. Определение кислотного стеатокрита является более чувствительным и специфичным скрининговым тестом на стеаторею по сравнению с традиционным микроскопическим исследованием стула (копрограммой), получаемые результаты сопоставимы с оценкой содержания жира в трехдневном стуле. Повышение уровня стеатокрита свидетельствует о стеаторее (избыточная потеря жиров с калом) и наблюдается при различных патологических состояниях, сопровождающихся синдромом хронической диареи.

«Золотым стандартом» для определения мальабсорбции жира является количественный анализ фекального жира, который собирается в течение 48–72 часов при соблюдении стандартизированной диеты с высоким содержанием жиров (например, 100 г в день) как до, так и во время сбора. Фекальный жир считается нормальным, если <7 г / день, неопределенным, если 7–14 г / день, и ненормальным, если > 14 г / день.

- 5.2.1.2. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография брюшной полости для диагностики хронической диареи используется при подозрении на формирование процесса в тонкой кишке, поджелудочной железе или при подозрении на осложненное течение хронической диареи (свищи) (УУР -А, УДД – 2).

Комментарии:

Рентгенография тонкой кишки с барием в значительной степени была заменена энтерографической визуализацией с использованием компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Визуализация органов брюшной полости посредством КТ и МРТ обычно предназначена для пациентов, у которых есть серьезные опасения по поводу процесса в тонкой кишке (например, болезнь Крона, лучевой энтерит) или при подозрении на осложнение заболевания, способствующего возникновению хронической диареи, например, наличия свищей.

Метод МРТ-энтерографии с двойным контрастированием позволяет оценить измененную структуру тонкой кишки (например, наблюдаемую при целиакии) и другие анатомические аномалии (например, дивертикул тонкой кишки, являющийся фактором риска СИБР). КТ и МРТ также позволяют осмотреть поджелудочную железу и оценить ее на предмет атрофии или кальцификации поджелудочной железы (хронический панкреатит), наличия кист и опухолей (в т.ч. нейроэндокринных опухолей).

- 5.2.1.3. Аноректальную манометрию и эндоанальное УЗИ пациентам с хронической диареей целесообразно выполнять в ситуации, когда исчерпаны ресурсы обследования консервативных методик и при условии исключения другой локальной патологии (УУР -В, УДД – 4).

5.3. Этап 3.

Третий этап в диагностике – установление редких причин хронической диареи.

- 5.3.1. Поиск гормонально активных опухолей (НЭО) показан только тогда, когда исключены другие причины диареи (в силу редкости патологии) (УУР -Д, УДД – 4).

Комментарии:

Диарея является рецидивирующим симптомом у пациентов с НЭО и может иметь различную этиологию, в т.ч. быть связанной с другой патологией, поэтому дифференциальная диагностика часто является сложной задачей. Диагноз НЭО всегда

должен зависеть не только от наличия симптомов, но и от оценки конкретных биохимических маркеров, иногда – их комбинации. Методы визуализации включают эндоскопическое ультразвуковое исследование, компьютерную томографию

и магнитно-резонансную томографию и, в частности, сцинтиграфию с аналогами соматостатина и ^{123}I метайодбензилгуанидином.

Секретирующая вазоинтестинальный пептид (ВИП) НЭО (Випома, синдром Вернера-Моррисона) может рассматриваться в контексте больших объемов секреторной диареи (обычно > 2 л/день), дегидратации и гипокалиемии. Референсные значения для циркулирующего ВИП составляют менее 170 пг/мл, в то время как средние концентрации ВИП в сыворотке у пациентов с функционирующими опухолями находятся в диапазоне от 675 до 965 пг/мл [51]. Поскольку уровни гормонов в сыворотке крови переменчивы, анализ должен быть выполнен во время эпизода диареи.

Диарея при гастриномах является секреторной с частотой ежедневных дефекаций от 2 до 10 в день, ассоциирована со стеатореей и всегда связана с гипергастринемией и гиперсекрецией кислоты. Уровни гастрина в сыворотке у пациентов с гастриномами значительно выше нормальных значений (150 пг/мл) и 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 гастрина, хотя и не в той же степени, также встречаются при других состояниях, таких как сахарный диабет, почечная недостаточность и ревматоидный артрит.

Метод оценки суточной продукции мочевой 5-гидроксииндолуксусной кислоты (выше контрольных значений) обладает высокой чувствительностью и специфичностью (88%) [64] для диагностики любых НЭО и коррелирует с объемом опухоли, секрецией биологически активного продукта и, часто, с выраженностью симптомов [51].

Тем не менее, следует отметить, что результаты анализов интерпретируются только при выполнении исследования после соблюдения пациентом диетических ограничений, а забор мочи для анализа должен сопровождаться 3-дневным соблюдением диеты с ограничением пищи, богатой серотонином (такой, к примеру, как бананы) [50].

Повышенные концентрации хромогранина А могут обнаруживаться при гастроэнтеропанкреатических НЭО, опухолях хромоаффинной ткани (феохромоцитомы, нейробластомы), паратиреомах, бронхопульмональных НЭО, включая мелкоклеточный рак легких, медуллярном раке щитовидной железы, аденомах гипофиза, а также раке кожи из клеток Меркеля [199]. Хромогранин А был первым идентифицированным представителем гванинов. Он кодируется геном CHGA, расположенным на хромосоме 14 в локусе 14q32.12. Хромогранин А – это кислый мономерный протеин, который присутствует в секреторных гранулах большинства эндокринных и нейроэндокринных клеток, его экспрессия коррелирует с количеством секреторных везикул в нейроэндокринных клетках [200]. В клинической практике самыми частыми причинами повышения хромогранина А помимо НЭО являются: применение ингибиторов протонной помпы, блокаторов H2-гистаминовых рецепторов, наличие у пациента атрофического гастрита (дефицит пепсина приводит к гипергастринемии, что в свою очередь стимулирует секрецию хромогранина А энтерохромоаффинными клетками), нарушение почечной функции [201]. Чем выше степень почечной недостаточности, тем выше концентрация хромогранина. Оценка хромогранина А как маркера НЭО в случае терминальной стадии почечной недостаточности невозможна [202].

Алгоритм маршрутизации пациента с хронической диареей представлен в приложении В2.

6. Диагностика и дифференциальный диагноз при хронической диарее у взрослых

6.1. Дифференциально-диагностические признаки нарушений уровня ассимиляции пищевых веществ представлены в таблице 6.

Несмотря на сходство клинических симптомов мальдигестии 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

6.2. Необходимо использовать стандартизированные критерии для отличия органической диареи от функциональной.

Функциональная диарея (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК) являются наиболее частыми диагнозами, встречающимися у пациентов с хронической диареей. Римские критерии служат основой для диагностики СРК. Если эти критерии не определяются у данного конкретного пациента, то следует искать другую этиологию.

ФД – характеризуется персистированием жидкого (кашицеобразного) или водянистого стула (тип 6 или 7 по Бристольской шкале, возникающего по крайней мере не менее, чем в 25% случаев опорожнения кишечника. Эти признаки должны отмечаться у пациента последние 3 месяца при общей продолжительности не менее 6 месяцев. В между-

народной классификации болезней ФД выделена под отдельной рубрикой К 59.1 Функциональная диарея.

СРК – функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере 1 раз в неделю, которая характеризуется следующими признаками (двумя или более): связана с дефекацией, сочетается с изменением ее частоты и/или формы кала. Эти симптомы должны отмечаться у больного в последние 3 мес при общей продолжительности жалоб пациента не менее 6 мес [203, 204]. В международной классификации болезней СРК соответствует рубрика К.58.

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
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

Таблица 6.
Дифференциально-
диагностические признаки
нарушений уровня ассими-
ляции пищевых веществ

Наличие яркой клинической картины резко ухудшает качество жизни пациентов, которое сопоставимо с качеством жизни при тяжелой органической патологии. При этом стоит отметить, что наибольшая заболеваемость встречается у лиц трудоспособного возраста [205]. Отсутствие эффективной терапии СРК усугубляет ситуацию [206].

Традиционно СРК относится к функциональным заболеваниям ввиду отсутствия идентифицирующего биохимического маркера или морфологического субстрата заболевания.

Допускается, что у больного с СРК могут быть и другие, внекишечные, симптомы: тошнота, чувство переполнения в подложечной области после приема небольшого количества пищи, дисурические явления, слабость и др.

Синдром чаще развивается у больных относительно молодого возраста и имеет периодическое, рецидивирующее, но не прогрессирующее течение. Течение синдрома периодическое, повторяющиеся эпизоды обострения стереотипны. Синдром продолжается многие годы, но клиническая картина болезни практически не меняется. 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. Внезапное появление новых симптомов, особенно в пожилом возрасте, делает диагноз СРК менее вероятным и должно служить основанием для проведения контрольных исследований.

► **6.3. Поскольку хронические функциональные диарейные проблемы широко распространены, а предварительная вероятность органического заболевания мала, предполагается, что обширная диагностическая оценка не требуется для большинства пациентов диареей и подозрением на функциональную патологию.**

Все пациенты с подозрением на функциональную причину хронической диареи должны пройти базовые исследования, оцениваемые показатели в которых должны быть не изменены [208] включая:

- **Анализ крови:**
 - ▷ клинический анализ крови для поиска анемии, скорость оседания эритроцитов для выявления признаков воспаления;
 - ▷ анализ крови на мочевины и электролиты, чтобы исключить обезвоживание и доказательства связи электролитных нарушений с диареей;
 - ▷ анализ крови на С-реактивный белок для исключения признаков воспаления;
 - ▷ анализ крови на JgATTG;
 - ▷ тесты для оценки функции щитовидной железы.

- **Анализ кала:**
 - ▷ анализ кала на копрограмму (оценить pH, исключить амилорею, креаторею, стеаторею, воспаление);
 - ▷ анализ кала на яйца глистов и простейшие (часто отрицательный);
 - ▷ анализ кала на фекальный кальпротектин, чтобы исключить воспалительные причины диареи.
- **Тест на *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)** – тест на антиген *H. pylori* в стуле или дыхательный тест на мочевины для пациентов с сопутствующими диспептическими симптомами.
Эндоскопические исследования: при отсутствии тревожных симптомов, таких как постоянная боль, рвота, анемия и потеря веса у пациентов в возрасте до 60 лет, проведение видеогастроскопии

при *H. pylori*- положительной диспепсии/отрицательной диспепсии следует выполнить в плановом порядке. Если у пациента наблюдаются типичные симптомы СРК с нормальным уровнем кальпротектина в фекалиях, и нет тревожных сигналов (таблица 4), то эндоскопия нижних отделов ЖКТ не требуется [209].

УЗИ брюшной полости: УЗИ брюшной полости может быть полезно при СРК для выявления причин боли в животе и, в частности, исключения рака яичников у женщин, который может вызывать абдоминальную боль и вздутие живота. При имеющихся сопутствующих симптомах следует исключить желчнокаменную болезнь, особенно если есть указание на данную патологию в анамнезе

(например, усиление абдоминальных болей при употреблении жирной пищи).

Тест на SeHCAT /C 4. Если возможно тест C4 следует использовать для оценки выраженности мальабсорбции желчных кислот, которая присутствует примерно у трети пациентов с СРК-Д. Типичные симптомы включают водянистую диарею, часто желтого цвета, с ночными симптомами или без них и недержание кала. Поэтому у таких пациентов целесообразно выполнение данных тестов [210].

У небольшой части пациентов с СРК с преобладанием диареи может быть глютенная болезнь или признаки СИБР в тонкой кишке. При наличии конкретной ситуации следует провести исследования для оценки данных состояний.

► **6.4. При первичном обследовании пациентов с хронической диареей следует попытаться определить, является ли диарея воспалительной или невоспалительной диареей. Обычно это можно сделать на основе анамнеза заболевания и наличия сопутствующих симптомов.** Таблица 7 (адаптировано по Sands BE., 2004) [211].

Таблица 7.
Признаки воспалительной и невоспалительной диареи

Характерная черта	Хроническая воспалительная диарея	Хроническая невоспалительная диарея
Клиническая картина	Кровянистая слизистая диарея небольшого объема, тенезмы, спазмы и боли в нижних отделах живота, по ходу кишечника.	Водянистая диарея, часто большого объема; нет крови, гноя или тенезмов. Может быть тошнота, рвота, судороги.
Лихорадка	Может присутствовать	Крайне редко
Наиболее вероятная область вовлечения	Толстая кишка	Тонкая кишка
Лейкоциты в копрограмме	+++	Нет
Этиология	Некоторые варианты инфекционной диареи (виды <i>Shigella spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Campylobacter spp.</i> , <i>Yersinia spp.</i> , <i>C. difficile</i>), воспалительные заболевания кишечника, лучевой колит	Некоторые инфекционные диареи (но-ровирус, ротавирус, <i>V. cholerae</i> , <i>G. lamblia</i> , энтеротоксин-продуцирующие бактерии, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i> , <i>Clostridium perfringens</i>), причины секреторной диареи, осмотической диареи

7. Краткая клиническая характеристика некоторых заболеваний, протекающих с синдромом хронической диареи

К основным категориям, которые следует учитывать при дифференциальной диагностике хронической диареи, являются энтеропатии (гипогалактазия, целиакия и др.), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), инфекции, вызванные

протозойными и паразитарными инфекциями и неинфекционные расстройства, охватывающие широкий спектр этиологий, например, лучевой колит, сосудистые расстройства, включая ишемию кишечника, эндокринопатии и пр.

7.1. Энтеропатии

Недостаточность мембранных ферментов может быть врожденной (наследственной), то есть первичной, и приобретенной или вторичной. ЭП в большинстве случаев удается связать с факторами, повреждающими тонкую кишку [212]. К ним относятся острые кишечные инфекции (ОКИ), целиакия и другие болезни тонкой кишки, медикаментозные препараты (см. таблицу 8).

Клиническая картина энтеропатий (ЭП) характеризуется хронической диареей, симптомами мальабсорбции и аутоиммунными нарушениями. Болевой синдром отсутствует или незначителен, но при нарушении проходимости тонкой кишки может стать ведущим в клинической картине [1].

При инфекционной ЭП диарея водянистая, является следствием избыточной секреции воды и электролитов в просвет кишки. Основные активаторы секреции – бактериальные токсины, вирусы, лекарства и биологически активные вещества.

В механизме диареи при мальабсорбции ведущую роль играет повышение осмотического давления неабсорбированного химуса, вызывающего задержку воды в просвете кишки. Стул становится обильным с большим количеством продуктов гидролитического расщепления нутриентов. При исследовании крови часто выявляется микроцитарная, или В12-дефицитная, анемия, вызванная снижением всасывания железа, витамина В12 и фолиевой кислоты. Уменьшение в сыворотке

крови ионов калия, кальция, магния и хлора, белка и холестерина указывает на их плохое всасывание в тонкой кишке.

Длительное (годами) персистирование симптомов в виде неустойчивого преимущественно жидкого стула, метеоризма и дискомфорта в животе, существенное сужение пищевого рациона значительно ухудшает качество жизни пациентов.

Неудовлетворенность результатами лечения вынуждает их повторно обращаться за помощью в различные лечебные учреждения, выполнять большое количество лабораторных и инструментальных исследований. На этом фоне появляются вторичные психопатологические нарушения от астенических до более сложных невротоподобных состояний [212].

Нозологическая форма	Этиология
Глютенчувствительная целиакия (глютеновая ЭП)	Непереносимость глютена
Рефрактерная Спру (рефрактерная целиакия)	Неизвестна
Коллагеновая Спру	Неизвестна
Гипогаммаглобулинемическая Спру	Неизвестна
Тропическая Спру	Бактериальная инфекция
Аутоиммунная ЭП	Неизвестна
Инфекционные ЭП	Бактерии (в том числе микобактерии туберкулеза и псевдотуберкулеза, <i>Clostridioides difficile</i> , <i>Tropheryma whippelii</i>), вирусы, грибы, лямблии, амебы, кишечные паразиты
Гранулематозный илеит, еюнит (болезнь Крона)	Неизвестна
Эозинофильный гастроэнтерит	Неизвестна
Идиопатический негранулематозный еюноилеит	Неизвестна
Аллергическая ЭП (пищевая аллергия)	Аллергены
ЭП, ассоциированная с дисахаридазной недостаточностью	Дефицит лактазы и других ферментов тонкой кишки
Токсическая ЭП	Алкоголь, тяжелые металлы и др.
Антибиотик-ассоциированная ЭП	Дисбиоз кишечника (синдром избыточного бактериального роста)
НПВП-ассоциированная ЭП	НПВП
Ишемическая ЭП (ишемический энтерит)	Артериальная и венозная ишемия тонкой кишки
Радиационная ЭП (радиационный энтерит)	Облучение органов брюшной полости
ЭП при геморрагическом васкулите	Болезнь Шенлейна – Геноха Криоглобулинемия, ассоциированная с вирусом гепатита С
ЭП при васкулите Бехчета	Болезнь Бехчета
ЭП при портальной гипертензии	Цирроз печени
Уремическая ЭП	Почечная недостаточность
ЭП при реакции «трансплантат против хозяина»	Иммунная
ЭП при заболеваниях крови	Многофакторная
Экссудативная ЭП (ЭП с потерей белка)	Синдром при патологии кишечника, печени, правожелудочковой недостаточности сердца и других внутренних органов
ЭП, ассоциированная с мальформациями кровеносных и лимфатических сосудов COTK	Врожденное и приобретенное нарушение артериовенозной и лимфатической проходимости сосудов тонкой кишки
ЭП, ассоциированная с гамартиями (синдром Пейтца – Егерса, синдром Кронкайта – Канада и др.)	Врожденная аномалия развития
ЭП, ассоциированная с первичным и вторичным иммунодефицитом	Врожденная или приобретенная иммунная недостаточность
ЭП, ассоциированная с НЭО	НЭО

Таблица 8.
Классификация энтеропатий
(Парфенов А. И., 2014) [213]

Основным проявлением ЭП, ассоциированной с артериовенозными мальформациями кровеносных и лимфатических сосудов, могут быть рецидивирующие кровотечения, источником

которых служат повреждения (изъязвления) артериовенозных ангиэктазий. При лимфангиэктазиях возникает избыточная потеря белка в просвет кишки [1].

7.1.1. Гиполактазия (непереносимость лактозы, лактазная недостаточность)

Энтеропатия, ассоциированная с нарушением мембранного пищеварения может быть врожденной, но чаще – приобретенной. Особенно часто встречается гиполактазия. У взрослых здоровых людей частота гиполактазии достигает 15,3%, а при гастроэнтерологических заболеваниях – 20,4%. [212]. Причиной служит адаптационная энзимопатия, связанная с ограничением молока в рационе.

Мальабсорбция лактозы или гиполактазия – распространенное состояние, вызванное низкой активностью лактазы с последующим снижением всасывания лактозы. Непереносимость лактозы возникает, когда нарушение всасывания вызывает симптомы [214].

Выраженность симптомов субъективна и зависит от количества потребленной лактозы, от концентрации лактазы, присутствующей в слизистой оболочке кишечника, от кишечной флоры, от моторики желудочно-кишечного тракта и от индивидуальной чувствительности восприятия симптомов [215]. Дефицит лактазы приводит к снижению всасывания лактозы, присутствующей в кишечном тракте, и это может вызвать появление симптомов. Чрезмерная осмотическая нагрузка увеличивает содержание воды в кишечнике и к тому же лактоза легко ферментируется микробиомом толстой кишки, что приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот и газа (в основном водорода – H_2 -, диоксида углерода – CO_2 – и метана – CH_4 -) [216].

Лактаза кодируется геном LCT размером около 50 т.п.н. и локализована на хромосоме 2 (локус 2q21). Экспрессия лактазы ограничена энтероцитами тонкого кишечника. В частности, он выражен на самых высоких уровнях в средней части тощей кишки. Были секвенированы два возможных полиморфизма этого гена. Однако в других странах мира обнаружено больше полиморфизмов, например, в Африке и на Ближнем Востоке: C/G-13915, G/C-14010 и T/G-14009 [217]. Помимо генных мутаций, за непереносимость лактозы могут быть ответственны и другие механизмы. Фактически, эпигенетические модификации в ДНК и гистоновых белках могут вносить вклад в отсутствие персистенции лактазы [218]. Типичными симптомами непереносимости лактозы являются боль в животе, вздутие живота, метеоризм, диарея, урчание в животе и, в некоторых случаях, запор, тошнота и рвота. Обычно они начинаются примерно через 1 час после приема лактозы, но могут появиться раньше или позже.

Существуют различные варианты диагностики непереносимости лактозы. Формальный тест, который обычно используется у пациентов с подозрением на непереносимость лактозы, – это дыхательный тест H_2 (ВДТ). Недостатком теста является его большая продолжительность (от 3 до 6 часов) и большое количество измерений, которые необходимо выполнить за это время (каждые 15 минут, всего 12–24 измерения).

Метод, который можно использовать для диагностики непереносимости лактозы – это генетический тест, который заключается в выделении ДНК из образца крови и последующем анализе полиморфизмов LCT-13910C>T и LCT-22018G>A. Однако у этого теста есть некоторые ограничения. Фактически, наличие предрасполагающего полиморфизма (C/C или G/G) не позволяет нам предсказать, разовьется ли и когда непереносимость. Более того, при наличии симптоматики, указывающей на непереносимость лактозы, отрицательный результат генетического теста не позволяет выявить возможную вторичную непереносимость, в то время как важно отличить первичную гиполактазию от вторичной [219]. Быстрый тест на непереносимость лактозы заключается в выполнении биопсии слизистой оболочки на постбульбарном уровне двенадцатиперстной кишки и их последующей инкубации с лактозой на тестовой пластине. Эта инкубация направлена на проверку наличия или отсутствия активности лактазы. Если активность лактазы присутствует, происходит реакция темно-синего цвета; если есть небольшая гиполактазия, будет светло-голубой; если окрашивание не развивается, этот результат свидетельствует о тяжелой гиполактазии [220].

Людей с непереносимостью лактозы следует рекомендовать ограничивать, а не избегать употребления лактозы. Таким образом, они могут сохранить в своем рационе молочные продукты, не теряя при этом преимуществ, связанных с этими продуктами. Доступная стратегия ведения пациента с этой непереносимостью предполагает [221]:

1-Временная безлактозная диета для ремиссии симптомов.

2-Постепенное введение коровьего молока (от 30 до 250 мл / день), которое следует употреблять вместе с другими продуктами, чтобы замедлить высвобождение лактозы в тонком кишечнике.

3-Потребление выдержанного сыра с низкой долей лактозы.

4-Потребление молочных продуктов с пониженным содержанием лактозы, которые по питательной ценности идентичны молочным продуктам.

5-Потребление ферментированных продуктов, таких как йогурт, которые также являются источником пробиотиков и пребиотиков, и оба оказывают благотворное влияние на микрофлору желудочно-кишечного тракта.

Другой важный подход – терапия добавками ферментов с лактазой для гидролиза лактозы. При приеме пищи, содержащей лактозу, дополнительно принимают экзогенную добавку с лактазой. Это ферментное соединение получают из дрожжей (*Kluyveromyces lactis*) или грибов (*Aspergillus oryzae*, *Aspergillus niger*), и оно способно расщеплять лактозу на глюкозу и галактозу для лучшего усвоения.

7.1.2. Хроническая диарея, связанная с непереносимостью глютена

Заболевания, связанные с глютеном (глютен-ассоциированные заболевания, ГАЗ), включают группу состояний, вызванных употреблением в пищу белков, присутствующих в пшенице, ячмене и ржи (но не овсе).

Термин ГАЗ относится к спектру разнообразных клинических проявлений, вызванных приемом глютена у генетически предрасположенных лиц. ГАЗ неоднородны, что отражается в их аутоиммунной, аллергической и неаутоиммунно-аллергической этиологии, а концепция ГАЗ включает в себя множество патологических, иммунологических и клинических сценариев и, как кишечные, так и внекишечные проявления.

Глютеновая болезнь (целиакия) – одна из наиболее распространенных форм ГАЗ. Согласно классическому определению, целиакия – это хроническая иммуноопосредованная энтеропатия тонкой кишки, вызванная воздействием пищевого глютена на генетически предрасположенных людей [222]. Долгое время целиакия считалась педиатрическим заболеванием, но увеличение числа диагнозов среди взрослых пациентов на данный момент и результаты продолжительных проспективных исследований показывают, что толерантность к глютену может быть утрачена в любой момент жизни [223].

Патомеханизм целиакии достаточно сложен и включает в себя как адаптивный, так и врожденный иммунные ответы [224]. Заболевание возникает в результате иммуно-опосредованной реакции на глиадин, компонент глютена, у генетически предрасположенных людей. Практически все пациенты с этим заболеванием имеют HLA-типы DQ2 или DQ8, хотя конкордантность среди монозиготных близнецов составляет только 70%.

В настоящее время установлено, что целиакия это мультисистемное заболевание, и врачи всех специальностей должны знать о различных проявлениях целиакии и учитывать их в диагностическом алгоритме многих состояний [225]. Клиническая картина целиакии может сильно варьироваться от бессимптомной клинической картины до полноценных симптомов из-за ее мультисистемной природы [226].

Классическими желудочно-кишечными симптомами целиакии являются хроническая диарея, боль в животе, рвота и стеаторея. Внекишечные проявления включают синдром хронической усталости, нарушения сумеречного зрения, анемию, остеопороз, дисфункцию щитовидной железы и репродуктивные заболевания [227] и обычно вызваны общим нарушением всасывания основных питательных веществ, например, витаминов и минералов. Медленные темпы роста и задержка полового созревания – известные осложнения целиакии у детей и подростков. У 2–5% пациентов с глютеновой болезнью развивается рефрактерная

глютеновая болезнь, серьезное осложнение, связанное с 50% риском развития лимфомы с плохим прогнозом. [228]. Согласно последним рекомендациям, начинать диагностический процесс для целиакии следует:

- (1) у пациентов с симптомами, указывающими на непереносимость глютена,
- (2) у людей с лабораторными отклонениями, которые могут указывать на целиакию (например, изменениями в показателях крови у больных с синдромом мальабсорбции),
- (3) в других группах риска, например, у членов семей первой степени родства с пациентами с целиакией, у пациентов с сахарным диабетом I типа и у пациентов с синдромом Дауна.

Рекомендации по диагностике включают, кроме оценки клинической симптоматики, выполнение, если возможно, в качестве теста первой линии HLA-типирования (Американская коллегия гастроэнтерологов (ACG) рекомендует проводить тестирование HLA-DQ2 / DQ8 перед тем, как подвергать любого пациента формальной проверке глютена для возможного диагноза ЦД [270].; тестирование на антитела к тканевой трансглутаминазе (анти-TG2) и эндомицию (ЭМА), антитела к деаминированным пептидам глиадина и проведение гистопатологического исследования. Тесты на антитела не следует выполнять при отрицательном тесте на аллельные варианты HLA-DQ2/DQ8 [229]. Примерно у 10% пациентов с целиакией наблюдается дефицит IgA и отсутствуют антитела IgA к TTG; у этих пациентов следует проводить тестирование на сывороточные IgG-антитела к TTG или дезаминированным пептидам глиадина.

Патогистологическое исследование является важным диагностическим инструментом в подтверждении целиакии. Характерным патоморфологическим признаком целиакии является повреждение верхнего отдела тонкой кишки (луковицы двенадцатиперстной кишки, двенадцатиперстной кишки, проксимального отдела тощей кишки), характеризующееся повышенной инфильтрацией интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ), гиперплазией крипт и частичной или полной атрофией ворсинок. Степень повреждения слизистой оболочки классифицируется по Маршу-Оберхуберу (по типам 0, 1, 2, 3a – с и 4) или по Corazza (норма, A, B1 и B2) с учетом количества ИЭЛ на 100 энтероцитов, отношения высоты ворсинок к глубине крипт и степени атрофии ворсинок. Лечение целиакии на настоящий момент – только пожизненная безглютеновая диета (БГД) и симптоматическая терапия. Наиболее серьезные симптомы у пациентов с целиакией могут регрессировать в течение нескольких недель после начала БГД, восстановление слизистой оболочки достигается только примерно у 50% пациентов после одного БГД, даже при соблюдении строгой диеты [231].

7.1.3. Пищевая аллергия

Некоторые пищевые белки, получаемые как из жидкой, так и из твердой пищи, могут действовать как антигены у людей и вызывать иммунную реакцию. Термин «пищевая аллергия» используется для обозначения всех специфических реакций

на потребленные пищевые белки, которые имеют иммунологическую основу и могут быть IgE-зависимыми или IgE-независимыми. Пищевая аллергия вызвана аномальным иммунным ответом на проглоченные антигены. Она обычно

Таблица 9.
Пищевые белки, вызывающие пищевую аллергию

Еда	Специфический белок (если идентифицирован)
Коровье молоко	Казеины Сывороточные протеины β-лактоглобулин α-лактальбумин Бычий сывороточный альбумин
Яйцо	Овальбумин
Соя	2S-глобулин Ингибитор соевого трипсина Соевый лектин
Пшеница	Глютен Глютенин Глобулин Альбумин
Кукуруза	Гамма-зеин кукурузы 50 кДа
Рис	
Рыбы	
Моллюски	
Говядина	
Свинина	
Арахис, фасоль, горох	
Древесные орехи и семена, какао	

проявляется в виде крапивницы, тошноты, рвоты, боли в животе или анафилаксии, диареи и иногда запора в течение короткого периода времени после употребления соответствующей пищи. Частый, жидкий стул является одним из наиболее распространенных клинических симптомов пищевой аллергии как у взрослых, так и у детей.

Белки коровьего молока чаще всего считаются причиной пищевой непереносимости в младенчестве. Белки сои занимают второе место в качестве антигенов в первые месяцы жизни, особенно у младенцев с первичной непереносимостью коровьего молока, которые переводятся на соевые смеси. Начиная со школьного возраста, непереносимость яичного белка становится все более распространенной. Имеются данные о растущей распространенности аллергии на арахис в детстве [232]. В таблице 9 представлены белки, аллергия на которые может вызвать диарейный синдром.

Золотым стандартом для постановки диагноза пищевой аллергии является пероральная пищевая стимуляция, предпочтительно проводимая двойным слепым плацебо-контролируемым способом [233]. Однако из-за сложности выполне-

ния этой процедуры в повседневной клинической практике и из-за небольшого, но реального риска, который с ней связан, обычно используются другие подходы. При постановке диагноза очень помогает четкая история типичных симптомов после приема определенных продуктов. Это также может помочь в идентификации релевантного аллергена и может обеспечить основу для дальнейшего исследования. После того, как возникло клиническое подозрение на пищевую аллергию, делается кожная проба и анализ пищевых IgE в сыворотке. Волдыри и отеки определенного размера, развивающиеся в течение 15 минут после постановки кожной пробы, указывают на присутствие в коже тучных клеток со связанным IgE, специфичным для аллергена. Обнаружение реактивного IgE в сыворотке крови является чувствительным индикатором возможной пищевой аллергии, но имеет относительно низкую специфичность. Измерение циркулирующего IgE к определенным антигенам пищевого белка повышает прогностическую ценность анализа, и коммерческие тесты с использованием этого подхода теперь доступны для более чем 100 различных аллергенов [234].

7.2. Воспалительные заболевания кишечника

ВЗК являются важной причиной воспалительной диареи и составляют разнообразную группу идиопатических воспалительных процессов.

7.2.1. Язвенный колит

Основные клинические симптомы язвенного колита: диарея с примесью различного количества крови (более чем у 90% больных), тенезмы, императивные позывы на дефекацию, ночная дефекация, боли в животе. Клинические симптомы отражают тяжесть заболевания и могут различаться в зависимости от протяженности поражения толстой кишки. При тяжелой атаке ЯК возможно появление общих симптомов, таких как снижение массы тела, лихорадка, тошнота, потеря аппетита, общая сла-

бость. Для ЯК, в отличие от БК, боль в животе менее характерна, носит умеренный, чаще спастический характер, как правило, локализуется в левой подвздошной области, усиливается перед дефекацией и стихает после нее. При проктитах и проктосигмоидитах диарея обычно отсутствует, у пациентов могут отмечаться тенезмы, выделения крови в сочетании с запорами или оформленным стулом.

Клинические проявления язвенного колита представлены в таблице 10 [235].

7.2.2. Болезнь Крона

Основные клинические симптомы болезни Крона разнообразны. Клиническая картина на ранних

этапах развития заболевания может отсутствовать или быть незначительно выраженной, что

возможные симптомы болезни в анамнезе	типичные клинические симптомы	осложнения, требующие хирургического вмешательства
Эпизоды диареи Примесь крови в кале Тенезмы Внекишечные симптомы (поражение кожи, слизистых оболочек, суставов, глаз и др.)	Диарея Кровь в кале Ночная дефекация (чаще при выраженной активности процесса) Тенезмы (чаще при проктитах и сигмоидитах) Потеря массы тела Лихорадка Внекишечные симптомы	Кишечное кровотечение Токсический мегаколон Перфорация толстой кишки

Таблица 10.
Клинические проявления язвенного колита.

возможные симптомы болезни в анамнезе	типичные клинические симптомы	Осложнения
Эпизоды диареи Хроническая диарея (более 6 недель) Боли в животе Лихорадка неясного генеза Анемия неясного генеза Снижение массы тела (у 60% больных) Внекишечные симптомы (поражение кожи, слизистых оболочек, суставов, глаз и др.)	Боли в животе Диарея Примесь крови или слизи в стуле (около 50% больных) Анемия Снижение массы тела Перианальные симптомы (хронические анальные трещины, парапроктит, свищи прямой кишки). Частые внекишечные симптомы: гангренозная пиодермия, артропатии, оральные язвы, увеиты, эписклериты	Свищи (наружные свищи (кишечно-кожные), внутренние (межкишечные, кишечно – пузырьные, ректовагинальные) Инфильтрат брюшной полости Межкишечные/интра-абдоминальные абсцессы Стриктуры ЖКТ (с нарушением кишечной проходимости и без таковой) Анальные трещины Парапроктит (при анарктальном поражении) Кишечное кровотечение

Таблица 11.
Клинические проявления болезни Крона.

замедляет диагностику. В связи с этим у большей части больных при постановке диагноза уже обнаруживаются осложнения БК, которые зачастую определяют клиническую картину.

Клинические проявления болезни Крона представлены в таблице 11 [235].

7.2.3. План диагностики воспалительных заболеваний кишечника

План диагностики воспалительных заболеваний кишечника представлен в таблице 12 [235].

МЕТОД	«КРАСНЫЕ ФЛАГИ»
Опрос пациента	поездки в южные страны непереносимость каких-либо продуктов принимаемые лекарства (антибиотики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)) курение наличие воспалительных и злокачественных заболеваний кишечника у родственников
Физикальный осмотр	температура тела частота пульса артериальное давление индекс массы тела наличие перитонеальных симптомов и признаков токсической дилатации кишки осмотр ротовой полости (исключение афтозного стоматита) осмотр кожных покровов (исключение узловатой эритемы и гангренозной пиодермии) оценка суставов осмотр глаз (исключение увеита, иридоциклита и т.п.)
Осмотр перианальной области	– перианальное поражение – параректальные свищи – абсцессы
Пальцевое исследование прямой кишки	наличие свищей, абсцессов, трещин, стриктур, дополнительной ткани (опухоль)
Ректороманоскопия	– оценка слизистой прямой кишки – наличие свищей, абсцессов, трещин, стриктур, дополнительной ткани (опухоль)
Обзорная рентгенография брюшной полости (при тяжелой атаке)	Исключение токсической дилатации и перфорации толстой кишки
Тотальная колоноскопия с илеоскопией	Обязательная процедура для установления диагноза язвенный колит

Таблица 12.
План диагностики воспалительных заболеваний кишечника.

таблица 12
(продолжение)

МЕТОД	«КРАСНЫЕ ФЛАГИ»
Ирригоскопия с двойным контрастированием	Оценка протяженности поражения толстой кишки, визуализация свищей, стриктур (для дифференциальной диагностики с болезнью Крона)
Биопсия слизистой оболочки толстой кишки	Рекомендуемым стандартом биопсии является взятие биоптатов слизистой оболочки прямой кишки и не менее чем 4 из других участков толстой кишки, а также слизистой оболочки подвздошной кишки
Ступенчатая биопсия (из каждого отдела толстой кишки)	При длительном анамнезе язвенного колита (более 7–10 лет) для исключения дисплазии эпителия
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза	В рамках дифференциальной диагностики (визуализация свищей, абсцессов), Оценка стенки толстой кишки
Анализ кала	Исключение острой инфекции при первичной диагностике язвенного колита; Исключение паразитарного колита; Исследование токсинов А и В <i>Cl. difficile</i> после проведенного курса антибиотикотерапии или пребывания в стационаре, а также при тяжелом обострении заболевания, резистентного к проводимой терапии
Уровень фекального кальпротектина	При первичной дифференциальной диагностике язвенного колита с функциональными заболеваниями кишечника, а также для неинвазивной оценки активности воспалительного процесса в кишечнике на фоне лечения
Исследование крови:	Общий анализ крови, СОЭ, коагулограмма
Биохимический анализ крови	Обязательные параметры: печеночные ферменты, креатинин, мочевины, электролиты, С-реактивный белок, общий белок, альбумины
Серологические маркеры	БК: Антитела к <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ASCA) ЯК: Перинуклеарные антинейтрофильные антитела (pANCA)
Общий анализ мочи	Рекомендуется контроль на фоне приема азатиоприна, 5-АСК
Трансректальное ультразвуковое исследование прямой кишки и анального канала (при перианальных поражениях)	Поиск свищей, абсцессов
Возможные исследования с целью дифференциальной диагностики с другими патологическими состояниями: МРТ, КТ; Трансбдоминальное ультразвуковое сканирование тонкой и ободочной кишки; Трансректальное ультразвуковое исследование прямой кишки и анального канала; Рентгеноконтрастное исследование тонкой кишки с бариевой взвесью; ВГДС; Капсульная эндоскопия; Одно- или двухбаллонная энтероскопия.	

7.3. Микроскопический колит: лимфоцитарный и коллагенозный колит

Микроскопический колит (МК) – хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, проявляющееся хронической водянистой диареей, в том числе ночной, которая может сопровождаться болью в животе, позывами и недержанием кала [236, 237]. Диагноз основывается на гистологическом исследовании образцов биопсии слизистой оболочки толстой кишки, взятых из всех ее отделов. Выделяют два основных гистологических подтипа МК – лимфоцитарный колит и коллагенозный колит.

В качестве основного механизма диареи у таких пациентов обсуждается повышение активной секреции хлоридов и уменьшения их всасывания (секреторная диарея). Частота диареи коррелирует с воспалительными изменениями в собственной

пластинке, но не коррелирует с толщиной коллагеновых волокон. Секреторный характер диареи при МК можно считать установленным. Возможные патофизиологические механизмы указывают на многофакторный процесс, в котором агенты, находящиеся в просвете кишечника, и изменение проницаемости слизистой оболочки ведут к повреждению эпителиальных клеток с последующей активацией иммунной системы (при лимфоцитарном колите) и нарушением баланса между синтезом и деградацией коллагена (при коллагенозном колите).

Препаратом выбора при обоих подтипах МК является пероральный будесонид, эффективный как для индукции, так и для поддержания ремиссии (рис. 1).

7.3.1. Лимфоцитарный колит

Клиническими проявлениями лимфоцитарного колита служат учащенный жидкий стул (до 4–10 и более раз в сутки), иногда схваткообразные боли в животе. Заболевание возникает преимущественно у пациентов старше 50 лет и примерно в 3 раза чаще выявляется у женщин. Заболеваемость (объединенные мировые данные) составляет 4,9 случаев на 100 тыс. населения в год,

распространенность может достигать нескольких десятков случаев на 100 тыс. населения [74, 240]. Лимфоцитарный колит характеризуется обычно доброкачественным течением. Диарея носит интермиттирующий характер, возможны длительные эпизоды спонтанной ремиссии. Синдром мальабсорбции (с анемией и гипохромной микроцитозной эритроцитозом) возникает очень редко.

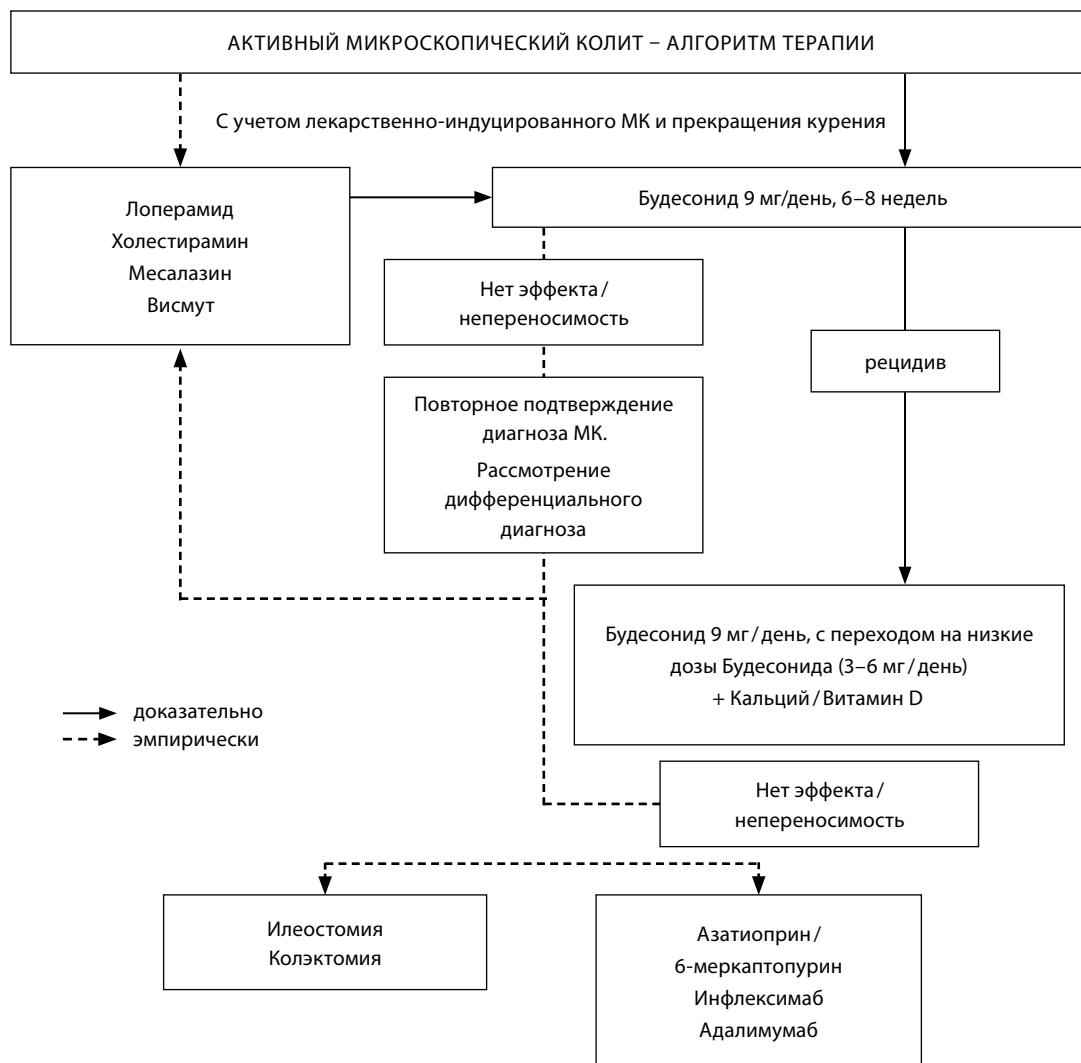


Рисунок 1.
Алгоритм ведения пациен-
тов с микроскопическим
колитом [238, 239].

Гистологически лимфоцитарный колит характеризуется диффузным увеличением числа внутриэпителиальных лимфоцитов (> 20 на 100 эпителиальных клеток при норме < 5). При этом лимфоциты определяются не равномерно, а располагаются от-

дельными группами, скапливаясь преимущественно в восходящем отделе ободочной кишки и куполе слепой кишки. В отдельных участках слизистой оболочки толстой кишки отмечаются уплощение и слущивание эпителия, а также исчезновение крипт.

7.3.2. Коллагеновый (коллагенозный) колит

Коллагеновый колит также развивается преимущественно у лиц старше 50 лет. У женщин коллагеновый колит встречается в 3–9 раз чаще, чем у мужчин [241]. Заболеваемость составляет 4,1 случая на 100 тыс. населения в год (объединенные мировые данные), распространенность также может достигать нескольких десятков случаев на 100 тыс. населения [240].

Ведущим клиническим симптомом заболевания является диарея. 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.

Гистологически коллагеновый колит характеризуется утолщением субэпителиального коллагенового слоя (> 10 мкм при норме $< 3–5$ мкм). В норме субэпителиальный слой коллагена в толстой кишке 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 крипт-абсцессы выявляются крайне редко.

7.4. Эозинофильный колит

Эозинофильный колит (ЭК) – заболевание, связанное с аномальной инфильтрацией слизистой

оболочки толстой кишки эозинофильными полинуклеарными клетками. Это относительно рас-

Таблица 13.
Основные причины эозинофильного колита (в модификации McCarthy AJ, Sheahan K., 2018) [242].

Эозинофильный колит	Причины
Первичный	- Генетические — Аллергические (преимущественно у детей и подростков) — Связанные с факторами окружающей среды (?)
Вторичный	- Целиакия — ВЗК (болезнь Крона, язвенный колит, паучит) — Инфекции – паразитарные и непаразитарные — Лекарственные препараты — Коллагеновый и лимфоцитарный колит — Гиперэозинофильный синдром — Болезнь «трансплантат против хозяина» — Аутоиммунный колит (иммунноопосредованный колит) — Неоплазии — Радиация — Заболевания соединительной ткани — Васкулиты — Дефицит магния, витамина Е и селена — Синдром токсического масла (СТМ)* — Перитонеальный диализ — Гипериммуноглобулинемия Е

пространенная патология у детей до 2 лет, реже встречаемая у взрослых. ЭК можно подразделить на первичный или вторичный. Первичный ЭК в большинстве случаев связан с аллергической реакцией, как IgE-опосредованной, способной вызывать пищевую аллергию анафилактического типа, так и не опосредованную IgE и способную вызвать пищевую энтеропатию.

Основные причины ЭК представлены в таблице 13.

Симптомы ЭК у взрослых разнообразны и неспецифичны. Наиболее частыми симптомами

являются диарея и боль в животе. В качестве гистологического критерия диагноза ЭК предлагается считать наличие более 40 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении (× 400), по крайней мере, в двух разных отделах толстой кишки. У взрослых с первичным ЭК кожные пробы имеют ограниченную ценность, а реакция на элиминационную диету, как правило, мало эффективна. Терапией первой линии являются кортикостероиды, причем преимущество отдается топическим кортикостероидам, таким как будесонид, в связи с меньшим количеством побочных эффектов [243].

7.5. Хроническая диарея, связанная с инфекционными причинами

Приблизительно у 3,7–36% пациентов после разрешения острой инфекционной диареи развиваются хронические симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, включая нарушение моторики кишечника. К распространенным бактериальным инфекциям, приводящим к нарушению моторики после инфицирования, относятся *Salmonella*, *Shigella* и *Campylobacter*. Большинство этих состояний проходят самостоятельно, хотя симптомы могут сохраняться в течение многих месяцев. Инфекционные заболевания, проявляющиеся хронической диареей достаточно трудно диагностировать, так как они могут имитировать заболевания желудочно-кишечного тракта (ВЗК, целиакию). Имитаторы включают инфекции, вызываемые патогенами пищевого и водного происхождения *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*

и *Aeromonas*, а также возбудителей сифилиса и венерической лимфогранулемы (LGV), приобретенными половым путем. Такие пациенты обычно имеют необычные клинические признаки, такие пациенты часто страдают длительной хронической, иногда изнурительной диареей, имеют признаки системного заболевания или иммунодефицит в анамнезе.

Инфекции, которые могут имитировать хронические поражения кишечника представлены в таблице 14 [244].

Campylobacter jejuni (*C. jejuni*) чаще всего ассоциируется с пищевым гастроэнтеритом; *C. fetus* и другие менее распространенные виды чаще встречаются у пациентов с ослабленным иммунитетом и гомосексуальных мужчин. Заболеваемость этой инфекцией у ВИЧ-положительных пациентов

Таблица 14.
Инфекции, которые могут имитировать хронические поражения кишечника

Имитаторы болезни Крона	Имитаторы язвенного колита	Имитаторы ишемического колита	Имитаторы целиакии
<i>Salmonella typhimurium</i>	Виды <i>Shigella</i>	Энтерогеморрагическая <i>Escherichia coli</i>	ВИЧ-ассоциированный энтерит
Виды <i>Shigella</i>	виды <i>Salmonella</i> (не брюшнотифозные)	<i>Clostridioides difficile</i> (псевдомембранозный колит)	Coccidians
Иерсениа	Виды <i>Aeromonas</i>	<i>Clostridium perfringens</i>	Вирусный гастроэнтерит
Микобактерии туберкулеза	<i>Campylobacter</i> (редко)		
Виды <i>Aeromonas</i>	Lymphogranuloma venereum		
<i>Campylobacter</i> (редко)	Сифилис		

выше, чем у населения в целом, и в этой группе чаще встречаются тяжелые, хронические, рецидивирующие или диссеминированные инфекции. Симптомы обычно проходят в течение 1–2 недель, но рецидивы случаются часто.

Виды *Aeromonas* все чаще рассматриваются как причины гастроэнтерита у людей. Чаще всего поражаются дети, и чаще всего они появляются поздней весной, летом и ранней осенью. Легкое диарейное расстройство является наиболее распространенным, но более тяжелое, похожее на дизентерию заболевание встречается у 15–25% пациентов.

Большинство важных с точки зрения диареи представителей *Salmonella* относятся к виду *S. enterica* и дифференцируются с помощью серотипирования. Они являются частой причиной пищевых отравлений и диареи путешественников. Представители *Salmonella* включают серовары брюшного тифа и не-тифоидные виды. Брюшной тиф («кишечная лихорадка») обычно вызывается *S. Typhi*, но также может быть связан и с *S. Paratyphi*. Не-тифоидные серовары, которые, вероятно, являются причиной хронической диареи *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium* и *S. Muenchen*. Исторически брюшной тиф считался гораздо более тяжелым заболеванием, чем не-тифоидные формы сальмонеллеза, но согласно данным литературы имеет место большая степень совпадений как с клинической, так и с патологической точки зрения [244].

Шигеллы (*Shigella*) – это вирулентные инвазивные грамотрицательные палочки, которые являются основной причиной инфекционной диареи во всем мире. Шигеллез чаще всего встречается в развивающихся странах с плохими санитарными условиями. Обычно страдают дети в возрасте до 6 лет, гомосексуальные мужчины и ослабленные пациенты. Самыми ранними проявлениями являются конституциональные симптомы, включая боль в животе, недомогание и лихорадку, сопровождающиеся диареей.

Иерсиния – одна из наиболее частых причин бактериального энтерита в Западной и Северной Европе, многочисленные случаи были зарегистрированы в Северной Америке и Австралии. *Yersinia enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis* являются двумя видами, вызывающими заболевание желудочно-кишечного тракта человека, проявляющееся диареей. Пациенты с ослабленным иммунитетом и пациенты, принимающие дефероксамин или страдающие перегрузкой железом по другим причинам, подвергаются особому риску серьезного заболевания. Болезнь Крона и иерсиниоз бывает очень трудно, если не невозможно, отличить друг от друга гистологически. Поскольку большинство пациентов не приходят на эндоскопию в течение нескольких недель после появления симптомов, патологи все реже сталкиваются с типичными гистологическими признаками острого инфекционного энтероколита. Это важно, потому что на стадии разрешения инфекции сложнее диагностировать, так как в патогистологическом материале на этой стадии часто преобладают мононуклеарные клетки, лишь изредка наблюдаются очаги нейтрофильного криптида и неоднородное увеличение воспаления собственной пластинки; кроме того, может

быть большое количество плазматических клеток и увеличение интраэпителиальных лимфоцитов. Поскольку подобные изменения также наблюдаются при болезни Крона и лимфоцитарном колите, важно знать продолжительность симптомов у пациента и, в идеале, результаты посева или ПЦР, поскольку конкретный диагноз может быть трудно определить на гистологических основаниях.

Энтерогеморрагическая или продуцирующая шига-токсин *Escherichia coli* (ЕНЕС или STEC) – это бактерии, которые наиболее часто вызывают инфекции, имитирующие ишемический колит. Самый распространенный штамм энтерогеморрагической кишечной палочки – 0157: H7. Бактерии прикрепляются к эпителиальным клеткам кишечника и продуцируют цитотоксин, аналогичный тому, который вырабатывается *Shigella dysenteriae*; однако, в отличие от *S. dysenteriae*, инвазии в ткани нет. Хотя зараженное мясо является наиболее частым способом передачи, заражение также может происходить через зараженную воду, молоко, продукты и при личном контакте. Характерные симптомы включают кровавый понос и сильные спазмы в животе. Тот факт, что лихорадка умеренная или отсутствует, и что только у одной трети пациентов есть лейкоциты в кале, может путать клиническую картину. Инфицированные пациенты подвержены риску развития гемолитико-уремического синдрома или тромботической тромбоцитопенической пурпуры, особенно дети и пожилые люди. Эндоскопически правые отделы толстой кишки обычно поражаются больше, что необычно для ишемического колита. Часто встречается отек, который может быть настолько сильным, что вызывает непроходимость; также часто наблюдаются эрозии, язвы и кровотечения. Гистологические особенности типичны для ишемического колита.

Clostridioides difficile (*C. difficile*) – это грамположительная палочка, которая может вызывать псевдомембранозный колит (ПМК). В последние годы частота инфицирования населения *C. difficile* возросла, в том числе как внутрибольничная инфекция, приводящая к синдрому хронической диареи и развитию ПМК [245, 246].

Факторы риска развития ПМК включают пожилой возраст, использование антибиотиков, иммунодепрессантов, тяжелые сопутствующие заболевания, использование ингибиторов протонной помпы, длительность госпитализации. Также имеет значение продолжительность, доза и комбинация использованных антибиотиков.

ПМК характеризуется болью в животе и диареей, в тяжелых и сложных случаях развивается кишечная непроходимость и токсический мегаколон. Диарейный синдром будучи наиболее постоянным клиническим признаком ПМК, в дебюте заболевания выявляется в 100% случаев [7]. 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.

Тяжелое заболевание определяется уровнем сывороточного альбумина < 3 г/дл и количеством периферических лейкоцитов > 15000 клеток/мм³, или болезненность в животе. Тяжелое осложненное заболевание определяется любым из следующих факторов, которые могут быть связаны с ПМК: поступление в отделение интенсивной терапии, гипотония, лихорадка $> 38,5$ °С, изменение психического статуса, кишечная непроходимость или вздутие живота, количество периферических лейкоцитов > 35000 клеток/мм³ или < 2000 клеток/мм³, или органная недостаточность. 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,

Для диагностики используют анализ кала на предмет выявления токсинов *Cl. difficile* на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментный анализ кала [246].

Другие инфекции, которые были описаны в контексте пациентов с хронической диареей, особенно тех, которые находятся на длительной иммуносупрессии, включают туберкулез, *C. jejuni*, вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ) и цитомегаловирус (ЦМВ). Следует отметить, что первичная инфекция ВЭБ считается фактором риска развития лимфопролиферативных нарушений у пациентов, принимающих тиопурины.

Протозойные инфекции, такие как лямблиоз и амебиаз, чаще всего приводят к хронизации инфекции и персистированию диареи. 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 кист в образце теплого кала [62, 19, 20, 21].

7.6. Диарея при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ)

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ) – это состояние, вызванное сниженной секрецией или активностью панкреатического сока и его пищеварительных ферментов, в частности липазы поджелудочной железы.

Распространенность ВНПЖ среди населения в целом неизвестна. Чаще всего состояние связано с заболеваниями экзокринной части поджелудочной железы, являясь частым поздним проявлением хронического панкреатита (ХП). Однако, поскольку функция поджелудочной железы и секреция поджелудочной железы не являются синонимами, ВНПЖ может быть вызвана внепанкреатическими заболеваниями, влияя на регуляторные сигналы и/или изменяя взаимодействие липазы, пищи и дуоденального сока. Нарушение пищеварения (мальдигестия) при ВНПЖ ассоциируется со снижением абсорбции питательных веществ и развитием нутритивной недостаточности.

Распространенность и факторы, связанные с ВНПЖ при различных клинических состояниях представлены в таблице 15 (адаптировано по Sarurso G, et al., 2019) [247].

После резекции ПЖ степень изменения пищеварительной функции зависит от объема удаленной паренхимы, функциональных резервов оставшейся части органа и характера анатомических изменений после операции. Задержка опорожнения желудка и энтерогастральный рефлюкс значительно снижают эффективность переваривания пищи даже у пациентов с частично сохранившейся

экзокринной функцией ПЖ. При сочетании резекции ПЖ с резекцией желудка нарушаются синхронность поступления пищи и ферментов в ДПК, а также регуляция панкреатической секреции гормонами, вырабатываемыми в стенке ДПК (секретином, панкреатическим полипептидом и холецистокинином). После классической панкреатодуоденальной резекции еще одним фактором нарушения экзокринной функции ПЖ является ранняя инактивация панкреатических ферментов соляной кислотой.

Диагностический подход к ВНПЖ направлен на оценку нарушения переваривания питательных веществ или конкретную количественную оценку экзокринной секреции поджелудочной железы. Выделяют две категории тестов: прямые (Европа, Япония – тесты стимуляции поджелудочной железы гормональными стимуляторами секреции с последующим сбором двенадцатиперстной жидкости для непосредственного измерения ее секреторного содержания (ферменты и бикарбонат), в т.ч. модифицированный секреториновый эндоскопический тест) и косвенные (тест на фекальную эластазу-1, тест на фекальный химотрипсин, дыхательные тесты (например, ¹³С-смешанный триглицеридный дыхательный тест), тест стеатокрит, оценка коэффициента всасывания жира (основан на сборе фекалий 72 часа)).

Заместительная терапия панкреатическими ферментами – единственное доступное безопасное и эффективное лечение ВНПЖ.

7.7. Колоректальный рак как причина хронической диареи

KPP – неоднородное заболевание, которое развивается при взаимодействии генетических факторов и факторов окружающей среды в результате постепенного на-

копления генетических и эпигенетических изменений, ведущих к трансформации нормальной слизистой оболочки толстой кишки в инвазивный рак [248].

Заболевание	Распространенность ВНПЖ (%)	Факторы, связанные с возникновением ВНПЖ
ВНПЖ, ассоциированная с заболеваниями поджелудочной железы		
Хронический панкреатит	30–90	Длительная продолжительность заболевания Алкогольная этиология Обширный кальциноз Обструкция протоков
Острый панкреатит	Легкая: 15–20 Тяжелая: 30–40	Степень некроза (> 30) Алкогольная этиология
Аутоиммунный панкреатит	30–60	–
Неоперабельный рак поджелудочной железы	20–60	Локализация в головке ПЖ Большие размеры Обструкция панкреатического протока Сосуществующий хронический панкреатит
Новообразование поджелудочной железы после операции	Панкреатодуоденэктомия: 80–90 Дистальная резекция поджелудочной железы: 20–50	Операция Уиппла Гастропанкреатический анастомоз
Доброкачественная опухоль поджелудочной железы (до операции)	30–60	Локализация в головке ПЖ Большие размеры Непроходимость протоков Сосуществующий хронический панкреатит
Муковисцидоз	80–90	Мутации <i>CTFR</i> I, II, III, VI классов
Синдром Швахмана–Даймонда	80–90	Обширное жировое замещение ацинарных клеток (мутации в гене <i>SBDS</i>)
ВНПЖ, ассоциированная с внепанкреатическими заболеваниями		
Сахарный диабет I типа	30–50	Высокая потребность в инсулине Плохой гликемический контроль Раннее начало диабета
Сахарный диабет II типа	20–30	Потребность в инсулине Плохой гликемический контроль Длительный диабет
Воспалительное заболевание кишечника	Язвенный колит: 10 Болезнь Крона: 4	Реактивация заболевания (только для транзитной ВНЖП)* Длительная продолжительность болезни Хирургические пациенты
Глютеновая болезнь	5–90	Заболевание без лечения/отказ от безглютеновой диеты
Трансплантация кишечника у детей	10	–
ВИЧ	10–50	Ретровирусная терапия
Желудочно-кишечная хирургия	Тотальная / субтотальная резекция желудка: 40–90	Обширная резекция кишечника
Эзофагэктомия	16	Блуждающая денервация
синдром Шегрена	10–30	–
Старение	15–30	Возраст > 80 лет
Употребление табака	10–20	Употребление алкоголя
Терапия аналогами соматостатина	20	–

Таблица 15.
Распространенность и факторы, связанные с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы при различных клинических состояниях

Примечание:
* уровни эластазы в жидком стуле в этом случае неинформативны

Согласно оценкам GLOBOCAN, опубликованном Международным агентством по изучению рака (IARC) на основе информации из 20 стран мира, в 2020 г. зарегистрировано более 1,9 миллиона новых случаев заболевания и более 900 тыс. случаев смерти (интернет ресурс <https://gco.iarc.fr>).

Большинство вариантов КРР развивается из аденом (последовательность аденома-карцинома), и время неопластической трансформации считается приблизительно 10–15 годами. КРР часто развивается более 10 лет, а диспластические аденомы являются частой формой предраковых предрако-

вых поражений. Однако более 15% спорадических случаев КРР развиваются по совершенно разным молекулярным путям, наследственные формы составляют около 3–5% всех случаев [249].

Клиническая симптоматика рака ободочной кишки [2] зависит от стадии заболевания, гистологического строения опухоли, ее локализации, распространенности процесса [6]. В значительной мере симптомы определяются также развитием прогрессирующей анемии, развитием стеноза кишки или кровотечения. 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 диареи. 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 скирры [2].

Следует подчеркнуть, что все вышеперечисленные 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 [8]. «Тревожные» знаки у пациента с хронической диареей, которые не должен игнорировать врач представлены в таблице 4.

Выявление рака на ранней стадии и прогрессирующей аденомы, наиболее важного предракового поражения, имеет большое значение для снижения смертности, связанной с КРР. Среди различных вариантов профилактики КРР вторичная профилактика

считается одним из наиболее подходящих, так как она может обнаруживать предвестники рака (снижая заболеваемость и смертность) и / или выявлять заболевание на ранней стадии, когда лечение более эффективно. Хотя существуют разные стратегии для скрининга КРР и количество таких стратегий увеличивается из-за потенциала новых технологий в применении молекулярных маркеров, не все стратегии соответствуют критериям, необходимым для скрининговых тестов. Наиболее обширные стратегии скрининга были основаны на анализе скрытой крови в кале, а в последнее время – на иммунохимическом анализе кала (FIT), и колоноскопии в качестве подтверждающего исследования. [248, 250]. Диагноз КРР устанавливают гистологически на основании биоптатов, взятых из кишки во время эндоскопии. Полная колоноскопия или КТ-колонография являются обязательными для выявления синхронного рака, который присутствует примерно у 2–4% пациентов. Если это невозможно до операции, полную визуализацию толстой кишки следует провести в течение 6 месяцев после радикальной резекции.

При раке прямой кишки точное определение стадии на момент постановки диагноза имеет важное значение и является основанием для необходимости выбора дальнейшего лечения. Помимо точного расстояния от анального края, важно определение локального размера опухоли. Эндоскопическое ультразвуковое исследование и МРТ являются наиболее точными методами для определения Т-стадии рака прямой кишки и методами выбора при регионарных опухолях, в т.ч. с целью различия неинвазивной и инвазивной неоплазии.

7.8. Лучевой колит

Лучевой колит – специфическое заболевание, которое возникает в течение нескольких часов или лет после регионарной лучевой терапии у пациентов с гинекологическим, урологическим и раком прямой кишки.

Острый проктит вызывается прямым повреждением ДНК клеток в поле облучения, особенно более быстро пролиферирующих эпителиальных клеток слизистой оболочки. в течение нескольких часов или дней после облучения

Риск и тяжесть заболевания напрямую связаны с дозой облучения. Максимальная безопасная, переносимая доза радиации составляет 4500 рад для тонкой кишки и 5 500 рад для прямой кишки при доставке в течение 4–6 недель. Частота серьезных повреждений кишечника значительно возрастает, когда доза облучения превышает 5000 рад. Помимо дозы облучения, к основным факторам риска поражения кишечника относятся тяжелый острый лучевой энтерит, частый режим облучения, место облучения кишечника и наличие спаек кишечника [Vasudeva R. Intestinal radiation injury. Emedicine 2010. Retrieved July 23, 2010 from]. Дополнительные факторы риска включают пожилой возраст, худощавое тело, женский пол, сопутствующие заболевания (диабет, гипертония и сосудистые заболевания), злоупотребление табаком, предшествующие операции на брюшной полости и сопутствующая химиотерапия.

Хронический лучевой колит является вторичным по отношению к повреждению кровеносных сосудов и образованию стриктур. Хронические изменения являются результатом сочетания регенерации слизистой оболочки, фиброза и ишемии из-за повреждения сосудов и неоваскуляризации. Симптомы лучевого энтероколита могут включать диарею с кровью или без крови, периодические колики в животе, спазмы, тенезмы, вздутие живота, рвоту и потерю веса. Хронические изменения происходят через несколько недель или месяцев и включают атрофию слизистой оболочки и телеангиэктазии, язвы, стриктуры, свищи и спайки. Непроходимость кишечника, свищи, перфорация кишечника и массивное желудочно-кишечное кровотечение – менее распространенные, но серьезные и опасные для жизни осложнения [251].

Диагноз лучевого энтерита/колита требует клинко-патологической корреляции. До 2001 г. эндоскопическая оценка тонкой кишки ограничивалась проксимальным отделом 100–120 см. Введение видеокапсульной эндоскопии (VCE) и двойной баллонной энтероскопии (DBE) положило начало новой эре в обнаружении поражений тонкой кишки, в том числе связанных с радиацией [252]. В соответствующем клиническом контексте диагностика лучевого проктита обычно не представляет трудностей. Лечение хронического лучевого проктита зависит от характера осложнений. Кровотечение слизистой оболочки можно

контролировать с помощью эндоскопических методов, таких как лазерная и радиочастотная абляция. Стриктуры могут быть расширены

эндоскопически. Хирургическое лечение используется при свищах, стриктурах и местной реконструкции [253, 254].

7.9. Аутоиммунная энтероколонопатия

Аутоиммунная энтероколонопатия (АИЭК) возникает в основном через аутоиммунный механизм. У большинства пациентов с аутоиммунной энтеропатией также обнаруживается поражение толстой кишки. Общая заболеваемость среди детей составляет менее 1 на 100 000, а среди взрослых встречается еще реже. АИЭК является одним из компонентов синдромов наследственных иммунных нарушений. Этиология и патогенез АИЭК четко не определены. Полагают, что нарушение иммунной регуляции, полиэндокринопатия, энтеропатия, X-сцепленный (IPEX) синдром вызваны мутациями в гене FOXP3, отвечающем за регуляторную функцию Т-клеток. Синдромы наследственных заболеваний, связанных с АИЭК, включают иммунную дисрегуляцию, полиэндокринопатию и синдром X-хромосомы [255, 256]. АИЭК также является компонентом аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа (APCED / APS1, МКБ-10: E31.0), редкого заболевания, возникающего в результате мутаций гена AIRE [257].

У пациентов с АИЭК часто наблюдаются тяжелые диарейные симптомы и потеря веса, требующие госпитализации. Состояние купируется ни на БГД или на полном парентеральном питании. Поэтому важны тестирование на антитела

к энтероцитам, оценка сопутствующих клинических состояний и исключение других возможных причин. Более чем у двух третей пациентов есть аутоантитела к энтероцитам и бокаловидным клеткам [258] и у многих также есть основной синдром иммунодефицита. Антитела против энтероцитов не являются полностью специфичными для этого состояния и могут присутствовать при других заболеваниях, таких как ВИЧ-инфекция, воспалительные заболевания кишечника или глютенная болезнь. У некоторых пациентов также есть и другие антитела, такие как антитела против бокаловидных клеток, против париетальных клеток и антинуклеарные антитела. Для АИЭК был предложен набор диагностических критериев. Пациентам обычно проводят и ВГДС, и колоноскопию. Эндоскопические данные в толстой кишке включают эритему слизистой оболочки, рыхлость и потерю нормального сосудистого рисунка [259]. АИЭК вызывает повреждение всего желудочно-кишечного тракта. Гистологическое исследование как желудка, так и толстой кишки могут показать хроническое активное воспаление и апоптозные эпителиальные клетки в глубоких слоях слизистых оболочек. Обычно присутствуют выраженная нейтрофилия и крипт-абсцессы [260].

7.10. Лекарственно-индуцированные диареи

Поражение желудочно-кишечного тракта, вызванное лекарственными препаратами, является довольно распространенным явлением, часто с тяжелыми клиническими последствиями. Старение населения в сочетании с постоянно расширяющейся фармацевтической промышленностью и доступностью лекарств, отпускаемых по рецепту и без рецепта, открывают все большие возможности для столкновения с побочными эффектами от различных лекарств.

Некоторые факторы, такие как доза, механизм действия, лекарственные взаимодействия и основное состояние здоровья человека, могут влиять на тип и тяжесть эффектов лекарств. Повреждение слизистой оболочки может произойти из-за ее прямого физического повреждения или вследствие изменения иммунитета слизистой оболочки и местной окружающей среды. Патологические изменения, вызываемые лекарствами, разнообразны, часто неспецифичны и могут имитировать различные заболевания, включая новообразования [261]. Перечень

препаратов, прием которых может способствовать развитию хронической диареи представлен в таблице 3.

Многие неспецифические паттерны повреждений, такие как эрозии слизистой оболочки, язвы, стриктуры, очаговое воспаление и апоптоз эпителиальных клеток, могут быть вызваны инфекциями, пороками развития, сосудистой недостаточностью и иммуноопосредованными повреждениями. Следовательно, чтобы указать на конкретное лекарство, как на причину наблюдаемого повреждения, необходимо тщательно анализировать соответствующие клинические детали, включая историю приема лекарств, результаты эндоскопических и гистологических исследований и знание предрасполагающих состояний, которые могут помочь рассматривать хроническую диарею, как вызванную лекарством.

Распространенные паттерны повреждений слизистой оболочки пищеварительного тракта и связанные с ними лекарственные препараты представлены в таблице 16 [261].

Гистопатологические паттерны	Лекарства
Эрозии, язвы и стриктуры слизистой оболочки пищеварительного тракта	НПВП KCl Препараты железа Алендронат Полистиренсульфонат натрия (кайексалат) Севеламер

Таблица 16. Распространенные паттерны повреждений слизистой оболочки пищеварительного тракта при хронической диарее и связанные с ними лекарственные препараты

таблица 16
(продолжение)

Гистопатологические паттерны	Лекарства
Повышенный апоптоз крипт	НПВП Микофенолат Ипилиумаб Иделалисиб Ниволумаб Пембролизумаб Таксаны Колхицин
Ишемический колит	НПВП Дигиталис Эстрогены Кокаин Эрготамин Суматриптан Полистиролсульфонат натрия (Кайексалат)
Микроскопический колит (лимфоцитарный и/или коллагенозный колит)	НПВП ИПП Ниволумаб Пембролизумаб Иделалисиб Антагонист Н ₂ Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина Тиклопидин Симвастатин Флутамид Пенициллин
Очаговый активный колит	НПВП Оральный фосфат натрия
Остановка митоза	Колхицин Таксаны
Псевдомембранозный колит	НПВП Антибиотики ИПП

7.11. Хроническая диарея, связанная с ишемическим поражением кишечника (ишемический колит)

Различные состояния могут вызывать ишемию, и пациенты с сопутствующими заболеваниями имеют повышенный риск ее развития. Как правило, кишечник способен переносить широкий диапазон перфузии и обладает замечательной способностью адаптироваться к недостаточному кровотоку. Частота ишемии кишечника удваивается с возрастом каждые 5 лет, так что до 217 на 100 000 человек в возрасте старше 85 лет имеют определенную степень ишемии кишечника [262].

Повреждение кишечника происходит как в результате ишемии, так и реперфузии и проявляется в четырех различных клинических проявлениях: острая ишемия брыжейки, хроническая ишемия брыжейки, тромбоз брыжеечных вен и ишемический колит. Основные причины ишемического поражения кишечника перечислены в Таблице 17.

НПВП, нестероидные противовоспалительные препараты, фактор некроза опухоли TNF

Клиническая картина зависит от степени ишемии. Большинство пациентов с негангренозной ишемией толстой кишки проявляют острое начало легкой спастической боли в животе. В течение первых 24 часов у пациента обычно выделяется кровь ярко-красного или темно-бордового цвета и может быть диарея. Кровопотеря минимальная; обильное кровотечение должно подтолкнуть к определению другого источника. Тяжелая ишемия, трансмуральный инфаркт или перфорация могут привести к развитию лейкоцитоза, метаболического ацидоза

и септического шока. Боли в животе сопровождаются вздутием, диареей, тенезмами и кровотечениями из прямой кишки с лихорадкой и лейкоцитозом [263].

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.

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.

Основными методами диагностики ишемического колита являются рентгенологический и эндоскопический. Колоноскопия – традиционный золотой стандарт диагностики ишемического колита; он имеет большую чувствительность для обнаружения изменений слизистой оболочки и позволяет проводить биопсию. Колоноскопия предпочтительнее гибкой сигмоскопии, потому что область ишемии будет проксимальнее изгиба селезенки у 30–40% пациен-

Выраженная сосудистая окклюзия или обструкция	Травма, тромбоз (артериальный и венозный), эмболия, новообразование, спайки, стриктура, инвагинация, ущемленная грыжа, нарушения моторики (склеродермия, кишечная непроходимость и т. Д.), болезнь
Заболевания сосудов	Фиброзно-мышечная дисплазия брыжеечных артерий, энтероколический лимфоцитарный флебит или идиопатическая миоинтимальная гиперплазия брыжеечных вен, идиопатический мезентериальный фибросклероз, сахарный диабет, лучевой колит, системная красная волчанка, узелковый периартериит, склеродермия, болезнь Бехчета, артериит Такаясу, облитерирующий тромбангиит, болезнь Бюргера, аллергический гранулематоз (синдром Черга-Штрауса), пурпура Геноха-Шенлейна, гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), микроскопические системные полиангииты и другие
Операция	Восстановление аневризмы брюшной аорты, сердечно-сосудистая хирургия с искусственным кровообращением
Шок	Сердечная недостаточность, гиповолемия, сепсис, нейрогенный инсульт, анафилаксия, кровопотеря, обезвоживание
Наркотики	Кокаин, метамфетамины
Лекарства	гипотензивные средства (блокаторы кальциевых каналов), диуретики, эстрогены / пероральные контрацептивы, даназол, НПВП, дигиталис, катехоламины, нейролептики, травяные добавки, интерфероны, ингибиторы TNFα, антипсихотики, кайексалат, холестирамин, севеламер, лекарства от простуды
Гематологические нарушения	Серповидноклеточная анемия, тромбофилия, дефицит белков C / S, антифосфолипидные антитела, лейденская мутация фактора V, дефицит антитромбина III, истинная полицитемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, состояние гиперкоагуляции
Спорт	Бег на длинные дистанции

Таблица 17.
Возможная этиология
ишемического поражения
кишечника

тов. КТ часто является первичным диагностическим визуализирующим исследованием у этих пациентов, и при ишемическом колите могут наблюдаться не-

специфическое утолщение стенки толстой кишки, пневматоз, образование жировых отложений и газ в воротной вене [262].

7.12. Эндокринная патология как причина хронической диареи

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 кишечника не изменена. При рентгенологическом исследовании регистрируется быстрая эвакуация бариевой взвеси из тонкой кишки (менее 2 ч). Функциональные абсорбционные тесты не изменены. Нарушения в работе органов

желудочно-кишечного тракта при тиреотоксикозе [1] могут быть чрезвычайно выражены, 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 объяснять наличие жира на каловых массах при поносе, который иногда наблюдается при тяжелом течении болезни.

7.13. Хроническая диарея, связанная с амилоидозом тонкой кишки

Клиническая картина амилоидоза тонкой кишки характеризуется хронической диареей, синдромами экссудативной энтеропатии и нарушенного всасывания, кишечной непроходимостью, желудочно-кишечными кровотечениями. Отложение амилоида в слизистой оболочке тонкой кишки 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). 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.

Синдром нарушенного всасывания при амилоидозе тонкой кишки отличается быстро прогрессирующим течением. В связи с одновременной экссудацией белка в просвет кишки преобладают нарушения белкового обмена в виде стойкой гипопроотеинемии, 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. В результате больших потерь белка наблюдается стойкая гипопотеинемия с отеками. Вовлечение в патологический процесс кишечника возможно при первичном

и вторичном амилоидозе. Амилоид депонируется в межклеточном пространстве и постепенно по мере накопления вызывает деформацию и сжатие энтероцитов. Степень тяжести амилоидоза определяется выраженностью повреждения клеток кишки. Имеет значение также поражение вегетативных узлов, приводящее к нарушению моторной функции тонкой кишки.

7.14. 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 предрасполагать 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].

7.14.1. Хроническая диарея при синдроме короткой кишки

Синдром короткой кишки (СКК) – симптомокомплекс хронических расстройств, которые развиваются у больных в результате хирургического удаления большей части тонкой кишки или при исключении тонкой кишки из процессов переваривания и всасывания, при образовании межкишечных свищей или наложении анастомоза между высокими отделами тонкой кишки и толстой кишкой.

В результате уменьшения всасывательной поверхности тонкой кишки развиваются клинические симптомы нарушения переваривания (мальдигестия), нарушения всасывания (мальабсорбция), трофологической недостаточности (мальнутриция), а также происходит вовлечение в патологический процесс других органов и систем вследствие расстройств гомеостаза.

Код заболевания по МКБ-10: K92.1 – нарушение всасывания после хирургического вмешательства не классифицированное в других рубриках.

Патофизиологические последствия удаления части тонкой кишки зависят от таких факторов как длина резецированного участка кишки; место резекции (тощая или подвздошная кишка); наличие или отсутствие илеоцекального клапана и характер наложенного анастомоза (энтероэнтеро- или илеотрансверзоанастомоз) [265].

Массивная резекция подвздошной кишки практически всегда сопровождается снижением всасывания желчных кислот. Компенсаторные

сдвиги, направленные на гомеостазирование энтеральной среды приводят к повышению секреции жидкости, солей и жиров в полость кишки. Неадсорбированные жирные кислоты нарушают всасывание бивалентных ионов (кальция, магния, цинка, селена), усугубляют нарушения всасывания воды и натрия в толстой кишке. Желчные кислоты препятствуют бактериальной ферментации углеводов в толстой кишке, начинает преобладать ферментация с образованием D-лактата, что может привести к развитию D-лактат ацидоза. Поступление большого количества длинноцепочечных жирных кислот в толстую кишку увеличивает всасывание оксалатов, повышая риск мочекаменной болезни. Значимым для больных является также снижение всасывания витамина B12, особенно выраженное при резекции более половины длины кишки, вызывающее развитие мегалобластной анемии.

Клинические проявления различных типов СКК и выбор тактики лечения обуславливаются изменениями пищеварительной и транспортной функции тонкой кишки. На пищеварительно-транспортную функцию короткой кишки влияют следующие причины:

- уменьшение площади всасывания;
- уменьшение времени транзита химуса по кишке;
- наличие или отсутствие илеоцекального клапана;

- повышение осмолярности химуса за счет повышенного содержания в нем продуктов гидролиза пищевых компонентов;
- избыточный рост условно-патогенных бактерий, повреждающих СО кишки и оказывающих токсическое влияние;
- повышенное содержание желчных кислот, усиливающих моторику;
- компенсаторная гиперсекреция соляной кислоты, приводящая к повышению моторной активности тощей кишки и подавлению активности мембранных ферментов.

Типичные клинические проявления СКК: диарея, стеаторея, дегидратация различной степени выраженности, изменения уровня калия, натрия, хлора и других электролитов в сыворотке крови, хроническая поливитаминовая недостаточность, нарастающая слабость, с парестезиями, дерматитами, нарушениями кальциево-магниевого обмена, истощение депо жира, белково-энергетический

дефицит. При обширной резекции тонкой кишки может развиваться синдром нарушенного всасывания (СНВ), сопровождающийся электролитными сдвигами с дефицитом микроэлементов, белково-энергетическим истощением и нарушением метаболической активности тонкокишечной микрофлоры. В среднем СНВ развивается у 60–70% пациентов с СКК. Регулярные анализы крови (общий анализ крови и метаболический профиль) необходимы для оценки водно-электролитного баланса и статуса питания. Поскольку это состояние может привести к тяжелой мальабсорбции и, как следствие, прогрессирующей недостаточности питания парентеральное питание должно быть начато, как только состояние пациента стабилизируется после операции [264, 265]. Примерно 50% случаев длительной острой кишечной недостаточности перерастает в хроническую кишечную недостаточность, что требует парентерального питания в домашних условиях на фоне симптоматической терапии диареи.

7.15. Нейроэндокринные опухоли

Дифференциальный диагноз нейроэндокринных опухолей представлен в таблице 18 [266].

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 [108] при карциноидном синдроме, на который приходится 20% нейроэндокринных опухолей тонкой кишки [109]. 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 телеангиэктазий. Со стороны сердечно-сосудистой

Синдром	Признаки и симптомы
Карциноидный синдром	Диарея (легкая или тяжелая, обычно после еды), приливы и хрипы, реж, сердечная недостаточность, рвота и бронхоспазм
Синдром Золлингера-Эллисона	Тяжелая язвенная болезнь, изжога и рецидивирующая диарея с водянистым или маслянистым стулом, чувствительны к ИПП
Синдром Вернера-Моррисона (Випома)	Стойкая водянистая диарея (после 48-часового голодания), связанная с истощением жидкости и электролитов, количество стула превышает 700 мл в день, метаболический ацидоз из-за истощения бикарбонатов, гипокалиемия
Синдром Беккера (глюкагонома)	Потеря веса, анемия, типичные поражения кожи, называемые некротической мигрирующей эритемой, сахарный диабет или непереносимость глюкозы, секреторная диарея, хейлит, глоссит, стоматит, гипоаминоацидемия и диспепсия
Синдром, связанный с гиперсекрецией соматостатина (соматостатинома)	Сахарный диабет, диарея, стеаторея и холелитиаз

Таблица 18. Признаки и симптомы различных гормональных гиперсекреторных синдромов.

системы обращают на себя внимание признаки правожелудочковой недостаточности. 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.

7.16. Искусственно-индуцированная диарея

Искусственно-индуцированная диарея (ИИД) – это диарея, вызванная злоупотреблением слабительных средств или чрезмерным объемом жидкости. ИИД признана достаточно распространенной причиной хронических симптомов диареи в западных популяциях.

Некоторые характеристики пациентов, включая сопутствующую булимию, анорексию, синдром Мюнхаузена или делегированный синдром Мюнхаузена (синдром Полле), могут усилить подозрение врача, что пациент злоупотребляет слабительными. Стойкая гипокалиемия может указывать на использование слабительных средств класса антрахинонов, но также может быть связана с болезнью Аддисона (другой причиной неутонченной хронической диареи). При выявлении меланоза толстой кишки возможно, что пациент использовал антрагликозиды, например препараты сенны. Использование магнийсодержащих слабительных (цитрат магния) или магнийсодержащих

антацидов приводит к возникновению объемной осмотической диареи, и повышению уровня электролитов в таком стуле. Факт использования таких слабительных можно подтвердить, измерив содержание магния в стуле. Слабительные средства на основе фосфатов и сульфатов могут также вызывать аномальный характер стула и нарушение электролитов, что можно объяснить присутствием поливалентных анионов (фосфат и сульфат) и натрия в стуле, уровень которого выше, чем в сыворотке крови.

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.

7.17. Диарея при COVID-19

7.17.1 Роль кишечника в формировании патологии при COVID-19.

Число подтвержденных случаев заболевания COVID-19 в мире прогрессивно увеличивается, доля пациентов, переживших это заболевание, увеличивается, в настоящее время клиницисты и патологи пытаются более детально охарактеризовать варианты и тяжесть повреждений, вызванных SARS-CoV-2.

Легкие, безусловно, являются первым органом-мишенью инфекции SARS-CoV-2, но при этом, накапливаются доказательства того, что вирус может распространяться на многие органы и системы, включая сердце, кровеносные сосуды, почки, кишечник и мозг [112]. Поражение желудочно-кишечного тракта часто встречается у пациентов с COVID-19, о чем свидетельствует достаточная распространенность в клинике заболевания анорексии, диареи, рвоты, тошноты, болей в животе и/или желудочно-кишечных кровотечений, достигающих 50% случаев (варьируя с частотой от 3 до 79% по разным данным), даже при отсутствии респираторных проявлений [113]. Рецепторы ACE2, которые вирус использует для проникновения в клетки хозяина, экспрессируются в пищеводе, желудке, тонком кишечнике, толстой кишке, печени и поджелудочной железе.

В недавнем систематическом обзоре водянистая диарея отмечена в 9,6% – 16% случаев [114]. Кроме того, было показано, что желудочно-кишечные симптомы могут иногда предшествовать поражению дыхательных путей и быть первым проявлением

инфекции [115]. Эти данные свидетельствуют о необходимости включения инфекции SARS-CoV-2 в дифференциальную диагностику острой диареи, по крайней мере на время текущей пандемии.

Недавние исследования постулировали двуправленную связь между микробиотой кишечника и легких. Так, было доказано, что трансплантация фекальной микробиоты оказывает влияние на состав микробиоты легких [121], кроме того, было замечено, что резидентные в кишечнике врожденные лимфоидные клетки, участвующие в репарационных функциях, могут перемещаться в легкие под действием воспалительной реакции [122] и таким образом была задокументирована двусторонняя коммуникация через лимфатическую систему, включающая как бактерии, так и их метаболиты [123, 124]. Комплекс связей между кишечником и легкими, включая кишечную и легочную микробиоту, их межкомпонентные перекрестные связи, а также перекрестные связи иммунной системы кишечника и легких с локальными или системными взаимодействиями были названы “осью кишечник-легкие” [120].

В экспериментальном исследовании (WangJ, LiF, WeiH, et al., 2014) [116] было обнаружено, что нарушение микробиоты кишечника связано с более тяжелыми формами респираторного гриппа у мышей, у которых сигналы, исходящие из микробиоты, были способны оказывать свое воздействие на стромальные клетки легких и поддерживать

эпителиальные клетки в состоянии противовоспалительной готовности, индуцирование противовирусного состояния в неиммунных клетках. Исходя из этого, можно утверждать, что состав микробиоты кишечника может оказывать влияние на иммунный ответ против некоторых вирусных респираторных агентов и, таким образом, на исход заболевания. Таким образом, можно выдвинуть гипотезу о предполагаемой роли оси «кишечник-легкие» в модуляции патофизиологии инфекции SARS-CoV-2 и последующей иммунной активации.

Независимо от повреждающего действия SARS-CoV-2 на кишечник, необходимо учитывать исходно возможную дисбиоза кишечника и повышенную проницаемость кишечника. Такие условия могут оказывать влияние на заболевания легких через 2 возможных механизма: транслокацию бактерий и их метаболитов или миграцию активированных иммунных клеток. Исследования (BingulaR, FilaireM, Radosevic-RobinN, et al., 2017), (Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE., 2015), (Huffnagle GB, Mukherjee S, Hanidziar D., 2018), [117, 118, 119] действительно, показали корреляцию между составом кишечной микробиоты и исходом тяжелооболочных пациентов с острым респираторным дистресс синдромом, обусловленным транслокацией бактерий из кишечника в легкие, вторичной по отношению к повышенной проницаемости кишечника и альвеоло-капилляров.

На сегодняшний день нет прямых доказательств, подтверждающих предположение о том, что воздействие на ось «кишечник-легкие» может оказывать влияние на течение инфекции SARS-CoV-2. Тем не менее, это остается гипотезой, требующей изучения из-за возможных последствий в клинической практике. Следует отметить, что единственным сообщением, связывающим ось «кишечник-легкие» с COVID-19, были китайские рекомендации, рекомендующие использовать пробиотики у тяжелых пациентов с COVID-19 для сохранения кишечного гомеостаза и предотвращения бактериальной инфекции [125].

Вирусная РНК была обнаружена в образцах фекалий у 50% пациентов COVID-19, и таким образом, была выдвинута версия о возможности фекально-оральной передачи для SARS-CoV-2 [126]. В исследовании (Xiao et al., 2020) присутствие РНК SARS-CoV-2 в кале варьировало от 1 до 12 дней,

и у почти 25% пациентов продолжали оставаться положительными на РНК вируса образцы кала после отрицательного результата исследования мазка из полости рта и носоглотки [271]; аналогичные результаты были также обнаружены в детских когортах [127, 128]. Эти исследования показывают, что фекально-оральный путь, по крайней мере, возможен для SARS-CoV-2 и может даже длиться дольше, чем «обычная» передача вируса воздушно-капельным путем. Однако в исследовании, проведенном (Wolfel et al., 2020), хотя вирусная РНК была обнаружена в образцах кала пациентов, присутствие инфекционного SARS-CoV-2 не было обнаружено, что ставит под сомнение фактическую способность вируса передаваться фекально-оральным путем [129].

Для объяснения возникновения диареи у пациентов COVID-19 были выдвинуты различные этиопатогенетические гипотезы, включая потерю способности энтероцитов к всасыванию, микроскопическое воспалительное повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [130] и нарушение функции ACE2, которая играет признанную роль в поддержании гомеостаза кишечника [131] ACE2 распознается вирусом, в связи с этим можно предположить, что его присутствие может ингибировать его регуляторную активность и вызывать дисбиоз кишечника; кроме того, было показано, что экспрессия ACE2 понижается с помощью SARS-CoV-2 [132], что может еще больше способствовать ограничению функций ACE2.

Эндоскопия, выполненная у пациентов с COVID-19 с диареей, не выявила макроскопических изменений слизистой оболочки, но микроскопическое исследование выявило выраженную инфильтрацию собственной пластинки лимфоцитами. Кроме того, в недавнем письме (Effenberg et al., 2020) сообщили о более высоком уровне фекального кальпротектина у госпитализированных пациентов COVID-19 с диареей по сравнению с пациентами, без указаний на диарею [133].

Примечательно, что в недавнем обзоре высказывались предположения о возможной роли диареи как прогностического фактора при COVID-19. Убедительной корреляции не было обнаружено: в некоторых исследованиях желудочно-кишечные симптомы коррелировали с худшими исходами, в то время как другие результаты предполагали, что никакой ассоциации не было [134].

7.17.2 Антибиотико-ассоциированная диарея

С учетом патогенетических механизмов воспалительного (нередко деструктивного) характера в организме пациента, ожидаемы и постинфекционные желудочно-кишечные расстройства. Кроме того, препараты с потенциальными желудочно-кишечными, панкреатическими и гепатобилиарными побочными эффектами, такие как антибиотики, противовирусные препараты, гидроксихлорохин и биологические препараты, часто используются для лечения пациентов, пораженных COVID-19.

В клинических исследованиях диарея у взрослых обычно определяется как ≥ 3 жидких стула/сут на протяжении более чем 2 суток [154, 155]. ААД

определяется как диарея, связанная с лечением антибиотиками, либо во время приема антибиотиков, либо в течение 8 недель после прекращения приема антибиотиков [155], а при исследовании кала выявляются признаки дисбиоза.

В связи с широким применением антибиотиков частота ААД постепенно увеличивается и в некоторых исследованиях достигает 35% [156, 157]. Это напрямую связано с применением антибиотиков [157]. CDAD составляет приблизительно 10%–20% ААД [158] и, таким образом, считается распространенным патогеном, вызывающим ААД [156, 160]. ААД стало серьезным осложнением заболеванием, особенно у тяжелооболочных пациентов отделений

реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [161]. Поэтому профилактика ААД крайне важна для тяжелобольных пациентов.

Различные типы антибиотиков представляют различные риски для ААД [156]. В настоящее время исследования по ААД [162, 163, 164] у тяжелобольных показало, что частота ААД может достигать 21,6% даже в случаях, когда применяется монотерапия антибиотиками [161]. Однако факторы, связанные с ААД у пациентов отделений интенсивной терапии с монотерапией антибиотиками, не достаточно изучены.

Проявления ААД могут включать легкую диарею, лихорадку, боль в животе, вздутие живота, повышенное количество лейкоцитов или токсический мегаколон, токсический шок, полиорганную дисфункцию и даже смерть [162]. Вследствие тяжелых нарушений кишечной флоры, тяжелобольные пациенты часто становятся мишенью для патогенных представителей флоры, таких как *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*. При этом многие факторы, такие как продолжительность применения антибиотиков, комбинированное применение антибиотиков, пожилой возраст и уровень сывороточного альбумина, связаны с возникновением ААД [161, 165].

Наибольшей агрессивностью в плане воздействия на флору кишечника и ААД обладают противогрибковые препараты, бета-лактамы и многие антибиотики [155, 157, 161]. Исследование (Zhou, Qiang Xu, Yu Liu, and Li-Tao Guo, 2020 г) [166] показывает, что повышенный риск развития ААД возникает только при использовании ингибиторов бета-лактамаз, что согласуется с результатами предыдущего исследования [154]. Исследования (Puri BK, Hakkarainen-Smith JS, Monro JA., 2015 г) [167] показали, что цефалоспорины являются также серьезными предрасполагающими факторами для развития ААД.

Основная проблема ААД может быть связана с эмпирическим применением антибиотиков и специфическим состоянием здоровья пациента отделения интенсивной терапии, ведь пациенты в отделении интенсивной терапии находятся в критическом состоянии и для их лечения часто подбираются антибиотики высокого класса с широким спектром действия. Сообщения в литературе указывают на то, что продолжительность воздействия антибиотиков и продолжительность пребывания в стационаре являются факторами риска развития ААД, особенно когда курс длится более 3 дней и когда два или более антибиотика используются вместе [163, 166, 168], но в исследовании (Hong Zhou, Qiang Xu, Yu Liu, and Li-Tao Guo, 2020 г) [166] подчеркивается что продолжительность применения антибиотиков и время пребывания в отделении интенсивной терапии были факторами риска развития ААД у пациентов отделения интенсивной терапии, получавших даже монотерапию антибиотиками, в 66.03% случаев по причине легочной инфекции. В этом исследовании статистически значимые различия (все $P < 0,05$) были обнаружены между двумя группами по следующим переменным: средний возраст, заболеваемость сахарным диабетом, длительность применения

ингибиторов протонной помпы и длительность приема антибиотиков ($10,24 \pm 5,94$ против $6,19 \pm 3,11$, P По сравнению с пациентами без ААД, пациенты с ААД имели более длительное время пребывания в ОРИТ ($15,89 \pm 10,69$ д против $8,49 \pm 6,31$ д, $p < 0.001$). Однако статистически значимых различий между двумя группами по следующим переменным: пол, артериальная гипертензия, парентеральное питание, желудочно-кишечная хирургия, время голодания более 72 ч, уровень альбумина, количество лейкоцитов, использование глюкокортикоидных добавок, оценка APACHE II или смертность в отделении интенсивной терапии. Из 209 зарегистрированных пациентов 125 (59,81%) получали лечение бета-лактамами антибиотиками в комбинации с ингибиторами ферментов; 39 (18,66%) пациентов получали лечение карбапенемами; 23 (11,00%) пациента получали лечение цефалоспоридами; 12 (5,74%) пациентов получали лечение фторхинолонами; 4 (1,91%) пациента получали лечение противогрибковыми препаратами; 2 (0,96%) пациента получали лечение гликопептидами; и 4 (1,91%) пациента получали лечение оксазолидинонами; 2 (0,96%) пациента лечили гликопептидами. У пациентов, получавших бета-лактамы антибиотиков в комбинации с ингибиторами ферментов, частота ААД была выше, чем у пациентов, не получавших этот вид терапии ($26,40\%$ против $14,29\%$, $P = 0,037$). Достоверных различий в частоте ААД с другими формами монотерапии антибиотиками не выявлено.

Также доказуемо, что возраст и сопутствующие заболевания являются факторами риска развития ААД [169, 170]. Одно из исследований показало, что пожилые пациенты более склонны к ААД [171], так, частота ААД у пациентов в возрасте ≥ 65 лет составляет 10–37% [172]. Пациенты с хроническими сопутствующими заболеваниями и полиорганной дисфункцией, получающие лечение антибиотиками, также могут быть более склонны к ААД [169, 170]. Многомерный логистический регрессионный анализ не выявил никакой корреляции наличия сахарного диабета с ААД. Это может быть связано с конкретными пациентами ОРИТ, поступившими в течение нашего периода исследования, у которых, возможно, были различия в факторах риска развития ААД.

Существуют данные о том, что длительность применения ингибиторов протонной помпы была связана с ААД у пациентов, получавших монотерапию антибиотиками [173, 174]. К числу других факторов риска ААД относят также хирургические вмешательства на органах брюшной полости и применение глюкокортикоидов. Предыдущие исследования также показали, что чем дольше пребывание в больнице, тем выше риск ААД, а пребывание в больнице в течение ≥ 2 недель коррелирует с частотой ААД [163, 168]. Более длительное пребывание в стационаре пациентов свидетельствует о более тяжелом состоянии пациента, большем количестве факторов риска развития ААД и повышенном потенциале заражения ААД. Время пребывания в отделении интенсивной терапии ($8,49 \pm 6,31$ сут против $15,89 \pm 10,69$ сут) было ниже в группе без ААД, чем в группе ААД ($P < 0.001$), что

указывает на факт увеличения при ААД времени пребывания в отделении интенсивной терапии пациентов. Однако существенной разницы в показателях смертности, связанной с ОИТ, между этими двумя группами не было.

Таким образом, для профилактики ААД у пациентов отделений интенсивной терапии следует рационально применять антибиотики, а также строго контролировать применение и время использования вспомогательных препаратов, таких как ингибиторы протонной помпы. В будущем необходимы более релевантные исследования для анализа использования антибиотиков и ААД.

Пожалуй, самый важный открытый вопрос, на который нужно ответить, звучит так: «что происходит с пациентами после выздоровления от COVID-19 и как вирус влияет на их организм?» В отношении кишечных инфекций, вызванных

SARS-CoV-2 или пандемическими изменениями окружающей среды, следует отметить, что они как минимум, могут привести к функциональным желудочно-кишечным расстройствам, связанным со стрессом (например, реактивация СРК и постинфекционный СРК) [177].

Заключая настоящий обзор, следует отметить, что кишечник является вторым по частоте органом-мишенью при COVID-19, интеракция кишечной и легочной микробиоты в конечном итоге способна оказать влияние на исход заболевания, иммуносупрессивная терапия генно-инженерными биологическими препаратами воздействует на ключевые факторы патогенеза COVID-19, осложнения антибактериальной терапии в виде антибиотико-ассоциированной диареи ожидаемы у пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями и полиорганной дисфункцией

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

К числу таких препаратов относится большой перечень лекарственных средств с разным механизмом действия [4]:

1. Симптоматические противодиарейные средства (регидранты для перорального приема), препараты, снижающие моторику кишечника; вяжущие и обволакивающие средства; энтеросорбенты; кишечные антисептики, не всасывающиеся в кишечнике (нифуроксазид) и антибиотики; противовоспалительные препараты; пребиотики и пробиотики; ферментные препараты, улучшающие полостное пищеварение.

2. Антидиарейные лекарственные средства

2.1. Антагонист 5HT₃-рецепторов (Алосетрон, Силансетрон, Ондансетрон, Гранисетрон) блокирует воздействие серотонина на нервные окончания в кишечнике, вызывая подавление секреции воды и электролитов в кишечнике, торможение моторики толстой кишки и снижение висцеральной гиперчувствительности. Показания: СРК с диареей Побочные эффекты: увеличение риска ишемического колита.

2.2. Ингибитор энкефалиназы – Рацекадотрил (ацеторфан). Оказывает только антисекреторное действие, на моторику кишки не влияет. Снижает гиперсекрецию воды и электролитов в тонком кишечнике, вызванные холерным токсином или воспалением, не действует на базальную секреторную активность. Показания: симптоматическое лечение диареи у взрослых. Применение рацекадотрила не освобождает от проведения пероральной регидратации в тех случаях, когда она необходима. Наличие кровянистых или гнойных выделений в стуле и высокая температура могут служить симптомами инвазивной бактериальной инфекции, ставшей причиной диареи или другого серьезного заболевания, что является основанием для этиотропной терапии (например, с применением антибиотиков) или дальнейшего исследования. Монотерапия рацекадотрилом

при данных состояниях противопоказана. В качестве дополнительной терапии острой бактериальной диареи рацекадотрил может применяться совместно с антибиотиками.

3. Специализированные препараты (препараты 5 АСК, иммуносупрессоры, генно-инженерные биологические препараты, противоглистные/противопаразитарные).

Основные характеристики и механизм действия препаратов приводятся ниже.

Препараты, снижающие тонус и перистальтику кишечника. Особые предостережения необходимо учитывать в отношении применения лоперамида. Показания для назначения лоперамида при хронической диарее: функциональная диарея, симптоматическое лечение при воспалительных заболеваниях кишечника, для снижения объема выделений из илеостомы, колостомы и при других видах резекции тонкой кишки. При хронической диарее не следует (или очень осторожно) применять лоперамид, если заболевание сопровождается повышением температуры тела, наличием примесей крови или слизи в стуле (например, при язвенном колите). У больных с язвенным колитом лечение лоперамидом должно быть прекращено при появлении вздутия живота или других симптомов, указывающих на угрозу развития токсического мегаколона. Диарея, вызванная *Clostridium difficile* и обусловленная лечением антибиотиками широкого спектра действия, является противопоказанием для назначения лоперамида (угнетение перистальтики может замедлять удаление токсинов из толстой кишки и приводить к увеличению продолжительности и /или тяжести диареи). Лоперамид противопоказан в следующих клинических ситуациях: подозрение на непроходимость кишечника, язвенный колит, болезнь Крона (тяжелые, распространенные формы), острая бактериальная диарея, нарушения функции печени

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 (активированный уголь, диосмектит, полиметилсилоксана полигидрат, кремния диоксид коллоидный). Вязущие 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 циклооксигеназу – фермент, катализирующий превращение свободных полиненасыщенных жирных кислот (например, арахидоновой) в простагландины (ПГ), а также другие эйкозаноиды – тромбоксаны (ТрА2) и простаглицлин (ПГ-I2). 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-I2);
- б) сенситбилизируют 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 не всасывающихся кишечных антисептиков можно упомянуть рифаксимин альфа, нифуроксазид, а также фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин) фуразолидон, ванкомицин, метронидазол.

Нифуроксазид является не антибиотиком, а синтезированным противомикробным средством, оказывает свое действие исключительно в просвете кишечника, т.к. он практически не растворим в воде. Длительность диарейного синдрома при применении нифуроксазида сокращается на 1,0–1,5 суток. Нифуроксазид не вызывает перекрестной устойчивости бактерий к другим антимикробным средствам, что дает возможность, при необходимости, использовать его в комплексе с системными антибиотиками и не оказывает негативного влияния на нормофлору кишечника. Применение нифуроксазида на фоне вирусных энтеротропных инфекций позволяет избежать развития бактериальных осложнений. Может использоваться для деконтаминации кишечника перед назначением пробиотиков.

Пробиотики – это живые микроорганизмы и вещества микробного и иного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микробиологического статуса. Эффекты пробиотиков носят штамм-специфичный характер. Пробиотики, показавшие эффективность и безопасность в рандомизированных клинических исследованиях, могут быть использованы для купирования синдрома хронической диареи при разных заболеваниях [267].

Пребиотики не подвергаются гидролизу пищеварительными ферментами человека адсорбируются в верхних отделах пищеварительного тракта. Хорошо известными препаратами из этой группы являются препараты псиллиума, лактитола, лактулозы, инулина и фруктоолигосахаридов, способствующие восстановлению нормальной микрофлоры и поддерживающих физиологические способности слизистой оболочки кишечника [267].

Ферментные препараты – это группа фармакологических средств, способствующих улучшению процесса пищеварения. Нарушения процесса

пищеварения различной степени выраженности встречаются практически при всех заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Растительные препараты, содержащие дубильные или антисептические вещества – плоды черемухи, кора дуба, ромашка, укроп, ольха, зверобой, гималайский антидиарейный комплекс (диарекс).

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 сосудистого русла, и только 20% остается в сосудистом русле. Следовательно, введенный в составе солевых растворов натрий вскоре окажется в интерстициальном пространстве, т.е. за пределами сосудистой системы. Поэтому волевическое действие солевых растворов недостаточно

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 и др., средства для парентеральной регидратации – солевые растворы: ацесоль, хлосоль, трисоль, дисоль, лактосол.

высокое, хотя они до сих пор являются одними из наиболее часто употребляемых средств для срочного восполнения объема циркулирующей крови. Кристаллоидные (натрийсодержащие) растворы необходимо рассматривать как инфузионные средства для увеличения объема интерстициального пространства, а не объема циркулирующей крови (изотонический раствор хлорида натрия, раствор Рингера, дисоль, трисоль, хлосоль, лактосол, раствор трометамол, раствор гидрокарбоната натрия).

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 шесть ферментов, один из которых находится в клеточной мембране, остальные – в цитозоле. Ключевая роль в транспорте аминокислот принадлежит ферменту γ глутамилтрансферазе – данный 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 – глутамилциклотрансферазы. Дипептид цистеинглицин расщепляется под действием пептидазы на две 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 три молекулы АТФ.

Для энтерального питания препаратами выбора являются полимерные смеси, они подразделяются на сухие и жидкие смеси, готовые к употреблению.

Для парентерального питания препаратами выбора являются аминокислотные смеси и жировые эмульсии под контролем реологии крови, плазмозамещающее средство (альбумин человека 10%, 20%).

Раствор глюкозы 10% и 20% рассматривается как средство для регидратации и дезинтоксикации при отсутствии противопоказаний.

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 албендазола лежит механизм ингибирования микротубулярной активности, а антигельминтная эффективность связана с ингибированием фумарат редуктазы и нарушением обмена веществ гельминтов. Албендазол оказывает антигельминтный эффект путем воздействия на энергетический метаболизм гельминтов. Активность албендазола обусловлена, в основном, ингибированием фумаратредуктазы нематод и, по-видимому, цестод. Относительно механизма действия препарата на трематод данных пока нет. Албендазол, как и другие бензимидазолы, действует на тубулин, снижая абсорбцию и транспорт глюкозы. Албендазол также ингибирует процесс митоза, нарушая полимеризацию тубулина в микротубулах. Примеры препаратов с противоглистным эффектом (нистатин, тинидазол, немозол, албендазол, орнидазол, секнидазол).

На сегодняшний день можно с уверенностью утверждать, что многообразие причин, которые могут запустить механизмы субклинического воспаления: стресс и повышение 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. Ребамипид 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 [20, 21, 22].

Препараты 5-аминосалициловой кислоты. Противовоспалительное действие связывают с ингибированием липооксигеназного 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% сульфамиридина и 25% 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). Связывание с белками плазмы составляет для сульфасалазина – 99%, для сульфамиридина – 50%, для 5-АСК – 43%. В печени сульфамиридин биотрансформируется в основном путем гидроксилирования с образованием неактивных метаболитов, 5-АСК – путем ацетилирования. С калом выводится 5% сульфамиридина 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 (ASA) и сульфамиридина, 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_{max} 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: 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: высвобождение месалазина не зависит от рН. Давая сравнительную характеристику различным видам таблеток месалазина, следует отметить, что таблетки, содержащие микросферы с покрытием из этил целлюлозы, 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 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. Биодоступность 5-АСК в толстой кишке у препаратов с покрытием из эудрагита L 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 ацелированием, то есть инактивацией). Во-вторых, – вследствие неполного освобождения 5-АСК из микросфер. Препараты месалазина с рН-зависимым высвобождением, с оболочкой из эудрагита S применяются при лечении НЯК и толстокишечной формы болезни Крона. У ряда больных, с закислением кишечного содержимого, таблетки могут не растворяться. В этом случае следует перейти на препараты месалазина с покрытием из эудрагита L, с растворением оболочки при рН > 6. При лечении тотальных и левосторонних форм ЯК 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 рН-зависимым высвобождением, с оболочкой из эудрагита L применяются при лечении НЯК, илеоцекальной и толстокишечной формы болезни Крона. При лечении тотальных и левосторонних форм НЯК обязательно следует помимо подобных таблеток добавлять к лечению ректальные формы 5-АСК (клизмы или свечи), т.к. концентрация месалазина к дистальным отделам толстой кишки значительно падает.

Ректальные формы месалазина: Суппозитории 250 и 500 мг. 1.0 г. 2. Суппозитории 1 г. Суспензия ректальная (микроклизмы) 2 г/30 мл и 4 г/60 мл, Пена ректальная дозированная 1 г.

Глюкокортикостероидные препараты (из инструкции по применению препаратов) 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 связана с индукцией ряда протеинов (например, макрокортина), которые влияют на метаболизм арахидоновой кислоты (ингибируя фосфолипазу А) и предупреждают образование медиаторов воспаления (лейкотриенов и простагландинов). Препараты: системные ГКС (преднизолон, метилпреднизолон), топические ГКС (будесонид). Топические ГКС (например, будесонид) обладают значительно большим сродством (аффинностью) к кортикостероидным рецепторам и характеризуются существенно более низким количеством побочных эффектов [268, 269].

Иммуносупрессоры (из инструкции по применению препаратов). 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 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 перианальных поражений при болезни Крона, зависимость от кортикостероидов, стремление уменьшить дозу и при возможности полностью отменить глюкокортикостероиды.

Моноклональные антитела к ФНО-альфа. Механизм действия основан на нейтрализации ФНО-α, разрушении клеток, продуцирующих ФНО-α, путем связывания с комплексом, 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 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 19 приводятся сведения о зарегистрированных в настоящий момент в РФ препаратах для генно-инженерной биологической терапии [5].

Выбор препаратов для безопасного ведения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в период пандемии SARS-CoV-2

Наблюдательные исследования, сообщающие об отсутствии тяжелых случаев заболевания у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), проживающих в эпидемических районах, могут свидетельствовать о том, что эта популяция на самом деле находится в группе более низкого риска, [135, 136] и иммуномодуляторы, возможно, в этом сыграли определенную роль. Предварительные данные Регистра Эпиднадзора эпидемиологии коронавируса (SECURE-IBD) показали, что увеличение возраста, ≥ 2 сопутствующих заболеваний, системные кортикостероиды и сульфасалазин или месаламин выступают как факторы риска у пациентов с ВЗК для тяжелой степени COVID-19. Анализ по влиянию аминосалицилатов действительно удивляет: исходы могут зависеть от неизвестных (сочетанных) факторов или биологической активности препарата, но четкая интерпретация на сегодняшний день невозможна [137].

Кортикостероиды, являющиеся основой для лечения многих иммуноопосредованных заболеваний, ассоциировались с худшими исходами при гриппозной пневмонии [138] и снижением вирусного клиренса у пожилых пациентов с респираторным синдромом [139, 140]. Современные данные указывают на нежелательность их использования при COVID-19, поскольку их применение было связано с более высокой смертностью, более длительной госпитализацией и более высоким риском вторичных бактериальных инфекций [141] кроме того, исследование SECURE-IBD показало, что системные кортикостероиды значительно повышают риск госпитализации, потребность в интенсивной терапии, следовательно, назначение стероидов должно быть осторожным и взвешенным у пациентов, не страдающих COVID-19, и следует избегать приема преднизолона ≥ 20 мг/сут [142].

Тиопурины снижают количество и функцию активированных Т-клеток 32, их назначение связано с повышенным риском развития вирусных инфекций [143], на сегодняшний день нет достаточных доказательств того, что тиопурины действительно могут повышать риск заражения SARS-CoV-2. Поскольку они все еще продолжают оказывать свое иммуносупрессивное действие в течение нескольких недель после прекращения лечения, снижение дозы и прекращение терапии в настоящее время не рекомендуются [144].

Анти-ФНО-агенты ассоциированы с повышением инфекционного риска [145]; однако ФНО может играть патогенетическую роль в тяжелых случаях COVID-19, поскольку он может вызывать повышенную экспрессию ACE2 и гибель лимфоцитов [145]. В сообщении (Tursi et al., 2020) отме-

чен случай быстрого выздоровления молодого человека с ВЗК и COVID-19, получавшего лечение адалимумабом [146].

В реестре SECURE-IBD анти-ФНО-агенты, по-видимому, не влияли на течение COVID-19, в то время как комбинированная терапия (анти-ФНО и тиопурины) были связаны с худшими исходами [137]. В настоящее время рекомендуется продолжение лечения анти-ФНО79; кроме того, Адалимумаб изучается в качестве препарата выбора для лечения синдрома цитокинового шторма при COVID-19 [147].

Применение ведолизумаба и устекинумаба не связано с повышенным риском развития вирусных инфекций, и в настоящее время рекомендуется продолжение лечения, без отмены [31]. Ведолизумаб по механизму действия является кишечно-селективным агентом, который предотвращает самонаведение лимфоцитов; по опыту применения при других тяжелых вирусных инфекциях (клиническое исследование фазы 1) у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) не увеличивало вирусную нагрузку [148].

Устекинумаб нацелен на субъединицу Р40, общую для IL-12 и IL-23, блокируя таким образом прайминг Th1-клеток и активацию Th17-клеток. Подавление ответа Th17 теоретически может способствовать смягчению цитокинового шторма COVID-19, но это свойство еще не опробовано.

Блокада JAK-киназ приводит к более широкому подавлению цитокин-опосредованных реакций. Ингибирование JAK 1 и 3 подавляет IFN γ , который играет важную роль в вирусном клиренсе [148], связан с повышенным риском развития инфекции опоясывающего герпеса [149] и наоборот, ингибирование JAK 2 было предложено в качестве терапевтической стратегии для COVID-19 [150]. Пока никаких окончательных выводов по тофацитинибу (ингибитору JAK 1 и 3) нельзя сделать в отношении SARS-CoV-2: прекращение лечения в настоящее время не рекомендуется, но следует избегать начала лечения в эпидемических районах, за исключением случаев отсутствия альтернативы [151].

При ведении пациентов с ВЗК в качестве реципиентов для трансплантации фекальной микробиоты, как эффективного средства лечения рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile* [175, 176] нужно помнить о потенциальной опасности внедрения вируса COVID-19 через фекальный трансплантат.

Примерный алгоритм по подбору лекарственной терапии в зависимости от уровня оказания помощи пациенту с хронической диареей представлен в приложении В3, тактика врача первичного звена по назначению стартовой терапии в зависимости от предполагаемой причины диареи представлен в приложении В4.

8. Показания для госпитализации при диарее

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 [5, 1,7] являются показаниями для госпитализации.

9. Хирургическое лечение

Вопрос о необходимости экстренного хирургического лечения встает при угрожающих жизни больного 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 с формированием илеостомы.

При токсической дилатации ободочной кишки операция выбора является субтотальная резекция ободочной кишки с одностольной 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) [5].

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.

10. 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.

Диспансерное наблюдение больных с язвенным колитом необходимо проводить пожизненно и может быть прервано только при удалении толстой кишки. Цель диспансерного 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 [10]: 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

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, Профессор

Leonid B. Lazebnik, Vice President of the RSMST, President of the GSSR, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Outpatient Therapy Department; *Scopus Author ID: 7005446863, ORCID: 0000-0001-8736-5851*

Сарсенбаева Айман Силкановна, д.м.н., профессор кафедры терапии ИДПО, профессор

Aiman S. Sarsenbaeva, Department of Therapy ICPE, Professor, Doctor of Medical Sciences; *Scopus Author ID: 8580282400*

Авалуева Елена Борисовна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса

Elena B. Avalueva, MD, PhD, Prof. of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S. M. Ryss; *ORCID: 0000-0001-6011-0998*

Орешко Людмила Саварбековна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса

Ludmila S. Oreshko, MD, professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutic, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; *Scopus Author ID: 24081182800, ORCID: 0000-0002-2726-9996*

Ситкин Станислав Игоревич – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса; зав. НИГ эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии. *ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0331-0963>*

Stanislav I. Sitkin, Ph.D., Dr. med., associate professor of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S. M. Ryss; Head of the Epigenetics & Metagenomics Research Group of the Institute of Perinatology and Pediatrics, *Scopus ID: 6603071466, ORCID: 0000-0003-0331-0963*

Голованова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии

Elena V. Golovanova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Polyclinic Therapy; *Scopus Author ID: 6603930365*

Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

Svetlana V. Turkina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric and Dental Faculties

Хлынова Ольга Витальевна, член корреспондент РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии; главный внештатный специалист – гастроэнтеролог МЗ Пермского края

Olga V. Khlynova, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy; Chief Freelance Specialist, Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Perm Territory; *ORCID: 0000-0003-4860-0112*

Сагалова Ольга Игоревна, д.м.н., Заведующая Инфекционным отделением № 2, врач-инфекционист, главный внештатный инфекционист Министерства здравоохранения ЧО

Olga I. Sagalova, Doctor of Medical Sciences, Head of the Infection Department No. 2, infectious disease doctor, chief freelance infectious disease specialist of the Ministry of Health of the Chelyabinsk region

Мирончев Олег Викторович, к.м.н., доцент кафедры клинической медицины; председатель областного гастроэнтерологического общества

Mironchev Oleg Viktorovich, Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer, Department of Clinical Medicine; Chairman of Society of Gastroenterologist's in Orenburg Region

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 каль-протектин фекальный	A (высокой силы)	1 (высокий)
Проведение лабораторных исследований крови на маркеры аутоиммунных заболеваний (антитела к тканевой трансглутаминазе, к эндомизию IgM, IgG), ASCA, АНЦА	A (высокой силы)	1 (высокий)
Назначение энтеросорбентов, регидрантов, пробиотиков	A (средней силы)	2 (средний)
Направление больного в специализированное гастро-энтерологическое/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, целиакция, хологенная диарея, мальабсорбция, синдром избыточного бактериального роста). 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.

Классификация рекомендаций:

В соответствии с рекомендациями BSG по разработке руководящих принципов группа разработчиков применила систему оценок [111]. 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)

Для уровня 1A – C – колеблется от систематических обзоров с однородностью, отдельные рандомизированные клинические исследования (РКИ); уровень 2A – C- колеблется от систематических обзоров когортных исследований, низкое качество

исследований и результатов исследований; уровень 3A-B – 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 АЗ. Бристольская шкала форм кала

Большое время транзита, до 100 ч Короткое время транзита, до 12 ч	Тип кала	писание внешнего вида кала	Форма
	1	Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются	
	2	В форме колбаски комковатой	
	3	В форме колбаски с ребристой поверхностью	
	4	В форме колбаски или змеи, гладкий, мягкий	
	5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями	
	6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашецеобразный стул	
	7	Водянистый без твердых частиц	

ПРИЛОЖЕНИЕ Б1. Особенности клинических симптомов при наиболее распространенных заболеваниях, сопровождающихся гематохезией

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 – комочек мутной слизи (гноя) с примесью) крови – «ректальный плевков»	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

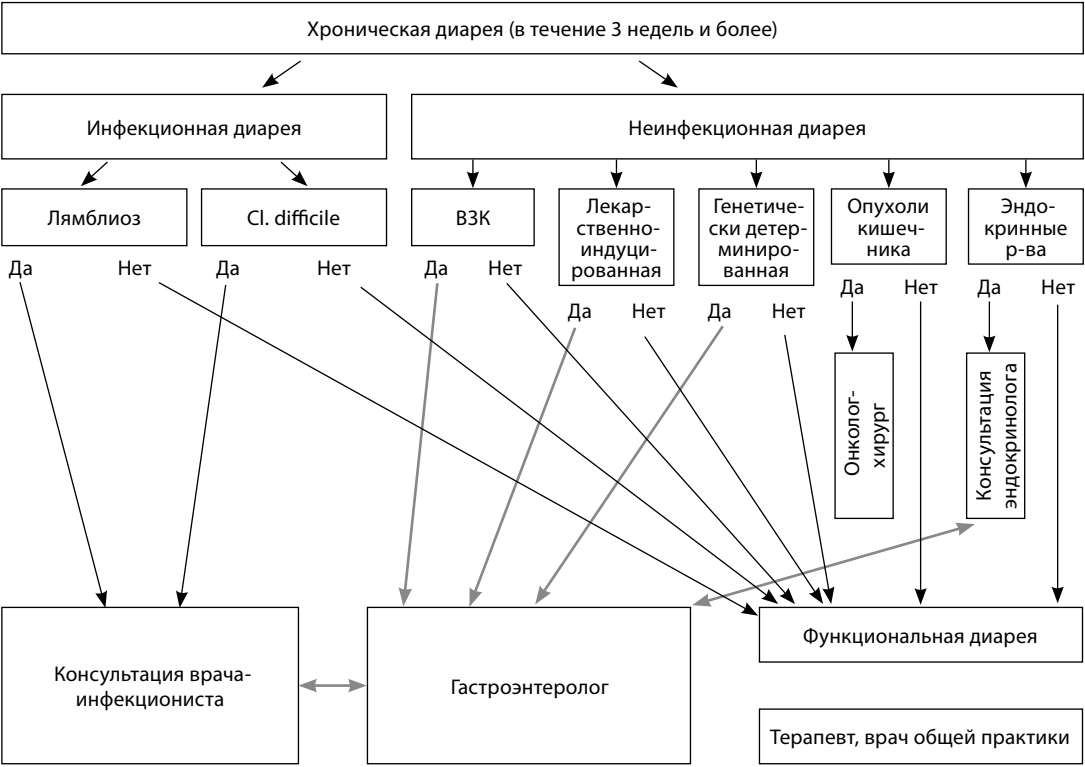
ПРИЛОЖЕНИЕ Б2. Особенности эндоскопической картины при наиболее распространенных заболеваниях, сопровождающихся гематохезией (6,8)

Язвенный колит	Болезнь Крона	Инфекционный колит	Лучевой колит	Псевдомембранозный колит
Проктит – в 100% случаев Непрерывное воспаление Гиперемия, смазанный сосудистый рисунок или отсутствие Контактная ранимость, эрозии). Спонтанная ранимость, изъязвления	Проктит – в 50% случаев регионарное поражение «бульбная 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 фибринозные наложения желто-зеленого цвета

ПРИЛОЖЕНИЕ Б3.
Особенности морфологической картины при наиболее распространенных заболеваниях, сопровождающихся гематохезией (6,8)

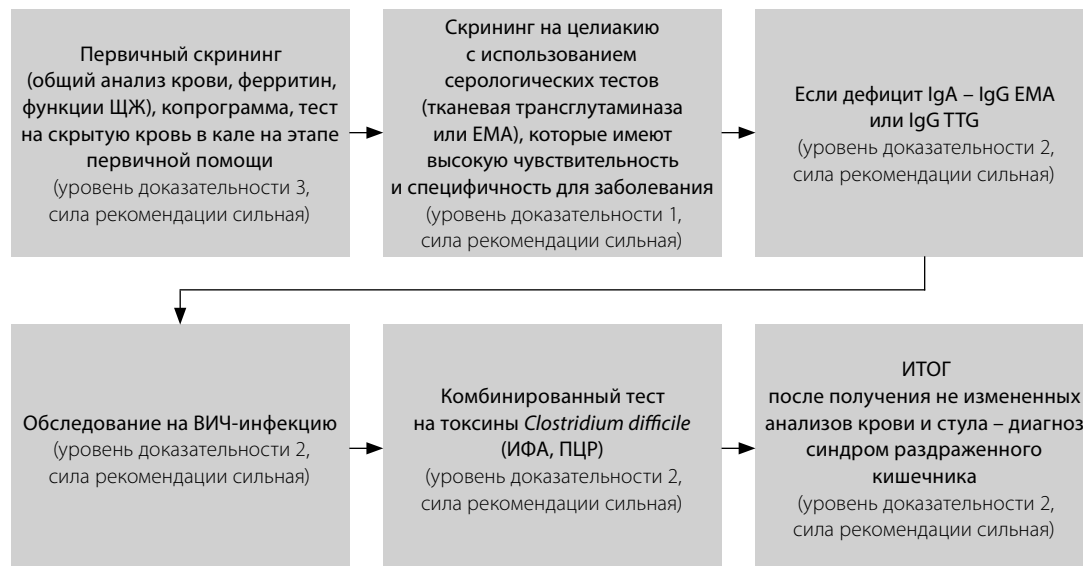
Язвенный колит	Болезнь Крона	Инфекционный колит	Лучевой колит	Псевдо-мембранозный колит
Гистологическое распространение –слизистая Клеточные инфильтраты полиморфно-ядерные Уменьшение бокаловидных клеток часто Гранулемы отсутствуют	Гистологическое рвспространение –трансмуральное Клеточные инфильтраты лимфоцитарные Уменьшение бокаловидных клеток отсутствует Гранулемы имеют диагностическое значение	Дистрофические поражения с лизисом клеток. В межкриптовом эпителии наблюдаются участки микронекроза и эрозивные поражения эпителия, обширные кровоизлияния	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

ПРИЛОЖЕНИЕ В1.
Алгоритм действий врача по ведению пациента с хронической диареей

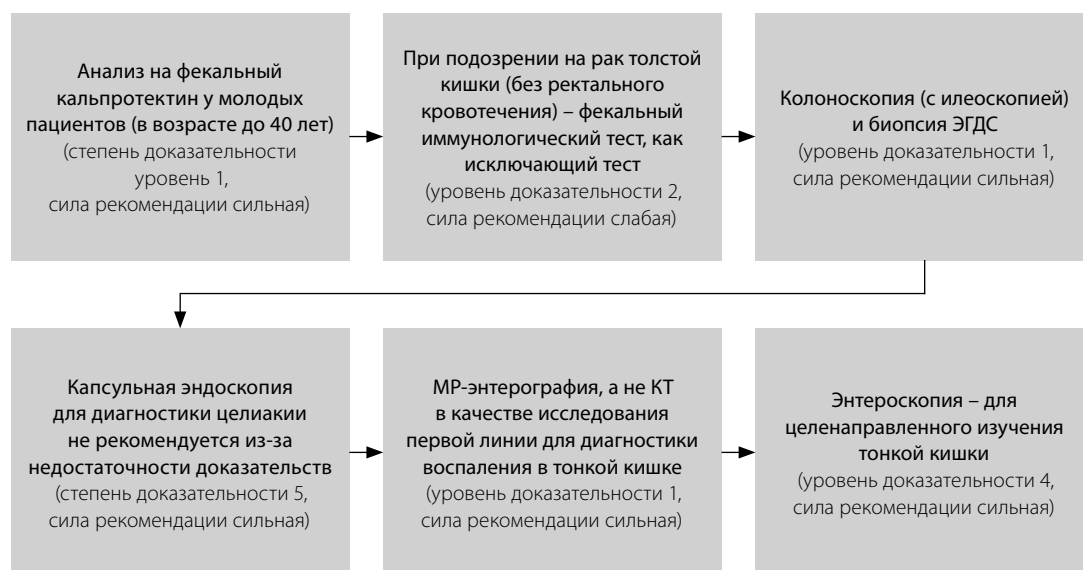


ПРИЛОЖЕНИЕ В2. Алгоритм маршрутизации пациента с хронической диареей

Врач участковый терапевт, врач общей практики, по показаниям – врач-инфекционист
1-й диагностический блок – подтвердить или исключить функциональный или инфекционный характер диареи



Врач-гастроэнтеролог, по показаниям – врач-инфекционист, врач-онколог
2-й диагностический блок – подтвердить или исключить воспаление или опухоль



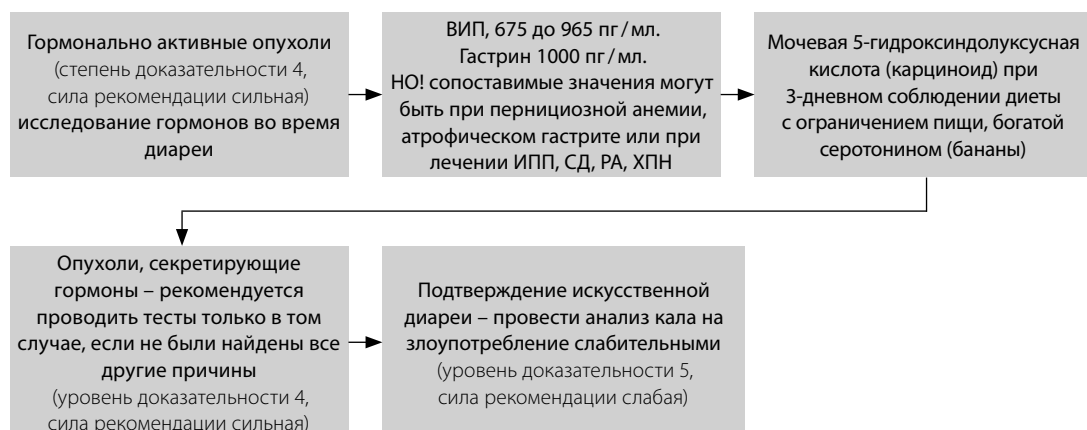
Врач-гастроэнтеролог
3-й диагностический блок – повторная клиническая оценка



Врач-хирург / колопроктолог, врач-онколог
4-й диагностический блок – хирургические причины диареи или структурные нарушения



Врач-онколог/хирург, врач-эндокринолог
5-й диагностический блок – редкие причины диареи



ПРИЛОЖЕНИЕ В3. Тактический алгоритм по выбору лечебной тактики при хронической диарее

Примечание:

эмпирическая симптоматическая антидиарейная терапия проводится в качестве временной или начальной терапии до проведения обследования и установления причины диареи

Уровень оказания помощи	Возможные варианты назначения лекарственной терапии	Условия для назначения
Врач участковый терапевт, врач общей практики	Симптоматические противодиарейные средства (регидранты для перорального приема; вяжущие и обволакивающие средства; энтеросорбенты; кишечные антисептики, нифуроксазид и антибиотики; противовоспалительные препараты; регуляторы моторики; спазмолитики; пребиотики и пробиотики; растительные и ферментные препараты, улучшающие полостное пищеварение; месалазины. Препараты, снижающие тонус и моторику кишечника (лоперамид)	Первичное обращение пациента, отсутствие выраженной абдоминальной боли, признаков кишечной непроходимости, кишечного кровотечения, признаков инфекционной диареи
Врач гастроэнтеролог поликлиники	Симптоматические противодиарейные средства, Антидиарейные средства (ингибиторы энкефалиназы), Специализированные (месалазины, ГКС)	Установленный диагноз Функциональной диареи, СРК
Врач инфекционист	Симптоматические противодиарейные средства, специализированные препараты (антибиотики, противоглистные/противопаразитарные)	Отсутствие выраженной абдоминальной боли, отсутствие признаков кишечной непроходимости, кишечного кровотечения, признаков инфекционной диареи
Врач гастроэнтеролог/ терапевт стационара	Симптоматические противодиарейные средства (регидранты, препараты для коррекции солевого и электролитного баланса, препараты для парентерального и энтерального питания); Специализированные средства (ГКС, иммуносупрессоры, ГИБТ) Антидиарейные средства (Антагонисты 5НТЗ-рецепторов, ингибиторы энкефалиназы)	Доказанная инфекционная причина диареи
		Отсутствие признаков кишечной непроходимости, кишечного кровотечения, признаков инфекционной диареи

ПРИЛОЖЕНИЕ В4. Тактика врача первичного звена по назначению стартовой терапии в зависимости от предполагаемой причины диареи

Предполагаемая причина диареи	Мероприятия стартовой терапии
Пищевая токсикоинфекция	Энтеросорбенты (диоктатедрический смектит, полисорб, энтеросгель); регидранты (регидрон); Противомикробные средства, не всасывающиеся в кишечнике (нифуроксазид)
Антибиотикоассоциированная диарея	Пробиотики, содержащие штаммы <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>Sacharomyces boulardii</i>
Long Covid- диарейный синдром	Пробиотические комплексы, содержащие <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG; <i>Sacharomyces boulardii</i> ; <i>Lactobacillus reuteri</i> 1x10 в 8 степ x 2 раза; <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>Bifidobacterium Lactis</i> (Примадофилус, Максилак, Пробиолог, Энтерол, Хелинорм, Флориоза) Ребамипид Спазмолитики (мебеверин, альверин+симетикон), тримебутин
Внешнесероторная недостаточность поджелудочной железы	Ферментные препараты
Синдром раздраженного кишечника, функциональная диарея	Спазмолитики (мебеверин, альверин+симетикон), тримебутин, пробиотики
Синдром избыточного бактериального роста	Рифаксимин, противомикробные средства, не всасывающиеся в кишечнике (нифуроксазид), пробиотики
<i>Clostridium difficile</i> - ассоциированная диарея	<i>Sacharomyces boulardii</i> , метронидазол, нифуроксазид
Злоупотребление слабительными (лаксативная болезнь)	Отмена слабительных, перевод на препараты лактулозы, коррекция электролитных расстройств
Искусственные подсластители, кофеин, избыток алкоголя, избыток (непереносимость лакрицы)	Отмена причинного агента
Гипогликемические средства (метформин)	Отмена или снижение дозы метформина
Хологенная диарея	Селективные спазмолитики (мебеверин), энтеросорбенты, пробиотики, ферментные препараты

Литература | References

1. Parfenov A.I. Enterology. A guide for doctors. Moscow, "Triada-X" Publ., 2002, 744 p. (In Russ.)
Парфенов А.И. Энтерология / Руководство для врачей. Москва, «Триада-Х», 2002–744 с.
2. Ananiev V.S., Artamonova E.V., Achkasov S.I., et al. Clinical guidelines Colon and sigmoid cancer CG 39, 2016. (In Russ.)
Клинические рекомендации Рак ободочной кишки и сигмовидной кишки КР 39, 2016
3. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Borovik T.E., et al. Clinical guidelines Celiac disease in children CG 404, 2016. (In Russ.)
Клинические рекомендации Целиакия у детей КР 404, 2016
4. Arslanova L.V., Barysheva I.V., Burganova A.N., et al. Clinical guidelines Shigellosis in adults CG 498, 2016. (In Russ.)
Клинические рекомендации Шигеллез у взрослых КР 498, 2016
5. Clinical guidelines of the RGA for the management of patients with Crohn's disease, 2016. (In Russ.)
Клинические рекомендации РГА по ведению больных с Болезнью Крона, 2016
6. Gonchar N.V., Kozlov S.S., et al. Clinical guidelines Amebiasis in children, CG 556. 2016. (In Russ.)
Клинические рекомендации Амебиаз у детей, КР 556. 2016
7. Lioznov D.A., Karnaukhova E.Yu.; Russian Society of Emergency Medical Aid. Clinical guidelines (protocol) for the provision of emergency medical care for infectious diarrhea syndrome (National clinical guidelines). 2014. (In Russ.)
Лиознов Д. А., Карнаухова Е. Ю., 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.
8. Parfyonov A.I., Belostotsky N.I., Dbar S.R., et al. Enteropathy with Disorder of Membrane Digestion. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;2:20–26. (In Russ.)
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.
9. Wenzl HH, Fine KD, Schiller LR, et al. . Determinants of decreased fecal consistency in patients with diarrhea. *Gastroenterology*. 1995;108:1729–38. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 10.1016/S0025-6196(12)60606-5
16. Person J. Alcohol and the small intestine. *Scand J Gastroenterol*. 1991;26:3–15. Doi: 10.3109/00365529108996478
17. Jain NK, Rosenberg DB, Ulahannan MJ, Glasser MJ, Pitchumoni CS. Sorbitol intolerance in adults. 1985 Sep;80(9):678–81. PMID: 4036946.
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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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 diarrhea (EUCLID). *Lancet Infect Dis* 2014;14:1208–19. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 10.1136/gut.2008.148296
42. Posserud I, Stotzer P-O, Björnsson ES, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2007;56:802–8. Doi: 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. PMID: 3366314.
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. Doi: 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. 77 e1 Doi: 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. PMID: 3354282.
47. Swan RW. Stagnant loop syndrome resulting from small-bowel irradiation injury and intestinal by-pass. *Gynecol Oncol.* 1974;2:441–5. Doi: 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. Doi: 10.1097/00004836-200007000-00015
49. Mekhjian HS, O'Dorisio TM. VIPoma syndrome. *Semin Oncol.* 1987;14:282–91. PMID: 2820063.
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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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). doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20200225-00138. PMID: 32118389.
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;361:1761–1766. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13410-1. Erratum in: *Lancet.* 2003 May 24;361(9371):1832. PMID: 12781533; PMCID: PMC7112380.
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). Doi: 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. Doi: 10.1097/CM9.0000000000000774
59. Zhang J, Wang S, Xue Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. *J Med Virol.* 2020. Published online Mar 3. Doi: 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 Arasardnam, Steven Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults British Society of Gastroenterology, 3 rd 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. Doi: 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. Doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116483
66. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:71–80. Doi: 10.2147/CLEP.S40245
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. Doi: 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. Doi: 10.1001/archinte.163.3.286
70. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet*. 2003;362:383–91. Doi: 10.1016/S0140-6736(03)14027-5
71. 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 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. Doi: 10.1111/nmo.12602
78. O'Donnell LJ, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *BMJ*. 1990;300:439–40. Doi: 10.1136/bmj.300.6722.439
79. Madoff RD, Williams JG, Caushaj PF. Fecal incontinence. *N Engl J Med*. 1992;326:1002–7. Doi: 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. *Lancet Infect Dis*. 2020 May;20(5):533–534. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1. Epub 2020 Feb 19. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2020 Sep;20(9):e215. PMID: 32087114; PMCID: PMC7159018.
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] 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] 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]. 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. DOI:10.1101/2020.01.30.927806
87. Tang X.F., M, Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H., Evidence for gastrointestinal infection of SARS - CoV - 2, *Gastroenterology* (2020), doi: 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. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.
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 JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012 Mar;76(1):16–32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11. PMID: 22390970; PMCID: PMC3294426.
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/bioph.2020.110195
100. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Utt S, et al. Adult coeliac disease. *BMJ*. 2007;335:558–62. doi: 10.1136/bmj.39316.442338.AD
101. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease – active, silent, latent, potential. *Gut*. 1993;34:150–1. doi: 10.1136/gut.34.2.150
102. 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. doi: 10.1024/1661–8157.98.21.1233
103. 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. doi: 10.1016/S0140–6736(01)06581–3
104. 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. doi: 10.1136/pmj.78.915.31
105. 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. doi: 10.1111/j.1572–0241.2001.03462.x
106. Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, et al. The Canadian Celiac Health Survey. *Dig Dis Sci*. 2007;52:1087–95. doi: 10.1007/s10620–006–9258–2
107. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, et al. Carcinoid tumour. *Lancet*. 1998;352:799–805. doi: 10.1016/S0140–6736(98)02286–7
108. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2012;61:6–32. doi: 10.1136/gutjnl-2011–300831
109. Kuznetsov V. I. Clinical pharmacology. Textbook 2- edition revised and added. 2015 (In Russ.)
Кузнецов В. И. Клиническая фармакология. Учебник 2- издание перераб и доп. 2015 г.
110. Guyatt G., Oxman AD, Aki EA, et al. Grade guidelines: 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J. Clin. Epidemiol*. 2011; 64: 383–94 doi: 10/ 1016/j.jclinepi.2010.04.026
111. Pan A, Liu L, Wang C, et al. Association of public health interventions with the epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 doi: 10.1001/jama.2020.6130
112. Ong J, Young BE, Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut*. 2020;69:1144–1145. doi: 10.1136/gutjnl-2020–321051
113. Tian Y, Rong L, Nian W, et al. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51:843–851.
114. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, et al. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020.
115. Wang J, Li F, Wei H, et al. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation. *J Exp Med*. 2014;211:2397–2410.
116. Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N, et al. Desired turbulence? Gut-lung axis, immunity, and lung cancer. *J Oncol*. 2017;2017:5035371.
117. Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol*. 2015;6:1085.
118. Huffnagle GB. The microbiota and allergies/asthma. *PLoS Pathog*. 2010 May 27;6(5): e1000549. doi: 10.1371/journal.ppat.1000549. PMID: 20523892; PMCID: PMC2877736.
119. Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, et al. The gut-lung axis in health and respiratory diseases: a place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:9.
120. Madan JC, Koestle DC, Stanton BA, et al. Serial analysis of the gut and respiratory microbiome in cystic fibrosis in infancy: interaction between intestinal and respiratory tracts and impact of nutritional exposures. *MBio*. 2012;3.
121. Huang Y, Mao K, Chen X, et al. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense. *Science*. 2018;359:114–119.
122. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med*. 2014;20:159–166.
123. McAleer JP, Kolls JK. Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity. *Eur J Immunol*. 2018;48:39–49.
124. Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis*. 2020;21:125–126.
125. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020.
126. Xing YH, Ni W, Wu Q, et al. Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020.
127. Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020;26:502–505.
128. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020:1–5.
129. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1518–1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32142785; PMCID: PMC7130192.
130. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012;487:477–481.
131. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020;76:14–20. doi:10.1016/j.ejim.2020.04.037

132. Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321388
133. Litao G, Jingjing S, Yu L, Lei Z, Xiaona H, Zhijing Z. Risk Factors for Antibiotic-Associated Diarrhea in Critically Ill Patients. *Med Sci Monit*. 2018;24:5000–5007.
134. Norsa L, Indriolo A, Sansotta N, Cosimo P, Greco S, D'Antiga L. Uneventful Course in Patients With Inflammatory Bowel Disease During the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Outbreak in Northern Italy. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):371–372. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.062. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32247695; PMCID: PMC7270273.
135. An P, Ji M, Ren H, et al. Protection of 318 inflammatory bowel disease patients from the outbreak and rapid spread of COVID-19 infection in Wuhan, China. *SSRN Electron J*. 2020.
136. Brenner EJ, Ungaro RC, Gearry RB, et al. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. *Gastroenterology*. 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.032
137. Ni YN, Chen G, Sun J, et al. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23:99.
138. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004;31:304–309.
139. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al.; Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:757–767.
140. Yang Z, Liu J, Zhou Y, et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020.
141. Rubin DT, Abreu MT, Rai V, et al. Management of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis during the COVID-19 pandemic: results of an International Meeting. *Gastroenterology*. 2020.
142. O'Connor A, Qasim A, O'Moráin CA. The long-term risk of continuous immunosuppression using thioguanides in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2010;1:7–16.
143. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1385–1397.e10.
144. Mehta AK, Gracias DT, Croft M. TNF activity and T cells. *Cytokine*. 2018;101:14–18.
145. Tursi A, Angarano G, Monno L, et al. COVID-19 infection in Crohn's disease under treatment with adalimumab. *Gut*. 2020;69:1364–1365.
146. Anon. Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) – The World Health Organization International Clinical Trials Registered Organization Registered Platform <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49889>. Accessed May 9, 2020.
147. Sneller MC, Clarridge KE, Seamon C, et al. An open-label phase 1 clinical trial of the anti-α4β7 monoclonal antibody vedolizumab in HIV-infected individuals *Sci Transl Med*. 2019;11.
148. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al.; Study A3921063 Investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;367:616–624.
149. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53:368–370.
150. Mao R, Liang J, Shen J, et al.; Chinese Society of IBD, Chinese Elite IBD Union; Chinese IBD Quality Care Evaluation Center Committee. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:425–427.
151. Ianiro G, Maida M, Burisch J, et al. Efficacy of different faecal microbiota transplantation protocols for *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2018;6:1232–1244.
152. Ianiro G, Murri R, Sciumè GD, et al. Incidence of bloodstream infections, length of hospital stay, and survival in patients with recurrent *clostridioides difficile* infection treated with fecal microbiota transplantation or antibiotics: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2019;171:695–702.
153. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478–98; quiz 499.
154. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:89–95.
155. Tian CF, Su BY, Li YJ, Tong YH, Zhao XH, Liang JY, Li SB, Gao BL. Management of antibiotic-associated pseudomembranous colitis in Non-hospitalized and hospitalized patients. *Pak J Pharm Sci*. 2016;29:1805–1810.
156. Zhang Y, Sun J, Zhang J, Liu Y, Guo L. Enzyme Inhibitor Antibiotics and Antibiotic-Associated Diarrhea in Critically Ill Patients. *Med Sci Monit*. 2018;24:8781–8788.
157. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002;346:334–339.
158. Blaabjerg S, Artzi DM, Aabenhus R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2017;6:21.
159. Högenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998;27:702–710.
160. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*. 2002;324:1361.
161. Issa I, Moucari R. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: do we have a verdict? *World J Gastroenterol*. 2014;20:17788–17795.
162. Ruiters-Ligeti J, Vincent S, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Risk Factors, Incidence, and Morbidity Associated With Obstetric *Clostridium difficile* Infection. *Obstet Gynecol*. 2018;131:387–391.
163. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol*. 2016;22:3078–3104.
164. McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol*. 2008;3:563–578.
165. Hong Zhou, Qiang Xu, Yu Liu, and Li-Tao Guo. Risk factors, incidence, and morbidity associated with antibiotic-associated diarrhea in intensive care unit patients receiving antibiotic monotherapy. *World J Clin*

- Cases. 2020 May 26; 8(10): 1908–1915. Published online 2020 May 26. doi: 10.12998/wjcc.v8.i10.1908
166. Puri BK, Hakkarainen-Smith JS, Monro JA. The potential use of cholestyramine to reduce the risk of developing *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in patients receiving long-term intravenous ceftriaxone. *Med Hypotheses*. 2015;84:78–80.
 167. Videlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1355–1369.
 168. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford CV, Simon MS, Evans AT. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology*. 2017;152:1889–1900.e9.
 169. Evans CT, Safdar N. Current Trends in the Epidemiology and Outcomes of *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2015;60 Suppl 2: S66–S71.
 170. Huang H, Wu S, Wang M, Zhang Y, Fang H, Palmgren AC, Weintraub A, Nord CE. Molecular and clinical characteristics of *Clostridium difficile* infection in a University Hospital in Shanghai, China. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1606–1608.
 171. Xie C, Li J, Wang K, Li Q, Chen D. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: a systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2015;13:128–134.
 172. Ma H, Zhang L, Zhang Y, Liu Y, He Y, Guo L. Combined administration of antibiotics increases the incidence of antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1047–1054.
 173. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soullard D, Novack L, Pencina M, Talmor D. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med*. 2010;170:784–790.
 174. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2006;101:812–822. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00465.x
 175. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J. Gastroenterol*. 2010;16:2202–2222. doi: 10.3748/wjg.v16.i18.2202
 176. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Jun 11: 1–8. doi: 10.1007/s40520-020-01616-x
 177. O'Donnell LJ, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *BMJ*. 1990 Feb 17;300(6722):439–40. doi: 10.1136/bmj.300.6722.439. PMID: 2107897; PMCID: PMC1662249
 178. Thompson WG. Diarrhea. In: First Principles of Gastroenterology. Ed By Thompson A, Shaffer E. Canadian Association of Gastroenterology 1997. p 21–4.
 179. Cooper BT. Diarrhoea as a symptom. *Clin Gastroenterol*. 1985 Jul;14(3):599–613. PMID: 4064356
 180. Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;15(2):182–193.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2016.07.028. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27496381
 181. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997 Sep;32(9):920–4. doi: 10.3109/00365529709011203. PMID: 9299672
 182. Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Pecere S, Forte F, Gasbarrini A. Bacterial flora as a cause or treatment of chronic diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012 Sep;41(3):581–602. doi: 10.1016/j.gtc.2012.06.002.
 183. Belousova E. A., Nikitina N. V. Diarrhea: a correct algorithm of doctor's actions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(15):130–139. (In Russ.) doi:10.21518/2079-701X-2017-15-130-139
 184. Nikonov E. L. Application of fecal tests in colorectal cancer screening programs, *Doktor.Ru*. 2018; 3 (147): 16–22.
Никонов Е. Л. Применение фекальных тестов в программах скрининга колоректального рака // Доктор. Ру. 2018. № 3 (147). С. 16–22.
 185. Young C. P., Symonds E. L., Allison J. E., Cole S. R., Eraser C. G., Halloian S. P. et al. Advances in fecal occult blood tests: the FIT revolution. *Dig. Dis. Sci*. 2015; 60(3): 609–22.
 186. Rex D. K., Boland C. R., Dominitz J. A., Giardiello F. M., Johnson D. A., Kaltenbach T. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U. S. MultiSociety Task Force on Colorectal Cancer. *Am. J. Gastroenterol*. 2017; 112(7): 1016–30.
 187. Brenner H., Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a headtohead comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur. J. Cancer*. 2013; 49(14): 3049–54..
 188. Fernández-Bañares F, Accarino A, Balboa A, Domènech E, Esteve M, García-Planella E, Guardiola J, Molero X, Rodríguez-Luna A, Ruiz-Cerulla A, Santos J, Vaquero E. Diarrea crónica: definición, clasificación y diagnóstico [Chronic diarrhoea: Definition, classification and diagnosis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;39(8):535–59. Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.09.018. Epub 2015 Nov 21. PMID: 26610769.
 189. Sciarretta G, Vicini G, Fagioli G, Verri A, Ginevra A, Malaguti P. Use of 23-seleno-25-homocholytaurine to detect bile acid malabsorption in patients with ileal dysfunction or diarrhea. *Gastroenterology*. 1986;91:1–9.
 190. Boyd G. S., Merrick M. V., Monks R., Thomas I. L. (1981) Se-75-labeled bile acid analogs, new radiopharmaceuticals for investigating the enterohepatic circulation? *J Nucl Med* 22: 720–725
 191. Van Tilburg A. J., de Rooij F. W., van den Berg J. W., van Blankenstein M. (1991) Primary bile acid diarrhoea without an ileal carrier defect: quantification of active bile acid transport across the ileal brush border membrane? *Gut*. 32: 500–503.
 192. Fani B, Bertani L, Pagliani I, Fantechi L, De Bortoli N, Costa F, Volterrani D, Marchi S, Bellini M. Pros and Cons of the SeHCAT Test in Bile Acid Diarrhea: A More Appropriate Use of an Old Nuclear Medicine Technique. *Gastroenterol Res Pract*. 2018 Nov 26;2018:2097359. doi: 10.1155/2018/2097359. PMID: 30598661; PMCID: PMC6287164.
 193. Mottacki N, Simrén M, Bajor A. Review article: bile acid diarrhoea – pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Apr;43(8):884–898. doi: 10.1111/apt.13570. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26913381.
 194. Mottacki N, Simrén M, Bajor A. Review article: bile acid diarrhoea – pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Apr;43(8):884–898. doi: 10.1111/apt.13570. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26913381.

195. Vijayvargiya P, Camilleri M, Shin A, et al. Methods for diagnosis of bile acid malabsorption in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11: 1232–9.
196. Triantafyllou K., Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth. In: Lacy B., Crowell M., Di Baise J. (eds) *Functional and Motility Disorders of the Gastrointestinal Tract*. Springer, New York, NY., 2015: 125–126. Doi: 10.1007/978-1-4939-1498-2_11.
197. Oxentenko A.S., Pardi D.S. (2015) Chronic Diarrhea. In: Lacy B., Crowell M., DiBaise J. (eds) *Functional and Motility Disorders of the Gastrointestinal Tract*. Springer, New York, NY., 2015:229–2337. Doi: 10.1007/978-1-4939-1498-2_18
198. Campana D, Nori F, Piscitelli L et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol* 2007; 25: 967–73.
199. Banks P, Helle K. The release of protein from the stimulated adrenal medulla. *BiochemJ*. 1965; 97: 40C-1C.
200. Pregun I, Herszényi L, Juhász M et al. Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin a level. *Digestion*. 2011; 84 (1): 22–8. 33.
201. Hsiao RJ, Mezger MS, O'Connor DT. Chromogranin A in uremia: progressive retention of immunoreactive fragments. *KidneyInt* 1990; 37 (3): 955–64
202. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393–1407.
203. Ivashkin V. T., Shelygin Yu. A., Baranskaya Y. K., et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):76–93. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
- Ивашкин В. Т., Шельгин Ю. А., Баранская Е. К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(5):76–93.
204. Akehurst RL, Brazier JE, Mathers N, et al. Health-related quality of life and cost impact of irritable bowel syndrome in a UK primary care setting. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(7):455–462.
205. Mikocka-Walus A, Turnbull D, Moulding N, Wilson I, Andrews JM, Holtmann G. Psychological comorbidity and complexity of gastrointestinal symptoms in clinically diagnosed irritable bowel syndrome patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:1137–1143.
206. Rodino-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A review of microbiota and irritable bowel syndrome: future in therapies. *Adv Ther*. 2018;35(3):289–310.
207. Fikree A, Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan;21(1):44–52. doi: 10.7861/clinmed.2020-0980. PMID: 33479067; PMCID: PMC7850201
208. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020;396:1689–1702.
209. [Fikree A, Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan;21(1):44–52. doi: 10.7861/clinmed.2020-0980. PMID: 33479067; PMCID: PMC7850201]
210. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126:1518–1532.
211. Parfeonov A. I., Sabelnikova E. A., Vbykova S., et al. Enteropathy with impaired membrane digestion as nosological form. *Medical alphabet*. 2019;1(6):37–46. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-6(381)-37-46
- Парфенов А. И., Сабельникова Е. А., Быкова С. В. и др. [всего 8 авт.]. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения как нозологическая форма. *Медицинский алфавит*. 2019;1(6):37–46. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-6(381)-37-46
212. Parfenov A. I. Enteropathy: a new look at the diagnosis and treatment of diseases of the small intestine. effective pharmacotherapy. *Gastroenterology. Supp. to the Consilium Medicum journal*. 2014, No. 1, 32 P.
- Парфенов А. И. Энтеропатии: новый взгляд на диагностику и лечение болезней тонкой кишки. эффективная фармакотерапия // *Гастроэнтерология*. Приложение к журналу *Consilium Medicum*. 2014. № 1. С. 32.
213. Vandenplas Y. Lactose intolerance. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2015;24: S9–S13.
214. Rosado JL. Lactose intolerance. *Gac Med Mex*. 2016;152:67–73.
215. Wilder-Smith CH, Olesen SS, Materna A, Drewes AM. Fermentable sugar ingestion, gas production, and gastrointestinal and central nervous system symptoms in patients with functional disorders. *Gastroenterology*. 2018;155:1034–44.
216. Hassan HY, van Erp A, Jaeger M, Tahir H, Oosting M, Joosten L, et al. Genetic diversity of lactase persistence in East African population. *BMC Res Notes*. 2016;9:8.
217. Labrie V, Buske OJ, Oh E, Jeremian R, Ptak C, Gasiūnas, et al. Lactase non-persistence is directed by DNA variation-dependent epigenetic aging. *Nat Struct Mol Biol*. 2016;23:556–73.
218. Santonocito C, Scapaticci M, Guarino D, Annicchiarico EB, Lisci R, Penitente R, et al. Lactose intolerance genetic testing: is it useful as routine screening? Results on 1426 south-central Italy patients. *Clin Chim Acta*. 2015;439:14–7.
219. Catanzaro, R., Sciuto, M. & Marotta, F. Lactose Intolerance – Old and New Knowledge on Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *SN Compr. Clin. Med.* 3, 499–509 (2021). <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00792-9>.
220. Catanzaro, R., Sciuto, M. & Marotta, F. Lactose Intolerance – Old and New Knowledge on Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *SN Compr. Clin. Med.* 3, 499–509 (2021). <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00792-9>.
221. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43–52. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22345659; PMCID: PMC3440559
222. Serena G, Lima R, Fasano A. Genetic and environmental contributors for celiac disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. (2019) 19:40. Doi: 10.1007/s11882-019-0871-5
223. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009; 137:1912–33. Doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.00
224. Wieser H, Koehler P, Scherf KA. The Two Faces of Wheat. *Front Nutr*. 2020;7:517313. Published 2020 Oct 21. doi:10.3389/fnut.2020.517313
225. Green PH, Krishnareddy S, Lebwohl B. Clinical manifestations of celiac disease. *DigDis*. 2015;33:137–40. 10.1159

226. Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *NatRev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:561–71. Doi: 10.1038/nrgastro.2015.131
227. Wieser H, Koehler P, Scherf KA. The Two Faces of Wheat. *Front Nutr*. 2020;7:517313. Published 2020 Oct 21. doi:10.3389/fnut.2020.517313.
228. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., et al. European society for the study of coeliac disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *UnitedEur. Gastroenterol. J*. 2019;7:583–613. doi: 10.1177/2050640619844125
229. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JA, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62:43–52. doi:10.1136/gutjnl-2011-301346
230. Silvester J. A., Kurada S., Szwajcer A., Kelly C. P., Leffler D. A., Duerksen D. R. Tests for Serum Transglutaminase and Endomysial Antibodies Do Not Detect Most Patients With Celiac Disease and Persistent Villous Atrophy on Gluten-free Diets: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153:689–701.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.015
231. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):159–165.
232. Bird JA et al (2016) Conducting an oral food challenge to peanut in an infant. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 5:301–311.e1.
233. Fu L., Cherayil B. J., Shi H., Wang Y., Zhu Y. (2019) Overview of the Immunology of Food Allergy. In: Food Allergy. *Springer, Singapore*. Doi: 10.1007/978-981-13-6928-5_1
234. Bakulin I. G., et al. Inflammatory bowel diseases. Pocket guidelines for physicians on the management of patients with inflammatory bowel diseases. Moscow – St. Petersburg, 2018, 80 p.
Бакулин И. Г. Воспалительные заболевания кишечника / И. Г. Бакулин [и др, всего 8 соавт] // Карманные рекомендации для врачей по ведению пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Москва – Санкт-Петербург, 2018. – 80 с.
235. Miehke S, Verhaegh B, Tontini GE, Madisch A, Langner C, Münch A. Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;4(4):305–314. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30048-2
236. Miehke S, Guagnozzi D, Zabana Y, et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2021 Feb 22. doi: 10.1177/2050640620951905
237. Münch A, Aust D, Bohr J, et al.; European Microscopic Colitis Group (EMCG). Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis*. 2012 Oct;6(9):932–45. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.014
238. Miehke S, Guagnozzi D, Zabana Y, et al.; European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2021 Feb 22. doi: 10.1177/2050640620951905
239. Miehke S, Verhaegh B, Tontini GE, Madisch A, Langner C, Münch A. Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;4(4):305–314. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30048-2
240. Vigren L, Olesen M, Benoni C, Sjöberg K. An epidemiological study of collagenous colitis in southern Sweden from 2001–2010. *World J Gastroenterol*. 2012 Jun 14;18(22):2821–6. doi: 10.3748/wjg.v18.i22.2821
241. McCarthy AJ, Sheahan K. Classification of eosinophilic disorders of the small and large intestine. *Virchows Arch*. 2018 Jan;472(1):15–28. doi: 10.1007/s00428-017-2249-1
242. Walker MM, Potter MD, Talley NJ. Eosinophilic colitis and colonic eosinophilia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019 Jan;35(1):42–50. doi: 10.1097/MOG.0000000000000492
243. Bachman M., Lamps L. W. Infections of the Gastrointestinal Tract. In: Wang H. L., Chen Z. E. (eds) Practical Gastrointestinal Pathology. Practical Anatomic Pathology. *Springer, Cham*, 2021: 223–265. Doi: 10.1007/978-3-030-51268-2_10
244. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of clostridium difficile infections. *AmJGastroenterol*. 2013;108:478–98; quiz 499.
245. Skazyvaeva E. V., Skalinskaya M. I., Bakulin I. G., Zhuravleva M. S., Demyanova E. V., Sitkin S. I. Update of Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): A Brief Overview of Key Points, Criticisms and Future Trends. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(5):3–14. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-3-14
Сказываева Е. В., Скалинская М. И., Бакулин И. Г., Журавлева М. С., Демьянова Е. В., Ситкин С. И. Обновленные клинические рекомендации по инфекции *Clostridium difficile* Американского общества специалистов по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества специалистов в области эпидемиологии здравоохранения (SHEA): краткий обзор основных положений, критические замечания и возможные перспективы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 5 (165). – С. 3–14. – DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-3-14.
246. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:129–139. Published 2019 Mar 21. Doi:10.2147/CEG.S168266
247. Binefa G, Rodríguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6786–6808. doi:10.3748/wjg.v20.i22.6786
248. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1490–1502. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24225001
249. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanás A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World J Gastroenterol*. 2017 May 28;23(20):3632–3642. doi: 10.3748/wjg.v23.i20.3632. PMID: 28611516; PMCID: PMC5449420.
250. Kinsella TJ, Bloomer WD. Tolerance of the intestine to radiation therapy. *SurgGynecolObstet*. 1980;151:273–284
251. Kopelman Y, Groissman G, Fireman Z. Radiation enteritis diagnosed by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2007;66:599.
252. Grodsky MB, Sidani SM. Radiation proctopathy. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015;28(2):103–11.

253. Krishna M. Non-inflammatory Bowel Disease Colitis. In: Zhang L., Chandan V., Wu T.T. (eds) Surgical Pathology of Non-neoplastic Gastrointestinal Diseases. Springer, Cham., 2019: 425–444 doi:10.1007/978-3-030-15573-5_16
254. Greenston JK. The biopsy pathology of non-coeliac enteropathy. *Histopathology*. 2015;66(1):29–36
255. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(21):1607–16.
256. Yantiss R., Johncilla M. (2021) Malabsorption Disorders. In: Wang H. L., Chen Z. E. (eds) Practical Gastrointestinal Pathology. *Practical Anatomic Pathology*. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-030-51268-2_11
257. Kobayashi I, Imamura K, Kubota M, Ishikawa S, Yamada M, Tonoki H, et al. Identification of an autoimmune enteropathy-related 75-kilodalton antigen. *Gastroenterology*. 1999;117(4):823–30.
258. Akram S, Murray JA, Pardi DS, et al. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *ClinGastroenterolHepatol*. 2007;5:1282–90.
259. Masia R, Peyton S, Lauwers GY, Brown I. Gastrointestinal biopsy findings of autoimmune enteropathy: a review of 25 cases. *AmJSurgPathol*. 2014;38(10):1319–29.
260. Mannan R., Waters K. M., Montgomery E. (2021) Drug-Induced Gastrointestinal Tract Injury. In: Wang H. L., Chen Z. E. (eds) Practical Gastrointestinal Pathology. *Practical Anatomic Pathology*. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-030-51268-2_11
261. Paterno F, Longo WE. The etiology and pathogenesis of vascular disorders of the intestine. *Radiol Clin North Am*. 2008; 46(5):877–885, v.
262. Steele SR. Ischemic colitis complicating major vascular surgery. *Surg Clin North Am*. 2007; 87(5):1099–1114.
263. Seetharam P, Rodrigues G. Short Bowel Syndrome: A Review of Management Options. *Saudi J Gastroenterol*. 2011;17:229–235.
264. Kumpf VJ. Pharmacologic management of diarrhea in patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(suppl 1):38S–44S.
265. Pusceddu S, Rossi RE, Torchio M, et al. Differential Diagnosis and Management of Diarrhea in Patients with Neuroendocrine Tumors. *J Clin Med*. 2020;9(8):2468. Published 2020 Aug 1. doi:10.3390/jcm9082468
266. Ardatskaya MD, Bel'mer SV, Dobritsa VP, et al. [colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;(5):13–50. Russian. PMID: 26387170.
Ардатская М. Д., Бельмер С. В., Добрица В. П., и со-авт. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 5 (117). – С. 13–50.
267. Sitkin S.I. Topical corticosteroids in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Farmateka*. 2008;13 (167): 84–89
Ситкин С. И. Топические кортикостероиды в терапии воспалительных заболеваний кишечника // Фарматека. – 2008. – № 13 (167). – С. 84–89.
268. Pokrotnieks J, Sitkin S. A proposed treatment algorithm for mild to moderate ulcerative colitis—with an emphasis on budesonide foam and mucosal healing. *J Gastroenterol*. 2018 Jun;53(6):799–800. doi: 10.1007/s00535-018-1458-y
269. Mendo-Lopez R., Yoosuf S., Leffler D. (2021) Gluten Challenge in Gluten-Associated Disorders. In: Weiss G. A. (eds) Diagnosis and Management of Gluten-Associated Disorders. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-030-56722-4_6
270. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831–1833.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.055