

Хроническая диарея у взрослых: общие рекомендации по диагностике 2018 г.



Хроническая диарея является довольно распространенной проблемой, требующей четкого руководства для клиницистов. В 2018 г. рабочая группа BSG по заказу Комитета клинических услуг и стандартов (Clinical Services and Standards Committee), Великобритания, обновила рекомендации по диагностике причин хронической диареи. Оценка качества доказательств и уровня рекомендаций соответствует системе GRADE. Рекомендации предназначены для клинической оценки в рамках оказания первичной и вторичной специализированной медицинской помощи пациентам с диареей, дифференциальной диагностики рака или воспалительных состояний и прочих распространенных заболеваний, таких как хологенная диарея, микроскопический колит, мальабсорбция лактозы, диарея после радиационного облучения, а также более редких причин.

ренциальной диагностики рака или воспалительных состояний и прочих распространенных заболеваний, таких как хологенная диарея, микроскопический колит, мальабсорбция лактозы, диарея после радиационного облучения, а также более редких причин.

Определение диарей

Диарея определяется, исходя из частоты, объема, массы стула и его консистенции, причем последний признак наиболее часто ассоциируется с понятием диареи. Однако в клинике задача классификации требует использования определенных инструментов, таких как Бристольская шкала, в которой диареей считается тип оформленности кала от 5-го и выше. Установленные в прошлом нормы массы стула (≥ 200 г/сут) неактуальны в текущее время, учитывая количество людей, диета которых отличается от преваляровавшего ранее западного типа, и не может быть рекомендована в качестве критерия определения диареи. Сложность в первичной оценке может возникать по причине несоответствия между медицинским и непрофессиональным (бытовым) пониманием диареи. 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.

В вопросе продолжительности симптомов, определяющей отличие между хронической и острой формой диареи, все еще не достигнут консенсус. В текущее время большинство исследовательских групп, включая BSG, признают, что симптомы, сохраняющиеся дольше 4 нед, указывают на неинфекционную этиологию, что требует более пристального исследования. Повышенная частота дефекации, наравне с измененной консистенцией каловых масс, чаще свидетельствует об органической этиологии диареи. Таким образом, прагматический подход в определении хронической диареи требует одновременной оценки по Бристольской шкале (от 5-го типа и выше) и продолжительности симптомов до 4 нед.

Хроническая диарея в практике семейного врача

В большинстве случаев начальную консультацию при диарее проводят врачи первичной медико-санитарной помощи, в практике которых около 10% всех обращений касаются гастроэнтерологических проблем. Большинство диарей являются самоограничивающимися или функциональными нарушениями, и лишь незначительная часть приходится на долю хронических состояний. Не выходя за рамки предложенного определения, при наличии частого (≥ 3 /сут) жидкого стула в течение более 4 нед и распространенности 3–5%, врач первичной медико-санитарной помощи при оптимальном объеме практики (1700 пациентов) может зарегистрировать 50–85 случаев хронической диареи в год. При этом лишь часть пациентов в решении данной проблемы обратятся за помощью к семейному врачу. Поскольку нет достаточного объема данных пациентов с хронической диареей на уровне вторичной медицинской помощи, позволительно предположить, что количество таких пациентов невелико.

Изменение частоты и формы стула характерно также для синдрома раздраженного кишечника. Основой диагностики этого состояния является симптоматика, тогда как масса стула не увеличивается. В остальном наблюдается значительное перекрытие симптомов с истинной диареей. Поскольку синдром раздраженного кишечника возможен у 10–13% популяции, очевидна высокая вероятность неадекватных диагнозов. Однако важно помнить, что диареей могут проявляться начальные стадии серьезных органических заболеваний, таких как неоплазия толстой кишки. Кроме того, диарея может быть результатом воспалительных заболеваний, мальабсорбции, экзокринной недостаточности поджелудочной железы и нарушения моторики кишечника. Широкий диагностический диапазон, обусловленный схожестью симптомов, и разнообразие условий, приводящих к диарее, затрудняют разработку конкретных рекомендаций. Решение о назначении определенного вида исследований по-прежнему в большей степени зависит от клинического мышления, однако распространенность и потенциальная опасность некоторых состояний (например неоплазия толстой кишки) требуют их определения на ранней стадии исследований пациента.

Хроническая диарея на вторичном уровне медицинской помощи

Подробная история болезни при хронической диарее дает возможность оценить вероятность наличия органического нарушения на основе «признаков тревоги», — необъяснимых изменений в частоте и характере стула, постоянном присутствии крови в каловых массах и непроизвольной потере массы тела (подобные изменения являются достаточным основанием для направления пациента на вторичный уровень медицинской помощи), отличить мальабсорбцию от диареи и конкретизировать ее причины. Симптомы органического заболевания включают диарею продолжительностью < 3 мес, преимущественно ночную или непрерывную при значительной потере массы тела. Отсутствие указанных признаков в сочетании с положительными симптомами, подобными описанным в Римских критериях IV, и нормальными результатами физического исследования свидетельствуют о функциональном нарушении работы кишечника со специфичностью около 52–74%. К сожалению, эти критерии не позволяют достоверно исключить воспалительное заболевание кишечника и микроскопический колит.

Признаки органических нарушений

При мальабсорбции часто наблюдается стеаторрея с выделением большого объема зловонных каловых масс бледного цвета. Умеренные формы этого заболевания могут вообще не проявляться никакими аномалиями стула. Толстокишечная, воспалительная или секреторная формы диареи обычно характеризуются жидким стулом с кровью или слизистым от-

деляемым. Конкретные факторы риска, повышающие вероятность органической причины диареи, или указывающие на необходимость проведения соответствующего исследования, включают:

- семейную историю, особенно случаи неоплазии, воспалительных заболеваний кишечника или целиакии;
- предшествующие операции, такие как обширная резекция подвздошной кишки и восходящей ободочной кишки, которые приводят к диарее из-за недостатка абсорбирующей поверхности и, следовательно, мальабсорбции жира и углеводов, уменьшения времени транзита или изменений метаболизма желчных кислот. В таких случаях частой проблемой оказывается избыточный бактериальный рост, особенно после шунтирующих операций, таких как еюноилеальный байпас или вертикальная гастропластика, производимых с целью устранения ожирения. Менее обширные резекции терминального отдела подвздошной кишки могут приводить к хологенной диарее, которая появляется типично после еды и обычно связана ответной реакцией с голоданием и применением секвестрантов желчных кислот. Хроническая диарея может развиваться у 10% пациентов после холецистэктомии по причине ускоренного кишечного транзита, хологенной диареи и повышенной энтерогепатической циркуляции желчных кислот;
- предшествующие заболевания поджелудочной железы;
- системные состояния, такие как тиреотоксикоз и гипопаратиреоз, сахарный диабет, заболевания надпочечников или системный склероз. Все из перечисленных состояний могут повышать предрасположенность к диарее различными путями, включая эндогенные эффекты, вегетативную дисфункцию, избыточный рост микробиоты, сопутствующую фармакотерапию;
- злоупотребление алкоголем, который оказывает прямое токсическое воздействие на кишечный эпителий, способствует ускорению кишечного транзита, снижает активность кишечных дисахаридаз и функцию поджелудочной железы;
- диету с чрезмерным употреблением кофеина, молока при дефиците лактазы, пищевых добавок (например сорбитола), фруктозы и других FODMAPs;
- применение лекарственных средств, с которым связано около 4% всех случаев хронической диареи, в частности препаратов магния, антигипертензивных средств (например ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента), нестероидных противовоспалительных препаратов, новейших классов глиптинов (ингибиторов дипептидилпептидазы-4), теофиллина, антибиотиков, антиаритмических препаратов и противоопухолевых средств;
- недавние зарубежные поездки и прочие предположительные причины инфицирования желудочно-кишечного тракта;
- недавнюю антибактериальную терапию и инфекцию *Clostridium difficile*.

Скрининг при хронической диарее

Анализ крови

Аномальные результаты анализа крови, такие как повышенная скорость оседания эритроцитов, анемия или сниженный уровень альбумина, являются высокоспецифичными признаками органического заболевания. Железодефицит является чувствительным показателем энтеропатии тонкого кишечника, особенно целиакии, но не является специфическим тестом. Базовое исследование для выявления мальабсорбции должно включать развернутый анализ крови, оценку электролитного состава, печеночные пробы, измерение уровня мочевины, витамина B₁₂, фолатов, кальция, С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов. На этом этапе также выполняется оценка функционального состояния щитовидной железы, при этом пониженный уровень тиреотропного гормона является лучшим предиктором гипертиреоза.

Серологические тесты на целиакию

Целиакия определяется как состояние повышенной иммунологической реактивности на глютен у генетически восприимчивых индивидуумов. Распространенность целиакии в западных странах

составляет 0,5–1% и, по имеющимся свидетельствам, постоянно повышается. Несмотря на глобальный характер этого заболевания, его диагностика довольно часто задерживается. Разработка высокоточных серологических тестов и проведение крупных эпидемиологических исследований последних лет способствовали более глубокому пониманию целиакии. В текущее время общепризнано, что у большинства пациентов могут быть слабо выраженные симптомы, что распространенность целиакии выше среди взрослых пациентов, чем среди детей, и существует состояние предцелиакии. Структура заболеваемости подобна айсбергу, верхушку над ватерлинией которого составляют пациенты с типичной симптоматикой непереносимости глютена, такими как диарея и потеря массы тела. Все остальные пациенты имеют атипичные симптомы, такие как вздутие живота или железодефицитная анемия, остеопороз и стабильно аномальные результаты печеночных проб. Распространенность целиакии выше среди пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным заболеванием щитовидной железы и семейной историей целиакии.

Диарею выявляют у 43–85% пациентов с недавно диагностированной целиакией. Напротив, ее распространенность у пациентов вторичного уровня медицинской помощи с хронической диареей не превышает 3–10%. С учетом задержки в диагностике и доступности серологических тестов рекомендуется выполнять исследование на целиакию у пациентов с хронической диареей в обязательном порядке. В отдельных ситуациях диагностическая ценность серологического тестирования резко снижается, однако, чтобы устранить имеющиеся сомнения в отношении диагноза, целесообразно дополнительно выполнить биопсию слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, учитывая, что серонегативный подтип целиакии отмечают у 6,4–7% общего числа пациентов с непереносимостью глютена.

Иммунодефицитное состояние и инфекция

Хроническая диарея вследствие инфицирования у пациентов со здоровым иммунитетом — нетипичное явление. Напротив, иммунодефицитные состояния (например при ВИЧ-инфекции) характеризуются хронической диареей на ранней стадии выявления. Клиницисту необходимо учитывать эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ в своем регионе и предлагать соответствующее тестирование. После выявления иммунодефицита рекомендуется исследовать пациента на наличие хронических инфекций такими патогенами, как *Cryptosporidia* или норовирус. Довольно часто причиной хронической инфекции является лямблиоз и амебиаз, диагностика которых основывается на повторном анализе свежих образцов кала (достоверность выявления яиц и кист составляет 60–90%). Выявление инфекции *Giardia* значительно облегчилось с использованием теста ELISA (чувствительность — 92%, специфичность — 98%), который наряду с тестом непрямой геммагглютинации может быть полезным дополнением в случаях амебного абсцесса печени, особенно в эндемичных районах. Эффективными для протозойных инфекций признаны краткие курсы фармакотерапии метронидазола или тинидазола. Клиницистам рекомендуется периодически консультироваться со специалистами по микробиологии для своевременного перехода к новым диагностическим тестам на основе ELISA с большей чувствительностью и специфичностью.

Диагностика инфекции *Clostridium difficile* является исключением из общего алгоритма и требует вначале установить наличие самого микроорганизма методом EIA (glutamate dehydrogenase enzyme immunoassay), амплификации нуклеиновых кислот или полимеразной цепной реакции (ПЦР), а затем отследить активное производство токсичных веществ возбудителя. Такая комбинация чувствительного, а затем специфического теста при их согласованности дает высокие прогностические значения и определяет необходимость лечения. Клиницистам важно избегать чрезмерной антибиотикотерапии, основанной лишь на результатах ПЦР-тестирования и отсутствии конкретных данных о производстве токсинов, поскольку в случае с *Clostridium difficile* это может привести к постинфекционному синдрому раздраженного кишечника.

Рак или воспаление

Фекальный кальпротектин

Во время воспаления кальпротектин находится в просвете кишечника в достаточно стабильном состоянии, позволяющем выполнять необходимую диагностическую оценку. NICE (The National Institute for Health and Care Excellence), Великобритания, рекомендует использовать фекальный кальпротектин в качестве показателя при дифференциальной диагностике синдрома раздраженного кишечника и воспалительного заболевания кишечника у взрослых пациентов с недавними симптомами в нижних отделах желудочно-кишечного тракта при отсутствии предполагаемого онкозаболевания. Низкий уровень кальпротектина соответствует низкой вероятности воспалительного заболевания кишечника. По данным NICE, уровень кальпротектина, выше которого наличие воспалительного заболевания кишечника можно предположить с большей вероятностью, соответствует 50 мг/г фекалий. При этом следует помнить, что другие причины его повышения включают колоректальный рак, инфекционный гастроэнтерит и последствия применения нестероидных противовоспалительных препаратов.

Анализ на скрытую кровь/фекальный иммунохимический метод

Многие годы анализ на скрытую кровь в фекалиях использовали при диагностике колоректального рака. Относительно новый, иммунохимический метод, позволяет выявлять гемоглобин в каловых массах и обладает высоким прогностическим значением (0,99) с оптимальным граничным значением (7–10 мг/г фекалий). При надлежащем качестве исследования и клинического суждения использования фекального иммунохимического метода позволяет снизить необходимость в колоноскопии.

Эндоскопическая и гистологическая оценка

Большинство случаев хронической диареи требуют той или иной формы дополнительного эндоскопического исследования. Диагноз «синдром раздраженного кишечника» у пациентов молодого возраста (младше 40 лет) с диареей и прочей типичной симптоматикой функционального расстройства кишечника при отрицательных результатах начального исследования может быть установлен в условиях первичного уровня медико-санитарной помощи. Так, при колоноскопии в ходе скрининга выявляют аденому толстой кишки у бессимптомных пациентов в 14,4–37,5% случаев, в 7–31% — воспалительные заболевания кишечника и микроскопический колит. Илеоскопия еще больше повышает результативность эндоскопического исследования (до 18%), а в комплексе с биопсией позволяет выявить терминальный илеит. Фибросигмоскопия — еще один эндоскопический метод, используемый в основном при выявлении микроскопического колита, болезни Крона и язвенного колита. При хронической диарее неясной этиологии многие источники указывают на целесообразность выполнения полномасштабной колоноскопии. Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта бывает необходимо при диарее, обусловленной мальабсорбцией.

Визуализирующее исследование тонкого кишечника

Благодаря неинвазивности и доступности в качестве визуализирующего метода в последние десятилетия используют ультразвуковое исследование тонкого кишечника. Этот метод обладает высокой чувствительностью при выявлении терминального илеита, уступая в информативности только компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Недостатки ультразвукового исследования включают трудность обзора всего пищеварительного тракта и высокую зависимость метода от оператора. Поэтому все чаще предпочтение отдается магнитно-резонансному и компьютерно-томографическому сканированию, в рамках которого разработаны специализированные процедуры визуализации тонкой кишки, такие как энтерография и энтероκлизис. Выполнение обоих требует дополнительного контрастирования. Анализ фактических данных указывает на то, что в текущее время магнитно-резонансная и компьютерно-томографическая энтерография — наиболее эффективные методы диагностики малых кишечных аномалий

у пациентов с хронической диареей, причем магнитно-резонансное сканирование оказывает меньшее лучевое воздействие на организм пациента, чем компьютерно-томографическая визуализация.

Капсульная эндоскопия

Капсульная эндоскопия рассматривается либо как метод для выявления малых аномалий в тонком кишечнике, либо дополнительной диагностики после нерезультативного радиологического исследования (магнитно-резонансного или компьютерно-томографического). Однако с учетом неинвазивного характера, хорошей переносимости и одобрения со стороны пациентов данный тип эндоскопии в некоторых клиниках используют в числе первых. Капсульная эндоскопия не рекомендована при сероположительном результате теста на целиакию, поскольку для верификации диагноза необходимо выполнить биопсию двенадцатиперстной кишки. Однако у пациентов, которые не могут или не желают проходить фиброгастроскопию, этот метод поможет выявить атрофию ворсинчатого эпителия.

Энтероскопия

Энтероскопия рассматривается как дополнительный метод (помимо капсульной эндоскопии и пассажа бариевой взвеси) выявления малых аномалий тонкого кишечника, либо оценки состояния тонкого кишечника после нерезультативного радиологического исследования. Ключевой особенностью энтероскопии при оценке воспаления или кровотечения неясной этиологии является неизменно высокая частота ложноотрицательных результатов предшествующей эндоскопии верхних и нижних отделов кишечника, что подтверждает важность адекватной визуализации и биопсии двенадцатиперстной и подвздошной кишки. Активная энтероскопия имеет определенную ценность для получения биопсийного материала в тонкой кишке при определении редких причин диареи, например циклоспориазе, стронгилоидозе, повышении уровня IgA у тканевой транслугтаминазе.

Хологенная диарея

В текущее время известно, что 1/3 всех пациентов с синдромом раздраженного кишечника, где преобладающим симптомом является диарея, на самом деле имеют хологенную диарею по результатам SeHCAT-тестирования. Этот тип диареи отмечают также при болезни Крона, после холецистэктомии или инфицирования. При отсутствии позитивного ответа на лечение следует искать дополнительные причины (например избыточный бактериальный рост, панкреатическую недостаточность или микроскопический колит), даже если результат SeHCAT-тестирования был отрицательным. Хологенная диарея также распространена (>50%) в группе пациентов с онкозаболеваниями, перенесшими химио- и лучевую терапию тазовой области.

Микроскопический колит

Микроскопический колит, включающий две формы заболевания — коллагенозный и лимфоцитарный колит, обычно сопровождается хронической водянистой диареей без кровавого отделяемого при незначительных (или отсутствии) эндоскопических аномалиях. Гистологические признаки этого заболевания отличают его от неспецифического язвенного колита и болезни Крона, но на макроскопическом уровне эти отличия не заметны. Микроскопическое исследование выявляет увеличение числа внутриэпителиальных и ламинальных лимфоцитов (>20/100 клеток) при обеих формах заболевания и утолщение субэпителиального коллагенового слоя (>10 мкм) при коллагенозном колите.

Общая распространенность микроскопического колита колеблется от 50 до 200 на 100 тыс. населения, причем обе его формы типичны для женщин (коллагенозного — 77%, лимфоцитарного — 68%), а средний возраст начала заболевания — около 60 лет. У пациентов молодого возраста (младше 45 лет) микроскопический колит отмечают приблизительно в 25% случаев. Нередко заболевание сопровождается ночной диареей и недержанием кала; также возможны прочие функциональные расстройства кишечника, включая синдром раздраженного кишечника смешанного типа или с преобладанием запоров. С микроскопическим колитом ассоциированы такие заболева-

ния, как ревматизм, аутоиммунный тиреоидит и целиакия (около 5–7%). Хологенная диарея (диагностированная на основе SeHCAT) распространена как при коллагенозном (в среднем 41% (37–45%)), так и при лимфоцитарном типе (в среднем 29% (24–34%)) микроскопического колита. Улучшению симптомов может способствовать отмена текущей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и ингибиторами протонной помпы.

Диагноз микроскопического колита устанавливают на основе гистологического исследования слизистой оболочки толстой кишки, для чего обычно необходимо выполнить серию биопсий. При этом макроскопические результаты колоноскопии могут быть нормальными. Надежного биомаркера для определения микроскопического колита не существует, однако может быть выявлено повышение уровня калпротектина, предполагающее необходимость дальнейшего колоноскопического исследования. Наличие эффективного лечения (будесонидом) при микроскопическом колите ставит в обязанность задачу его диагностики у пациентов с хронической диареей.

Мальдигестия фруктозы, лактозы и многоатомных спиртов

Мальдигестия ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и многоатомных спиртов является причиной диареи у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и других групп пациентов (например с воспалительным заболеванием кишечника в ремиссии). Диета современного человека довольно часто содержит избыточное количество свободной фруктозы и глюкозы, превышающее абсорбционную способность тонкого кишечника (например безалкогольные напитки, подслащенные кукурузным сиропом). Таким образом, неусвоенная фруктоза переходит в толстую кишку и ферментируется тем же способом, что и лактоза у пациентов с дефицитом лактазы. Фруктоза, представляющая собой гексозный моносахарид, содержится в пищевых продуктах в двух основных формах — в виде дисахарида с глюкозообразующей сахарозой и в виде длинноцепочечных полимеров — фруктанов. Последние в высокой концентрации присутствуют в продуктах из пшеницы (хлеб, макаронные изделия). Ферментация фруктанов бактериями толстого кишечника является причиной «непереносимости пшеницы» у многих пациентов без целиакии. Аналогично сорбитол и другие неусваиваемые полиолы, используемые в качестве искусственных подсластителей, проходят неизменными в толстый кишечник и при употреблении в больших количествах способны вызывать диарею.

Распространенность генетически обусловленной первичной лактазной недостаточности среди населения Северной Европы составляет 2–15%. Однако мальабсорбция фруктозы или фруктанов не имеет подобного генетического субстрата. У здоровых пациентов употребление 25 г фруктозы может повысить показатель выдыхаемого водорода до 40%, но при этом не будет связано с появлением симптомов. Этот факт вынуждает интерпретировать результаты водородного дыхательного теста с большой осторожностью, а углеводные нагрузки целесообразно использовать в целях идентификации причины симптомов и прогнозирования результатов лечения. По итогам ряда исследований в настоящее время диагностическая роль водородных дыхательных тестов для оценки непереносимости фруктозы не нашла достаточного обоснования.

Диарея после радиационного облучения

В последние годы наблюдается трехкратное повышение выживаемости пациентов, перенесших радиотерапию при онкозаболеваниях. Соответствующим образом возросло число пациентов с диареей после радиационного облучения. В целом исследование этих пациентов не отличается от такового при других типах диареи, за исключением узких диагностических рекомендаций для оценки поздних эффектов лучевой терапии.

Ускоренный кишечный транзит

Оценка нарушения моторики при ускоренном кишечном транзите усложняется тем, что:

- а) это состояние имеет многофакторную этиологию;

- б) используемые тесты ограничены в способности идентифицировать причину симптомов;

- в) широкая вариабельность индивидуальной реакции исключает возможность определения окончательного диагноза во всех случаях, кроме особо тяжелых.

Детализировать изменения подвижности можно с помощью манометрии кишечника, особенно с использованием технологии высокого разрешения, позволяющей отчетливо визуализировать пропульсивные и ретроградные сокращения, препятствующие и способствующие кишечному транзиту. Аномальные результаты манометрии наблюдают при обструкции и тяжелой нервно-мышечной дисфункции, но они, как правило, не коррелируют с данными патоморфологического исследования биопсийного материала тонкого кишечника. Пациенты с синдромом раздраженного кишечника плохо переносят подбные вмешательства, а их результаты чаще всего не выявляют никаких аномалий. Поэтому данные методы исследований показаны в случае невозможности установить диагноз по итогам обширного традиционного комплекса оценки и отсутствия ответа на фармакотерапию. В будущем манометрия кишечника может быть заменена неинвазивной магнитно-резонансной томографией.

Оценка мальабсорбции

Мальабсорбция может возникать в результате недостаточности желчных кислот, снижения ферментативной активности, нарушения эпителиального транспорта при заболеваниях слизистой оболочки или структурных изменениях (фистулах, хирургической резекции). Как правило, дефицит абсорбции жиров, углеводов, белков, витаминов и минералов при этом состоянии сосуществует, однако эффекты одного из них могут преобладать. К примеру, экзокринная недостаточность поджелудочной железы является наиболее частой причиной тяжелой стеатореи, при которой экскреция фекального жира превышает 13 г/сут (47 ммоль/сут). Данная ситуация редко наблюдается при поражении слизистой оболочки или структурных заболеваниях кишечника, хотя более мягкая форма стеатореи является общим симптомом при мальабсорбции. Диагностические подходы включают либо выявление соответствующих соединений в фекалиях, либо определение уровня абсорбции веществ по анализу крови, мочи и других источников. Вариантом последнего является дыхательный тест, основанный на расщеплении и бактериальной ферментации искомого вещества.

Жировая мальабсорбция у взрослых обычно является следствием хронического панкреатита, панкреокарциномы или оперативного вмешательства на поджелудочной железе. Мальдигестия жира при этом может привести к стеаторее и потере массы тела, но может и не иметь клинически очевидных проявлений. Симптомы экзокринной недостаточности поджелудочной железы обычно развиваются спустя 10–15 лет после первых проявлений хронического панкреатита и характеризуются снижением секреции липазы и других ферментов до <10% нормы. Диагноз прогрессирующего хронического панкреатита у пациентов с диареей часто обосновывается клинической историей и подтверждается при исследовании (ультразвук, функциональные тесты), однако методы диагностики хронического панкреатита в начальной стадии или его легкой формы в настоящее время не разработаны.

Фекальная эластаза

Эластаза, наряду с химотрипсином и трипсином, относится к семейству пищеварительных ферментов, сериновых протеаз, и обладает уникальным свойством к деградации эластина. Определение уровня эластазы стало предпочтительным методом определения функции поджелудочной железы и в значительной степени заменило прочие инвазивные и непрямые тесты. Нормальное содержание фекальной эластазы составляет 200–500 мкг/г; значение 100–200 мкг/г соответствует умеренной недостаточности и <100 мкг/г — тяжелой недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. На результаты теста не влияют одновременное проведение ферментотерапии или диеты, а для его выполнения достаточно единовременного забора материала в объеме 100 мг. Однако следует помнить, что данный метод малопригоден для определения

легких форм недостаточности поджелудочной железы и не дает возможности отличить ее от мальабсорбции, не связанной с панкреатической функцией.

Визуализирующие методы исследования поджелудочной железы

Прогрессирующий воспалительный процесс, отмечаемый при хроническом панкреатите, приводит к значительным изменениям в структуре поджелудочной железы. Фокальная сегментарная или диффузная деструкция паренхимы происходит на ранних стадиях, в то время как структурные изменения, дилатация протока и кальцификация, как правило, отмечаются на поздних стадиях заболевания. Диагностика на стадии развития значительных морфологических изменений, а также оценка злокачественности выполняются предпочтительно с помощью компьютерной томографии. Чувствительность этого метода на ранних стадиях заболевания уступает магнитно-резонансной холангиопанкреатографии и эндоскопическому ультразвуковому исследованию. Последний метод, в частности, способен выявить умеренные изменения протоков и паренхиматозные аномалии, не наблюдаемые при компьютерно-томографическом исследовании. К тому же эндоскопическое исследование поджелудочной железы имеет эквивалентную диагностическую точность при выявлении хронического панкреатита на ранней и поздней стадии с тестами прямой секреторной функции поджелудочной железы.

Избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике

По сравнению с толстым кишечником, в здоровом состоянии уровень бактериальной колонизации тонкого кишечника не столь высок (порядка 10^4 КОЕ/мл по сравнению с 10^9 – 10^{20} КОЕ/мл соответственно). Ряд исследователей сообщают, что анатомические или функциональные причины аномального ороекального транзита повышают риск диареи и/или мальабсорбции. К таким предрасполагающим факторам относятся сахарный диабет, склеродермия, псевдообструкция кишечника, предшествующие хирургические вмешательства (например терминальная резекция подвздошной кишки), дивертикулез или стриктуры тонкой кишки. Также есть свидетельства о высокой распространенности избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, связанного с ахлоргидрией у пациентов старческого возраста или в результате применения ингибиторов протонной помпы.

Одним из золотых стандартов выявления избыточного бактериального роста в тонком кишечнике является посев содержимого тонкой кишки. Положительным считается результат прироста $>10^8$ КОЕ/мл в анаэробных или аэробных условиях, хотя возможны более низкие пороговые значения. Однако иногда избыточный рост энтерококков и колиформных бактерий возможен у явно здоровых людей, не имеющих признаков мальабсорбции.

Фекальное недержание

При фекальном недержании целесообразно направить пациента к специалисту хирургического профиля в том случае, если диарея не является основным тревожащим симптомом. Такие пациенты могут иметь недостаточность сфинктерного комплекса, который проявляется при диарее. Зачастую это люди с когнитивными или поведенческими нарушениями, трудностями в обучении или неврологическими и спинальными заболеваниями. Основной осмотр включает исследование аноректальной реактивности для выявления возможного пролапса прямой кишки.

Постоперационная диарея

Этиология постоперационной диареи обусловлена пилорической дисфункцией, мальабсорбцией желчных кислот, избыточным бактериальным ростом и байпас-редукцией, уменьшающей поглотительную способность кишечника. Операции на верхних отделах пищеварительного тракта могут привести к повреждению или делению блуждающего нерва, сопровождающегося снижением функции желудка. В результате быстрое опорожнение желудка может привести к осмотической диарее и связанному с ней демпинг-синдрому. Такие хирургические вмешательства, как операции по Бильрот-II или гепатикоюностомия по Ру, могут предрасполагать к застою и чрезмерному

бактериальному росту из-за аномальной перистальтики и неэффективного расщепления задерживающейся пищи и ферментов. Такому же риску подвержены пациенты, которым выполнено еюноилеальное шунтирование, терминолатеральный энтероэнтеральный анастомоз или создание дистального подвздошного мешка Коха. Подобным образом к застою и избыточному бактериальному росту могут приводить стриктуры тонкого кишечника. Иногда похожие нарушения сопровождают болезнь Крона, возникают после лучевой терапии и как вторичные проявления лекарственной терапии.

Малые и обширные резекции кишечника явно снижают его поглотительную способность. В крайних случаях это приводит к развитию синдрома короткого кишечника, который клинически характеризуется хронической диареей, обезвоживанием, аномалиями электролитного баланса и потерей массы тела. Отдельную группу составляют структурные изменения, не связанные с хирургическим вмешательством, такие как фистулы при болезни Крона. Дивертикулы тонкого кишечника, отмечаемые у 1–6% населения, также могут быть причиной избыточного бактериального роста.

Редкие причины хронической диареи

Нейроэндокринные опухоли

Гормональные секретирующие опухоли относятся к одной из наиболее редких причин хронической диареи, развитие которой во многом зависит от типа опухоли (функциональная панкреатическая, гастринома, глюкагонома). Подтверждение диагноза в каждом отдельном случае требует выявления повышенной концентрации соответствующего гормона в сыворотке крови. Поскольку уровень гормона колеблется, анализ необходимо проводить во время эпизода диареи. Следует учесть, что повышению уровня гормонов могут способствовать сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, почечная недостаточность, ревматоидный артрит, пернициозная анемия, атрофический гастрит и массивная терапия ингибиторами протонной помпы. Диарея также является характерным симптомом (до 50% случаев) при карциноидном синдроме, на долю которого приходится 20% нейроэндокринных опухолей средней кишки.

Ложная диарея

Ложная диарея, обусловленная злоупотреблением слабительными средствами, умышленным или неумышленным добавлением в каловые массы воды или мочи, признана относительно распространенным явлением (до 20%). В таких случаях может быть целесообразным проведение повторных анализов, поскольку прием слабительных может быть не постоянным. Установить вероятность злоупотребления слабительными средствами можно с помощью выявления антрахинонов, бисакодила и фенолфталеина в моче, определения уровня магния и фосфатов в кале.

Заключение

Первоначальная оценка пациентов с хронической диареей прежде всего должна направить усилия клинициста на определение необходимости дальнейшего исследования, сосредоточенного на конкретной области — тонком, толстом кишечнике или поджелудочной железе. Этот комплекс диагностических процедур целесообразно выполнить на уровне первичной медико-санитарной помощи. Поскольку большинство случаев хронической диареи обусловлены нарушениями в толстом кишечнике, его исследование должно быть стратифицировано по возрасту, риску неоплазии и воспаления с учетом высокой распространенности холонгенной диареи наряду с целиакией. Нормальные результаты базовых исследований у пациентов с хронической диареей свидетельствуют в пользу благоприятного прогноза заболевания, носящего идиопатический, самоограничивающийся характер, или являющегося ложным. Для данной группы пациентов может быть назначено симптоматическое лечение, а дальнейшие исследования не оправданы.

Asaradnam R.P., Brown S., Forbes A. et al. (2018) Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd ed., Gut, 67: 1380–1399.

Александр Гузий