

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

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЬ КРОНА У ДЕТЕЙ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
K50.0	Болезнь Крона тонкой кишки
K50	Болезнь Крона (регионарный энтерит)
K50.1	Болезнь Крона толстой кишки
K50.8	Другие разновидности болезни
K50.9	Болезнь Крона неуточненная Крона

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

1.3 Сокращения, используемые в клиническом протоколе:

в/в	внутривенно
в/м	внутrimышечно
А/Б	антибиотики
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
БК	Болезнь Крона
БАК	Биохимический анализ крови
ВЗК	воспалительные заболевания кишечника
ВГС	вирусный гепатит С
ВГВ	вирусный гепатит В
ВКЭ	видеокапсульная эндоскопия
ГКС/КС	глюкокортикоиды/кортикостероиды
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИМТ	индекс массы тела
ИС	иммуносупрессанты
ИФА	иммунофлюоресцентный анализ
КТ	компьютерная томография
ЛС	лекарственное средство
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОАК	общий анализ крови
ОГК	органы грудной клетки
ПВ-ПТИ-	протромбиновое время –протромбиновый индекс
РКИ	рандомизированные клинические исследования
РФМК	растворимые фибринномономерные комплексы
СРБ	С-реактивный белок
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ТВ	тромбиновое время

УД	уровень доказательности
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФНО	фактор некроза опухоли.
ФНО-α	фактор некроза опухоли-α
ЦИКи	циркулирующие иммунные комплексы
ЭФГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ЯК	язвенный колит
5-ACK	5-аминосалициловая кислота
EL	уровень доказательности
ECCO	European Crohn's and Colitis Association
ANCA	антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ASCA
ASCA	антитела к сахаромицетам
MAdCAM-1	адрессин 1 типа - mucosaladdressin 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:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
B	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
C	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. Определение [1-6]

Болезнь Крона – неспецифическое первично-хроническое, гранулематозное воспалительное заболевание с вовлечением в процесс всех слоев стенки кишечника, характеризующееся прерывистым (сегментарным) поражением различных отделов желудочно-кишечного тракта. Следствием трансмурального воспаления является образование свищей и абсцессов.

1.8 Клиническая классификация [5,6]:

В педиатрической практике рекомендуется применять международную классификацию болезни Крона, принятую в 2010 г. в Париже (Смотрите Таблицу 1).

Таблица 1 – Клиническая классификация Болезни Крона

Критерий	Градации	Сочетания
Возраст начала болезни	A1a – 0 - < 10 лет A1b – 10 - < 17 лет A2 – 17 – 40 лет A3 - > 40 лет	
Локализация	L1 - Терминальный ileит L2 - Изолированный колит L3 - Илеит и колит L4a - Верхние отделы с поражением до связки Трейца L4b – Верхние отделы с поражением ниже связки Трейца, но выше дистальной 1/3 подвздошной кишки	L1+L4 L2+L4 L3+L4 L4ab
Форма	B1 - нестриктурирующая и непенетрирующая (воспалительная) B2 - стриктурирующая B3 – пенетрирующая B2B3 - стриктурирующая и пенетрирующая р – перианальные проявления	B2B3 – сочетание стеноза и пенетрации B1p, B2p, B3p - сочетание с перианальным поражением
Рост	G0 – нет задержки роста, G1 – задержка роста	

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 кортикоステроидами и возобновление симптомов при снижении дозы или в течение 3 месяцев после их полной отмены, а также в случаях, если терапию стероидами не удается прекратить в течение 14-16 недель;

Для оценки клинической активности (тяжести) БК используется **индекс активности БК** (Pediatrics Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)/индекс Беста) (Таблица 2). При расчете учитываются только **клинические** (но не эндоскопические) критерии. Максимальное количество 600 баллов.

Интерпретация результатов оценки PCDAI^[2]:

- <150 баллов расценивается как ремиссия БК;
- >150 баллов – как активная болезнь с разделением на:
 - ✓ на низкую активность (150-200 баллов);
 - ✓ умеренную активность (200-450);

- ✓ высокую активность (более 450 баллов).

Таблица 2 - Педиатрический индекс активности болезни Крона PCDAI

Симптомы	Критерии для оценки	Баллы
Боли в животе	нет	0
	Малой интенсивности	5
	Сильной интенсивности	10
Стул, частота, консистенция	0-1р/д, жидкий без примесей крови	0
	2-5р/д, с небольшой примесью крови	5
	Более 6 р/д	10
Самочувствие, активность	Нет ограничения активности	0
	Умеренное ограничение активности	5
	Значительное ограничение активности	10
Масса тела	Нет снижения массы тела	0
	Снижение массы тела на 1-9%	5
	Снижение массы тела более 10%	10
рост	Ниже одного центеля	0
	От 1-2 центелей	5
	Ниже двух центелей	10
Болезненность в животе	Нет болезненности	0
	Болезненность, отмечается уплотнение	5
	Выраженная болезненность	10
Парарактальные проявления	нет	0
	Активная фистула, болезненность, абсцесс	10
Внекишечные проявления	нет	0
	одно	5
	Более двух	10
Гематокрит у детей до 10 лет	>33	0
	28-32	2,5
	<28	5
Гематокрит (девочки 11-19 лет)	>34	0
	29-34	2,5
	<29	5
Гематокрит (мальчики 11-14 лет)	>35	0
	30-34	2,5
	<30	5
Гематокрит (мальчики 15-19 лет)	>37	0
	32-36	2,5
	<32	5
СОЭ	<20	0
	20-50	2,5
	>50	5
Альбумин (г/л)	>35	0

Симптомы	Критерии для оценки	Баллы
	31-34	5
	<30	10

Интерпретация результатов оценки PCDAI: минимальная сумма баллов 0 максимальная 100, чем выше сумма, тем выше активность воспаления.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностические критерии [5-7]

Жалобы:

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

- хроническая (≥ 4 недель) или повторяющаяся (≥ 2 эпизодов в течение 6 месяцев) диарея;
- боли в животе преимущественно в правом верхнем и правом нижнем квадрантах живота;
- ночная диарея;
- примесь крови в стуле;
- тенезмы;
- внекишечные симптомы (поражение кожи, артриты, болезнь Бехтерева и др.);
- перианальные осложнения (парапроктит, анальные трещины, аноректальные свищи);
- задержка роста и/или пубертатного развития;
- общая слабость;
- потеря массы тела;
- лихорадка.

Анамнез и факторы риска [5-10]:

• **сбор анамнеза** направлен на детализацию дебюта заболевания, продолжительности диареи, рецидивирующего характера описанных жалоб. Необходимо уточнить связь возникновения симптомов с недавними путешествиями, пищевой непереносимостью, приемом антибактериальных или нестероидных противовоспалительных препаратов, перенесенной кишечной инфекцией, аппендэктомией, наследственностью по ВЗК и колоректальному раку.

• **факторы риска:** наличие у близких родственников ВЗК (язвенный колит, болезнь Крона,), целиакии, язвенной болезни; активное табакокурение (протективный фактор для ЯК и фактор риска для БК).

Физикальное обследование [7-9]:

- осмотр кожных покровов: сухость кожи, ломкость ногтей, сниженный тургор за счет мальабсорбции (нарушение всасываемости микроэлементов), наличие признаков гангренозной пиодермии;
- измерение температуры (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);

- напряжение мышц брюшной стенки, пальпируемый инфильтрат брюшной полости;
- обязательный осмотр перианальной области и половых органов;
- пальцевое исследование прямой кишки;
- измерение ИМТ: динамика состояния, мониторинг эффективности терапии.
- осмотр глаз (признакиuveита или конъюктивита).

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 маркер холестаза и остеопороза), электролиты (электролитные нарушения, пропорциональны выраженности диареи и метаболических нарушений), ферритин (норма/снижение уровня), сывороточное железо (норма/снижение), С – реактивный белок (более 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.
- **иммунологический статус** (клеточный, гуморальный, ЦИКи)^[2];
- **определение концентраций антител** к цитоплазме нейтрофилов (p-ANCA) и антител к сахаромицетам (ASCA) ИФА- методом: выявление антител к клеточной стенке *Saccharomyces cerevisiae* подтверждает воспалительные заболевания кишечника, а также используется для прогнозирования фрагмента терминального илеита (БК).
- **При применении препаратов из группы анти ФНО-α:** концентрация препаратов в крови, определение антител к применяемым препаратам (АТ к TNFα-блокаторам).
- **диагностика латентного туберкулеза при применении препаратов из группы анти ФНО-α:** Диаскин- тест, Квантфероновый тест, Определение уровня интерферона-У.

Инструментальные исследования [5-7,13,14,25]

- **Фибролеоколоноскопия:** метод диагностики БК первой линии, позволяющий выявить терминальный илеит, особенно мелкие дефекты слизистой. По информативности сопоставим с лучевыми диагностическими процедурами, такими как МРТ и КТ. Наличие поперечных язв, афт, ограниченных участков гиперемии и отека в виде «географической карты», свищи с локализацией на любом участке желудочно-кишечного тракта характерно для БК. Наиболее часто используемой является Простая эндоскопическая шкала болезни Крона или Simple endoscopic score (SES-CD). Выявление критериев (Таблица 3) и подсчет баллов (Таблица 4) проводятся в 5 сегментах кишечника.

Таблица 3 - Простая эндоскопическая шкала болезни Крона (SES-CD)

Критерии	Баллы			
	0	1	2	3
Размер язв (см)	-	Афты (0,1-0,5)	Язвы (0,5-2,0)	Большие язвы
Протяженность язвенных поражений	-	<10%	10-30%	>30%
Воспаление	Невоспаленные сегменты	<50%	50-70%	>75%
Стенозирование	Нет	Единичное, проходимо	Множественное, проходимо	Нет проходимости

Таблица 4 - Оценка простой эндоскопической шкалы болезни Крона

-	Подвздошная кишка	Восходящая ободочная	Поперечная ободочная	Нисходящая ободочная	Прямая кишка	Итого
Размер язв	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	+
Протяженность язвенных поражений	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	+
Воспаление	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	+
Стенозирование	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	+
						=Σ
n – сумма всех пораженных сегментов SES-CD = Σ – 1,4 x n						

Активность воспалительного процесса по SES-CD оценивается следующим образом:

- 0–2 балла – ремиссия;
- минимальная активность – 3 – 6 баллов;
- умеренная активность 7 – 15 баллов;
- высокая активность >16 баллов.

Гистологическое обследование.

Характерны следующие морфологические критерии для Болезни Крона:

- язвенные дефекты глубокие щелевидные язвы, проникающие в подслизистую основу или мышечный слой;
- локальность нарушения архитектоники слизистой оболочки - неравномерность расположения крипт;
- воспалительный инфильтрат трансмуральный - распространяется от слизистой оболочки на подслизистую основу, мышечную и серозную оболочки; плазмоклеточный градиент, базальный плазмоцитоз;
- снижение количества бокаловидных клеток со снижением муцина;

- наличие гранулемы, их локализация, размер, слияние гранулем, клеточный состав.

Эзофагогастродуоденоскопия: с целью выявления внекишечных проявлений поражения ЖКТ, исключения БК;

Ирригоскопия с двойным контрастированием: прерывистый характер поражения с вовлечением в процесс тонкого кишечника, наличие изъязвлений и узловатости слизистой, структуры в области подвздошной и слепой кишок, кишечная обструкция и фистулы [5-7,13,14,25].

Ректороманоскопия: наличие поперечных язв, афт, ограниченных участков гиперемии, отека в виде «географической карты», свищи с локализацией на любом участке желудочно-кишечного тракта [5-7,13,14,25].

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: утолщение стенки, уменьшение эхогенности, анэхогенное утолщение стенки кишечника, сужение просвета, ослабление перистальтики, сегментарное исчезновение гаустр, абсцессы;

Магнитно-резонансная энтерография: характеризуется высокой чувствительностью для определения абсцессов, внутренних свищей и перианальных осложнений. Также полезен для дифференцировки воспалительных и фиброзных структур, мониторинга эффективности терапии.

Компьютерная томография (КТ) с контрастированием кишечника считается «золотым стандартом» выявления внекишечных проявлений заболевания, таких как абсцессы, флегмоны, увеличение лимфатических узлов. КТ дает возможность не только оценить толщину стенки пораженных участков кишечника, но и распознать осложнения (перфорацию, свищи).

Трансабдоминальное ультразвуковое сканирование тонкой и ободочной кишки/ трансректальное ультразвуковое исследование прямой кишки и анального канала [5-7,13,14,25].

Видеокапсульная эндоскопия – метод, позволяющий уточнить локализацию тонкокишечного повреждения при БК. Перед проведением ВКЭ рекомендуется выполнять рентгенологические исследования (пассаж бария по кишечнику, КТ-энтерография) или МР-энтерографию для оценки наличия структур тонкой кишки. К преимуществам метода также относят неинвазивность, атравматичность, проведение исследования без анестезиологического обеспечения, простоту подготовки и отсутствие вредных воздействий на организм.

Для оценки активности БК при помощи капсульной эндоскопии используется балльная система оценки CECDAI (Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index) (Таблица 5) или Lewis Score (Таблица 6).

Таблица 5 - Балльная система оценки CECDAI (Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index)

Сегменты	(А) Оценка воспаления (0-5)	(В) Протяженность поражения (0-3)	(С) Оценка структуры (0-3)	Итого
Проксимальный сегмент тонкой кишки (1)	0 = нет	0 = нет	0 = нет	$[A1 \times B1] + C1$
	1 = умеренный отек / гиперемия / эрозирование	1 = локальное поражение (один сегмент)	1 = одно (проходима)	

Сегменты	(A) Оценка воспаления (0-5)	(B) Протяженность поражения (0-3)	(C) Оценка структуры (0-3)	Итого
	2 = тяжелый отек / гиперемия / эрозирование	2 = пятнистое поражение (2-3 сегмента)	2 = множественное (проходима)	
	3 = кровотечение, экссудат, афты, эрозия, небольшая язва (менее 0,5 см)	3 = диффузное поражение (более 3-х сегментов)	3 = обструкция (не проходима)	
	4 = средняя язва (0,5-2 см), псевдополип	-	-	
	5 = большая язва (более 2 см)	-	-	
Дистальный сегмент тонкой кишки (2)	0 = нет	0 = нет	0 = нет	$[A2 \times B2] + C2$
	1 = умеренный отек / гиперемия / эрозирование	1 = локальное поражение (один сегмент)	1 = одно (проходима)	
	2 = тяжелый отек / гиперемия / эрозирование	2 = пятнистое поражение (2-3 сегмента)	2 = множественное (проходима)	
	3 = кровотечение, экссудат, афты, эрозия, небольшая язва (менее 0,5 см)	3 = диффузное поражение (более 3-х сегментов)	3 = обструкция (не проходима)	
	4 = средняя язва (0,5-2 см), псевдополип	-	-	
	5 = большая язва (более 2 см)	-	-	
	Окончательный балл (CECDAI)			(1) + (2)

Таблица 6 - Шкала оценки активности и протяженности поражения тонкой кишки при болезни Крона (Lewis Score)

Параметры	Характеристика	Баллы	Характеристика	Баллы	Характеристика	Баллы
Внешний вид ворсинок (оценивается худшая треть)	Норма	0	Короткий сегмент	8	Одиночный	1
	Отечные	1	Длинный сегмент	12	В отдельных местах	14
			Вся треть	20	Диффузный	17
Язвы (оценивается худшая треть)	Нет	0	Короткий сегмент	8	Менее четверти	9
	Одиночная	3	Длинный сегмент	12	От четверти до половины кишечника	12
	Несколько	5	Вся треть	20	Более половины	18

Стеноз (в любом отделе)	Множество	10	Изъязвленный	24	Проходим	7
			Не изъязвленный	2	Не проходим	10

Интерпретация оценки активности и протяженности поражения тонкой кишки при болезни Крона (Lewis Score):

- до 135 баллов – нормальная слизистая оболочка или клинически незначительные воспалительные изменения;
- 135–790 баллов – воспаление легкой степени;
- более 790 баллов – умеренное и тяжелое воспаление.

Фистулография при наличии наружных свищей.

ЭКГ с целью диагностики возможных нарушений ритма (гипокалиемия, гипомагниемия и т.д.).

Рентген органов грудной клетки/КТ органов грудной клетки (исключение специфического процесса).

Показания для консультации специалистов [5,7,14]:

- консультация психотерапевта, психолога (невроз, планируемая операция с наличием стомы и т.п.);
- консультация эндокринолога (стериоидный сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность у больных на длительной гормональной терапии);
- консультация дерматолога (дифференциальный диагноз узловой эритемы, пиодермии и т.п.);
- консультация ревматолога (при вовлеченности в аутоиммунный процесс суставов);
- консультация хирурга-колопроктолога – при подозрении на острую токсическую дилатацию толстой кишки, при отсутствии положительной динамики от консервативной терапии;
- консультация инфекциониста – в случае наличия оппортунистической инфекции, дифференциальная диагностика с инфекционными заболеваниями (диарейный синдром);
- консультация фтизиатра – исключение латентной инфекции перед индукцией α-ФНО терапии;
- консультация акушер гинеколога/гинеколога, с целью исключения ректовагинальных свищей;
- консультация окулиста, с целью исключения внекишечных проявлений, в виде признаковuveита или конъюктивита;
- консультация иммунолога, с целью исключения первичного иммунодефицита.

2.1 Диагностический алгоритм Болезни Крона представлен на Рисунке 1.

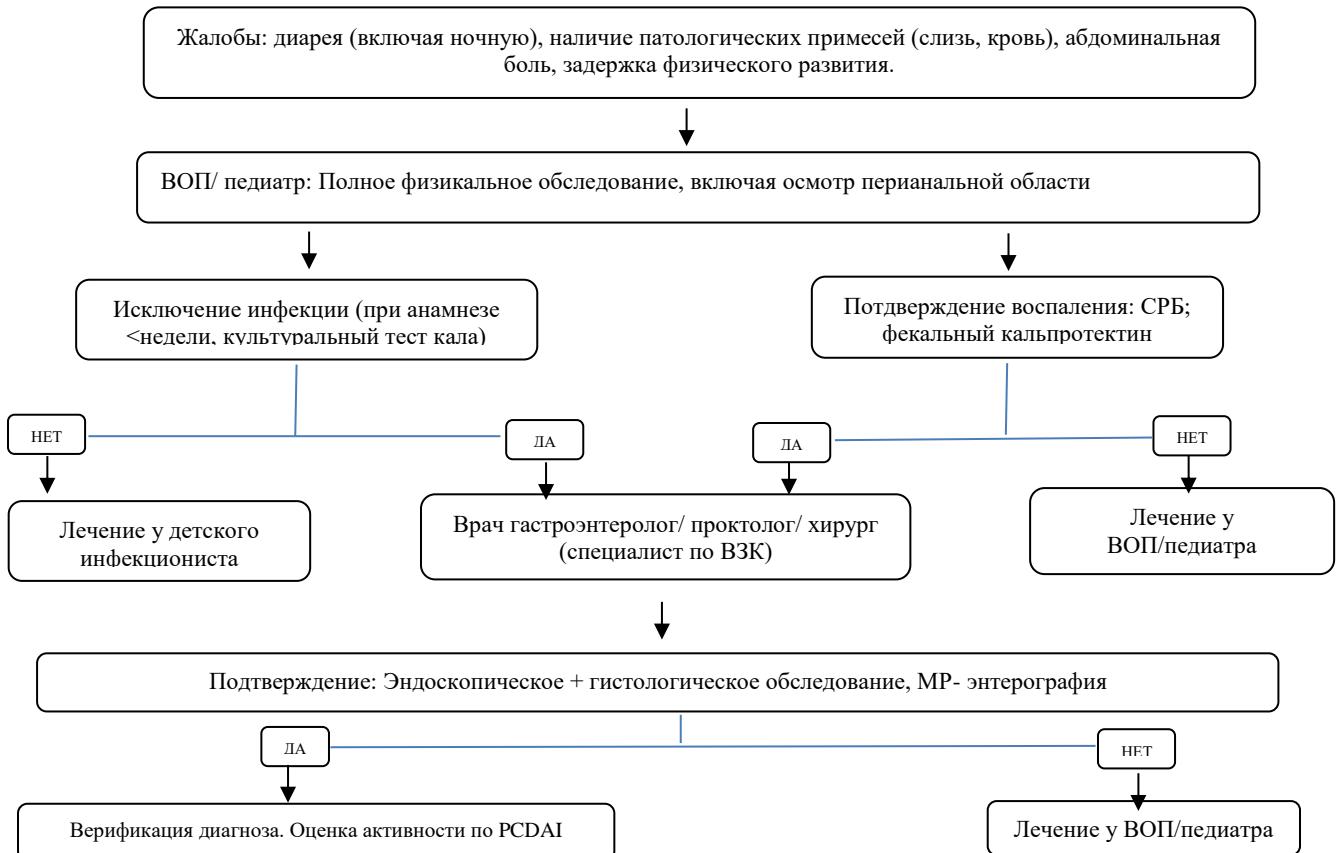


Рисунок 1 Диагностический алгоритм БК

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

Таблица 7 Основные заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику болезни Крона у детей

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Язвенный колит	Длительно текущий анамнез заболевания, снижение массы тела, диарея с патологическими примесями, наличие внекишечных проявлений.	Серологические маркеры (pANCA, ASCA), фибролеоколоноскопия с биопсией, МРТ кишечника с контрастированием.	Серологическим маркером является pANCA. Эндоскопическая картина: непрерывное воспаление слизистой толстой кишки, ограниченное слизистой оболочкой, начинающееся в прямой кишке и распространяющееся проксимальное, с четкой границей воспаления. Морфология: деформация крипт, «неровная» поверхность слизистой в биоптате, уменьшение числа бокаловидных клеток, базальный плазмоцитоз,

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
			инфилтрация собственной пластинки слизистой оболочки, наличие криптабсцессов и базальных лимфоидных скоплений. МРТ кишечника с контрастированием: тонкий кишечник не вовлечен в пат.процесс.
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 наследственность по атопии. Возраст: младше 1 года.	Аллергологические пробы с элиминационной диетой. Колоноскопия с биопсией толстой кишки. Уровень специфического/ общего IgE, кожные тестирования, проба с исключением белков коровьего молока и других аллергенов	Положительные аллергологические пробы. Повышение уровня специфического/общего IgE. В биоптате слизистой толстой кишки эозинофильная инфильтрация, лиммофолликулярная 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.

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
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 (T, B, NK, NK-T клетки), определение уровня иммуноглобулинов, а также функциональные анализы ответа лимфоцитов на антигены/митогены и нейтрофилы, включая анализ на хроническую грануломатозную 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 анемии	Фибролеоколоноскопия, фиброректоманская биопсия; 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. Гистологически существуют типы: аденоидные, гиперпластические, фиброзные, ювенильные полипы. КТ-колонография, ирригоскопия, видеокапсульная эндоскопия – диагностируют полипы.
Лимфома кишечника	Интоксикация, увеличение периферических л/узлов, снижение массы тела, абдоминальные боли, чередование диареи/ запоров, признаки анемии, внекишечные проявления: частые инфекции,	УЗИ лимфатических узлов. УЗИ, КТ/МРТ органов брюшной полости с контрастированием. Биопсия л/узла с гистологическим, цитологическим исследованием	УЗИ л/узлов: увеличенные л/узлы (периферические, внутригрудные, внутрибрюшные). Биопсия л/узла. Гистологически подтверждается. УЗИ, КТ/МРТ брюшной полости с контрастированием: наличие л/узлов в диаметре более 1 см, возможны гепатомегалия, асцит.

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
	суставные боли, т.д. возможна клиника кишечной непроходимости.	биоптата.	
Кишечная лимфангэктомия	Синдром мальабсорбции, периферические отеки, преходящая 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. Фибролеоколоноскопия, ЭФГДС с биопсией; лимфангиография с контрастированием. УЗИ/КТ брюшной полости.	Фибролеоколоноскопия: на слизистой обнаруживаются ворсинки и узлы белого цвета, могут выявляться утолщение подслизистого слоя, ксантоматозные бляшки. ЭФГДС с биопсией тонкой кишки- выраженное расширение и эктазия лимфатических сосудов слизистой оболочки и подслизистого слоя. Лимфангиография с контрастированием: патологически измененные лимфатические сосуды кишечника. ОАК: лимфоцитопения, анемия. БАК: гипопротеинемия, гипогаммаглобулинемия, гипокальциемия, снижение трансферрина, церулоплазмина. Уровень альфа-1-антитрипсина повышен. УЗИ/КТ брюшной полости: расширенные петли кишечника, утолщение стенок кишечника, отек брыжейки.
Туберкулез	Последовательность развития: лихорадка, абдоминальная боль, диарея). Непрерывное течение заболевания. Могут наблюдаться спленомегалия, асцит. Активный	Фибролеоколоноскопия с биопсией. Рентгенография ОГК. Специфические тесты: бак посев мокроты, промывных вод бронхов, каловые массы, ткани и асцитическая	Эндоскопические признаки: поверхностные редкие поперечные язвы без преимущественной сегментарной локализации. Псевдополипы Слепая кишка повреждается чаще, чем подвздошная. Зияние илеоцекального клапана. Морфология: большие, сливающиеся гранулемы в подслизистом слое.

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
	процесс или инфекция в анамнезе, наличие контакта с больными.	жидкость на МБТ. Туберкулиодиагностика Диаскин- тест Квантифероновый тест, Определение уровня интерферона-У. Лучевые методы исследования.	Казеозные некрозы и подслизистые стенозы, казеозные изменения в стенке кишки и мезентериальных лимфоузлах. Выявление кислотоустойчивых бацилл. Цепочки эпителиоидных гистиоцитов, выстилающих язвы. Выявление МБТ при бактериоскопии материала. Положительные тесты. Лучевые методы: Слепая кишка >подвздошной кишки. Ассиметричное утолщение стенки кишки. Асцит. Брыжеечные узлы >1 см с кальцификацией и центральным разжижением.

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

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 достигается только при назначении **таргетных препаратов**, таких, например, как сульфасалазин, в виде клизм ректальных, свечей и таблеток и покрытый кишечнорастворимой оболочкой будесонид.

Считается, что все остальные препараты (кортикоиды, 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 [7,14]:

Режим:

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

Диетотерапия – 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 оструя пища).

- Нутритивный статус и рост детей с БК должен регулярно оцениваться; при необходимости рекомендовано применять нутритивную поддержку. Увеличение общей калорийности пищи до 85-90 ккал/кг в сутки и суточного потребления белка до 2,4-3,0 г/кг в сутки (УД D).
 - Энтеральное или парентеральное питание в исключительных случаях при очень тяжелом течении болезни (УД С).

3.2. Медикаментозное лечение.

Таргетная терапия.

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.

Гормональная терапия:

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

Таблица 8 - Схема снижения дозы преднизолона детям с Болезнью Крона (в мг/сутки).

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/м²/сут в 3 приема, при других показаниях — по 0,42–1,67 мг/кг или 12,5–50 мг/м² в сутки в 3 приема. В/в, в/м низкие дозы, но не менее 0,5 мг/кг/сут;
- 3) Будесонид^[100]: перорально, ректально 9 мг/сут в 3 приема, в течение 8 недель, с постепенным снижением по 3мг в неделю.

Эффективность гормональной терапии оценивается согласно предикторов и критерии, указанных в Таблице 9.

Таблица 9. Предикторы ответа на неэффективности стероидной терапии

Предикторы	Критерии	Риск колэктомии
Клинические	Частота стула > 12/в день на 2 сутки в/в стероидов Частота стула > 3- 8/день + СРБ > 45 мг/л на 3 сутки (Оксфордские критерии)	55% 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 Глубокие язвенные дефекты, локализованные дистально (гибкая сигмоидоскопия) Индекс эндоскопической активности 7-8	75% 42/49 пациентов 13/14 пациентов
Комбинированные	Частота стула > 3/сутки ± дилатация толстой кишки + гипоальбуминемия < 30г/л	85%

Ингибиторы ФНО-α (химерные IgG моноклональные)

Инflixимаб: 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)

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.

Моноклональные антитела

Ведолизумаб^[100]: пациентам с массой тела ≥ 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 взрослый 1,73 м²]. Ответ на ведолизумаб может занять некоторое время [≥ 16 недель].

Таблица 10 - Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
5-АСК	Сульфасалазин	юношеством 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.	C [73; 75]

Таблица 11 Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Глюкокортикоиды	Преднизолон	Перорально, внутривенно 1-2 мг/кг и не должна превышать у большинства детей 40 мг/сут. Курсом 4-8 недель, с постенным снижением.	A [75]
Глюкокортикоиды	Метилпреднизолон	внутрь 0,18 мг/кг/сут или 3,33 мг/м ² /сут в 3 приема, при других показаниях — по 0,42–1,67 мг/кг или 12,5–50 мг/м ² в сутки в 3 приема. В/в, в/м низкие дозы, но не менее 0,5 мг/кг/сут	B [75]
Глюкокортикоиды	Будесонид	Перорально, ректально 9 мг/сут в 3 приема, в течение 8 недель, с постепенным	C [71; 72; 75]

		снижением по 3мг в неделю.	
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.	C [75]
Ингибиторы ФНО- α (Полностью гуманизированные)	Адалиумаб	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 [75]
Моноклональные антитела	Ведолизумаб	Пациентам с массой тела ≥ 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 взрослый 1,73 м ²]. Ответ на ведолизумаб может занять некоторое время [≥ 16 недель].	C [83-84]

*Тактика снижения дозы ГКС: см Таблицу 10;

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

3.3. Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение.

- Пациенты с БК подлежат динамическому наблюдению с обязательным посещением врача-педиатра, врача общей практики 1 раз в 3 месяца с проведением:

- ✓ ректосигмоскопии с прицельной биопсией слизистой оболочки прямой кишки в целях выявления степени воспаления и дисплазии;
 - ✓ колонофиброскопии с множественной прицельной биопсией проводится при тотальном колите, существующем выше 10 лет;
 - ✓ исследования крови и функциональные пробы печени;
 - ✓ 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 - 2б);
 - Не рекомендуется применять живые вакцины.

NB! У детей и подростков, особенно при нестабильном течении заболевания, рекомендовано учитывать возможное несоблюдение медицинских предписаний. (УД - 3а).

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

- купирование воспалительного процесса;
- ускорение 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 БК;
- 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 ободочной кишки;
- перфорация тонкой, толстой кишки;
- 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:

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.

Считается, что все остальные препараты (кортикоиды, 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.

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:

Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента представлены ниже на Рисунках 2 и 3.



Рисунок 2. Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента

Дети и подростки с персистирующей активностью при болезни Крона, несмотря на терапию тиопуринами либо при непереносимости тиопуринов

Ограниченнное поражение кишечника с возможностью хирургической коррекции

НЕТ

Замена тиопуринов на метотрексат (МТ) 15мг/м² в нед

ДА

Рассмотреть необходимость хирургической резекции при наличии обструкции, стриктур или перфорации

Пациент ответил на лечение МТ при терапии в течение 3-6 месяцев?

НЕТ

ДА

Инфликсимаб 5 мг/кг - доза. Три дозы для индукции ремиссии (0, 2, 6 нед). Продолжать использование тиопуринов/ МТ

Продолжение терапии МТ, рассмотреть возможность редукции дозы

Пациент ответил на лечение при терапии в течение 3-6 месяцев?

НЕТ

ДА

Адалиумаб.
Хирургия.

Продолжать Инфликсимаб (5 мг/кг – доза каждые 2 мес). При сохранении активности увеличение дозы или сокращения интервалов между инфузиями.

Появление инфузионных реакций при введении инфликсимаба

Продолжение терапии инфликсимабом

Адалиумаб в дозе 24 мг/м² в нед, увеличить дозу через 2-3 мес. при недостаточной эффективности

Рисунок 3 - Алгоритм терапии рефрактерной Болезни Крона

5.2 Немедикаментозное лечение:

Режим: Согласно пункту 3.1 настоящего клинического протокола.

Диета: Особое внимание должно быть уделено восполнению дефицита питательных веществ (кальций, витамин D, других жирорастворимых витаминов, цинка, железа и (после илеоцекальной резекции особенно) витамина B12^[9].

Пациентам с обезвоживанием показано дополнительное введение жидкости и электролитов. При анемии и активном кровотечении – переливание крови^[5,7].

Энтеральное питание (модулен).

Для обоснования возможной терапевтической эффективности диетического питания приводятся следующие доводы:

- снижается функциональная нагрузка на пораженные дистальные отделы кишечника, поскольку при применении диет процессы всасывания происходят уже в проксимальных отделах ЖКТ;
- устранение антигенов из просвета кишечника оказывает благоприятное влияние на течение болезни;
- оба названных механизма, возможно, приводят к уменьшению проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки.

Однако у пациентов с умеренно выраженным обострением БК энтеральное питание менее эффективно, чем назначение кортикоステроидов (УД-А), но позволяет избежать нежелательных явлений, характерных для этой группы препаратов^[3, 6].

5.3 Медикаментозное лечение: согласно пункту 3.2 настоящего клинического протокола.

5.4 Хирургическое вмешательство:

Показания к плановым оперативным вмешательствам:

- тяжелые формы БК при неэффективности консервативной терапии: при отсутствии эффекта от применения системных стероидов, анти-ФНО терапии;
- хирургическое лечение может быть рассмотрено и обсуждено на ранних стадиях, как опция у пациентов, у которых нет ответа на последующее применение анти-ФНО терапии. Период хирургического вмешательства зависит от тяжести симптомов, степени воспаления. Мнение пациента и протяженность поражения, также должны быть учтены в решении данного вопроса;
- рецидив (обострение заболевания) или локальное заболевание: хирургическое лечение должно быть рассмотрено как вариант лечения всегда;
- стенозы и стриктуры, проявляющиеся симптомами обструкции;
- при поражении пищевода или гастродуodenальное поражение – хирургическое лечение при наличии симптоматических стриктур;
- кишечно-кожные или внутрибрюшные свищи, сообщающиеся с другими внутренними органами;
- необходимость дренирования внутрибрюшных или ретроперитонеальных абсцессов;
- при наличии активного процесса в тонком кишечнике, который сопровождается абдоминальным абсцессом стоит отдать предпочтение сначала тактике с применением антибиотиков, в комбинации с чрескожным или хирургическим дренажем, с последующей отсроченной резекцией;
- задержка физического развития (при поражении верхних отделов ЖКТ).

Лапароскопический хирургический доступ может безопасно применяться у детей с низким риском осложнений и прекрасными косметическими результатами.

Экстренные показания к оперативному лечению БК:

- кишечное кровотечение;
- перфорация тонкой, толстой кишки;
- токсическая дилатация ободочной кишки.

Экстракорпоральная гемокоррекция в 2 этапа^[100]:

- 1 этап – Каскадная плазмафильтрация;
- 2 этап – Экстракорпоральный фотоферез.

Болезнь	Процедура	Показания	Категория	Степень
Воспалительные заболевания кишечника	КПФ	Язвенный колит/Болезнь Крона	III*	1B
	ЭКФ	Болезнь Крона	III*	2C

*III - Оптимальная роль аферезной терапии не установлена. Принятие решений должно быть индивидуальным

5.5 Дальнейшее ведение:

- Пациенты с БК подлежат динамическому наблюдению с обязательным посещением врача-педиатра, врача общей практики 1 раз в 3 месяца с проведением:
 - ректосигмоскопии с прицельной биопсией слизистой оболочки прямой кишки в целях выявления степени воспаления и дисплазии;
 - колонофиброскопии с множественной прицельной биопсией проводится при тотальном колите, существующем выше 10 лет;
 - исследование крови и функциональные пробы печени.
- Во время лечения инфликсимабом и после его окончания за детьми следует вести тщательное наблюдение на предмет выявления признаков возможной инфекции. Поскольку элиминация инфликсимаба происходит в течение 6 месяцев, в течение этого периода должен постоянно находиться под наблюдением врача. Лечение инфликсимабом следует прекратить в случае развития тяжелой инфекции, в том числе туберкулеза, сепсиса или пневмонии. Необходимо обратиться к врачу в случае появления у пациента симптомов возможного туберкулёзного процесса (постоянный кашель, потеря массы тела, повышенная температура тела).
- Специфические меры реабилитации пациентов с БК 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 – В).
- У детей и подростков, особенно при нестабильном течении заболевания, рекомендовано учитывать возможное несоблюдение медицинских предписаний. (УД – С).
- Не рекомендуется применять живые вакцины.

6. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- купирование воспалительного процесса;
- ускорение наступления клинической ремиссии;
- уменьшение системных проявлений;

- отсутствие осложнений на проводимую иммunoсупрессивную терапию.

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; детский гастроэнтеролог.
- 4) Жетимкаринова Гаухар Ерлановна – врач клинический фармаколог КФ «УМС» Национальный научный центр материнства и детства.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты:

- 1) Шарипова Майра Набимуратовна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, детский гастроэнтеролог АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», г. Алматы;
- 2) Калиаскарова Кульпаш Сагындыковна – доктор медицинских наук, профессор Национального научного онкологического центра, главный внештатный гастроэнтеролог/гепатолог МЗ РК.

7.4 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.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) Gomollón F, Dignass F., Annese V. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2019: 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 all. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management// Journal of Crohn's and Colitis, 2020, 1–24.
- 3) Mowat C., Cole A., Windsor Al., on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults// Gut 2020; 60:571e607. doi:10.1136/gut.2020.224154.
- 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 (2019), <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.03.029>
- 5) Союз педиатров России. Клинические рекомендации «Язвенный колит у детей». 2020.
- 6) Travis SP, Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? Pract Gastroenterol 2020;30:17–20.
- 7) 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. 2018; 146: 35–40.
- 8) Van Limbergen J., Russell R. K., Drummond H. E. et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2018; 135: 1114–1122.

- 9) 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.* 2019; 104: 2080–2088.
- 10) 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.* 2018; 2: 24–62.
- 11) 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 IBDWorking Group of ESPGHAN. *Am. J. Gastroenterol.* 2021; 106: 574–588.
- 12) 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.* 2017; 5: 339-344.
- 13) Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 14:1432-42.
- 14) 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.* 2018; 103: 1443-50.
- 15) Mindenmark M, Larsson A. Rulling out IBD estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. *Clin Biochem* 2021; 45: 552-5.
- 16) 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* 2020 ;35:642–7.
- 17) Mack D. R., Langton C., Markowitz J. et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics.* 2017; 119: 1113–1119.
- 18) 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.* 2019; 37: 609–613.
- 19) 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.* 2021; 107: 941–949.
- 20) Venediktova M. M., Tsimbalova E. G., Potapov A. S., Mayanskii N. A. Voprosi diagnostiki v pediatrii — Diagnostics in pediatrics. 2021; 3 (6): 23–26.
- 21) 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.* 2020; 59: 1207–1212.
- 22) 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.* 2021; 17: 1726–1730.
- 23) 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.* 2020; 22: 373–379.
- 24) 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.* 2020; 28: 190–197.

- 25) Levine A., de Bie C. L., Turner D. et al. Atypical disease phenotypes in paediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROCIDS registry. *Inflamm. Bowel Dis.* 2019 Feb;19(2):370-7.
- 26) 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.* 2019; 28: 183–189.
- 27) 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.* 2020; 29: 1472–1481.
- 28) 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.* 2021; 55: 221–229.
- 29) Glockner E. O., Frede N., Perro M. et al. Infant colitis — it's in the genes. *Lancet.* 2019; 376: 1272.
- 30) Glockner E. O., Kotlarz D., Boztug K. et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N. Engl. J. Med.* 2019; 361: 2033–2045.
- 31) Begue B., Verdier J., Rieux-Lauca F. et al. Defective IL10 signaling defining a subgroup of patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2021; 106: 1544–1555.
- 32) 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* (2021).
- 33) Turner D., Griffiths A. M. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2019; 17: 40–449.
- 34) 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.* 2017: CD005112.
- 35) Rutgeerts P., Sandborn W. J., Feagan B. G. et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl.J. Med.* 2020; 353: 2462–2476.
- 36) 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.* 2018; 10: 391– 399.
- 37) Baranov A. A., Potapov A. S., Tsimbalova E. G. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2019; 6: 36–41.
- 38) Hyams J. S., Lerer T., Griffiths A. et al. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am. J.Gastroenterol.* 2020; 105: 1430–1436.
- 39) 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.* 2021; 5: 13.
- 40) 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.* 2019; 30: 210–226.
- 41) Aloia 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>.

- 42) 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*. 2018;63:919-27.
- 43) 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*. 2018;11(4):444-7.
- 44) 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.
- 45) Aloia M, Cucchiara S. Extraintestinal manifestations of IBD in pediatrics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;13(suppl 1):23–32.
- 46) Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019;15:63–8.
- 47) Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 51:140–5.
- 48) Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;19:7–21.
- 49) Hyams JS. Crohn's disease in children. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:255–77.
- 50) Winesett M. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Pediatr Ann* 2021;26:227– 34.
- 51) Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am* 2020 ;32:967–95.
- 52) Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2018;8:75–82.
- 53) Broome U, Lofberg R, Veress B, et al. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 2020;22:1404–8.
- 54) 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* 2018;32:214–22.
- 55) Cullen SN, Chapman RW. The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2018;26:52–61.
- 56) 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* 2019;16:112– 24.
- 57) 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* 2018; 144:540–5.
- 58) 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.
- 59) 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* 2019;31:486–92.

- 60) Kappelman M, Horvath-Puhó E, Sandler RS, et al. The association between IBD and venous thromboembolism in Danish children and adults: A population-based case-control study. *Gastroenterology* 2019;138:S-105–6.
- 61) Greenley RN, Stephens M, Doughty A, et al. Barriers to adherence among adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018;16:36–41.
- 62) Hommel KA, Denson LA, Baldassano RN. Oral medication adherence and disease severity in pediatric inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;23:250–4.
- 63) Hommel KA, Baldassano RN. Barriers to treatment adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2020; 35:1005–10.
- 64) 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* 2020;36:308–17.
- 65) Controlled ileal release budesonide in pediatric Crohn disease: efficacy and effect on growth. Kundhal P, Zachos M, Holmes JL, Griffiths Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021;33(1):75.
- 66) Budesonide as maintenance treatment in Crohn's disease: a placebo-controlled trial. Hanauer S, Sandborn WJ, Persson A, Persson T. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;21(4):363.
- 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.* 2021;47(3):471. Department of Gastroenterology, University Hospital of La Princesa, Madrid, Spain.
- 68) Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. CammàC, Giunta M, Rosselli M, Cottone M *Gastroenterology.* 2020;113(5):1465.
- 69) Medical therapies for Crohn disease in children and adolescents Authors: Naamah Zitomersky, MDAthos Bousvaros, 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: Jul 03, 2020. https://www.uptodate.com/contents/medical-therapies-for-crohn-disease-in-children-and-adolescents?search=Crohn%27s%20disease&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H167352727
- 70) Руководство BMJ Best practice «Болезнь Кроны» <https://bestpractice.bmj.com/topics/ru-ru/42/pdf/42/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C%20%D0%9A%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B0.pdf>.
- 71) Тиамин и утомляемость при воспалительных заболеваниях кишечника: открытое пилотное исследование Антонио Костантини, Мария Иммаколата Пала <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23379830/#:~:text=Objectives%3A%20To%20demonstrate%20that%20fatigue,with%20high%20doses%20of%20thiamine>.
- 72) 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 2021, Pages 1961–1981, <https://doi.org/10.1002/ibd.22906> <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/18/10/1961/4608026>.

- 73) 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).
- 74) Оценка дисфагии у детей Руководство UptoDate https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-dysphagia-in-children?search=Magnesium%20hydroxide%20and%20aluminum%20hydroxide%20Cron%27s%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- 75) Pancreatic disorders in inflammatory bowel disease. Filippo Antonini, Raffaele Pezzilli, Lucia Angelelli, and Giampiero Macarri <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981767>.
- 76) Tranexamic acid therapy in ulcerative colitis D. Hollanders, Jean M. Thomson, and Phillip F. Schofield <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2426294>.
- 77) Schneider, AM., Weghuber, D., Hetzer, B. et al. Vedolizumab use after failure of TNF- α antagonists in children and adolescents with inflammatory bowel disease. BMC Gastroenterol 18, Vedolizumab Therapy in Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease.
- 78) Máire A Conrad 1, Ronen E Stein, Elizabeth C Maxwell, Lindsey Albenberg, Robert N Baldassano, Noor Dawany, Andrew B Grossman, Petar Mamula, David A Piccoli, Judith R Kelsen Affiliations expand PMID: 27598742 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000918 140 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0868-x>.
- 79) As of January 7, 2019 using PubMed and the MeSH search terms inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis or inflammatory bowel disease, selective apheresis, leukocytapheresis, LCAP, granulocyte and monocyte adsorption apheresis, GMA for articles published in the English language. References of the identified articles were searched for additional cases and trials.
- 80) Abreu MT, von Tirpitz C, Hardi R, et al. Crohn's Disease Photopheresis Study Group. Extracorporeal photopheresis for the treatment of refractory Crohn's disease: results of an open-label pilot study. Inflamm Bowel Dis. 2019;15: 829-836.
- 81) Bamba T, Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Effects of preoperative leukocytapheresis on inflammatory cytokines following surgery for ulcerative colitis: a prospective randomized study. J Clin Apher. 2020;29:107-112.
- 82) Fukuchi T, Nakase H, Matsuura M, et al. Effect of intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in patients with ulcerative colitis positive for cytomegalovirus. J Crohns Colitis. 2018;7:803-811.
- 83) Fukunaga K, Yokoyama Y, Kamokozuru K, et al. Adsorptive granulocyte/monocyte apheresis for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a prospective randomized, double blind, sham-controlled clinical trial. Gut Liver. 2021;6:427-433.
- 84) Iida T, Ikeya K, Kato M, et al. Adsorptive Depletion of Myeloid Lineage Leucocytes as Remission Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis after Failure of First-Line Medications: Results from a Three-Year Real World, Clinical Practice. Digestion. 2019;96:119-126.
- 85) Kruis W, Nguyen P, Morgenstern J. Granulocyte/Monocyte Adsorptive Apheresis in Moderate to Severe Ulcerative Colitis - Effective or Not? Digestion. 2020;92:39-44.
- 86) Kuwaki K, Mitsuyama K, Kaida H, et al. A longitudinal study of FDG-PET in Crohn disease patients receiving granulocyte/monocyteapheresis therapy. Cytotherapy. 2021;18:291-299.

- 87) Ratcliffe N, Dunbar NM, Adamski J, et al. Cooling L; American Society for Apheresis. National Institutes of Health State of the Science Symposium in Therapeutic Apheresis: scientific opportunities in extracorporeal photopheresis. *Transfus Med Rev*. 2020;29:62-70.
- 88) Reinisch W, Knobler R, Rutgeerts PJ, et al. Extracorporeal photopheresis (ECP) in patients with steroid-dependent Crohn's disease: an open-label, multicenter, prospective trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;19:293-300.
- 89) Sacco R, Romano A, Mazzoni A, et al. Granulocytapheresis in steroiddependent and steroid-resistant patients with inflammatory bowel disease: a prospective observational study. *J Crohns Colitis*. 2020;7: e692-e697.
- 90) Sacco R, Tanaka T, Yamamoto T, Bresci G, Saniabadi AR. Adacolumn leucocytapheresis for ulcerative colitis: clinical and endoscopic features of responders and unresponders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;9:327-333.
- 91) Sakata Y, Iwakiri R, Amemori S, et al. Comparison of the efficacy of granulocyte and monocyte/macrophage adsorptive apheresis and leukocytapheresis in active ulcerative colitis patients: a prospective randomized study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 20:629-633.
- 92) Sands BE, Katz S, Wolf DC, et al. A randomised, double-blind, shamcontrolled study of granulocyte/monocyte apheresis for moderate to severe Crohn's disease. *Gut*. 2019;62:1288-1294.
- 93) Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, et al. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2018;135:400-409.
- 94) Saniabadi AR, Tanaka T, Ohmori T, Sawada K, Yamamoto T, Hanai H. Treating inflammatory bowel disease by adsorptive leucocytapheresis: a desire to treat without drugs. *World J Gastroenterol*. 2021;20:9699-9715.
- 95) Tominaga K, Nakano M, Hoshino M, Kanke K, Hiraishi H. Efficacy, safety and cost analyses in ulcerative colitis patients undergoing granulocyte and monocyte adsorption or receiving prednisolone. *BMC Gastroenterol*. 2018;13:41.
- 96) Yokoyama Y, Matsuoka K, Kobayashi T, et al. A large-scale, prospective, observational study of leukocytapheresis for ulcerative colitis: treatment outcomes of 847 patients in clinical practice. *J Crohns Colitis*. 2019;8: 981-991.
- 97) Yokoyama Y, Watanabe K, Ito H, et al. Factors associated with treatment outcome, and long-term prognosis of patients with ulcerative colitis undergoing selective depletion of myeloid lineage leucocytes: a prospective multicenter study. *Cyotherapy*. 2019;17:680-688.
- 98) Yoshino T, Nakase H, Minami N, et al. Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: a meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2019;46:219-226.
- 99) Yoshimura N, Yokoyama Y, Matsuoka K, et al. An open-label prospective randomized multicenter study of intensive versus weekly granulocyte and monocyte apheresis in active crohn's disease. *BMC Gastroenterol*; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31180581>.
- 100) The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update, Advance Access publication October 7, 2020Н Руководство UpToDate Обзор ведения болезни Крона у детей и подростков https://www.uptodate.com/contents/budesonide-systemic-pediatric-drug-information?search=budesonide%20Crohn&topicRef=13096&source=see_link.