

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ В.А. Ходжаев

29 декабря 2010 г.

Регистрационный № 136-1110

**ПРОГРАММА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ХРОНИЧЕСКОЙ НЕКРОВАВОЙ ДИАРЕИ И СИНДРОМА
МАЛЬАБСОРБЦИИ У ВЗРОСЛЫХ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ:

канд. мед. наук, доц. Ю.В.Горгун,

канд. мед. наук, доц. А.С.Портянко,

О.М.Каратыш,

И.А.Дергачева,

канд. мед. наук К.Ю. Мараховский,

С.В.Белявская

Минск 2010

Инструкция разработана с целью повышения эффективности процесса дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся хронической некровавой диарей или синдромом мальабсорбции и содержит рекомендации по обследованию взрослых пациентов с данными проявлениями. Изложенные в Инструкции рекомендации направлены на дифференциальную диагностику наиболее частых причин хронической некровавой диареи и мальабсорбции, встречающихся в практике терапевта или гастроэнтеролога (функциональные заболевания кишечника, лактазная недостаточность, панкреатическая недостаточность, целиакия, болезнь Крона, лимфоцитарный и коллагенозный колит, эозинофильный энтероколит, инфекционные заболевания кишечника, интестинальная лимфангиэктазия, опухоли кишечника и др.) и не претендуют на полный охват всех возможных заболеваний, проявляющихся данным симптомом.

Инструкция предназначена для врачей-гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики.

Область применения: гастроэнтерология, терапия, общая врачебная практика.

Уровень внедрения: учреждения здравоохранения терапевтического профиля, специализированные отделения гастроэнтерологического профиля.

Инструкция разработана в рамках задания 01.22 Государственной научно-технической программы «Лечебные и диагностические технологии» (№ государственной регистрации 20081611).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Хроническая диарея (стул неоформленной консистенции, наблюдающийся на протяжении не менее 4 недель) без видимой примеси крови в стуле.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Противопоказания к применению программы в целом отсутствуют. Возможность проведения отдельных диагностических процедур определяется исходя из стандартных противопоказаний к ним.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ

Соответствует перечню оборудования, необходимого для проведения диагностических процедур, включенных в программу дифференциальной диагностики, а именно:

1. Оценка статуса питания.
2. Общий анализ крови.
3. Биохимический анализ крови.
4. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и кишечника.
5. Эзофагогастроскопия с биопсией.
6. Илеоколоноскопия с биопсией.
7. Двухбаллонная энтероскопия с биопсией

8. Определение серологических маркеров целиакии (антитела к тканевой трансглутаминазе и/или глиадину)
9. Оценка экзокринной функции поджелудочной железы (ПЖ) (определение в стуле жира/панкреатической эластазы/химотрипсина, дыхательный тест)
10. Определение возбудителей кишечных инфекций (ВКИ) (лямблии, криптоспоридии, *Cl. difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *E.coli* O157:H7, *Campylobacter*, *Yersinia*)
11. Диагностика лактазной недостаточности (нагрузочный тест с лактозой, экспресс-тест с биоптатом тонкой кишки).
12. Компьютерная томография.
13. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография или эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

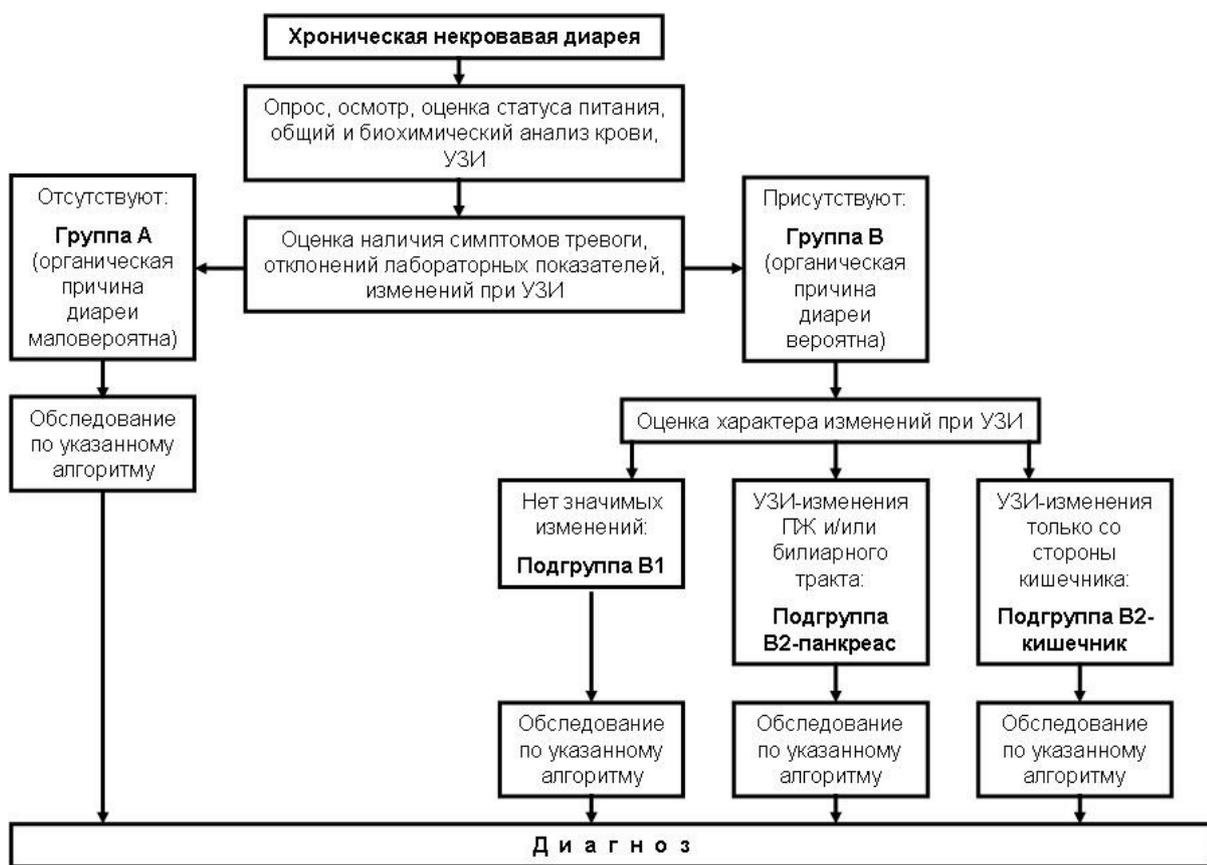


Рис. 1 Общая схема программы дифференциальной диагностики

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Констатируется наличие у пациента хронической некровавой диареи. Дальнейшие действия производятся согласно представленной ниже программе (общая схема программы приведена на рис. 1).

Алгоритм предварительной оценки

1. Сбор анамнеза с акцентом на основные этиологические факторы хронической диареи. При их выявлении дальнейшая тактика ведения определяется с учетом рекомендаций, представленных в таблице 1.

Таблица 1

Влияние данных анамнеза на тактику ведения пациента с хронической диареей

Данные анамнеза	Возможный механизм диареи	Особенности тактики
Холецистэктомия, предшествующая началу диареи	Хологенная диарея	Пробная терапия адсорбентами
Прием вызывающих диарею медикаментов	Медикаментозная диарея	Пробная отмена медикамента
Временная связь между употреблением молочных продуктов и диареей	Лактазная недостаточность, осмотическая диарея	Тесты на лактазную недостаточность, исключение из рациона лактозы
Употребление продуктов, содержащих сорбитол/маннитол	Осмотическая диарея	Пробное исключение сорбитола/маннитола
Злоупотребление алкоголем	Панкреатическая недостаточность	Оценка функции и структуры ПЖ
Резекция поджелудочной железы	Панкреатическая недостаточность	Оценка функции и структуры ПЖ
Резекция желудка/гастрэктомия	Вторичная панкреатическая недостаточность	Пробная терапия панкреатическими ферментами
Обширная резекция кишечника	Уменьшение абсорбционной поверхности	Адекватная нутритивная поддержка
Межкишечные анастомозы, соустья	Синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке	Пробная терапия селективным кишечным антибиотиком
Сахарный диабет, системный склероз	Синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке	Пробная терапия селективным кишечным антибиотиком
Поездка в жаркие страны, предшествующая началу диареи	Инфекционный энтерит/колит	Определение ВКИ
Прогрессирующее снижение массы тела, несмотря на адекватное потребление калорий	Нарушение абсорбции нутриентов	Активный поиск органического заболевания кишечника или ПЖ

2. Проведение физикального осмотра, включая оценку антропометрических показателей статуса питания.

3. Оценка наличия следующих «симптомов тревоги»:

- длительность анамнеза менее 12 мес.;
- частота стула более 5 раз/сут;
- периферические отеки и/или асцит;
- прогрессирующее значимое снижение массы тела (более 5% от первоначальной массы тела за 1 мес., более 7,5% — за 3 мес., более 10% — за 6 мес.), несмотря на адекватное потребление калорий по данным анамнеза;
- антропометрические признаки недостаточности питания средней/тяжелой степени.

4. Проведение общего и биохимического анализа крови с последующей оценкой следующих изменений лабораторных показателей:

- снижение: эритроцитов, гемоглобина, общего белка, альбумина, сывороточного железа, холестерина, кальция;
- повышение: γ -глутамилтранспептидазы, глюкозы, мочевины, С-реактивного белка.

5. Проведение УЗИ органов брюшной полости (ОБП): осмотр кишечника, оценка следующих признаков: кальцинаты в поджелудочной железе (ПЖ), расширение вирсунгова протока, кисты ПЖ, расширение желчных протоков, очаговые образования в ПЖ, утолщение стенки тонкой или толстой кишки, мезентериальная лимфаденопатия, наличие содержимого в просвете тонкой кишки с диаметром петель более 20 мм.

6. Оценка вероятности органической причины диареи по результатам проведенного обследования:

- при отсутствии всех указанных «симптомов тревоги» (пункт 3), отклонений лабораторных показателей (пункт 4) и УЗИ-изменений (пункт 5) пациента относят к группе А (органическая причина диареи маловероятна);
- во всех остальных случаях пациента относят к группе В (органическая причина диареи вероятна).

7. Дальнейшие действия выполняют в соответствии с алгоритмом для каждой группы.

Алгоритм для группы А

1. Определение серологических маркеров целиакии. При положительном результате — переход к пункту 1 алгоритма для группы В. При отрицательных результатах — переход к пункту 2 настоящего алгоритма.

2. Проведение теста на лактазную недостаточность. При положительном результате — установление диагноза лактазной недостаточности. При отрицательном результате — переход к пункту 3.

3. Оценка соответствия критериям функционального расстройства кишечника. При соответствии — установление диагноза функционального расстройства. При неполном соответствии — установление симптоматического/синдромального диагноза, симптоматическая терапия,

оценка эффективности лечения. При отсутствии эффекта и/или появлении новых данных необходима повторная оценка соответствия критериям функционального расстройства кишечника, при необходимости — повторное обследование.

Алгоритм для группы В

1. Отнесение пациента по результатам проведенного УЗИ к одной из следующих подгрупп:

Подгруппа В1: при УЗИ нет изменений, указанных в пункте 5 Алгоритма предварительной оценки.

Подгруппа В2-панкреас: при УЗИ присутствуют изменения со стороны ПЖ или билиарного дерева (кальцинаты в ПЖ, расширение вирсунгова протока, кисты ПЖ, расширение желчных протоков, очаговые образования в ПЖ).

Подгруппа В2-кишечник: при УЗИ присутствуют изменения только со стороны кишечника (утолщение стенки тонкой или толстой кишки, мезентериальная лимфаденопатия, наличие содержимого в просвете тонкой кишки с диаметром петель более 20 мм).

2. Обследование в соответствии с алгоритмом для каждой подгруппы.

Алгоритм для подгруппы В1

1. Определение серологических маркеров целиакии. При отрицательных результатах — переход к пункту 2 настоящего алгоритма. При положительном результате — переход к пункту 6 настоящего алгоритма.

2. Определение ВКИ. При положительном результате — установление соответствующего диагноза. При отрицательном результате — переход к пункту 3 настоящего алгоритма.

3. Проведение тотальной колоноскопии с осмотром терминального отдела подвздошной кишки и множественной биопсией (по 2 кус. из каждого осмотренного отдела, биоптаты из каждого отдела помещают в отдельный флакон). Выполнение гистологического исследования в соответствии с рекомендациями, изложенными в инструкции «Гистологическая дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся хронической диареей или синдромом мальабсорбции». При наличии эндоскопических и/или гистологических изменений — установление соответствующего диагноза с учетом данных, представленных в таблице 2. При отсутствии изменений — переход к пункту 4 данного алгоритма.

4. Проведение теста на лактазную недостаточность. При положительном результате — установление диагноза лактазной недостаточности. При отрицательном результате — переход к пункту 5 настоящего алгоритма.

5. Оценка соответствия критериям функционального расстройства кишечника. При соответствии — установление диагноза функционального расстройства. При неполном соответствии и отсутствии альтернативного объяснения имеющихся «симптомов тревоги» — установление

симптоматического/синдромального диагноза, симптоматическая терапия, оценка эффективности лечения. При отсутствии эффекта и/или появлении новых данных, и/или появлении объективных критериев ухудшения состояния — переход к пункту настоящего алгоритма 6.

6. Проведение ЭГДС с биопсией слизистой оболочки (СО) дистального отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК) (не менее 3 кус., биоптаты фиксируют на нитроцеллюлозном фильтре эпителиальным слоем кверху, затем помещают в формалин). Выполнение гистологического исследования в соответствии с рекомендациями, изложенными в инструкции «Гистологическая дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся хронической диареей или синдромом мальабсорбции». При наличии гистологических изменений — установление соответствующего диагноза с учетом данных, представленных в таблице 3. При отсутствии изменений необходим переход к пункту 7 настоящего алгоритма.

7. Оценка функции ПЖ. При результатах, указывающих на снижение функции — установление диагноза панкреатической недостаточности. При нормальных результатах — переход к пункту 8 данного алгоритма.

8. Оценка соответствия критериям функционального расстройства кишечника. При соответствии — установление диагноза функционального расстройства. При неполном соответствии и отсутствии альтернативного объяснения выявленных отклонений — установление симптоматического/синдромального диагноза, проведение симптоматической терапии, наблюдение за пациентом в динамике. При отсутствии эффекта и/или появлении объективных критериев ухудшения состояния — переход к пункту 9 данного алгоритма.

9. Проведение двухбаллонной энтероскопии с множественной биопсией СО тонкой кишки (биоптаты фиксируют на нитроцеллюлозном фильтре эпителиальным слоем кверху, затем помещают в формалин). При наличии изменений — установление соответствующего диагноза (таблицы 2, 3). При отсутствии изменений — установление диагноза функционального расстройства кишечника.

Алгоритм для подгруппы В2-панкреас:

1. Оценка наличия определенных УЗИ-признаков хронического панкреатита (кальцинаты, расширение вирсунгова протока более 4 мм). При наличии – переход к пункту 2 настоящего алгоритма. При отсутствии – переход к пункту 3 настоящего алгоритма.

2. Проведение пробной терапии панкреатическими ферментами. При положительном результате (нормализация стула, стабилизация массы тела в течение 1–2 мес. терапии) — установление диагноза панкреатической недостаточности. При отрицательном результате — переход к Алгоритму для подгруппы В2-кишечник.

3. Оценка функции поджелудочной железы, при выявлении признаков снижения экзокринной функции — установление диагноза панкреатической

недостаточности. В качестве альтернативного варианта — использование других методов визуализации для подтверждения признаков хронического панкреатита (МР-ХПГ, ЭРХПГ, эндосонография), при их подтверждении — назначение пробной терапии панкреатическими ферментами. При ее положительном результате — установление диагноза панкреатической недостаточности. При отрицательном результате — переход к Алгоритму для подгруппы В2-кишечник.

Алгоритм для подгруппы В2-кишечник

1а. При наличии УЗ-признаков изменения стенки толстой кишки или терминального отдела подвздошной кишки — переход к пункту 2 данного алгоритма.

1б. При наличии признаков очагового изменения стенки тонкой кишки — переход к пункту 3 данного алгоритма.

1в. При отсутствии явных изменений стенки толстой либо тонкой кишки и наличии содержимого в тонкой кишке с диаметром поперечного сечения петель тонкой кишки более 20 мм — переход к пункту 4 данного алгоритма.

2. Выполнение илеоколоноскопии с множественной биопсией (по 2 кус. из каждого осмотренного отдела, биоптаты из каждого отдела помещают в отдельный флакон). Проведение гистологического исследования в соответствии с рекомендациями, изложенными в инструкции «Гистологическая дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся хронической диареей или синдромом мальабсорбции». При наличии эндоскопических и/или гистологических изменений — установление соответствующего диагноза с учетом данных в таблице 2. При отсутствии изменений — переход к пункту 4 данного алгоритма.

3. Выполнение энтероскопии с биопсией (предпочтительный вариант энтероскопии — антеградная либо ретроградная — определяют, исходя из предположительной локализации изменений по данным УЗИ (тощая либо подвздошная кишка)). В случае отсутствия изменений при антеградной энтероскопии — последующее проведение ретроградного осмотра и наоборот. При проведении ретроградной энтероскопии — также выполнение множественной биопсии СО толстой кишки. При наличии изменений — установление соответствующего диагноза (Таблицы 2, 3). При отсутствии изменений — переход к пункту 4 настоящего алгоритма.

4. Определение серологических маркеров целиакии и выполнение биопсии из дистального отдела ДПК (не менее 3 кус., биоптаты фиксируют на нитроцеллюлозном фильтре эпителиальным слоем кверху, затем помещают в формалин). Проведение гистологического исследования в соответствии с рекомендациями, изложенными в инструкции «Гистологическая дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся хронической диареей или синдромом мальабсорбции». При наличии гистологических изменений — установление соответствующего диагноза с учетом данных в

таблице 3. При отсутствии изменений — переход к пункту 5 данного алгоритма.

5. Оценка экзокринной функции ПЖ. При снижении — установление диагноза панкреатической недостаточности. При отсутствии изменений — переход к пункту 6 данного алгоритма.

6. Определение ВКИ. При положительном результате — установление соответствующего диагноза. При отсутствии изменений — переход к пункту 7 данного алгоритма.

7. Выполнение двухбаллонной энтероскопии с биопсией (если она не проводилась ранее), начиная с ретроградного осмотра, в сочетании с проведением множественной биопсии СО толстой кишки. При наличии изменений — установление соответствующего диагноза. При отсутствии изменений — переход к пункту 8 данного алгоритма.

8. Проведение теста на лактазную недостаточность (тест с нагрузкой лактозой, дыхательный тест, экспресс-тест с биоптатом тонкой кишки). При положительном тесте — установление диагноза лактазной недостаточности. При отрицательном тесте — переход к пункту 9 настоящего алгоритма.

9. Установление диагноза функционального расстройства. В случае появления новых симптомов при наблюдении в динамике — проведение повторного обследования.

Таблица 2 Интерпретация результатов гистологического исследования толстой кишки в дифференциальной диагностике хронической диареи

Гистологическое заключение	Наиболее вероятный клинический диагноз	Основные данные других исследований
Хронический непрерывный диффузный колит	Язвенный колит	Кровавая диарея, эндоскопически — диффузное непрерывное поражение, начиная с прямой кишки; рANCA+
Хронический прерывистый очаговый или диффузный колит	Болезнь Крона	Эндоскопически — афты, язвы, окруженные неизменной СО, поражение терминального отдела илеум; ASCA+
	Язвенный колит на фоне терапии	Эндоскопическая и гистологическая картина диффузного непрерывного колита до начала терапии; рANCA+
Хронический колит с	Болезнь Крона	см. выше

эпителиоидно-клеточными гранулемами		
Активный колит без признаков хронизации	Острый инфекционный колит	Позитивный тест на ВКИ
	Дебют язвенного колита	Отсутствие ВКИ, в последующем — появление признаков хронизации
	Транзиторный колит	Отсутствие ВКИ, нормальная гистологическая картина через 6 мес
Активный илеит	Болезнь Крона	см. выше
	Инфекционный энтерит	Позитивный тест на ВКИ
Псевдомембранозный колит	Псевдомембранозный колит инфекционной этиологии	Положительный тест на <i>C. difficile</i> или <i>E.coli</i> O157:H7
	Ишемический колит	Наличие факторов риска ишемии
Ишемический колит	Ишемический колит	Наличие факторов риска ишемии
Эозинофильный колит	Эозинофильный колит/энтероколит	Эозинофилия в периферической крови, признаки пищевой или медикаментозной аллергии, гиперэозинофильный синдром
Коллагенозный колит	Коллагенозный колит	Водянистая диарея без крови, нормальная эндоскопическая картина
Лимфоцитарный колит	Лимфоцитарный колит	Водянистая диарея без крови, нормальная эндоскопическая картина

СО обычного строения	Функциональное заболевание, моторное расстройство	Отсутствие данных за органическое заболевание толстой кишки
----------------------	---	---

Таблица 3 Интерпретация результатов гистологического исследования тонкой кишки в дифференциальной диагностике хронической диареи

Гистологическое заключение	Наиболее вероятный клинический диагноз	Основные данные других исследований
Лимфангиэктазия	Первичная интестинальная лимфангиэктазия (болезнь Вальдмана)	Эндоскопическая картина лимфостаза, начало заболевания в детском возрасте
	Вторичная интестинальная лимфангиэктазия	Эндоскопическая картина лимфостаза, наличие заболеваний, приводящих к нарушению лимфоотока от кишечника
Атрофический* дуоденит/энтерит	Целиакия**	Анти-tTG-IgA+ и/или AGA-IgA+ и/или AGA-IgG+, нормализация гистологической картины на фоне аглютеновой диеты
	Аутоиммунная энтеропатия	Отрицательные серологические маркеры целиакии; позитивны антитела к энтероцитам
	Лямблиоз	Позитивный тест на лямблии
	Радиационный энтерит	Лучевая терапия в анамнезе

	Пептический дуоденит	Локализация изменений в луковице ДПК
	Криптоспоридиоз	Иммуносупрессия, позитивный тест на криптоспоридии
	Болезнь Крона	Очаговый характер изменений, чаще поражение подвздошной и/или толстой кишки, эндоскопическая картина эрозивно-язвенного процесса, ASCA+
Активный дуоденит/энтерит без атрофии	Пептический дуоденит	См. выше
	Болезнь Крона	См. выше
	Инфекционный энтерит	Выявление ВКИ
Эозинофильный энтерит	Эозинофильный энтерит/энтероколит	Эозинофилия в периферической крови, признаки пищевой или медикаментозной аллергии, гиперэозинофильный синдром
Коллагенозная энтеропатия	Целиакия, осложненная коллагенозной энтеропатией	Анти-tTG-IgA+ и/или AGA-IgA+ и/или AGA-IgG+
Амилоидоз	Первичный амилоидоз	Миеломная болезнь или другие иммунодисক্রазии
	Вторичный амилоидоз кишечника	Хронический воспалительный процесс
Межэпителиальный лимфоцитоз	Целиакия**	Выраженная степень повышения лимфоцитарной инфильтрации эпителия (более 55 МЭЛ на 100 энтероцитов), позитивные серологические тесты на целиакию, HLA DQ2/DQ8-позитивность

	Хеликобактерный гастрит	Позитивные тесты на H.pylori-инфекцию
	Болезнь Крона, лямблиоз, прием НПВП, лимфоцитарный или коллагенозный колит, аутоиммунные заболевания, синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке	Присутствие признаков соответствующих заболеваний

*условием диагностирования атрофии является правильная ориентация гистологического среза. Заключение, сделанное по тангенциальному срезу, должно интерпретироваться с осторожностью. Диагностика атрофии СО тонкой кишки с высокой степенью чувствительности возможна также при Zoom-эндоскопии.

**более детальные рекомендации по диагностике целиакии представлены на рисунке 2.

ВОЗМОЖНЫЕ ОШИБКИ

1. Назначение аглютеновой диеты до получения результатов серологических тестов на целиакию и данных гистологического исследования СО тонкой кишки, а также назначение аглютеновой диеты при неустановленном диагнозе целиакии; установление диагноза целиакии только на основании серологических тестов; установление диагноза целиакии на основании однократного гистологического исследования при отрицательных результатах серологических тестов или их отсутствии. Во избежание этих ошибок следует строго следовать рекомендациям на рис. 2 «Алгоритм диагностики целиакии».

2. Ошибочное установление диагноза функционального расстройства при наличии у пациента относительно редких заболеваний (например, диарея, обусловленная гиперпродукцией гормонов, участвующих в регуляции моторики и секреции кишечной трубки). При наличии других данных в пользу возможного гормонального дисбаланса целесообразно включить в план обследования осмотр эндокринолога и, возможно, определение содержания гормонов.

3. Ошибочное установление диагноза функционального расстройства при наличии у пациента синдрома избыточного роста бактерий в тонкой кишке (СИБР), диагностика которого на момент написания инструкции в Беларуси не проводится. Для минимизации вероятности этой ошибки необходимо учитывать наличие у пациента факторов риска СИБР, в случаях их наличия возможна пробная терапия селективным кишечным антибиотиком.

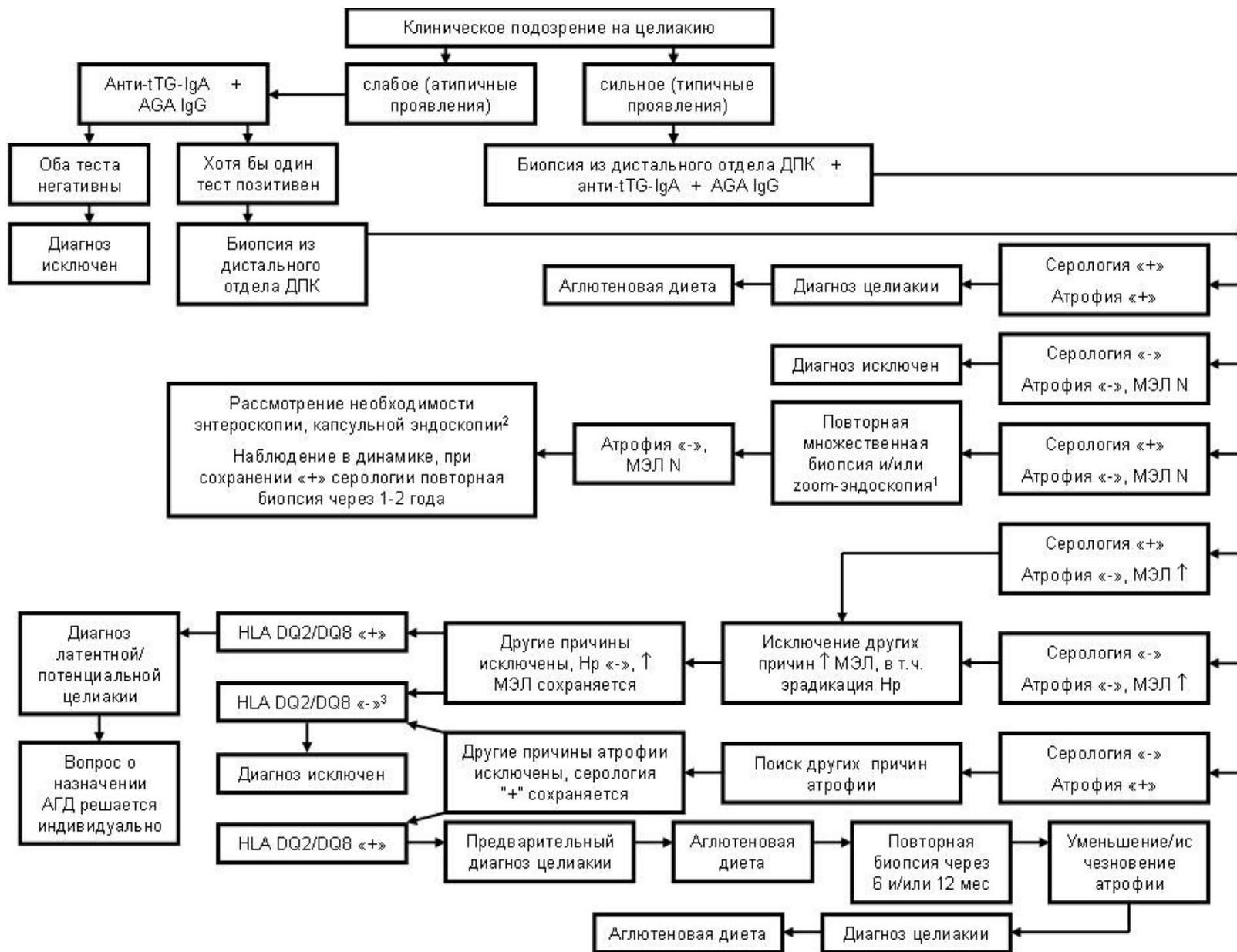


Рис. 2 Алгоритм диагностики целиакии
¹ Целесообразность этой рекомендации обусловлена возможностью очагового поражения слизистой оболочки. Повторная биопсия (в том числе из луковицы ДПК) повышает вероятность выявления очаговых изменений. Zoom-эндоскопия позволяет оценить состояние ворсинок на всем протяжении ДПК, установить, имеются ли очаги атрофии и прицельно взять биопсию.
² Вопрос о проведении данных исследований решается индивидуально с учетом выраженности клинических проявлений, данных серологии (повышение анти-tTG-IgA повышает шансы наличия целиакии в 200 раз, в то время как изолированное повышение AGA-IgA — только в 5 раз), доступности исследования, желания пациента.
³ При наличии возможности HLA-типирование может проводиться на более ранних этапах.