

УДК 616-053.37+616-036.12+616.34-008.314.4+611.34-091-07

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ХРОНИЧЕСКИХ ДИАРЕЙ У ДЕТЕЙ СТАРШЕ 1 ГОДА

© В.П. Новикова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация:

Валерия Павловна Новикова — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующий лабораторией «Медико-социальных проблем в педиатрии». E-mail: novikova-vp@mail.ru.
ORCID 0000-0002-0992-1709; SPIN 1875-8137

Поступила: 20.04.2021

Одобрена: 27.05.2021

Принята к печати: 23.06.2021

Резюме: В лекции представлены современная классификация хронических диарей и алгоритмы дифференциальной диагностики различных типов диареи. Лекция иллюстрирована схемами, таблицами, наглядно представляет этапы диагностики. Приведены варианты диагностики для стран с разной экономикой. Приведенные алгоритмы значительно упрощают дифференциальную диагностику диарей.

Ключевые слова: хроническая диарея; дети; дифференциальный диагноз; алгоритм диагностики.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CHRONIC DIARRHEA IN CHILDREN OVER 1 YEAR OF AGE

© V.P. Novikova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information:

Valeria P. Novikova — MD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course of general care for children, Head of the Laboratory "Medical and Social Problems in Pediatrics". E-mail: novikova-vp@mail.ru.
ORCID 0000-0002-0992-1709; SPIN 1875-8137

Received: 20.04.2021

Revised: 27.05.2021

Accepted: 23.06.2021

Summary: The lecture presents the modern classification of chronic diarrhea and algorithms for the differential diagnosis of different types of diarrhea. The lecture is illustrated with diagrams, tables, clearly presents the stages of diagnostics. Diagnostic options for countries with different economies are given. These algorithms greatly simplify the differential diagnosis of diarrhea.

Key words: chronic diarrhea; children; differential diagnosis; diagnostic algorithm.

ВВЕДЕНИЕ

Диарея определяется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как жидкий или водянистый стул 3 раза в сутки или чаще обычного для конкретного человека [1, 2]. Ряд гастроэнтерологов рекомендуют использовать для диагностики диареи Бристольскую шкалу, при которой жидкий стул соответствует 5-му типу и выше [1, 2].

По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется около 1,7 миллиарда случаев детской диареи во всем мире. Диарея является второй по значимости причиной смерти среди детей в возрасте до пяти лет. Ежегодно от нее умирает 525 тысяч детей в возрасте до пяти лет [1]. В 2002 году 13,2% случаев детской смерти были обусловлены диареей, в том числе половина — хроническим ее течением [2]. В Российской Федерации, по данным Роспотребнадзора,

заболеваемость острыми кишечными инфекциями, вызванными установленными возбудителями у детей раннего возраста в 2013 году, составляла 2654,3 на 100 000 [2–5].

Традиционно диарею разделяют на острую, персистирующую и хроническую, однако критерии оценки в разных руководствах различаются. В большинстве европейских согласительных документах хроническая диарея определяется как длящаяся более 4 недель. Согласно рекомендациям Северо-американского общества инфекционных болезней, хроническую диарею диагностируют при длительности от 30 суток [2]. Ряд отечественных детских гастроэнтерологов рекомендуют рассматривать диарею как хроническую при длительности от 3 недель [2]. ВОЗ, ESPGHAN и ESPID определяют диарею как острую при длительности менее 2 недель, хро-

Таблица 1. Классификация диарей у детей в странах с высоким уровнем жизни [9]

Категории	Причины и нозологии
Индукцированные пищей	Функциональная диарея (хроническая неспецифическая диарея)
	Чрезмерное потребление сока / осмотически активных углеводов
	Неадекватное употребление жира в диете
	Идиопатическая
	Другие диетические причины
	Непереносимость лактозы
	Пищевая аллергия (опосредованная IgE- и не-IgE-опосредованная)
Кишечные инфекции	Постинфекционный энтерит
Паразитозы	<i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidia parvum</i> , <i>Cyclospora cayetanensis</i> , <i>Isospora belli</i> , <i>Microsporidia</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Strongyloides</i> , <i>Ascaris</i> , виды <i>Trichuris</i>
Бактериальные	Кишечная палочка — множественные типы (энтероагрегационные, энтеропатогенные, энтеротоксигенные, энтероадгезивные) сальмонеллы, шигеллы, иерсинии, <i>Campylobacter</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Mycobacterium avium complex</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Вирусные	Цитомегаловирус, ротавирус, энтеросолюбильный аденовирус, астровирус, торовирус, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)
Синдром хронической диареи	Часто встречается в странах с ограниченными ресурсами; связан с недоеданием
Иммунодефицит	Первичный иммунодефицит
	Вторичный иммунодефицит (ВИЧ)
Нарушение иммунного ответа	Целиакия
	Пищевая энтеропатия, вызванная пищевыми белками (FPIES), или проктоколит/энтерит, вызванный пищевыми белками (например, из-за коровьего молока)
	Аутоиммунные расстройства
	Аутоиммунная энтеропатия (включая IPEX и APS-1)
	Заболевание «трансплантат против хозяина»
	Микроскопический лимфоцитарный или коллагеновый колит
Воспалительное заболевание кишечника	Язвенный колит
	Болезнь Крона
	Раннее начало воспалительного заболевания кишечника (язвенный колит или болезнь Крона, до шести лет)
Белок-теряющие энтеропатии	Лимфангиэктазия (первичная или вторичная)
	Другие заболевания, влияющие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта
Нейроэндокринные опухоли	Гастронома (синдром Золлингера–Эллисона)
	Випома (синдром Вернера–Моррисона)
	Мастоцитоз
Редкие формы врожденных диарей	Болезнь включения микроворсинок (<i>Microvillus atrophy</i>)
	Эпителиальная дисплазия кишечника (тафтинговая энтеропатия)
	Врожденная хлоридная диарея
	Врожденная натриевая диарея
	Мальабсорбция глюкозы-галактозы
	Врожденная дисахаридазная недостаточность (сахароза-изомальтаза и др.)
	Врожденная мальабсорбция желчных кислот
«Ложная» диарея	Злоупотребление слабительным
	Манипуляция с образцами кала

ническую, когда диарея продолжается более 2 недель [1]. Персистирующая диарея диагностируется при длительности от 14–28 до 30 суток [3–5]. В странах со средним и низким уровнем дохода также используется термин «постоянная диарея» для обозначения диареи, которая длится более 2 недель после заражения или в отношении экологической энтеропатии [3–5].

КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ДИАРЕЙ

Основные причины и распространенность хронической диареи у детей различаются между странами с высоким и низким уровнем жизни. Причины хронической диареи, наблюдаемой в развитых странах, представлены в таблице 1.

В странах с низким уровнем жизни хроническая диарея обычно связана с постоянными кишечными инфекциями и недоеданием; это проявляется хронической энтеропатией с нарушением заживления слизистой оболочки и снижением пищеварительной и абсорбционной способности [3, 4]. В развитых странах дети с меньшей вероятностью подвергаются частым кишечным инфекциям и недоеданию. В этих популяциях хроническая диарея чаще всего вызывается основным заболеванием, которое вызывает мальабсорбцию или нарушение пищеварения [5, 6, 7, 8]. Однако кишечные инфекции (особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом), недоедание и пищевые факторы (например, чрезмерное потребление сока) могут играть роль в некоторых случаях.

Таблица 2. Патофизиологические механизмы диарей ([13], модификация)

Патофизиологические механизмы	Этиологические факторы	Стул
Экссудативная (воспалительная, инвазивная) — острый или хронический процесс в кишечнике	<ol style="list-style-type: none"> 1. Острые кишечные инфекции: шигеллез, сальмонеллез, эшерихеоз, кампилобактериоз, амебиаз и др. 2. Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит и др.). 3. Энтеропатии с потерей белка (болезнь Уиппла). 4. Ишемические поражения кишечника. 5. Лучевые поражения. 6. Неоплазии 	Небольшой объем, жидкий, примесь слизи и крови (гноя), патологический
Секреторная (гиперсекреторная) — повышенная секреция электролитов, воды в просвет тонкой кишки	<ol style="list-style-type: none"> 1. Острые кишечные бактериальные инфекции (холера, эшерихиозы). 2. Желчные кислоты. 3. Некоторые слабительные (бисакодил). 4. Вазоактивный интестинальный пептид, глюкагон, простагландины и др. 5. Аутоиммунные энтеропатии. 6. Болезнь Гиршпрунга, псевдообструкции. 7. Врожденная секреторная диарея. 8. Болезнь Аддисона. 9. Идиопатическая секреторная диарея. 10. Воздействие препаратов и ядов 	Обильный, водянистый
Осмоларная (гиперосмоларная) — сниженная абсорбция воды и электролитов в просвете тонкой кишки	<ol style="list-style-type: none"> 1. Вирусные гастроэнтериты: ротавирусы, калициновирусы, аденовирусы, энтеровирусы, коронавирусы, астровирусы. 2. Лямблиоз. 3. Нарушение всасывания (целиакия, ишемия тонкой кишки, врожденные дефекты всасывания). 4. Нарушения мембранного пищеварения (дисахаридазная недостаточность и др.). 5. Дефицит панкреатических ферментов. 6. Дефицит желчных кислот. 7. Недостаточное время контакта химуса с кишечной стенкой (резекция тонкой кишки, энтероанастомоз, межкишечный свищ). 8. Использование осмотических слабительных. 9. Прием внутрь магния, фосфатов, сульфатов. 10. Функциональная диарея 	Обильный, каловый, часто стеаторея
Гиперкинетическая — повышенная скорость транзита кишечного содержимого	<ol style="list-style-type: none"> 1. Неврогенная стимуляция: синдром раздраженного кишечника, диабетическая энтеропатия. 2. Гормональная стимуляция: серотонин, простагландины и др., желчные кислоты 	Кашицеобразный или жидкий

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДИАРЕЙ

Основным патофизиологическим механизмом всех диарей является неполное поглощение воды из просвета кишечника либо пониженной скорости абсорбции воды, связанной с нарушением всасывания электролита или чрезмерной секреции электролита, либо из-за осмотического удержания воды в просвете [10]. Снижение чистого всасывания воды всего на 1% может быть достаточным для того, чтобы вызвать диарею. Следовательно, даже относительно небольшое снижение абсорбционной функции может привести к жидкому стулу [11]. И наоборот, толстая кишка может увеличить свою нормальную поглощающую способность с 1,5 до 5,7 л в день, чтобы противостоять потерям жидкости [12]. Тем не менее патофизиологические механизмы диареи различны (табл. 2). *Экссудативная диарея* характеризуется пропотеванием плазмы крови, слизи, белков в просвет кишки. Осмотическое давление каловых масс выше осмотического давления плазмы крови. *Секреторная диарея* развивается при повышении секреции натрия и воды в просвет кишечника. Реже она может быть обусловлена снижением функции всасывания в кишечнике. При синдроме мальабсорбции, для которого характерно расстройство всасывания в тонкой кишке одного или нескольких питательных веществ и нарушение обменных процессов, наблюдается *гиперосмолярная диарея*. Основой развития синдрома мальабсорбции являются морфологические изменения слизистой оболочки, функциональные нарушения ферментных систем, моторной функции, транспортных механизмов, дисбактериоз. Осмотическое давление каловых масс у больных выше осмотического давления плазмы крови. *Гипер- и гипокинетическая диарея*: их основой является нарушение транзита кишечного содержимого, обусловленного повышением или понижением моторной функции кишки. Осмотическое давление каловых масс у больных соответствует осмотическому давлению плазмы крови [13]. Часто при хронических диареях имеют место сочетания разных типов диареи.

Ведущей причиной хронических диарей в странах с ограниченными ресурсами являются кишечные инфекции. В богатых ресурсами странах более высокую долю этиологии хронической диареи составляют неинфекционные причины диареи, однако и у них следует учитывать широкий спектр, в том числе инфекционных причин [14].

Большинство кишечных инфекций у здоровых детей проходят через 14 дней и не перерастают в хроническую диарею. Однако у меньшинства пациентов острый гастроэнтерит может спровоцировать постоянную диарею, вызывая повреждение

слизистой оболочки тонкой кишки, что называется «синдром постэнтерита» или «постинфекционный энтероколит» [15–18]. Механизмы, лежащие в основе этого синдрома, полностью не изучены. В отличие от предыдущих гипотез, сенсibilизация к пищевым антигенам и вторичный дефицит дисахаридаз встречаются редко [15, 19]. В настоящее время признано, что острые инфекции, вызванные бактериями, вирусами или паразитами, могут приводить к стойким функциональным желудочно-кишечным симптомам, которые теперь обозначаются как постинфекционный синдром раздраженного кишечника [20, 21].

У пациентов с ослабленным иммунитетом распространенные инфекционные причины острой диареи, такие как *Campylobacter* или *Salmonella*, могут вызывать постоянную диарею. Хронические инфекции с этими патогенами редко встречаются у иммунокомпетентных хозяев. Бактериологическое исследование должно быть частью первоначальной диагностической оценки для всех пациентов с гемоколитом или для пациентов с ослабленным иммунитетом, независимо от наличия или отсутствия крови в фекалиях [22–24]. У детей, недавно получавших антибиотики, *Clostridioides* (ранее *Clostridium*) может вызывать колит, характеризующийся образованием «псевдомембраны» [25, 26]. Иммуноферментный анализ, доступный в большинстве лабораторий, выявляет диссоциирующие токсины С и В с высокой специфичностью и умеренной чувствительностью. Методы диагностики, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР), могут повысить частоту выявления [27–29]. Кишечные паразиты являются редкой причиной хронической диареи в богатых ресурсами странах, за исключением лиц с иммунодефицитом. Анализы на антигены лямблий и исследование кала на паразитов крайне необходимы для детей с известным иммунодефицитом или из неблагополучных по лямблиозу регионов [30]. Эти тесты также являются подходящим шагом в оценке иммунокомпетентных детей, если первоначальное тестирование не может определить причину хронической диареи.

В богатых ресурсами странах, учитывая высокую распространенность целиакии в большинстве групп населения и наличие неинвазивного, чувствительного и специфического тестирования, все дети с хронической диареей должны проходить скрининг на целиакию быстрыми иммунологическими тестами [31, 32]. Целиакия (также известная как глютен-чувствительная энтеропатия, или нетропическая спру) представляет собой иммуноопосредованное воспаление тонкой кишки, вызванное чувствительностью к диетическому глютену и родственными белкам у генетически чувствительных людей. Расстройство является рас-

пространенным явлением, встречающимся у 1–3% населения Запада, но также распространено в Южной Америке, на Ближнем Востоке, в Северной Африке и Индии [33–35]. Целиакия часто проявляется в виде хронической диареи с гипотрофией или без нее, в позднем младенчестве или в раннем детстве.

После исключения инфекционных и паразитарных диарей и целиакии следует рассмотреть

возможность функциональной диареи. Функциональная диарея определяется как безболезненное наличие обильного неоформленного стула 4 раза в сутки и более в течение четырех недель или более с началом в младенчестве или в дошкольном возрасте. Определенной причины и прогрессирования обычно не наблюдается [36]. Это общее доброкачественное расстройство также называют

Таблица 3. Возраст манифестации хронических диарей [26]

Заболевания	Возраст манифестации						
	0–1 мес.	1–6 мес.	6–12 мес.	1–3 года	3–7 лет	7–10 лет	старше 10
Врожденная сахарозно-изомальтазная недостаточность							
Врожденная лактазная недостаточность							
Врожденная экссудативная энтеропатия (интестинальная лимфангиэктазия)							
Вторичная глюкозо-галактозная мальабсорбция							
Вторичная лактазная недостаточность							
Вторичная сахарозно-изомальтазная недостаточность							
Дефицит клеточного иммунитета							
Дисбактериоз кишечника							
Инфекции и инвазии							
Мальабсорбция железа							
Энтеропатический акродерматит							
Непереносимость белка коровьего молока							
Муковисцидоз							
Болезнь Крона							
Язвенный колит							
Пищевая аллергия							
Постинфекционный энтерит, энтероколит							
Синдром полигландулярной недостаточности							
Холепатии							
Синдром Швахмана							
Хронический панкреатит							
Целиакия							

хронической неспецифической диареей детского возраста, или диареей младенцев. Дети с функциональной диареей обычно имеют стул только в часы бодрствования, но до 25% имеют ночной стул [36]. Утренний стул обычно обильный и полуоформленный, стул при последующих дефекациях более рыхлый [37]. Практически у всех детей к четырем или пяти годам стул нормализуется. В некоторых случаях диарея связана с чрезмерным потреблением фруктового сока, сорбита, фруктозы или других осмотически активных углеводов и улучшится, когда потребление этих продуктов уменьшится. Помимо этих ограничений, другие диетические рекомендации не являются необходимыми или полезными. В частности, ограничение пищевого жира может быть контрпродуктивным [37, 38]. При подозрении на функциональную диарею рекомендуется восстановить все компоненты обычной диеты ребенка, включая коровье молоко и пищевые продукты, содержащие волокна (фрукты и овощи). Например, для лечения диареи иногда рекомендуется диета с бананами, рисом, яблочным соусом и тостами (BRAT), но она может быть неэффективной или даже усугубить функциональную диарею в некоторых случаях. Рекомендуется уменьшить или исключить фруктовый сок или другие осмотически активные углеводы. Яблочный, черносливовый и грушевый соки содержат сорбит и обладают особенно высокой осмотической нагрузкой. Рекомендуется довести содержание жира в рационе до 35–50% от общего количества калорий. Нормализация стула на такой диете свидетельствует о функциональной диарее.

ДИАГНОСТИКА

Общий подход к оценке и диагностике детей с диареей представлен на рисунке 1.

Первоначальная оценка диареи у детей начинается с тщательного сбора анамнеза, в том числе эпидемиологического: информация о пребывании в регионах с неблагополучной эпидемической обстановкой, употребление некипяченой воды или несвежих продуктов, начало заболевания с симптомов острой кишечной инфекции характерно для инфекционных хронических диарей. Отягощенная наследственность по воспалительным заболеваниям кишечника или аутоиммунным заболеваниям других органов и систем (сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит и др.) позволяет думать о возможности воспалительного заболевания кишечника как причины хронической диареи [39]. Боли в животе, связанные с дефекацией, отсутствие дефекаций ночью, ухудшение характера стула при стрессе характерно для синдрома раздраженного кишечника с диарейным синдромом [40]. Связь хронической

диареи с приемом каких-то продуктов питания требует дифференциальной диагностики диарей, индуцированных пищей (табл. 1); связь с приемом лекарств, химиотерапией свидетельствует о ятрогенной или лучевой диарее; связь с приемом антибиотиков — антибиотикоассоциированной диарее [25]. Возраст манифестации хронической диареи также имеет значение для дифференциальной диагностики (табл. 3).

Оценка характера стула оказывает существенную помощь в дифференциальной диагностике. Водянистый пенистый стул с кислым pH типичен для мальабсорбции углеводов [41]. «Жирный» стул, стеаторея свидетельствуют об экзокринной недостаточности поджелудочной железы (хронический панкреатит, муковисцидоз, изолированная недостаточность липазы, синдром Швахмана–Даймонда и др.).

Стеаторея может встречаться как при нарушениях процессов переваривания, так и всасывания [41]. Стул с примесью крови и слизи (воспалительного характера) может иметь место при целом ряде заболеваний (табл. 2).

К редким причинам появления крови в стуле у детей относят васкулиты [42], гемангиомы [43], патологию гемостаза и др. [44, 45, 46]. Следует помнить, что нестероидные противовоспалительные препараты, интерферон-α, антигипертензивные, психотропные и наркотические средства способны вызывать ишемический гемоколит [47].

При объективном обследовании ребенка с хронической диареей обязательна оценка физического развития и нутритивного статуса, признаков дефицита минералов и микроэлементов [48]. Диарея со снижением массы тела и роста, как правило, является проявлением заболеваний, трактуемых как синдром мальабсорбции [26]. Характерные кожные сыпи, высыпания по типу экземы, псориаза, а также трещины кожи, эрозии вокруг естественных отверстий и алопеция у ребенка с диареей позволяют сразу заподозрить энтеропатический акродерматит [49]. Атопический дерматит часто сочетается с гастроинтестинальными проявлениями аллергии к белку коровьего молока, диарея у больного с наличием везикулезных и буллезных элементов сыпи наводит на мысль о сочетании герпетиформного дерматита Дюринга с целиакией [50].

Наличие «барабанных палочек» характерно для муковисцидоза. Необходимо обследование щитовидной железы на предмет наличия узлов (при гипертиреозе типична диарея, связанная с нарушением моторики) [51]. При пальпации живота можно выявить локализацию болезненности, гепатоспленомегалию, что может быть проявлением разных патологий — от иерсиниоза до опухолей. Обязательной процедурой является осмотр пери-

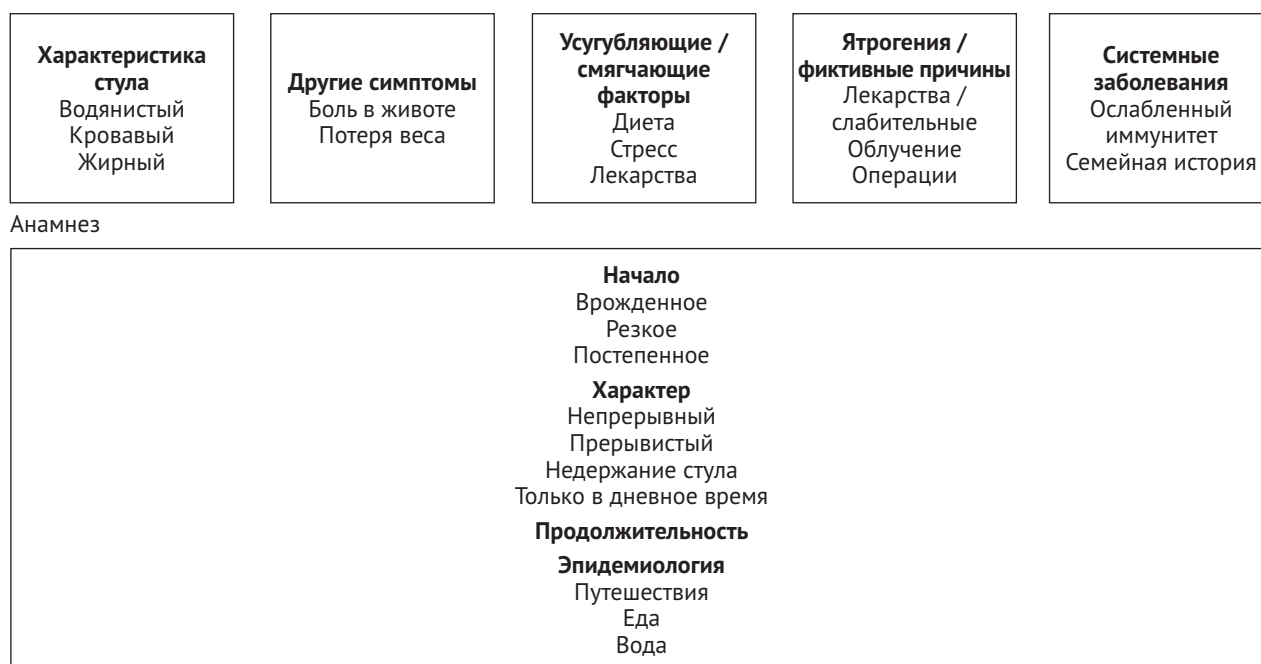


Рис. 1. Оценка анамнеза детей с хронической диареей

Осмотр

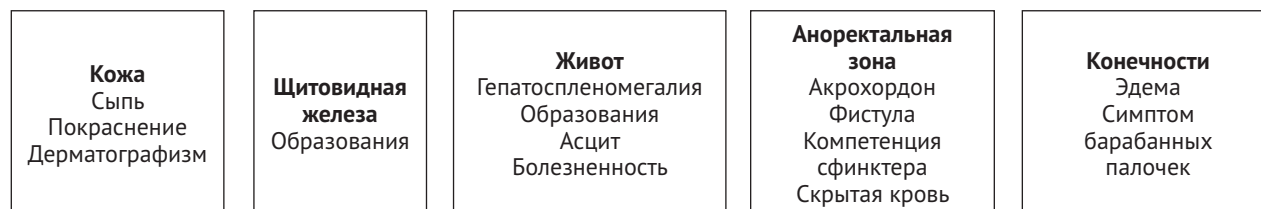


Рис. 2. Особенности осмотра детей с хронической диареей

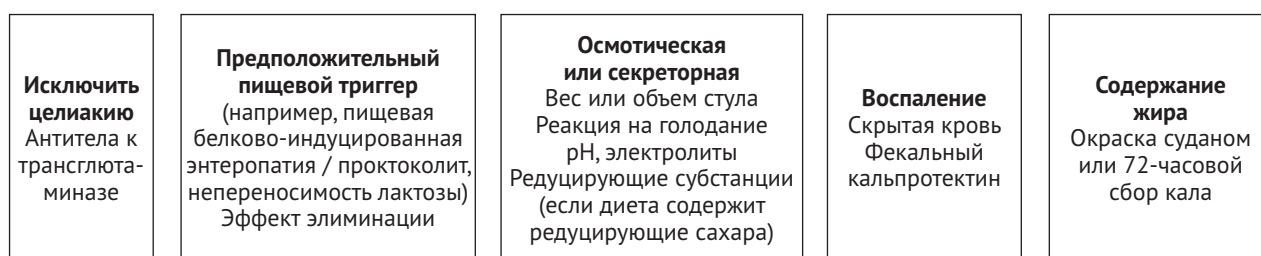


Рис. 3. Скрининговое тестирование или эмпирические исследования

анальной области, где можно выявить характерные изменения для болезни Крона или обнаружить причину появления крови в стуле [52, 53]. Особенности осмотра детей с хронической диареей представлены на рисунке 2.

Важные общие протоколы исследования включают анализы крови (клинический анализ крови, уровень электролитов и альбумина, АЛТ, АСТ, С-реактивный белок, СОЭ, IgG, уровень холестерина, железа, креатинина в сыворотке крови) и кала [2].

Лабораторное исследование при разном характере стула включает ряд скрининговых тестов, гистологических, иммунологических и генетических

обследований. Схематично скрининговое тестирование и эмпирические исследования при хронической диарее представлены на рисунке 3.

Алгоритм диагностики хронических диарей у детей старше 1 года, предложенный Д.В. Печуровым и А.А. Тяжевой (2020), представлен на рисунке 4 [2].

Алгоритм учитывает возможности консультаций различных специалистов, что обеспечивает мультидисциплинарный подход к диагностике хронических диарей. Правильно установленный диагноз определяет рациональный подход к лечению диареи в каждом конкретном случае.

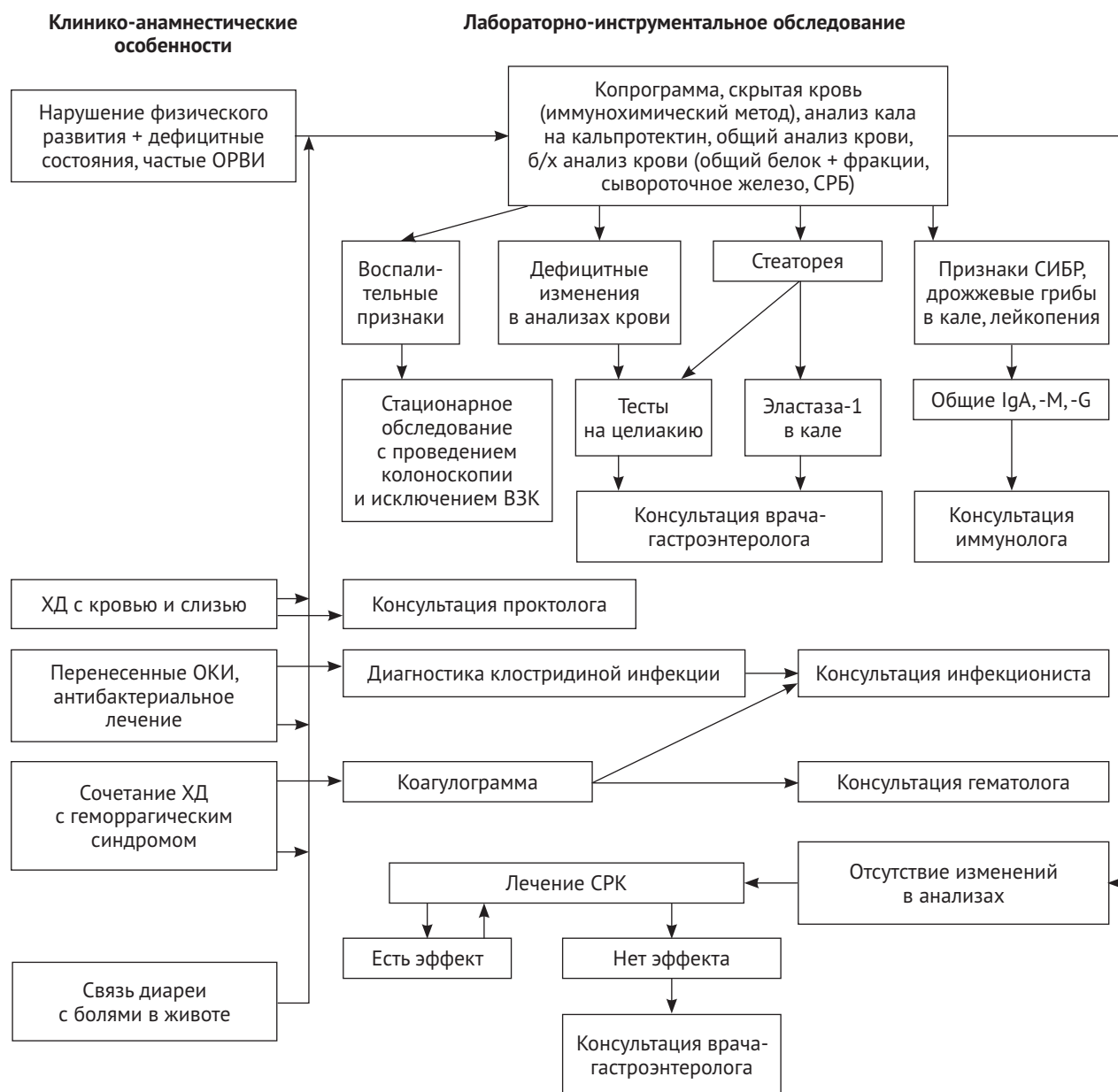


Рис. 4. Алгоритм первичной диагностики при хронической диарее у детей старше 1 года [2]. ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; СРБ – С-реактивный белок; СИБР – синдром избыточного бактериального роста; ХД – хроническая диарея; ОКИ – острая кишечная инфекция; ВЗК – воспалительное заболевание кишечника; СРК – синдром раздраженного кишечника

ЛИТЕРАТУРА

- Gulati R., Komuravelly A., Leb S. et al. Usefulness of assessment of stool form by the modified bristol stool form scale in primary care pediatrics. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2018; 21(2): 93–100. DOI: 10.5223/pghn.2018.21.2.93.
- Печуров Д.В., Тяжева А.А. Хроническая диарея у детей: основные причины и механизмы, первичная диагностика, подходы к лечению. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (6): 416–23. DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2061.
- Bhutia Z.A., Ghishan F., Lindley K. et al. Persistent and chronic diarrhea and malabsorption: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39 (Suppl 2): S711.
- Preidis G.A., Hill C., Guerrant R.L. et al. Probiotics, enteric and diarrheal diseases, and global health. *Gastroenterology.* 2011; 140: 8.
- Binder H.J. Causes of chronic diarrhea. *N Engl J Med.* 2006; 355: 236.
- Guarino A., Spagnuolo M.I., Russo S. et al. Etiology and risk factors of severe and protracted diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 20: 173.
- Catassi C., Fabiani E., Spagnuolo M.I. et al. Severe and protracted diarrhea: results of the 3-year SIGEP

- multicenter survey. Working Group of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 29: 63.
8. Guarino A., De Marco G., Italian National Network for Pediatric Intestinal Failure. Natural history of intestinal failure, investigated through a national network-based approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37: 136.
9. Kellermayer R., Shulman R.J. Overview of the causes of chronic diarrhea in children in resource-rich countries. UpToDate www.uptodate.com ©2020 UpToDate.
10. Camilleri M., Sellin J.H., Barrett K.E. Pathophysiology, Evaluation, and Management of Chronic Watery Diarrhea. *Gastroenterology.* 2017; 152: 515.
11. Schiller L.R. Chronic diarrhea. *Gastroenterology.* 2004; 127: 287.
12. Debonnie J.C., Phillips S.F. Capacity of the human colon to absorb fluid. *Gastroenterology.* 1978; 74: 698.
13. Парфенов А.И. Диарея и место пробиотиков в ее лечении. *Consilium Medicum.* 2007; 09 (1): <http://con-med.ru>.
14. Schiller L.R., Pardi D.S., Sellin J.H. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15: 182.
15. Gibbons T., Fuchs G.J. Chronic enteropathy: clinical aspects. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2007; 59: 89.
16. Vernacchio L., Vezina R.M., Mitchell A.A. et al. Characteristics of persistent diarrhea in a community-based cohort of young US children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 43: 52.
17. Бехтерева М.К., Комарова А.М., Птичникова Н.Н. Вирусные гастроэнтериты у детей в Санкт-Петербурге: эпидемиологические и клинические особенности. В сборнике: Знание пропедевтики — основа клинического мышления педиатра. Сборник трудов, посвященный 80-летию проф. А.Я. Пучковой. СПб.; 2015: 180–92.
18. Grimwood K., Carzino R., Barnes G.L., Bishop R.F. Patients with enteric adenovirus gastroenteritis admitted to an Australian pediatric teaching hospital from 1981 to 1992. *J Clin Microbiol.* 1995; 33: 131.
19. Boudraa G., Benbouabdellah M., Hachlaf W. et al. Effect of feeding yogurt versus milk in children with acute diarrhea and carbohydrate malabsorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 33: 307.
20. Pensabene L., Talarico V., Concolino D. et al. Postinfectious functional gastrointestinal disorders in children: a multicenter prospective study. *J Pediatr* 2015; 166: 903.
21. Saps M., Pensabene L., Di Martino L. et al. Postinfectious functional gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr.* 2008; 152: 812.
22. Драп А.С., Бехтерева М.К., Сиземов А.Н. Клинико-лабораторная характеристика кампилобактериоза у детей. Вопросы детской диетологии. 2017; 15(2): 64.
23. Бехтерева М.К., Волохова О.А., Железникова О.Ф. и др. Сальмонеллез у детей на современном этапе. Медицинское пособие. СПб.; 2013.
24. Бехтерева М.К., Комарова А.М., Новикова В.П. и др. Опыт использования экспресс-диагностики скрытой крови при острых кишечных инфекциях у детей. В сборнике: Традиции и инновации петербургской педиатрии Сборник трудов научно-практической конференции. Под редакцией А.С. Симаходского, В.П. Новиковой, Т.М. Первуниной, И.А. Леоновой. 2017: 207–8.
25. Crews J.D., Anderson L.R., Waller D.K. et al. Risk Factors for Community-associated Clostridium difficile-associated Diarrhea in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34: 919.
26. Сенаторова А.С., Урываева М.К. Синдром мальабсорбции у детей. Диагностика, дифференциальный диагноз, лечение. Часть II. На допомогу педіатру. 2010; 6(27): 53–9.
27. Swindells J., Brenwald N., Reading N., Oppenheim B. Evaluation of diagnostic tests for Clostridium difficile infection. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 606.
28. Polage C.R., Gyorke C.E., Kennedy M.A. et al. Overdiagnosis of Clostridium difficile Infection in the Molecular Test Era. *JAMA Intern Med.* 2015; 175: 1792.
29. Kellermayer R. Burdening questions about Clostridium difficile in pediatric inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60:421.
30. Бехтерева М.К., Луппова Н.Е., Корниенко Е.А. и др. Рабочий протокол диагностики и лечения лямблиоза у детей. Вопросы детской диетологии. 2013; 11 (6): 72–7.
31. Novikova V.P., Shapovalova N.S., Revnova M.O. et al. Selective screening for celiac disease in children with abdominal pain. *Archives of Disease in Childhood.* 2019; 104 (S3): A288.
32. Новикова В.П., Хавкин А.И., Шаповалова Н.С. Внелабораторная диагностика целиакии. Вопросы практической педиатрии. 2018; 13 (5): 62–7.
33. Бельмер С.В. Эпидемиология целиакии: факты и выводы. Лечащий врач. 2013; 1: 16.
34. Domsa E.M., Berindan-Neagoe I., Para I. et al. Celiac disease: a multi-faceted medical condition. *J Physiol Pharmacol.* 2020 ;71(1). DOI: 10.26402/jpp.2020.1.01. Epub 2020 Apr 27.
35. Burgers K., Lindberg B., Bevis Z.J. Chronic Diarrhea in Adults: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician.* 2020; 101(8): 472–80.
36. Benninga M.A., Faure C., Hyman P.E. et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology.* 2016.
37. Kleinman R.E. Chronic nonspecific diarrhea of childhood. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2005; 56:73.

38. Cohen S.A., Hendricks K.M., Mathis R.K., et al. Chronic nonspecific diarrhea: dietary relationships. *Pediatrics*. 1979; 64: 402.
39. Корниенко Е.А., Тараненко Ю.А. Структура патологии кишечника при синдроме хронической диареи у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 5: 61.
40. Smalley W., Falck-Ytter C., Carrasco-Labra A. et al. AGA clinical practice guidelines on the laboratory evaluation of functional diarrhea and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in adults (IBS-D). *Gastroenterology*. 2019; 157(3): 851–4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.004.
41. International ESPGHAN School. Scientific publication book. Moscow; 2010. Available from: <https://ESPGHAN+School+Scientific+publication+book+Moscow%2C+2010%3B260-71.+11.&aqs=chrome..69i57.2154j0j8&sourceid=chrome&ie=UTF-8>.
42. Sy A., Khalidi N., Dehghan N. et al. Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: a study of 32 patients and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 45(4): 475–82. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.07.006.
43. Фадеева Д.В., Новикова В.П., Григорян Т.М., Мартинен М.С., Белун Ю.Э. Возможности теста "colonview" для определения комплекса гемоглобин/гаптоглобин в стуле при диагностике кишечных кровотечений у детей с анемиями. В сборнике: Материалы IV Российской научно-практической конференции "Воронцовские чтения". СПб.: 2011: 74.
44. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Желудочно-кишечные кровотечения: клиника, диагностика и лечение. *Фарматека*. 2014; 2: 47–53.
45. Федулова Э.Н. К вопросу о дифференциальной диагностике синдрома крови в кале у детей. *Медицинский альманах*. 2011; 17 (4): 191–4.
46. Харитонов А.Ю., Леонов Д.И., Капустин В.А. и др. Желудочно-кишечные кровотечения у детей. *Детская хирургия*. 2017; 21(5): 266–73.
47. Белоусова О.Ю. Синдром диареи у детей и подростков: особенности патогенетической терапии. *Здоровье ребенка*. 2018; 13 (51): 1–6.
48. Алешина Е.И., Андриянов А.И., Богданова Н.М. и др. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков. 2-е издание, исправленное и дополненное. СПб.; 2014.
49. Гаджимурадов М.Н. Энтеропатический акродерматит. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017; 16 (6): 44–9.
50. Mendes F.B., Hissa-Elia A., Abreu M.A. et al. Review: dermatitis herpetiformis. *An Bras Dermatol*. 2013; 88(4): 594–9. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20131775.
51. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' Disease. *Can. Med. Ass.J.* 2003; 168 (5): 575–58.
52. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Дифференциальная диагностика и общие принципы терапии хронической диареи у детей. *Фарматека*. 2011; 1: 54–8.
53. Мухина Ю.Г., Шумилов П.В., Дубровская М.И. и др. Синдром персистирующих диарей у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2011; 8: 28–37.

REFERENCES

1. Gulati R., Komuravelly A., Leb S. et al. Usefulness of assessment of stool form by the modified bristol stool form scale in primary care pediatrics. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018; 21(2): 93–100. DOI: 10.5223/pghn.2018.21.2.93.
2. Pechkurov D. V., Tyazheva A. A. Hronicheskaya diareya u detej: osnovnye prichiny i mekhanizmy, pervichnaya diagnostika, podhody k lecheniyu. [Chronic diarrhea in children: the main causes and mechanisms, primary diagnosis, approaches to treatment]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2019; 18 (6): 416–23. DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2061. (in Russian)
3. Bhutta Z.A., Ghishan F., Lindley K. et al. Persistent and chronic diarrhea and malabsorption: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39 (Suppl 2): S711.
4. Preidis G.A., Hill C., Guerrant R.L. et al. Probiotics, enteric and diarrheal diseases, and global health. *Gastroenterology*. 2011; 140: 8.
5. Binder H.J. Causes of chronic diarrhea. *N Engl J Med*. 2006; 355: 236.
6. Guarino A., Spagnuolo M.I., Russo S. et al. Etiology and risk factors of severe and protracted diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995; 20: 173.
7. Catassi C., Fabiani E., Spagnuolo M.I. et al. Severe and protracted diarrhea: results of the 3-year SIGEP multicenter survey. Working Group of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 29: 63.
8. Guarino A., De Marco G., Italian National Network for Pediatric Intestinal Failure. Natural history of intestinal failure, investigated through a national network-based approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37: 136.
9. Kellermayer R., Shulman R. J. Overview of the causes of chronic diarrhea in children in resource-rich countries. UpToDate www.uptodate.com ©2020 UpToDate
10. Camilleri M., Sellin J.H., Barrett K.E. Pathophysiology, Evaluation, and Management of Chronic Watery Diarrhea. *Gastroenterology*. 2017; 152: 515.
11. Schiller L.R. Chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 2004; 127: 287.
12. Debongnie J.C., Phillips S.F. Capacity of the human colon to absorb fluid. *Gastroenterology*. 1978; 74: 698.
13. Parfenov A.I. Diareya i mesto probiotikov v ee lechenii. [Diarrhea and the place of probiotics in its treat-

- ment]. Consilium Medicum. 2007; 09 (1): <http://con-med.ru>. (in Russian)
14. Schiller L.R., Pardi D.S., Sellin J.H. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 15: 182.
15. Gibbons T., Fuchs G.J. Chronic enteropathy: clinical aspects. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2007; 59: 89.
16. Vernacchio L., Vezina R.M., Mitchell A.A. et al. Characteristics of persistent diarrhea in a community-based cohort of young US children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 43: 52.
17. Bekhtereva M.K., Komarova A.M., Ptichnikova N.N. Virusnye gastroenterity u detej v Sankt-Peterburge: epidemiologicheskie i klinicheskie osobennosti. [Viral gastroenteritis in children in St. Petersburg: epidemiological and clinical features]. V sbornike: Znanie propedeviki - osnova klinicheskogo myshleniya pediatri. Sbornik trudov, posvyashchennyj 80-letiyu prof. A.Ya. Puchkovoj. Sankt-Peterburg; 2015: 180–92. (in Russian)
18. Grimwood K., Carzino R., Barnes G.L., Bishop R.F. Patients with enteric adenovirus gastroenteritis admitted to an Australian pediatric teaching hospital from 1981 to 1992. J Clin Microbiol. 1995; 33: 131.
19. Boudraa G., Benbouabdellah M., Hachelaf W. et al. Effect of feeding yogurt versus milk in children with acute diarrhea and carbohydrate malabsorption. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 33: 307.
20. Pensabene L., Talarico V., Concolino D. et al. Post-infectious functional gastrointestinal disorders in children: a multicenter prospective study. J Pediatr. 2015; 166: 903.
21. Saps M., Pensabene L., Di Martino L. et al. Post-infectious functional gastrointestinal disorders in children. J Pediatr. 2008; 152: 812.
22. Drap A.S., Bekhtereva M.K., Sizemov A.N. Kliniko-laboratornaya harakteristika kampilobakterioza u detej. [Clinical and laboratory characteristics of campylobacteriosis in children]. Voprosy detskoj dietologii. 2017; 15(2): 64. (in Russian)
23. Bekhtereva M.K., Volokhova O.A., Zheleznikova O.F. i dr. Sal'monellez u detej na sovremennom etape. [Salmonellosis in children at the present stage]. Medicinskoe posobie. Sankt-Peterburg, 2013. (in Russian)
24. Bekhtereva M.K., Komarova A.M., Novikova V.P. i dr. Opyt ispol'zovaniya ekspress-dagnostiki skrytoy krovi pri ostrykh kishhechnykh infektsiyakh u detej. [Experience of using express diagnostics of occult blood in acute intestinal infections in children]. V sbornike: Traditsii i innovatsii peterburgskoy pediatrii Sbornik trudov nauchno-prakticheskoy konferentsii. Pod redaktsiyey A.S. Simakhodskogo, V.P. Novikovoy, T.M. Pervuninoy, I.A. Leonovoy. 2017: 207–8. (in Russian)
25. Crews J.D., Anderson L.R., Waller D.K. et al. Risk Factors for Community-associated Clostridium difficile-associated Diarrhea in Children. Pediatr Infect Dis J. 2015; 34: 919.
26. Senatorova A.S., Uryvaeva M.K. Sindrom mal'absorbicii u detej. [Malabsorption syndrome in children]. Diagnostika, differencial'nyj diaгноz, lechenie. CHast' II. Na dopomogu pediatri. 2010; 6(27): 53–9 (in Russian)
27. Swindells J., Brenwald N., Reading N., Oppenheim B. Evaluation of diagnostic tests for Clostridium difficile infection. J Clin Microbiol. 2010; 48: 606.
28. Polage C.R., Gyorke C.E., Kennedy M.A. et al. Overdiagnosis of Clostridium difficile Infection in the Molecular Test Era. JAMA Intern Med. 2015; 175: 1792.
29. Kellermayer R. Burdening questions about Clostridium difficile in pediatric inflammatory bowel diseases. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; 60:421.
30. Bekhtereva M.K., Luppova N.Ye., Korniyenko Ye.A. i dr. Rabochiy protokol diagnostiki i lecheniya lyamblioza u detej. [Working protocol for the diagnosis and treatment of giardiasis in children]. Voprosy detskoj dietologii. 2013; 11 (6): 72–7. (in Russian)
31. Novikova V.P., Shapovalova N.S., Revnova M.O. et al. Selective screening for celiac disease in children with abdominal pain. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104 (S3): A288.
32. Novikova V.P., Havkin A.I., Shapovalova N.S. Vnelaboratornaya diagnostika celiakii. [Out-of-laboratory diagnosis of celiac disease]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2018; 13 (5): 62–7. (in Russian)
33. Bel'mer S.V. Epidemiologiya celiakii: fakty i vyvody. [Epidemiology of celiac disease: facts and conclusions]. Lechashchij vrach. 2013; 1: 16. (in Russian).
34. Domsa E.M., Berindan-Neagoe I., Para I. et al. Celiac disease: a multi-faceted medical condition. J Physiol Pharmacol. 2020 ;71(1). DOI: 10.26402/jpp.2020.1.01. Epub 2020 Apr 27.
35. Burgers K., Lindberg B., Bevis Z.J. Chronic Diarrhea in Adults: Evaluation and Differential Diagnosis. Am Fam Physician. 2020; 101(8): 472–80.
36. Benninga M.A., Faure C., Hyman P.E. et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. Gastroenterology. 2016.
37. Kleinman R.E. Chronic nonspecific diarrhea of childhood. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2005; 56:73.
38. Cohen S.A., Hendricks K.M., Mathis R.K., et al. Chronic nonspecific diarrhea: dietary relationships. Pediatrics. 1979; 64: 402.
39. Kornienko E.A., Taranenko Yu.A. Struktura patologii kishchnika pri sindrome hronicheskoy diarei u detej. [The structure of intestinal pathology in chronic diarrhea syndrome in children]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2014; 5: 61. (in Russian)

40. Smalley W., Falck-Ytter C., Carrasco-Labra A. et al. AGA clinical practice guidelines on the laboratory evaluation of functional diarrhea and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in adults (IBS-D). *Gastroenterology*. 2019; 157(3): 851–4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.004.
41. International ESPGHAN School. Scientific publication book. Moscow; 2010. Available from: <https://ESPGHAN+School+Scientific+publication+book.+Moscow%2C+2010%3B260-71.+11.&q=chrome..69i57.2154j0j8&sourceid=chrome&ie=UTF-8>.
42. Sy A., Khalidi N., Dehghan N. et al. Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: a study of 32 patients and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 45(4): 475–82. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.07.006.
43. Fadeeva D.V., Novikova V.P., Grigoryan T.M., Martinen M.S., Belun Yu.E. Vozmozhnosti testa «colonview» dlya opredeleniya kompleksa gemoglobina/haptoglobina v stole pri diagnostike kishhechnykh krvotekhenij u detej s anemiyami. [Possibilities of the colonview test for determining the hemoglobin/haptoglobin complex in the stool in the diagnosis of intestinal bleeding in children with anemia]. V sbornike: Materialy IV Rossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Voroncovskie chteniya. Sankt-Peterburg – 2011». 2011: 74. (in Russian)
44. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Zheludochno-kishhechnye krvotekheniya: klinika, diagnostika i lechenie. [Gastrointestinal bleeding: clinical picture, diagnosis and treatment]. *Farmateka*. 2014; 2: 47–53. (in Russian)
45. Fedulova E.N. K voprosu o differencial'noj diagnostike sindroma krovi v kale u detej. [On the issue of differential diagnosis of fecal blood syndrome in children]. *Medicinskij al'manah*. 2011; 17 (4): 191–4. (in Russian)
46. Haritonova A.Yu., Leonov D.I., Kapustin V.A.I., Gorelik A.L., Shavrov A.A. Zheludochno-kishhechnye krvotekheniya u detej. [Gastrointestinal bleeding in children]. *Detskaya hirurgiya*. 2017; 21(5): 266–73. (in Russian)
47. Belousova O.Yu. Sindrom diarei u detej i podrostkov: osobennosti patogeneticheskoj terapii. [Diarrhea syndrome in children and adolescents: features of pathogenetic therapy]. *Zdorov'e rebenka*. 2018; 13 (51): 1–6. (in Russian)
48. Aleshina Ye.I., Andriyanov A.I., Bogdanova N.M. i dr. Metody issledovaniya nutritivnogo statusa u detej i podrostkov. [Methods for studying nutritional status in children and adolescents]. 2-ye izdaniye, ispravlennoye i dopolnennoye. SPb.; 2014. (in Russian)
49. Gadzhimuradov M.N. Enteropaticheskiy akrodermatit. [Enteropathic acrodermatitis]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2017; 16 (6): 44–9. (in Russian)
50. Mendes F.B., Hissa-Elia A., Abreu M.A. et al. Review: dermatitis herpetiformis. *An Bras Dermatol*. 2013; 88(4): 594–9. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20131775.
51. Ginsberg J. Diagnosis and menegement of Graves' Disease. *Can. Med. Ass.J*. 2003; 168 (5): 575–58.
52. Bel'mer S.V., Gasilina T.V. Differencial'naya diagnostika i obshchie principy terapii hronicheskoy diarei u detej. [Differential diagnosis and general principles of treatment of chronic diarrhea in children]. *Farmateka*. 2011; 1: 54–8. (in Russian)
53. Muhina Yu.G., SHumilov P.V., Dubrovskaya M.I. i dr. Sindrom persistiruyushchih diarej u detej. [Syndrome of persistent diarrhea in children]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011; 8: 28–37. (in Russian)