

Одобен  
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
от 6 октября 2022 года  
Протокол №171

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ У ДЕТЕЙ

### 1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

#### 1.1. Код(ы) МКБ-10:

| МКБ-10 |                                       |
|--------|---------------------------------------|
| Код    | Название                              |
| K51    | Язвенный колит                        |
| K51.0  | Язвенный (хронический) энтероколит    |
| K51.1  | Язвенный (хронический) илеоколит      |
| K51.2  | Язвенный (хронический) проктит        |
| K51.3  | Язвенный (хронический) ректосигмоидит |
| K51.9  | Язвенный колит неуточненный           |

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2014 год (пересмотр 2019 г.).

#### 1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

|        |  |
|--------|--|
| АСК    | Аминосалициловая кислота                         |
| АЧТВ   | Активированное частичное тромбопластиновое время |
| в/в    | Внутривенно                                      |
| в/м    | Внутримышечно                                    |
| БАК    | биохимический анализ крови                       |
| БК     | болезнь Крона                                    |
| ВЗК    | Воспалительные заболевания кишечника             |
| ВГС    | вирусный гепатит С                               |
| ВГВ    | вирусный гепатит В                               |
| ВИЧ    | вирус иммунодефицита человека                    |
| ВЭ     | видеокапсульная эндоскопия                       |
| ГКС/КС | глюкокортикостероиды/кортикостероиды             |
| ИС     | Иммуносупрессанты                                |
| ИФА    | иммунофлюоресцентный анализ                      |
| КТ     | компьютерный томограф                            |
| ЖКТ    | желудочно-кишечный тракт                         |
| ЛС     | лекарственное средство                           |
| МРТ    | магнитно-резонансный томограф                    |
| ОАК    | общий анализ крови                               |
| ОБП    | органы брюшной полости                           |

|          |   |
|----------|---|
| ППТ      | ??  |
| ПЦР      | полимеразная цепная реакция   |
| РКИ      | Рандомизированные клинические исследования  |
| СРБ      | С-реактивный белок  |
| СОЭ      | скорость оседания эритроцитов   |
| УД       | уровень доказательности   |
| УЗИ      | ультразвуковое исследование   |
| ФКС      | фиброколоноскопия   |
| ФНО      | фактор некроза опухоли.   |
| ФНО-α    | фактор некроза опухоли-α  |
| ЭКГ      | электрокардиограмма   |
| ЯК       | язвенный колит  |
| 5-АСК    | 5 аминосалициловая кислота  |
| ЕССО     | European Crohn's and Colitis Association  |
| АНСА     | антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ASCA   |
| АССА     | антитела к сахаромицетам  |
| МAdCAM-1 | адрессин 1 типа - mucosal addressin CAM-1 (cellular adhesion molecule-1)                        |
| VCAM-1   | vascular cellular adhesion molecule-1 - молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа           |
| PUCAI    | Педиатрический индекс активности язвенного колита (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) |

**1.4 Пользователи протокола:** педиатры, детские гастроэнтерологи, врачи общей практики, детские хирурги.

**1.5 Категория пациентов:** дети.

**1.6 Шкала уровня доказательности:**

|   |   |
|---|---|
| А | Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию  |
| В | Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию |

|   |  |
|---|--|
| С | Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию |
| D | Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов  |

### 1.7 Определения <sup>[1-6]</sup>:

Язвенный колит – хроническое заболевание, приводящее к протяженному воспалению слизистой и подслизистой оболочки толстой кишки без гранулем при биопсии, поражающее прямую кишку и в различной степени толстую кишку, характеризующуюся ремитирующим течением с периодами обострений. Также характерным признаком являются системные и внекишечные проявления.

Диагноз язвенного колита ставится на основании клинического подозрения, подтвержденного соответствующими макроскопическими данными при колоноскопии, типичными гистологическими данными при биопсии и отрицательными результатами исследования кала на инфекционные агенты.

### 1.8 Клиническая классификация <sup>[5,6]</sup>:

#### По протяженности воспалительного процесса:

- проктит – поражение ограничено прямой кишкой;
- левосторонний колит – поражение распространяется до селезеночного изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит);
- распространенный или тотальный колит – поражение распространяется проксимальнее левого изгиба толстой кишки (включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом или без него).

#### По характеру течения:

- острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания);
- хроническое непрерывное течение (отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии);
- хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии).

#### По ответу на стероидную терапию:

- стероидо-резистентность – сохранение активности заболевания несмотря на в/в введение или пероральный прием адекватной дозы ГКС в течение 7-14 дней;
- стероидо-зависимость – достижение клинической ремиссии на фоне терапии кортикостероидами и возобновление симптомов при снижении дозы или в течение 3 месяцев после их полной отмены, а также в случаях, если терапию стероидами не удастся прекратить в течение 14-16 недель.

#### Фазы течения заболевания <sup>[5,6]</sup>:

- **клиническая ремиссия** – отсутствие клинических симптомов заболевания и воспалительной активности по результатам лабораторных исследований крови (PUSAI<10 баллов);
- **клинико-эндоскопическая (или полная) ремиссия** – наличие клинической ремиссии и полное заживление слизистой оболочки;
- **обострение** – появление типичных симптомов заболевания у больных ЯК в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой.

## 2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

**Диагностические критерии** <sup>[5-7]</sup>: Как правило, диагноз ЯК следует подозревать у ребенка с хронической ( $\geq 4$  недель) или повторяющейся ( $\geq 2$  эпизодов в течение 6 мес) диареей с кровью, тенезмами, болями в животе после исключения инфекционных и других причин, а в тяжелых случаях – с потерей массы тела, общей слабостью и рвотой.

### Жалобы

При сборе жалоб и анамнеза следует оценить типичные клинические симптомы болезни:

- хроническая ( $\geq 4$  недель) или повторяющаяся ( $\geq 2$  эпизодов в течение 6 месяцев) диарея (в 74% случаях);
- примесь крови в стуле (кровь располагается на каловых массах в виде ректального «плевка» или мазка) (в 84% случаях);
- боли в животе преимущественно в левой половине живота, предшествуют акту дефекации (в 62% случаев);
- ночные позывы;
- тенезмы;
- внекишечные симптомы (поражение кожи-гангрезная пиодермия, атропатии-артрит, сакроилеит, глаз-увеиты, иридоциклиты, поражение печени и желчевыводящих протоков (первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит и др.);
- задержка роста и/или пубертатного развития;
- общая слабость;
- потеря массы тела;
- лихорадка.

### Анамнез и факторы риска <sup>[5-10]</sup>:

Полный анамнез направлен на детализацию дебюта заболевания, продолжительности диареи, рецидивирующего характера описанных жалоб.

Необходимо уточнить связь возникновения симптомов с недавними путешествиями, приемом лекарств, пищевой непереносимостью, приемом антибактериальных или нестероидных противовоспалительных препаратов, перенесенной кишечной инфекцией, аппендэктомией, наследственностью по ВЗК и колоректальному раку.

### Факторами риска являются:

- наличие ВЗК у близких родственников;

- активное табакокурение (протективный фактор для ЯК и фактор риска для БК);
- аппендэктомия и мезентериальный лимфаденит в анамнезе (протективный фактор для ЯК).

Неселективные нестероидные противовоспалительные препараты увеличивают риск обострения язвенного колита.

### **Физикальное обследование [7-9]:**

- осмотр кожных покровов: сухость кожи, ломкость ногтей, сниженный тургор за счет мальабсорбции (нарушение всасываемости микроэлементов), наличие признаков гангренозной пиодермии;
- термометрия: повышение до 38-39 С, признак высокой активности заболевания и/или осложнений;
- подсчет ЧСС: тахикардия, как признак активности заболевания, сопутствующей анемии или осложнений;
- осмотр ротовой полости: на предмет наличия или отсутствия язв-афт более характерный признак БК;
- пальпация живота: напряжение мышц брюшной стенки, пальпируемый инфильтрат брюшной полости;
- обязательный осмотр перианальной области и половых органов;
- пальцевое исследование прямой кишки;
- измерение индекса массы тела: динамика состояния каждые 3–6 мес на протяжении всего течения заболевания, мониторинг эффективности терапии;
- осмотр глаз: признаки увеита или конъюнктивита.

### **Лабораторные исследования [5-7,13-24]:**

- **ОАК:** снижение гемоглобина (анемия при кишечном кровотечении носит гиперрегенераторный характер, сопровождается ретикулоцитозом), лейкоцитоз с нейтрофилезом, тромбоцитоз, ускоренное СОЭ;
- **биохимический анализ крови:**
  - ✓ общий белок, белковые фракции (гипопротеинемия, в частности гипоальбуминемия);
  - ✓ щелочная фосфатаза (норма/ повышение, как проявление ассоциированного с ЯК первичного склерозирующего холангита);
  - ✓ электролиты (электролитные нарушения, пропорциональны выраженности диареи и метаболических нарушений);
  - ✓ ферритин (норма/снижение уровня);
  - ✓ сывороточное железо (норма/снижение);
  - ✓ С – реактивный белок (при обострениях отмечается повышение, наиболее специфичный показатель степени воспаления).
- **коагулограмма** (толерантность плазмы к гепарину, АЧТВ, времени рекальцификации, ПВ-ПТИ-МНО, РФМК, ТВ, фибриноген): норма/нарушение коагуляции;

- **определение фекального кальпротектина:** наиболее чувствительный биологический маркер воспаления. Уровень фекального кальпротектина значительно выше при толстокишечном воспалении. Пороговое значение <100 мкг/г обычно отражает ремиссию, тогда как >250 мкг/г более точно предсказывает рецидив и воспаление слизистой оболочки.
- **бактериологическое и микроскопическое исследование кала и определение токсина *Clostridium difficile*** не менее, чем в 3 отдельных порциях стула, с целью исключения острой кишечной инфекции;
- **определение концентраций антител к цитоплазме нейтрофилов (p-ANCA) и антител к сахаромикетам (ASCA) ИФА-методом:** у 60% детей с ЯК на момент постановки диагноза имеют положительную реакцию на pANCA
- Измерение концентрации биологического препарата и уровня антител к препарату после индукции (т. е. на 14-й неделе инфузии для IFX и на 8–10-й неделе для адалимумаба) может помочь в оптимизации лечения. Измерение уровня препарата также полезно при оценке неудовлетворительного ответа на анти-ФНО для определения увеличения дозы или перехода на другой биологический препарат (**98% совпадений**)
- **Обязательный инфекционный скрининг** перед началом лечения анти-ФНО включает тестирование на ВГВ, ВГС, ВИЧ, ВВО и туберкулез (диаскин тест, кватинфероновый тест, определение уровня интерферона-γ).
- **При применении препаратов из группы анти ФНО-α:** концентрация препаратов в крови, определение антител к применяемым препаратам (АТ к TNFα-блокаторам).

#### **Инструментальные исследования** [5-7,13,14,25]:

- **Эндоскопические методы исследования:**

**Эндоскопия** является эталонным стандартом для оценки воспаления слизистой оболочки. В обязательном порядке, детям, с подозрением на ВЗК следует провести эндоскопию.

Эзофагогастродуоденоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта с множественными биопсиями из всех сегментов верхних (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка);

Илеоколоноскопия нижних отделов желудочно-кишечного тракта, предпочтительно с интубацией терминального отдела подвздошной кишки и нижних отделов кишечника (подвздошная кишка, слепая кишка, восходящая ободочная кишка, поперечно-ободочная, нисходящая, сигмовидная и прямая кишка) для гистологического диагноза/ ступенчатая биопсия. Около 90% детей с ЯК эндоскопически имеют поражение всей толстой кишки / панколит, что делает целесообразной полную колоноскопию.

Ректосигмоидоскопия показана в случаях тяжелого fulминантного течения болезни, с последующей тотальной колоноскопией после стабилизации состояния.

**Показания к эндоскопии:**

- первичная диагностика при подозрении на ВЗК (ЯК или БК): необходимо проведение ФГДС и видеоилеоколоноскопии с биопсией измененных и не измененных участков слизистой;
- определение протяженности и активности воспалительного процесса согласно эндоскопической подшкалы Mayo;
- дифференциальная диагностика ЯК и БК с колитами другой этиологии;
- гибкая ректосигмоскопия при остром фульминантном течении;
- оценка эффективности медикаментозной терапии, «заживление слизистой оболочки кишечника» через 12 нед индукционной терапии;
- скрининг неопластических изменений слизистой оболочки кишечника: дисплазия, рак;
- эндоскопия J-pouch анастомоза (илео-анальный pouch анастомоз) через 6-12 месяцев после оперативного лечения.

#### **Эндоскопический мониторинг проводится при:**

- рецидиве ЯК;
- рефрактерности;
- перед значительными изменениями в схеме медикаментозного лечения;
- при наличии повышенного уровня фекального кальпротектина;
- при целесообразности оперативного лечения, перед операцией.

#### **Скрининговая колоноскопия.**

Всем пациентам через 8 лет после появления симптомов, чтобы оценить степень заболевания и исключить дисплазию.

**Критерии качества эндоскопии:** двух-этапная схема подготовки кишки с отличной визуализацией слизистой оболочки кишечника, интубация терминального отдела подвздошной кишки, инсуффляция CO<sup>2</sup> с целью уменьшения боли во время и после колоноскопии, использование видеоэндоскопов с высоким разрешением, придерживаться стандартизированной эндоскопической терминологии при описании результатов исследования (смотрите Таблицу 1), ступенчатая биопсия из каждого отдела кишечника, с маркировкой в отдельных флаконах, архивирование данных видеоколоноскопии (видео, фото -архив), информирование согласие законного представителя ребенка, соблюдение мер безопасности процедуры (ДВУ, средства индивидуальной защиты), подготовленные врачи эндоскописты.

Таблица 1. Терминология эндоскопических поражений при ВЗК

| Поражения слизистой оболочки  | Описание   | Градация   |
|-------------------------------|--|--|
| Обеднение сосудистого рисунка | Потеря нормального вида слизистой оболочки без четко разграниченных, ветвистых капилляров                              | От пятнистости или помутнения к полной потере                        |
| Эритема                       | Неестественно красная слизистая оболочка   | От дискретной или точечной до диффузной эритемы                      |
| Зернистость                   | Слизистая оболочка в виде ретикулярной сети рентгенопрозрачных очагов 0.5-1 мм в диаметре с острым световым отражением | От нежной до грубой или узловой, из-за неправильного отражения света |

|  |  |   |
|--|--|---|
| Ранимость/кровотечение                             | Кровотечение или кровотечение внутри слизистой оболочки до или после прохождения эндоскопа   | От контактного кровотечения (кровотечения при легком прикосновении) к спонтанному кровотечению  |
| Эрозия   | Разрыв слизистой оболочки до 3 мм. Описывается также как точечное изъязвление  | Изолированная, диффузная  |
| Афтозная язва                                      | Белая с утопленным центром, окружена ореолом эритемы (некоторые считают это синонимом слова «эрозии»)  | Изолированная, множественная  |
| Поверхностная язва или глубокая                    | Какое-либо поражение слизистой определенной глубины, с наличием красноватого ореола или без него   | Изолированная или множественная, на основе морфологии: круглые, линейные, звездчатые, серпигинозные, неправильной формы                                 |
| Размер язвы  | Определяют в мм или классифицируют так: $\leq 5$ мм; 5-20 мм; $> 20$ мм  | Диффузная абразия слизистой оболочки, местами имеющая полипоидный вид   |
| Глубина язвы                                       | Неглубокая (локализованная в подслизистом слое) – нет границы. Глубокая (выходит за пределы мышечной оболочки) – с приподнятыми краями $> 1$ мм  |   |
| Стеноз   | Сужение просвета   | Одиночный, множественный, проходимый (стандартным взрослым эндоскопом), непроходимый, проходимый после расширения.<br><br>Изъязвлённый, не изъязвленный |
| Поствоспалительные полипы (раньше –«псевдополипы») | Полипоидные поражения, как правило, небольшие блестящие, изолированные или множественные, разбросанные по всей толстой кишке. Иногда цилиндрические или гигантские ( $> 2$ см в размере) | Изолированные, диффузные, окклюзионные («гигантские»)   |
| Вид «булыжной мостовой»                            | Слизистая оболочка с поднятыми узелками, напоминающая мощение «римской» дороги   | С наличием или без язв  |

**Подготовка к исследованию**<sup>[90]</sup>: ESCE/ESPGHAN рекомендуют подготовку кишечника у детей препаратами полиэтиленгликоль плюс аскорбат, либо пикосульфат плюс цитрат магния.

**Анестезиологическое пособие:** согласно приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от 16 октября 2017 года № 763 «Об утверждении Стандарта организации оказания анестезиологической и реаниматологической помощи в Республике Казахстан» эндоскопические методы исследования у детей всех возрастов проводятся под общей анестезией или глубокой седацией.

#### **Мониторинг жизненно важных показателей:**

- ЭКГ; АД; ЧСС, пульс, насыщение Нв кислородом (SO<sub>2</sub>);
- анестезиологические газы и CO<sub>2</sub> при проведении ингаляционной анестезии;



- BIS-мониторинг глубины анестезии и седации.

**Эндоскопические признаки ЯК:** непрерывный, диффузный характер воспаления слизистой оболочки толстой кишки, начинающееся в прямой кишке и распространяющееся проксимальнее, четкая граница между воспаленной и не измененной СО, сосудистый рисунок смазан или отсутствует, язвенные дефекты не глубокие, псевдополипы, глубина поражения – слизистая оболочка и подслизистая.

**Эндоскопическую активность ЯК** наилучшим образом отражают контактная ранимость (выделение крови при контакте с эндоскопом), отсутствие сосудистого рисунка и наличие или отсутствие эрозий и изъязвлений. Критерии оценки Индекс эндоскопической активности ЯК представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Индекс эндоскопической активности ЯК

| Оцениваемый признак (наиболее выраженные изменения) | Точки шкалы Likert                           | Количество баллов для оценки | Определение   |
|---|--|------------------------------|---|
| Сосудистый рисунок                                  | Нормальный                                   | 0                            | Нормальный сосудистый рисунок с четко выраженными ветвлениями капилляров или с нечеткой или пятнистой потерей краев капилляров  |
| Оцениваемый признак (наиболее выраженные изменения) | Точки шкалы Likert                           | 0                            | Определение   |
| Очаговая облитерация                                | Очаговая облитерация                         | 1                            | Очаговая облитерация сосудистого рисунка  |
|   | Отсутствует                                  | 2                            | Полная облитерация сосудистого рисунка  |
| Кровоточивость                                      | Нет  | 0                            | Нет видимой крови   |
|   | Слизистая                                    | 1                            | Некоторые пятна или полосы свернувшейся крови на поверхности слизистой оболочки, которые можно смыть.   |
|   | Внутрипросветное легкой степени              | 2                            | Немного свободной жидкой крови в просвете   |
|   | Внутрипросветное средней или тяжелой степени | 3                            | Кровь в просвете или видимое просачивание из слизистой оболочки после промывания внутрипросветной крови, или видимое просачивание из геморрагической слизистой оболочки |
| Эрозии и язвы                                       | Нет  | 0                            | Слизистая оболочка нормальная, видимых эрозий и язв нет.  |
|   | Эрозии                                       | 1                            | Маленькие ( $\leq 5$ мм) дефекты слизистой оболочки белого или желтого цвета с плоским краем  |
|   | Поверхностные язвы                           | 2                            | Более крупные ( $> 5$ мм) дефекты слизистой оболочки, которые представляют собой отдельные язвы, покрытые фибрином, по сравнению с эрозиями, но остаются поверхностными |
|   | Глубокие язвы                                | 3                            | Более глубокие язвенные дефекты на слизистой оболочке со слегка приподнятым краем   |

## Интерпретация результатов оценки Индекса эндоскопической активности ЯК:

- ремиссия – 0 – 1 баллов;
- минимальная активность – 2 – 4 балла;
- умеренная активность – 5 – 6 баллов;
- высокая активность – 7 – 8 баллов.

Наиболее удобна в применении в практической деятельности оценка состояния слизистой кишечника по Schroeder (смотрите Таблицу 3), которая является одной из составных частей классификации по Мэйо, применяется для оценки эндоскопической активности ЯК.

Таблица 3. Эндоскопическая часть схемы Мэйо для оценки активности язвенного колита (с оценкой состояния СО по Schroeder)

| Эндоскопические признаки   | Балл | Степень активности |
|--|------|--------------------|
| Нормальная слизистая оболочка  | 0    | отсутствует        |
| Слизистая оболочка гиперемирована, отечная, рыхлая; сосудистый рисунок смазан или отсутствует; контактная кровоточивость отсутствует | 1    | минимальная        |
| Выраженная гиперемия, сосудистый рисунок не определяется, выраженная контактная кровоточивость, обнаруживаются эрозии                | 2    | умеренная          |
| Спонтанные кровотечения, язвы  | 3    | выраженная         |

## Интерпретация результатов оценки:

- отсутствие активности – 0 баллов;
- легкая степень активности – 1 балл;
- умеренная степень активности – 2 балла;
- тяжелая (высокая) степень активности – 3 балла.

**Заживление слизистой оболочки** при ЯК означает полное отсутствие воспаления (индексы Мейо или UCEIS = 0) и связано с благоприятным исходом заболевания.

- Эндоскопическая ремиссия будет соответствовать индексам Мейо или UCEIS  $\leq 1$  [84].
- Эндоскопический ответ определяется, как снижение индекса Мейо  $\geq 1$  или UCEIS  $\leq 2$ .
- Эндоскопическим ответом будет считаться улучшение в сравнении с предыдущим результатом как минимум на 50% [85].

## Морфологическая диагностика [5-8,14,27-29].

### Показания для биопсии:

- рутинную биопсию даже при отсутствии видимых эндоскопических изменений СО кишечника необходимо проводить у всех детей с подозрением на ВЗК;

- при сомнениях в правильности ранее выставленного диагноза;
- при длительном анамнезе ВЗК (более 7-10 лет)/скрининговая эндоскопия – рекомендуется в период ремиссии заболевания, с использованием эндоскопии высокого разрешения в дополнении с хромоэндоскопией или NBI для исключения дисплазии эпителия и раннего рака.

Биопсия должна быть репрезентативной из участков минимального и выраженного воспаления, с маркировкой каждого флакона и сопровождаться подробной клинической информацией в помощь патологу.

**NB!** Рекомендовано при проведении биопсии взятие биоптатов слизистой оболочки прямой кишки и толстой кишки и не менее чем из 4 других участков толстой кишки, а также слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки (УД-А).

#### **Факторы риска колоректального рака:**

- тотальный язвенный колит;
- повышение активности ЯК с течением времени;
- семейный анамнез колоректального рака у родственников первой линии в возрасте <50 лет;
- раннее начало заболевания.

#### **Оценка факторов риска колоректального рака и показания к эндоскопическому исследованию:**

| Группы риска                | Критерии определения группы риска                               | Кратность эндоскопического исследования |
|-----------------------------|---|---|
| Группа высокого риска       | при сочетании > 2 факторов из выше перечисленных факторов риска | 1 раз в год                             |
| Группы промежуточного риска | при наличии > 1 фактора из выше перечисленных факторов риска    | 1 раз в 3 года                          |
| Отсутствие риска            | При отсутствии каких-либо из вышеперечисленных факторов риска   | каждые 5 лет                            |

**Микроскопические признаки ЯК:** деформация крипт (разветвленность, разнонаправленность, появление крипт разного диаметра, уменьшение плотности крипт, «укорочение крипт», крипты не достигают подлежащего слоя мышечной пластинки слизистой оболочки), «неровная» поверхность слизистой в биоптате слизистой оболочки, уменьшение числа бокаловидных клеток, базальный плазмоцитоз, инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, наличие крипт-абсцессов и базальных лимфоидных скоплений. Степень воспалительной инфильтрации обычно уменьшается по мере удаления от прямой кишки. Воспалительный инфильтрат обычно ограничен СО и подслизистым слоем<sup>[86]</sup>.

**NB!** Интактность прямой кишки, очаговые макроскопические изменения, а также нормальная или минимально измененная архитектоника крипт на момент дебюта заболевания чаще встречается у детей младшего возраста. Подобные особенности характерны для детей в возрасте 10 лет и младше. Легкий неэрозивный илеит при наличии тяжелого панколита может быть следствием ретроградного илеита,

ассоциированного с ЯК, и микроскопически может проявляться атрофией ворсинок, повышением содержания мононуклеарных клеток и несгруппированными крипт-абсцессами.

#### **Лучевые методы диагностики:**

- обзорная рентгенография брюшной полости (при тяжелой атаке) для исключения кишечной непроходимости, токсической дилатации и перфорации толстой кишки;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости показано при выявлении повышенных ферментов печени, холестаза для определения увеличения мезентериальных лимфоузлов, утолщения стенки, уменьшения эхогенности, анэхогенного утолщения стенки кишечника, сужения просвета, ослабления перистальтики, сегментарного исчезновения гаустр, абсцессы;
- магнитно-резонансная томография с контрастированием кишечника: исследование тонкого кишечника для дифференциальной диагностики воспалительных стриктур и фиброзных с целью исключения БК;
- компьютерная томография с контрастированием кишечника – золотой стандарт для визуализации внекишечных проявлений таких, как флегмоны, абсцессы, для оценки состояния кишечника и исключения полипов, абсцессов кишечника и др.;
- ирригоскопия с двойным контрастированием с целью оценки протяженности поражения в толстой кишке, уточнения наличия образований, стриктур и др.;
- трансабдоминальное ультразвуковое сканирование тонкой и ободочной кишки/ трансректальное ультразвуковое исследование прямой кишки и анального канала для диагностики свищей, фистул; видеокапсульная эндоскопия (КЭ) одно- или двухбаллонная энтероскопия. КЭ одобрена для детей от 2 лет и старше. Цель исследования тонкой кишки методами КЭ и одно и двухбаллонной энтероскопии для выявления заболевания на ранней стадии и при наличии поражения в проксимальном отделе тонкой кишки, дифференциальная диагностика с БК и возможность проведения диагностических (биопсия) и лечебных процедур (баллонная дилатация). А также высока ценность КЭ для выявления постоперативного рецидива ЯК<sup>[87]</sup>.
- ЭКГ с целью диагностики возможных нарушений ритма (гипокалиемия, гипомагниемия и т.д.);
- рентген органов грудной клетки/КТ органов грудной клетки (исключение специфического процесса при назначении иммуносупрессивной и анти-ФНО терапии).

#### **Показания для консультации специалистов<sup>[5,7,14]</sup>:**

- консультация психотерапевта, психолога – показания: тревожное состояние детей, сложность принятия данного диагноза, социальная адаптация и психологическая помощь семье, подготовка к оперативному вмешательству, возможность выведения колостомы;

- консультация эндокринолога – показана при длительной стероидной иммуносупрессивной терапии для исключения и лечения стероидного сахарного диабета, надпочечниковой недостаточности;
- консультация дерматолога – для исключения узловатой эритемы, гангренозной пиодермии<sup>[88]</sup>;
- консультация ревматолога – для исключения артропатии, сакроилеит<sup>[89]</sup>;
- консультация детского хирурга – при подозрении на острую токсическую дилатацию толстой кишки, признаков острой кишечной непроходимости, кишечного кровотечения, при отсутствии положительной динамики от консервативной терапии;
- консультация инфекциониста – в случае наличия оппортунистической инфекции, дифференциальная диагностика с инфекционными заболеваниями (диарейный синдром);
- консультация фтизиатра – для исключения латентной инфекции перед индукцией α-ФНО терапии;
- консультация окулиста – с целью исключения внекишечных проявлений, в виде признаков увеита или конъюнктивита, которые чаще всего имеют бессимптомный характер;
- консультация иммунолога – с целью исключения первичного иммунодефицита, преимущественно у детей с ВЗК с очень ранним началом.

Степень активности ЯК у детей определяется по Педиатрическому индексу активности при язвенном колите/ PUCAI<sup>[77]</sup> (смотрите Таблицу 4) (УД А).

Таблица 4. Педиатрический индекс активности язвенного колита<sup>[77]</sup>

| Симптом  | Пункты |
|--|--------|
| <b>1. Боль в животе</b>                                |        |
| Нет боли   | 0      |
| Болью можно пренебречь                                 | 5      |
| Сильные боли   | 10     |
| <b>2. Ректальное кровотечение</b>                      |        |
| Нет  | 0      |
| Незначительное количество, менее чем при 50% дефекаций | 10     |
| Незначительное количество при большинстве дефекаций    | 20     |
| Значительное количество (более 50% количества стула)   | 30     |
| <b>3. Консистенция стула при большинстве дефекаций</b> |        |
| Оформленный  | 0      |
| Полуоформленный  | 5      |
| Полностью неоформленный                                | 10     |
| <b>4. Частота стула за 24 часа</b>                     |        |

|  |    |
|--|----|
| 0-2  | 0  |
| 3-5  | 5  |
| 6-8  | 10 |
| >8   | 15 |
| <b>5. Дефекация в ночное время (любой эпизод, вызвавший пробуждение)</b> |    |
| Нет  | 0  |
| Есть   | 10 |
| <b>6. Уровень активности</b>   |    |
| Нет ограничений активности   | 0  |
| Эпизодическое ограничение активности                                     | 5  |
| Выраженное ограничение активности  | 10 |

### **Суммарный индекс PUCAI (0-85)**

#### **Критерии PUCAI:**

- ремиссия – до 10 баллов (чувствительность 89%, специфичность 89%);
- минимальная активность (легкая атака) – 10 – 34 балла (чувствительность 95%, специфичность 95%);
- умеренная активность (среднетяжелая атака) – 35 – 64 балла (чувствительность 92%, специфичность 94%);
- высокая активность (тяжелая атака) – более 65 баллов;
- клинически значимый ответ соответствует снижению PUCAI не менее, чем на 20 баллов.

**2.1 Диагностический алгоритм диагностики ЯК** представлен на Рисунке 1.

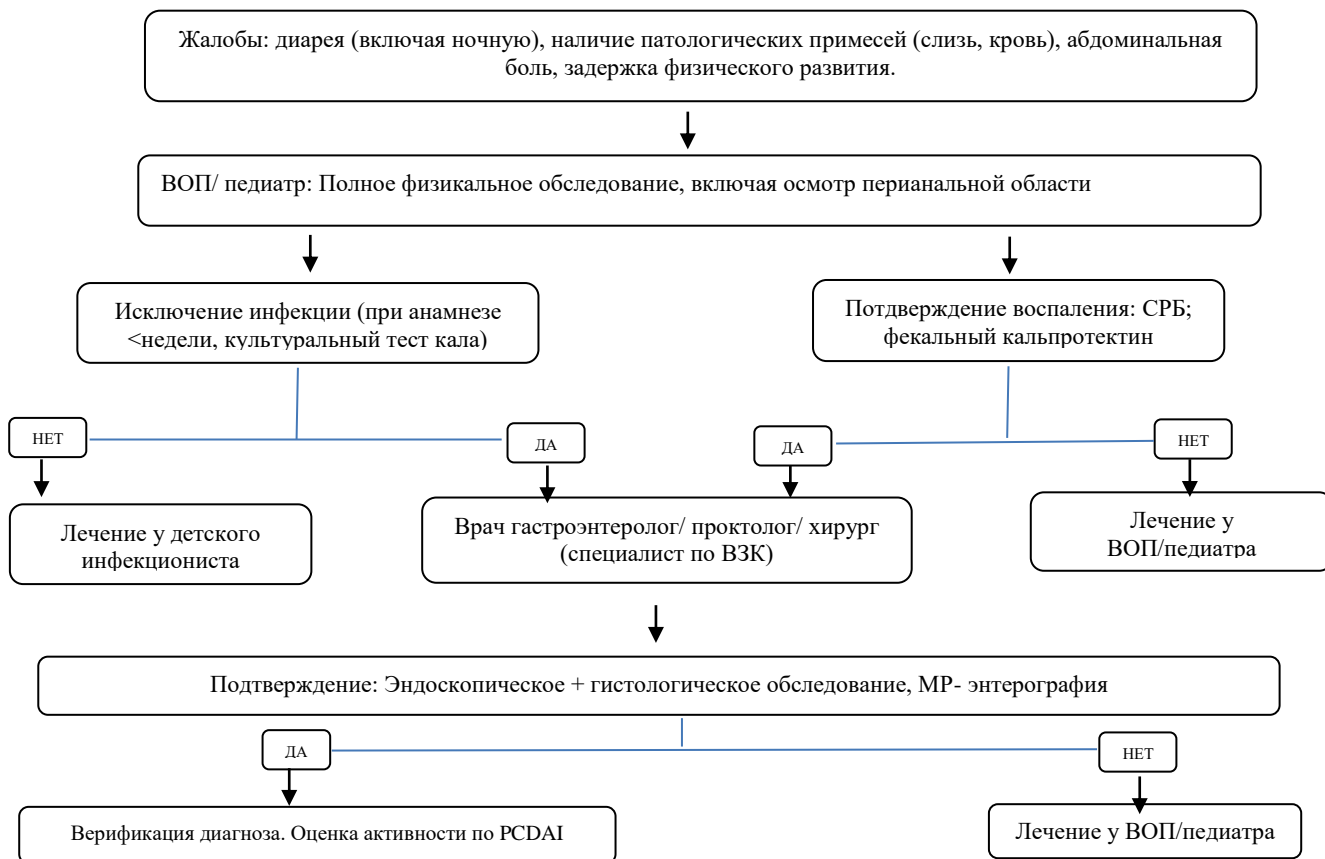


Рисунок 1 Диагностический алгоритм язвенного колита

## 2.2 Дифференциальный диагноз [6,7,14, 30-33]

Таблица 5. Дифференциальная диагностика ЯК у детей.

| Диагноз       | Обоснование для дифференциальной диагностики  | Обследования   | Критерии исключения диагноза   |
|---------------|---|--|--|
| Болезнь Крона | Длительно текущий анамнез заболевания, снижение массы тела, диарея с патологическими примесями, наличие внекишечных проявлений. | Серологические маркеры (pANCA, ASCA), фиброилеолоноскопия с биопсией, МРТ кишечника с контрастированием. | Серологическим маркером является ASCA. Эндоскопическая картина: неравномерное утолщение слизистой оболочки, наличие узких язв-трещин, сужение просвета пораженной кишки, картина «булыжной мостовой», распространяется в |

| Диагноз                                 | Обоснование для дифференциальной диагностики                                  | Обследования  | Критерии исключения диагноза   |
|---|---|---|--|
|   |   |   | <p>дистальном направлении. Возможны язвы, свищи, трещины в области заднего прохода. Морфология: распространение воспалительного инфильтрата на все слои кишечной стенки. Лимфоидные скопления («неполные гранулемы»), гигантские клетки типа Пирогова-Лангханса, с отсутствием казеозного распада в центре. МРТ кишечника с контрастированием: часто вовлечение тонкой кишки в патологический процесс.</p> |
| Инфекционный колит (часто)              | Острое начало, часто с лихорадкой и рвотой. Редко продолжается более 3 недель | Анализ кала для микробиологических исследований, включая <i>Clostridium difficile</i> (токсины А и В) и паразитов, возбудителей туберкулеза и <i>Yersinia</i> при наличии показаний | Внезапное начало. Наличие патогенной микрофлоры в стуле.   |
| Аллергический колит (часто у младенцев) | Экзема, аллергия на молочный белок в анамнезе, отягощенная                    | Аллергологические пробы с элиминационной диетой.  | Положительные аллергологические пробы. Повышение уровня  |



| Диагноз                            | Обоснование для дифференциальной диагностики   | Обследования  | Критерии исключения диагноза  |
|------------------------------------|--|---|---|
|                                    | наследственность по атопии. Возраст: младше 1 года.  | Колоноскопия с биопсией толстой кишки. Уровень специфического/общего IgE, кожные тестирование, проба с исключением белков коровьего молока и других аллергенов  | специфического/общего IgE. В биоптате слизистой толстой кишки эозинофильная инфильтрация, лимфофоликулярная гиперплазия.                                |
| Васкулит (редко)                   | Сопутствующие внекишечные проявления (поражения кожи, суставов и глаз)   | Анализ HLA-B5, биопсия кожи, серологические маркеры   | Серологическим маркером является ANCA. Положительные результаты биопсии.  |
| Иммунодефицитные состояния (редко) | Развитие колита в первые месяцы жизни, часто с вовлечением перианальной зоны; воспаление волосяных фолликулов или экзема; другие грибковые или бактериальные инфекции. | Фенотипирование лимфоцитов (Т, В, НК, НК-Т клетки), определение уровня иммуноглобулинов, а также функциональные анализы ответа лимфоцитов на антигены/митогены и нейтрофилы, включая анализ на хроническую гранулематозную болезнь. | Выявления абсолютного и относительного дефицита Т и В-лимфоцитов. Иммуноглобулины А, М, G (гипо-гаммаглобулинемия/агаммаглобулинемия)                   |
| Полип толстой кишки                | Наличие патологических примесей в кале, учащенный стул, ощущение неполного опорожнения кишечника, абдоминальные боли, признаки   | Фиброилеолоноскопия, фиброректоскопия с биопсией; ирригоскопия с двойным контрастированием, КТ-колонография, видеокапсульная эндоскопия.  | Эндоскопически: гиперплазия на ножке или на широком основании, близки по строению к окружающей слизистой оболочке, но имеют более плотную консистенцию. |

| Диагноз                  | Обоснование для дифференциальной диагностики  | Обследования  | Критерии исключения диагноза  |
|--------------------------|---|---|---|
|                          | анемии  |   | Гистологически существуют типы: аденоматозные, гиперпластические, фиброзные, ювенильные полипы. КТ-колонография, ирригоскопия, виедокапсульная эндоскопия — диагностируют полипы.   |
| Лимфома кишечника        | Интоксикация, увеличение периферических л/узлов, снижение массы тела, абдоминальные боли, чередование диареи/ запоров, признаки анемии, внекишечные проявления: частые инфекции, суставные боли, т.д. возможна клиника кишечной непроходимости. | УЗИ лимфатических узлов. УЗИ, КТ/МРТ органов брюшной полости с контрастированием. Биопсия л/узла с гистологическим, цитологическим исследованием биоптата.  | УЗИ л/узлов: увеличенные л/узлы (периферические, внутригрудные, внутрибрюшные). Биопсия л/узла. Гистологически, цитологически подтверждается. УЗИ, КТ/МРТ брюшной полости с контрастированием: наличие л/узлов в диаметре более 1см, возможны гепатомегалия, асцит. |
| Кишечная лимфангиэктазия | Синдром мальабсорбции, периферические отеки, переходящая диарея, тошнота, рвота, абдоминальные боли; возможно стеаторея; задержка роста и развития  | ОАК. БАК: кальций, общий белок, альбумин, гаммаглобулины, трансферрин, церулоплазмин. Активность альфа-1-антитрипсина в крови. Фиброилеолоноскопия, ЭФГДС с | Фиброилеолоноскопия: на слизистой обнаруживаются ворсинки и узлы белого цвета, могут выявляться утолщение подлизистого слоя, ксантоматозные бляшки. ЭФГДС с биопсией тонкой   |

| Диагноз | Обоснование для дифференциальной диагностики | Обследования   | Критерии исключения диагноза  |
|---------|--|--|---|
|         |  | биопсией;<br>лимфангиография с контрастированием.<br>УЗИ/КТ брюшной полости. | кишки- выраженное расширение и эктазия лимфатических сосудов слизистой оболочки и подслизистого слоя. Лимфангиография с контрастированием: патологически измененные лимфатические сосуды кишечника. ОАК: лимфоцитопения, анемия. БАК: гипопроотеинемия, гипогаммаглобулинемия, гипокальциемия, снижение трансферрина, церулоплазмина. Уровень альфа-1-антитрипсина повышен. УЗИ/КТ брюшной полости: расширенные петли кишечника, утолщение стенок кишечника, отек брыжейки. |

### 3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [7, 34]

Тактика лечения ЯК на амбулаторном этапе следующая:

Лечение воспалительных заболеваний кишечника при обострении процесса должно проводиться только в условиях стационара с последующим этапом восстановительного лечения (реабилитации) в амбулаторных условиях и при диспансерно-динамическом наблюдении педиатра поликлиники или гастроэнтеролога с курсами противорецидивного лечения.

Терапевтический подход зависит от:

- локализации заболевания;
- тяжести его течения;
- наличия осложнений;
- ответа на предыдущую терапию.

Однако следует отметить, что локализация поражения учитывается только при назначении таргетных препаратов, таких, например, как сульфасалазин, месалазин и покрытый кишечнорастворимой оболочкой будесонид. Считается, что все остальные препараты (кортикостероиды, азатиоприн, инфликсимаб, адалимумаб, ведолизумаб) для лечения ВЗК действуют на протяжении всего ЖКТ.

Клинический ответ необходимо оценивать в течение нескольких недель, а контроль нежелательных явлений проводить в ходе всего периода терапии.

При обострениях заболевания лечение должно продолжаться до достижения клинической ремиссии или установления его неэффективности.

В целом улучшение обычно наступает в течение 2–4 нед, в то время как ремиссия через 12–16 нед.

После достижения ремиссии пациентам должна быть подобрана поддерживающая терапия.

При сохранении симптомов требуется альтернативное лечение

### 3.1. Немедикаментозное лечение <sup>[7,14]</sup>:

#### Режим:

- 1 – постельный;
- 2 – полупостельный;
- 3 – общий.

Режим больного при проведении консервативного лечения – общий.

В ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии).

**Диета:** дробное питание с обеспечением химического и механического щажения слизистой оболочки с исключением продуктов, усиливающих перистальтику и обладающих аллергенным и раздражающим действием (кофе, шоколад, жирная и острая пища).

- Нутритивный статус и рост детей с ЯК должен регулярно оцениваться; при необходимости рекомендовано применять нутритивную поддержку (УД -D).
- Энтеральное или парентеральное питание в качестве основного средства лечения ЯК не рекомендовано применять (УД -С).

**NB!** Специальная диета или пищевые добавки неэффективны и не рекомендованы к использованию для индукции и поддержания ремиссии при ЯК у детей, а в некоторых случаях могут способствовать дефициту питательных веществ (УД -D).

### 3.2. Медикаментозное лечение.

## Таргетная терапия.

### 1) Сульфасалазин:

- подросткам старше 16 лет в 1-й день по 500 мг (1 таблетка) 4 раза в сутки; во 2-й день по 1 г (2 таблетки) 4 раза в сутки; в 3-й и последующие дни по 1.5-2 г (3-4 таблетки) 4 раза в сутки;
- детям от 10 до 16 лет и/или с массой тела 35-50 кг назначают по 500 мг 4 раза в сутки;
- детям от 6 до 10 лет рекомендованная доза составляет 40-60 мг сульфасалазина на килограмм массы тела в сутки.

### 2) Месалазин:

- дети 6–17 лет (масса тела 40 кг и выше): перорально, ректально 1,2–2 г один раз в день, альтернативно ежедневно в разделенных дозах.

## Антибактериальная терапия.

Антибактериальный препарат группы 5–нитроимидазола (5–НИМЗ): метронидазол 7,5–10 мг/кг/сут внутривенно, перорально.

**Иммунодепрессанты (тиопурины):** азатиоприн 1-2,5 мг\кг перорально.

## Гормональная терапия.

1) Преднизолон: перорально, внутривенно 1-2 мг/кг и не должна превышать у большинства детей 40 мг/сут, курсом 4-8 недель, с постепенным снижением (Таблица 6);

Таблица 6. Схема снижения дозы преднизолона детям с Болезнью Крона (в мг/сутки).

| Недели |        |        |           |       |        |         |         |         |         |              |
|--------|--------|--------|-----------|-------|--------|---------|---------|---------|---------|--------------|
| Первая | Вторая | Третья | Четвертая | Пятая | Шестая | Седьмая | Восьмая | Девятая | Десятая | Одиннадцатая |
| 60*    | 50     | 40     | 35        | 30    | 25     | 20      | 15      | 10      | 5       | 0            |
| 50*    | 40     | 40     | 35        | 30    | 25     | 20      | 15      | 10      | 5       | 0            |
| 45*    | 40     | 40     | 35        | 30    | 25     | 20      | 15      | 10      | 5       |              |
| 40     | 40     | 30     | 30        | 25    | 25     | 20      | 15      | 10      | 5       | 0            |
| 35     | 35     | 30     | 30        | 25    | 20     | 15      | 15      | 10      | 5       | 0            |
| 30     | 30     | 30     | 25        | 20    | 15     | 15      | 10      | 10      | 5       | 0            |
| 25     | 25     | 25     | 20        | 20    | 15     | 15      | 10      | 5       | 5       | 0            |

|    |    |    |      |    |      |     |     |   |     |   |
|----|----|----|------|----|------|-----|-----|---|-----|---|
| 20 | 20 | 20 | 15   | 15 | 12.5 | 10  | 7.5 | 5 | 2.5 | 0 |
| 15 | 15 | 15 | 12.5 | 10 | 10   | 7.5 | 7.5 | 5 | 2.5 | 0 |

2) Метилпреднизолон: внутрь 0,18 мг/кг/сут или 3,33 мг/м<sup>2</sup>/сут в 3 приема, при других показаниях — по 0,42–1,67 мг/кг или 12,5–50 мг/м<sup>2</sup> в сутки в 3 приема. В/в, в/м низкие дозы, но не менее 0,5 мг/кг/сут;

3) Будесонид: перорально, ректально 9 мг/сут в 3 приема, в течение 8 недель, с постепенным снижением по 3мг в неделю.

Эффективность гормональной терапии оценивается согласно предикторам и критериям, указанным в Таблице 7.

Таблица 7. Предикторы ответа на неэффективности стероидной терапии

| Предикторы      | Критерии  | Риск колэктомии                           |
|-----------------|---|---|
| Клинические     | Частота стула > 12/в день на 2 сутки в/в стероидов<br>Частота стула > 3- 8/день + СРБ > 45 мг/л на 3 сутки (Оксфордские критерии)   | 55%<br>85%                                |
| Биохимические   | СОЭ > 75 мм/час или лихорадка > 38°C  | Риск ↑ в 8-9 раз                          |
| Радиологические | Расширение диаметра толстой кишки > 5.5 см или островки по данным обзорной рентгенографии брюшной полости<br>Глубокие язвенные дефекты, локализованные дистально (гибкая сигмоидоскопия)<br>Индекс эндоскопической активности 7-8 | 75%<br>42/49 пациентов<br>13/14 пациентов |
| Комбинированные | Частота стула > 3/сутки ± дилатация толстой кишки + гипоальбуминемия < 30г/л  | 85%                                       |

### Ингибиторы кальцинейрина.

Циклоспорин: Индукция: 2мг/кг/день в/в, Поддерживающая: 5–8 мг/кг перорально.

### Ингибиторы ФНО-α (химерные IgG моноклональные).

Инфликсимаб: Индукция: 5 мг/кг в/в на 0, 2 и 6 нед. Поддерживающая терапия: 5 мг/кг в/в каждые 8 нед.

### Ингибиторы ФНО-α (Полностью гуманизированные).

Адалimumаб:

- при массе > 40кг. Индукция: 160мг - 80мг п/к на 0,2 нед. Поддерживающая: 40 мг п/к каждые 2 нед.

- при массе < 40кг. Индукция: 80мг - 40мг п/к на 0,2 нед. Поддерживающая: 40 мг п/к каждые 2 нед.

### Моноклональные антитела.

Ведолизумаб\*\*\*: пациентам с массой тела  $\geq 40$  кг ведолизумаб следует вводить внутривенно в дозе 300 мг с тремя вводными дозами в течение 6 недель [недели 0–2–6] с последующей поддерживающей терапией по 300 мг каждые 8 недель. Особых указаний по дозированию для детей не существует. Младшим педиатрическим пациентам может потребоваться индивидуальная доза от 6 мг/кг до максимальной дозы 300 мг или доза на основе ППТ [с учетом стандартной взрослой 1,73 м<sup>2</sup>]. Ответ на ведолизумаб может занять некоторое время [ $\geq 16$  недель].

**Таблица 8 Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения).**

| Лекарственная группа | Международное непатентованное наименование ЛС | Способ применения   | Уровень доказательности |
|----------------------|---|---|-------------------------|
| 5-АСК                | Сульфасалазин                                 | подросткам старше 16 лет в 1-й день по 500 мг (1 таблетка) 4 раза в сутки; во 2-й день по 1 г (2 таблетки) 4 раза в сутки; в 3-й и последующие дни по 1.5-2 г (3-4 таблетки) 4 раза в сутки.<br>Детям от 10 до 16 лет и/или с массой тела 35-50 кг назначают по 500 мг 4 раза в сутки.<br>Детям от 6 до 10 лет рекомендованная доза составляет 40-60 мг сульфасалазина на килограмм массы тела в сутки. | C [67;68]               |
| 5-АСК                | Месалазин                                     | Дети 6–17 лет (масса тела 40 кг и выше): перорально, ректально 1,2–2 г один раз в день, альтернативно ежедневно в разделенных дозах   | B [67;68]               |

**Таблица 9. Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).**

| Лекарственная группа  | Международное непатентованное наименование ЛС | Способ применения                        | Уровень доказательности |
|---|---|--|-------------------------|
| Антибактериальный препарат группы 5–нитроимидазола (5–НИМЗ) | Метронидазол                                  | 7,5–10 мг/кг/сут внутривенно, перорально | C [68]                  |
| Иммунодепрессанты (тиопурины)                               | Азатиоприн                                    | азатиоприн 1-2,5 мг\кг перорально        | B [68]                  |
| Глюкокортикостероиды  | Преднизолон                                   | Внутрь 1-2 мг/кг и не должна превышать у | B [68]                  |

| Лекарственная группа                                      | Международное непатентованное наименование ЛС | Способ применения  | Уровень доказательности |
|---|---|--|-------------------------|
|   |   | большинства детей 40 мг/сут. Курсом 4-8 недель, с постепенным снижением в/в, в/м 1-3мг/кг/сут.   |                         |
| Глюкокортикостероиды                                      | Метилпреднизолон                              | внутри 0,18 мг/кг/сут или 3,33 мг/м <sup>2</sup> /сут в 3 приема, при других показаниях — по 0,42–1,67 мг/кг или 12,5–50 мг/м <sup>2</sup> в сутки в 3 приема. В/в, в/м низкие дозы, но не менее 0,5 мг/кг/сут                           | C [68]                  |
| Глюкокортикостероиды                                      | Будесонид                                     | 9мг/сут в 3 приема, в течение 8 недель, с постепенным снижением по 3мг в неделю.   | C [68]                  |
| Ингибиторы кальцинейрина                                  | Циклоспорин                                   | Индукция: 2мг/кг/день в/в. Поддерживающая: 5–8 мг/кг перорально  | C [68, 76]              |
| Ингибиторы ФНО- $\alpha$ (химерные моноклональные)<br>IgG | Инфликсимаб                                   | Индукция: 5 мг/кг в/в на 0, 2 и 6 нед. Поддерживающая терапия: 5 мг/кг в/в каждые 8 нед.   | B [68, 76]              |
| Ингибиторы ФНО- $\alpha$ (Полностью гуманизированные)     | Адалимумаб                                    | При массе > 40кг. Индукция: 160мг - 80мг п/к на 0,2 нед. Поддерживающая: 40 мг п/к каждые 2 нед. При массе < 40кг. Индукция: 80мг - 40мг п/к на 0,2 нед. Поддерживающая: 40 мг п/к каждые 2 нед.   | B [68, 76]              |
| Моноклональные антитела                                   | Ведолизумаб                                   | Пациентам с массой тела $\geq$ 40 кг ведолизумаб следует вводить внутривенно в дозе 300 мг с тремя вводными дозами в течение 6 недель [недели 0–2–6] с последующей поддерживающей терапией по 300 мг каждые 8 недель. Особых указаний по | C [80-83]               |



| Лекарственная группа | Международное непатентованное наименование ЛС | Способ применения  | Уровень доказательности |
|----------------------|---|--|-------------------------|
|                      |   | дозированию для детей не существует. Младшим педиатрическим пациентам может потребоваться индивидуальная доза от 6 мг/кг до максимальной дозы 300 мг или доза на основе ППТ [с учетом стандартной взрослый 1,73 м <sup>2</sup> ]. Ответ на ведолизумаб может занять некоторое время [ $\geq 16$ недель]. |                         |

*Примечание:*

*\*Тактика снижения дозы ГКС: см Таблицу 8.*

*\*\*\*После 8-недельного приема будесонида ММХ, снижение дозы проводится через день в течение 1-2 недель до полной отмены.*

**NB!** При приеме азатиоприна контролируйте показатели крови (ОАК, функциональные пробы печени, амилазу и СРБ на предмет активности заболевания) 2 раза в неделю в течение первых 4 недель, один раз в месяц в течение следующих 2 месяцев, затем раз в 3 месяца контролируйте).

**3.3. Хирургическое вмешательство:** нет.

**3.4. Дальнейшее ведение:**

- пациенты с ЯК подлежат динамическому наблюдению с обязательным посещением врача-педиатра, врача общей практики **1 раз в 3 месяца и проведением:**
- ректосигмоскопии с прицельной биопсией слизистой оболочки прямой кишки в целях выявления степени воспаления и дисплазии;
- колонофиброскопия с множественной прицельной биопсией проводится при тотальном колите, существующем выше 10 лет;
- исследование крови и функциональные пробы печени;
- специфические меры реабилитации пациентов с ЯК отсутствуют. Меры медицинской реабилитации направлены на профилактику осложнений консервативной терапии;
- психологическая помощь рекомендована всем нуждающимся пациентам, поскольку она повышает качество жизни, облегчает адаптацию к заболеванию и препятствует депрессии (УД 2b);

- у детей и подростков, особенно при нестабильном течении заболевания, рекомендовано учитывать возможное несоблюдение медицинских предписаний (EL 3а);
- не рекомендуется применять живые вакцины.

### **3.5. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:**

- купирование воспалительного процесса;
- наступления клинической ремиссии;
- уменьшение системных проявлений;
- отсутствие осложнений на проводимую иммуносупрессивную терапию.

## **4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

### **4.1 Показания для плановой госпитализации:**

- впервые установленный диагноз ЯК;
- выраженная степень обострения и распространенности колита (среднетяжелое и тяжелое течение), лабораторные признаки активности процесса;
- наличие кишечных осложнений и/или системных проявлений.

### **4.2 Показания для экстренной госпитализации:**

- токсическая дилатация толстой кишки;
- перфорация;
- массивное кишечное кровотечение;
- отсутствие улучшения при тяжелом течении заболевания на фоне адекватной терапии (включая внутривенное введение стероидов) в течение 7 суток.

**5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:** подходы к выбору тактики лечения ЯК как в условиях стационара, так и амбулатория едины и соответствуют рекомендациям, указанным в пункте 3 настоящего клинического протокола

### **5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы):**

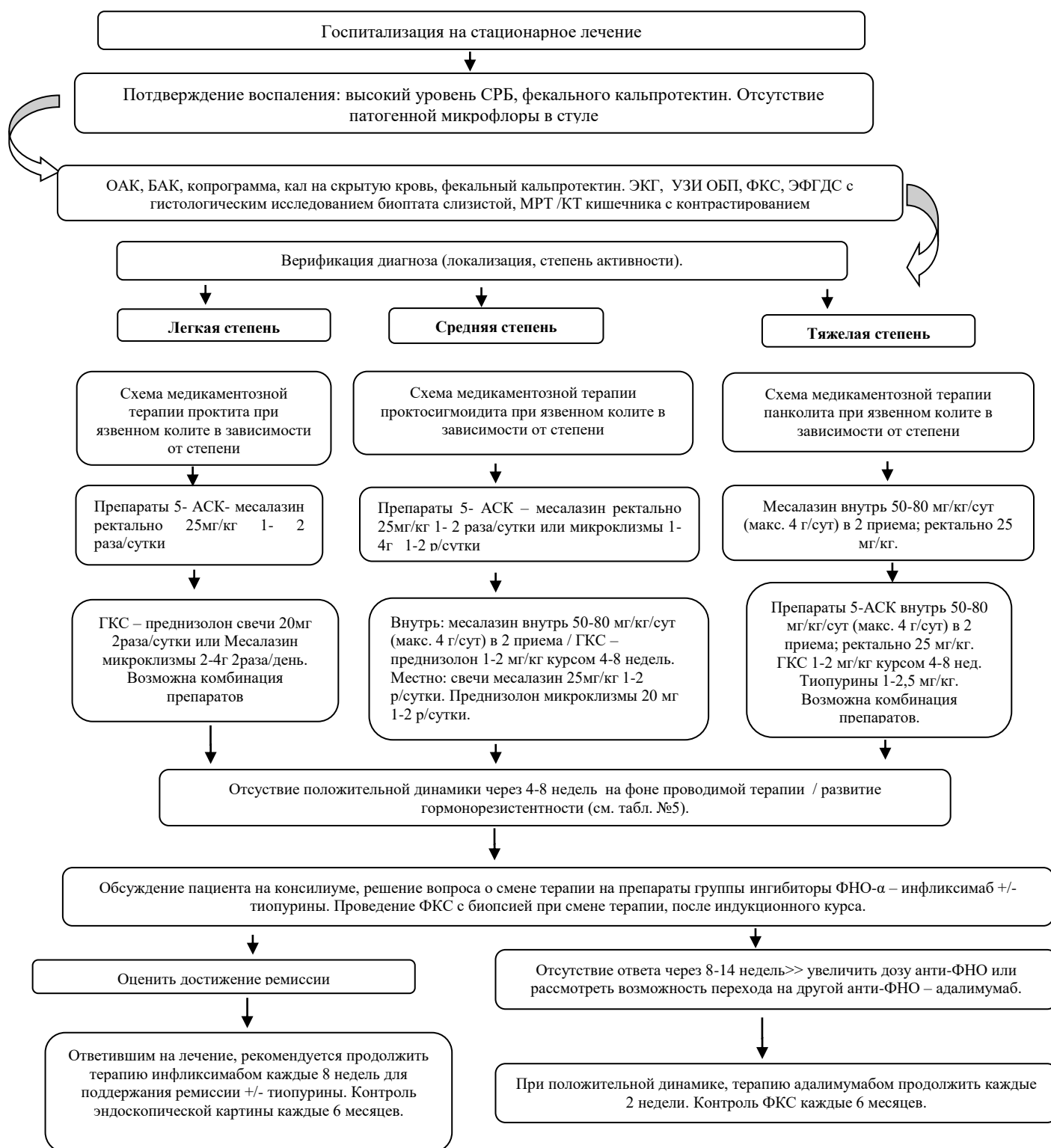


Рисунок 2. Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента

## 5.2 Немедикаментозное лечение:

### Режим:

- Режим 1 – постельный;
- Режим 2 – полупостельный;
- Режим 3 – общий.

**Диета:** смотрите пункт 3.1 настоящего клинического протокола.

**5.3 Медикаментозное лечение:** смотрите пункт 3.2 настоящего клинического протокола

#### **5.4 Хирургическое вмешательство:**

Дети с ВЗК чаще подвергаются колэктомии. при фармакорезистентном заболевании (до 30–40 % при 10-летнем наблюдении) <sup>[89]</sup>.

Показания к операции колэктомии:

- кишечная непроходимость;
- безуспешность консервативного лечения.

Противопоказания:

- общее состояния, не позволяющее проведение операции.

Хирургическое лечение язвенного колита у детей проводится в 3 этапа:

- первый этап – субтотальная колэктомия с концевой илеостомией;
- второй этап – восстановительная проктоколэктомия с подвздошно-анальным или илео-ректальным анастомозом (с покрывающей илеостомой или без нее);
- третий этап, закрытие покрывающей илеостомы.

Плановую колэктомию следует рассматривать у детей с активным или стероидозависимым ЯК, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию максимальными дозами 5-АСК, тиопуринами и анти-ФНО-препаратами, а также у детей с дисплазией толстой кишок (УД - 5D).

Лапароскопический хирургический доступ может безопасно применяться у детей с низким числом осложнений и прекрасными косметическими результатами (УД - 2b) <sup>[89]</sup>.

Экстренные показания к оперативному лечению ЯК (колэктомии): токсическая дилатация, перфорация, массивное кровотечение, отсутствие улучшения при тяжелом течении заболевания на фоне адекватной, терапии (включая внутривенное введение стероидов) в течение 7 суток.

**5.5 Дальнейшее ведение:** смотрите пункт 3.4 настоящего клинического протокола.

**6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:** смотрите пункт 3.5 настоящего клинического протокола.

### **7 ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:**

**7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

- 1) Тулеутаев Ернас Тулеутаевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела педиатрии КФ «УМС» «Национальный научный центр материнства и детства»;
- 2) Адрисова Капура Салимовна – кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист КФ «УМС» «Республиканский диагностический центр»;

- 3) Ибраева Айгуль Канатовна – магистр, заведующая отделением соматики КФ «УМС» «Национальный научный центр материнства и детства»;
- 4) Жетимкаринова Гаухар Ерлановна – клинический фармаколог КФ «УМС».

**7.1 Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

**7.2 Рецензенты:**

- 1) Бектаева Роза Рахимовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2 с курсом гастроэнтерологии;
- 2) Калиаскарова Кульпаш Сагындыковна – доктор медицинских наук, профессор Национального научного онкологического центра, главный внештатный гастроэнтеролог/гепатолог МЗ РК.

**7.3 Указание условий пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

**7.4 Список использованной литературы:**

- 1) Gomollón F, Dignass F., Annesse V. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1-2: Diagnosis and Medical Management//Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 3–25 doi:10.1093/ecco-jcc/jjw168.
- 2) Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management// Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 1–24
- 3) Mowat C., Cole A., Windsor A., on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults// Gut 2011; 60:571e607. doi:10.1136/gut.2010.224154.
- 4) Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud Get al. French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis//Digestive and Liver Disease (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.03.029>.
- 5) Калиаскарова К.С., Кайбуллаева Д.А., Нерсесов А.В. и др. Клинический протокол диагностики и лечения. Язвенный колит. РК. 2017 г.
- 6) Баранов А.А. федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с язвенным колитом. 2015.
- 7) Союз педиатров России. Клинические рекомендации «Язвенный колит у детей» 2016.
- 8) Travis SP, Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? Pract Gastroenterol 2010;30:17–20.
- 9) Heyman M. B., Kirschner B. S., Gold B. D. et al. Children with earlyonset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. J. Pediatr. 2005; 146: 35–40.
- 10) Van Limbergen J., Russell R. K., Drummond H. E. et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2008; 135: 1114–1122.
- 11) Gower-Rousseau C., Dauchet L., Vernier-Massouille G. et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. Am. J. Gastroenterol. 2009; 104: 2080–2088.

- 12) Travis S. P. L., Stange E. F., Lermann M. et al. European evidencebased consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J. Crohn Colitis*. 2008; 2: 24–62.
- 13) Turner D., Travis S. P., Griffiths A. M. et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am. J. Gastroenterol*. 2011; 106: 574–588.
- 14) Turner D, Levine A, Escher JC et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2012; 55: 340–361. Rodeman JF, Dubberke ER, Reske KA et al. Incidence of *Clostridium difficile* in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 339-344.
- 15) Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14:1432-42.
- 16) Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML et al. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 1443-50.
- 17) Mindenmark M, Larsson A. Rulling out IBD estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. *Clin Biochem* 2012; 45: 552-5.
- 18) Costa F, Mumolo MG, Bellini M, Romano MR, Ceccarelli L, Arpe P, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis* 2003 ;35:642–7.
- 19) Mack D. R., Langton C., Markowitz J. et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2007; 119: 1113–1119.
- 20) Weinstein T. A., Levine M., Pettei M. J. et al. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2003; 37: 609–613.
- 21) Henderson P., Casey A., Lawrence S. J. et al. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2012; 107: 941–949.
- 22) Venediktova M. M., Tsimbalova E. G., Potapov A. S., Mayanskii N. A. Voprosi diagnostiki v pediatrii — Diagnostics in pediatrics. 2011; 3 (6): 23–26.
- 23) Turner D., Leach S. T., Mack D. et al. Faecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis: a prospective multicentre comparison of predicting outcomes and monitoring response. *Gut*. 2010; 59: 1207–1212.
- 24) Sylvester F. A., Turner D., Draghi A., 2nd et al. Fecal osteoprotegerin may guide the introduction of second-line therapy in hospitalized children with ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel. Dis*. 2011; 17: 1726–1730.
- 25) Beattie R. M., Nicholls S. W., Domizio P. et al. Endoscopic assessment of the colonic response to corticosteroids in children with ulcerative colitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 1996; 22: 373–379.
- 26) Glickman J. N., Bousvaros A., Farraye F. A. et al. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. *Am. J. Surg. Pathol*. 2004; 28: 190–197.

- 27) Levine A., de Bie C. L., Turner D. et al. Atypical disease phenotypes in paediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS registry. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013 Feb;19(2):370-7.
- 28) Robert M. E., Tang L., Hao L. M. et al. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28: 183–189.
- 29) Haskell H., Andrews C. W., Jr., Reddy S. I. et al. Pathologic features and clinical significance of «backwash» ileitis in ulcerative colitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29: 1472–1481.
- 30) Koletzko S., Niggemann B., Arato A. et al. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: a practical guideline of the GI-committee of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55: 221–229.
- 31) Glocker E. O., Frede N., Perro M. et al. Infant colitis — it's in the genes. *Lancet.* 2010; 376: 1272.
- 32) Glocker E. O., Kotlarz D., Boztug K. et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2033–2045.
- 33) Begue B., Verdier J., Rieux-Laucat F. et al. Defective IL10 signaling defining a subgroup of patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 1544–1555.
- 34) Dignass A, et al, Second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management, *Journal of Crohn's and Colitis* (2012).
- 35) Turner D., Griffiths A. M. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2011; 17: 40–449.
- 36) Lawson M. M., Thomas A. G., Akobeng A. K. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2006: CD005112.
- 37) Rutgeerts P., Sandborn W. J., Feagan B. G. et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2462–2476.
- 38) Hyams J., Damaraju L., Blank M. et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10: 391– 399.
- 39) Baranov A. A., Potapov A. S., Tsimbalova E. G. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2011; 6: 36–41.
- 40) Hyams J. S., Lerer T., Griffiths A. et al. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 1430–1436.
- 41) Panaccione R., Ghosh S., Middleton S. et al. Infliximab, azathioprine or infliximab-azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis. The UC SUCCESS trial. *J. Crohns Colitis.* 2011; 5: 13.
- 42) Lichtenstein G. R., Diamond R. H., Wagner C. L. et al. Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 30: 210–226.
- 43) Aloi M et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Ulcerative Colitis: A Real-life Experience from the SIGENP-IBD Registry. *J Pediatr Gastroenterol*

- Nutr. 2018 Jun;66(6):920-925. doi: 10.1097/MPG.0000000000001883.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00409682>.
- 44) Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut*. 2014;63:919-27.
  - 45) Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):444-7.
  - 46) Dalal S.R. and Cohen R.D. (2015) What to Do When Biologic Agents Are Not Working in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Gastroenterology & Hepatology* Volume 11, Issue 10: 657-665.
  - 47) Aloi M, Cucchiara S. Extradigestive manifestations of IBD in pediatrics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13(suppl 1):23–32.
  - 48) Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:63–8.
  - 49) Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, et al. Extradigestive manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51:140–5.
  - 50) Hyams JS. Extradigestive manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:7–21.
  - 51) Hyams JS. Crohn's disease in children. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:255–77.
  - 52) Winesett M. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Pediatr Ann* 1997;26:227–34.
  - 53) Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am* 2003 ;32:967–95.
  - 54) Charatchoenwittaya P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:75–82.
  - 55) Broome U, Lofberg R, Veress B, et al. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995;22:1404–8.
  - 56) Fevery J, Henckaerts L, Van Oirbeek R, et al. Malignancies and mortality in 200 patients with primary sclerosing cholangitis: a long-term single-centre study. *Liver Int* 2012;32:214–22.
  - 57) Cullen SN, Chapman RW. The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2006;26:52–61.
  - 58) Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:112–24.
  - 59) Markel TA, Lou DC, Pfefferkorn M, et al. Steroids and poor nutrition are associated with infectious wound complications in children undergoing first stage procedures for ulcerative colitis. *Surgery* 2008; 144:540–5.



- 60) Randall J, Singh B, Warren BF, et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg*. 2010;97:404–9.
- 61) Yang Z, Wu Q, Wu K, et al. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:486–92.
- 62) Kappelman M, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. The association between IBD and venous thromboembolism in Danish children and adults: A population-based case-control study. *Gastroenterology* 2010;138:S-105–6.
- 63) Greenley RN, Stephens M, Doughty A, et al. Barriers to adherence among adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:36–41.
- 64) Hommel KA, Denson LA, Baldassano RN. Oral medication adherence and disease severity in pediatric inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:250–4.
- 65) Hommel KA, Baldassano RN. Barriers to treatment adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2010; 35:1005–10.
- 66) Reed-Knight B, Lewis JD, Blount RL. Association of disease, adolescent, and family factors with medication adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2011;36:308–17.
- 67) Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review. Gisbert JP, Gomollón F, MatéJ, Pajares JM *Dig Dis Sci*. 2002;47(3):471. Department of Gastroenterology, University Hospital of La Princesa, Madrid, Spain.
- 68) Management of mild to moderate ulcerative colitis in children and adolescents  
Authors: Athos Bousvaros, MD, Mala Setty, MD, Jess L Kaplan, MD  
Section Editor: Melvin B Heyman, MD, MPH  
Deputy Editor: Alison G Hoppin, MD  
Contributor Disclosures. Literature review current through: Nov 2020. | This topic last updated: Jul 06, 2020. [https://www.uptodate.com/contents/management-of-mild-to-moderate-ulcerative-colitis-in-children-and-adolescents?search=ulcerative%20colitis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/management-of-mild-to-moderate-ulcerative-colitis-in-children-and-adolescents?search=ulcerative%20colitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
- 69) Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. Cammà C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M *Gastroenterology*. 1997;113(5):1465.
- 70) Дефицит витаминов и минералов при воспалительных заболеваниях кишечника [https://www.uptodate.com/contents/vitamin-and-mineral-deficiencies-in-inflammatory-bowel-disease?search=Iron%20ulcerative%20colitis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/vitamin-and-mineral-deficiencies-in-inflammatory-bowel-disease?search=Iron%20ulcerative%20colitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
- 71) Хронический функциональный запор и недержание кала у младенцев, детей и подростков: лечение. [https://www.uptodate.com/contents/chronic-functional-constipation-and-fecal-incontinence-in-infants-children-and-adolescents-treatment?search=Lactulose%20ulcerative%20colitis&source=search\\_result&selectedTitle=8~150&usage\\_type=default&display\\_rank=8](https://www.uptodate.com/contents/chronic-functional-constipation-and-fecal-incontinence-in-infants-children-and-adolescents-treatment?search=Lactulose%20ulcerative%20colitis&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8).

- 72) Tranexamic acid therapy in ulcerative colitis D. Hollanders, Jean M. Thomson, and Phillip F. Schofield <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2426294/>.
- 73) Pancreatic disorders in inflammatory bowel disease. Filippo Antonini, Raffaele Pezzilli, Lucia Angelelli, and Giampiero Macarri <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981767/>.
- 74) Оценка дисфагии у детей Руководство UptoDate [https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-dysphagia-in-children?search=Magnesium%20hydroxide%20and%20aluminum%20hydroxide%20Crohn%27s%20disease&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-dysphagia-in-children?search=Magnesium%20hydroxide%20and%20aluminum%20hydroxide%20Crohn%27s%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
- 75) Steroid ulcers: Any news? Mario Guslandi <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3729864/> .
- 76) Management of severe or refractory ulcerative colitis in children and adolescents Authors: Athos Bousvaros, MDMala Setty, MDJess L Kaplan, MDSection Editor: Melvin B Heyman, MD, MPHDeputy Editor: Alison G Hoppin, MD Contributor Disclosures All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Literature review current through: Nov 2020. | This topic last updated: Dec 05, 2019. [https://www.uptodate.com/contents/management-of-severe-or-refractory-ulcerative-colitis-in-children-and-adolescents?search=ulcerative%20colitis%20omeprazol&source=search\\_result&selectedTitle=6~150&usage\\_type=default&display\\_rank=6](https://www.uptodate.com/contents/management-of-severe-or-refractory-ulcerative-colitis-in-children-and-adolescents?search=ulcerative%20colitis%20omeprazol&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6) .
- 77) Дефицит микронутриентов при воспалительном заболевании кишечника: от А до цинка Caroline Hwang, MD, Viveca Ross, RD CNSC, Uma Mahadevan, MD Author Notes Inflammatory Bowel Diseases, Volume 18, Issue 10, 1 October 2012, Pages 1961–1981, <https://doi.org/10.1002/ibd.22906> <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/18/10/1961/4608026>.
- 78) Lactulose — A potential drug for the treatment of inflammatory bowel disease W.Liao-.S.Cui X-.Y.Jin C-.H.Florén [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(94\)90072-8](https://doi.org/10.1016/0306-9877(94)90072-8) .
- 79) Annette Whitney et al. Real World Experience of Vedolizumab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. American Journal of Gastroenterology: October 2018 - Volume 113 - Issue - p S396 [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2018/10001/Real\\_World\\_Experience\\_of\\_Vedolizumab\\_in\\_Pediatric.703.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2018/10001/Real_World_Experience_of_Vedolizumab_in_Pediatric.703.aspx).
- 80) Oren Ledder et al. Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Multi-Centre Experience From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. J Crohns Colitis. 2017 Oct 1;11(10):1230-1237. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605483/>.
- 81) Namita Singh et al. Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. Volume 22, Number 9, September 2016 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542130/> .
- 82) A. Zimmerman et al. Postoperative complications of pediatric patients with inflammatory bowel disease treated with vedolizumab. J Pediatr Surg. 2018 Jul;53(7):1330-1333. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29370898/> .
- 83) 5. Jacqueline Jossen et al. Anti-tumor Necrosis Factor-alpha Exposure Impacts Vedolizumab Mucosal Healing Rates in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. J

84) Елькин ВД, Митрюковский ЛС, Плотникова ЕВ. Современные представления о гангренозной пиодермии. Терапевтический архив. 2014;86(12):121–6. doi: 10.17116/terarkh20148612121-126.

85) Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. Gut. 1998;42:387–391\$.

86) Руководство европейской ассоциации детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов 2014 год.

[https://naspghan.org/files/documents/pdfs/training/curriculum-resources/procedures-curriculum/Pall\\_et\\_al\\_2014\\_Bowel\\_preparation\\_for\\_pediatric\\_colonoscopy\\_report\\_of\\_the\\_NASPGHAN\\_endoscopy\\_and\\_procedures\\_committee.pdf](https://naspghan.org/files/documents/pdfs/training/curriculum-resources/procedures-curriculum/Pall_et_al_2014_Bowel_preparation_for_pediatric_colonoscopy_report_of_the_NASPGHAN_endoscopy_and_procedures_committee.pdf).