

Клинические рекомендации

Язвенный колит

Кодирование по Международной K51
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

Возрастная группа: дети

Год утверждения:
20_

Разработчик клинической рекомендации:

- **Союз педиатров России**
- **Российская ассоциация детских хирургов**

Оглавление

Ключевые слова	2
Список сокращений.....	3
Термины и определения.....	4
1. Краткая информация	5
1.1 Определение	5
1.2 Этиология и патогенез.....	5
1.3 Эпидемиология	6
1.4 Кодирование по МКБ 10	6
1.5 Классификация.....	7
1.5 Примеры диагнозов	10
2. Диагностика	12
2.1 Жалобы и анамнез	13
2.2 Физикальное обследование.....	13
2.3 Лабораторная диагностика	14
2.4 Инструментальная диагностика	19
2.5 Дифференциальная диагностика.....	24
3. Лечение.....	26
3.1 Консервативная терапия	Ошибка! Закладка не определена.
3.2 Хирургическое лечение.....	37
4. Реабилитация	50
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	51
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	54
6.1 Внекишечные проявления болезни.....	56
6.1 Мониторинг пациентов получающих иммуносупрессивную терапию Ошибка!	
Закладка не определена.	
6.1 Исходы и прогноз	Ошибка! Закладка не определена.
Критерии оценки качества медицинской помощи	57
Список литературы.....	59
Приложение А1. Состав рабочей группы	67
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	70

Приложение А3. Связанные документы	73
Приложение Б. Информация для пациента.....	77
Приложение В1. Педиатрический индекс активности язвенного колита	79
(Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: PUCAI).....	79
Приложение В2. Основные заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику ЯК у детей	81
Приложение В3. Алгоритм ведения пациента	

Список сокращений

- 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота
6-МП – 6-меркаптопурин
АЗА – азатиоприн
БК – болезнь Крона
ГКС - глюкокортикостероиды
ПУСАІ – индекс активности болезни Крона
ИФМ – инфликсимаб
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
МТ – метотрексат
РКИ – рандомизированное контролируемое испытание
СРБ – С-реактивный белок
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
УД – уровень доказательности
СР – степень рекомендаций
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЯК – язвенный колит
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ПСХ – первичный склерозирующий холангит

Термины и определения

Язвенный колит – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание толстой кишки с распространением поражения непрерывно от прямой кишки в проксимальном направлении.

Обострение (рецидив, атака) ЯК - появление типичных симптомов заболевания у больных ЯК в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой. Ранним рецидивом называют рецидив, возникший менее чем через 3 месяца после медикаментозно достигнутой ремиссии. На практике признаками клинического обострения являются увеличение частоты дефекаций с выделением крови и/или характерные изменения, обнаруживаемые при эндоскопическом исследовании толстой кишки.

Ремиссия ЯК - исчезновение основных клинических симптомов заболевания (*УД 5, CP D*) [1] и заживление слизистой оболочки толстой кишки («глубокая ремиссия») [2]. Выделяют:

Клиническая ремиссия ЯК – отсутствие примеси крови в стуле, отсутствие императивных/ложных позывов при частоте дефекаций не более 3 раз в сутки;

Эндоскопическая ремиссия ЯК – отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании толстой кишки;

Гистологическая ремиссия ЯК – отсутствие микроскопических признаков воспаления.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Язвенный колит (ЯК) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание толстой кишки с распространением поражения непрерывно от прямой кишки в проксимальном направлении.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе ЯК, не установлена: заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды. Генетический фон предрасполагает к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, эндоплазматического ретикулоцитарного стресса, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа. Ключевым дефектом иммунитета, приводящим к развитию ВЗК, является нарушения распознавания бактериальных молекулярных маркеров дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей. Также при ВЗК отмечается снижение разнообразия кишечной микробиоты за счет снижения доли анаэробных бактерий, преимущественно *Bacteroidetes* и *Firmicutes* и увеличение агрессивных типов (*Proteobacteria*, *Fusobacteria*). При наличии указанных микробиологических и иммунологических изменений ВЗК развивается под действием пусковых факторов, к которым относят курение, нервный стресс, дефицит витамина D, антибиотикотерапия, питание с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием животного белка, кишечные инфекции, особенно инфекцию *C.difficile* [Корниенко Е. А. Воспалительные заболевания кишечника у детей / Корниенко Е.А. – М.: Прима Принт, 2019. – 228 с.: ил.– ISBN 978-5-6042241-1-3].

Результатом взаимного влияния данных факторов риска является активация Th2-клеток, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь, фактора некроза опухоли-альфа и молекул клеточной адгезии. Недостаточность иммунной регуляции приводит к неконтролируемым ответам на повреждение ткани и развитию

локального воспаления. Результатом этих реакций становится лимфоплазмоцитарная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки с развитием характерных макроскопических изменений и симптомов ЯК.

При ЯК поражается только толстая кишка (за исключением ретроградного илеита), в процесс обязательно вовлекается прямая кишка, воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (за исключением острого тяжелого колита) и носит диффузный характер.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболеваемость ЯК у детей колеблется от 1 до 4 случаев на 100 000 жителей в Северной Америке и Европе [3-5], что составляет приблизительно 15-20% от больных ЯК всех возрастов. Данные о распространенности ЯК в Российской Федерации ограничены. Распространенность ЯК выше в северных широтах и на Западе. Заболеваемость и распространенность ЯК в Азии ниже, однако, увеличивается. Европеиды страдают заболеванием чаще, чем представители негроидной и монголоидной рас. Пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, а второй пик заболеваемости описан в возрасте 60-70 лет. Заболеваемость приблизительно одинакова у мужчин и женщин.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)

- K51.0 – Язвенный (хронический) энтероколит
- K51.1 – Язвенный (хронический) илеоколит
- K51.2 – Язвенный (хронический) проктит
- K51.3 – Язвенный (хронический) ректосигмоидит
- K51.4 – Псевдополипоз ободочной кишки
- K51.5 – Мукозный проктоколит
- K51.8 – Другие язвенные колиты
- K51.9 – Язвенный колит неуточненный

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Для классификации ЯК по локализации поражения и фенотипическим вариантам течения заболевания рекомендуется использовать международную классификацию, принятую в 2010 г. в Париже (табл.1 [Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1314–21]) и обновленные Порто-критерии ESPGHAN [Levine A., Koletzko S., Turner D. et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jun;58(6):795-806].

Таблица 1. Парижская классификация язвенного колита [Levine A., Griffiths A., Markowitz J., et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1314–21].

Критерий	Градации
Протяженность поражения (по данным колоноскопии)	E1 – язвенный проктит E2 – левосторонний ЯК (ниже селезеночного изгиба) E3 – распространенный ЯК (ниже печеночного изгиба) E4 – панколит (выше печеночного изгиба)
Тяжесть	S0 – Отсутствие тяжелой атаки в анамнезе S1 – Наличие тяжелой атаки в анамнезе (PUCAI ≥65)
Рост	G0 – нет задержки роста G1 – задержка роста

Сейчас выделяют также ВЗК с очень ранним началом (ОРН ВЗК) – до 6 лет, а также младенческие ВЗК – с началом в первые 2 года жизни [Корниенко Е. А. Воспалительные заболевания кишечника у детей / Корниенко Е.А. – М.: Прима Принт, 2019. – 228 с.: ил.– ISBN 978-5-6042241-1-3, Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory

Care—An Evidence-based Guideline From European Crohn’s and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Dan Turner, yFrank M. Ruemmele, _Esther Orlanski-Meyer et al. JPGN 2018;67: 257–291].

По характеру течения выделяют:

1. Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания);
2. Хроническое непрерывное течение (отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии);
3. Хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии).

В зависимости от ответа на гормональную терапию и облегчения выбора рациональной лечебной тактики, поскольку целью консервативного лечения является достижение стойкой ремиссии с прекращением терапии ГКС выделяются:

- стероидорезистентность (сохранение активности заболевания несмотря на пероральный прием адекватной дозы ГКС в течение 7-14 дней).
- стероидозависимость (определяется при достижении клинической ремиссии на фоне терапии глюкокортикостероидами и возобновлении симптомов при снижении дозы или в течение 3 месяцев после полной отмены, а также в случаях, если терапию стероидами не удастся прекратить в течение 14-16 недель).

Для определения тяжести текущего обострения (атаки) используют педиатрический индекс активности ЯК Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI). Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки ЯК (Приложение Г1) [Turner D., Otley A.R., Mack D., et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133:423–432].

Фазы течения заболевания:

Клиническая ремиссия – отсутствие клинических симптомов заболевания и воспалительной активности по результатам лабораторных исследований крови (PUCAI <10 баллов).

Клинико-эндоскопическая (или полная) ремиссия – наличие клинической ремиссии и полное заживление слизистой оболочки по данным эндоскопии.

Обострение

Появление типичных симптомов заболевания у больных ЯК в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой.

Фенотип заболевания и риск колэктомии определяются: протяженностью и топографией воспалительных изменений, тяжестью текущего обострения, наличием тяжелой атаки в анамнезе, развитием гормональной зависимости, резистентностью к лечению, наличием внекишечных проявлений и осложнений [Parragi L., Fournier N., Zeitz J., et al. Swiss IBD Cohort Study Group, Colectomy Rates in Ulcerative Colitis are Low and Decreasing: 10-year Follow-up Data From the Swiss IBD Cohort Study, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 12, Issue 7, July 2018, Pages 811–818, Rinawi F., Assa A., Eliakim R. et al. Risk of Colectomy in Patients With Pediatric-onset Ulcerative Colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Oct;65(4):410-415, Turner D., Walsh C.M., Benchimol E.I., et al. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. Gut. 2008;57:331–338, Turner D., Mack D., Leleiko N., et al. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. Gastroenterology. 2010;138:2282–2291].

Согласно обновленным Порто-критериям ESPGHAN [Levine A., Koletzko S., Turner D. et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Jun;58(6):795-806] ЯК у детей может быть представлен **типичный и атипичным фенотипами**.

Типичный фенотип характеризуется непрерывным хроническим активным воспалением без гранулем, которое начинается в прямой кишке и может распространяться в проксимальном направлении до слепой кишки, не поражая тонкую кишку. В случае тотального колита (Е4) с вовлечением в воспалительный процесс слепой кишки в структуре типичного ЯК может иметь место возвратный илеит (эритема и отек в дистальной части подвздошной кишки в отсутствие афт, эрозий и язв).

Атипичный ЯК может быть представлен 5 вариантами:

1. типичное поражение проксимальных отделов толстой кишки при отсутствии воспалительных изменений в прямой кишке;
2. воспалительные изменения могут быть фокальными при отсутствии морфологических признаков хронического воспаления (у детей с недавним дебютом симптомов);
3. левосторонний ЯК со скачкообразным поражением слепой кишки;
4. наличие диффузного или фокального гастрита (без линейных и серпигинозных язв);

5. тяжелый колит с трансмуральным воспалением или глубокими язвами [Levine A., Koletzko S., Turner D. et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Jun;58(6):795-806].

Особым фенотипом является неклассифицированное ВЗК. Диагноз ставят в том случае, если при изолированном поражении толстой кишки на основании результатов обследования не представляется возможным дифференцировать ЯК и болезнь Крона [Matsui T., Yao T., Sakurai T., et al. Clinical features and pattern of indeterminate colitis: Crohn's disease with ulcerative colitis-like clinical presentation. J Gastroenterol 2003;38:647 – 55.

Levine A., Koletzko S., Turner D. et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Jun;58(6):795-806].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Кишечные проявления болезни:

- *хроническая (≥ 4 недель) или рецидивирующая (≥ 2 эпизодов в течение 6 месяцев) диарея с кровью, преимущественно в ночное время (65 % случаев);*
- *кровь в стуле;*
- *тenezмы, иногда в сочетании с запором (при дистальном поражении), не более, чем у 15% больных, только при остром начале у 86% детей ночной стул);*
- *боли в животе спастического характера;*
- *лихорадка.*
- *общая слабость;*
- *потеря массы тела;*
- *задержка роста и/или пубертатного развития;*
- *внекишечные симптомы (поражение кожи, слизистых, суставов, глаз, первичный склерозирующий холангит и др.);*

Внекишечные проявления болезни

Внекишечные проявления (ВКП) наблюдаются до 30% педиатрических пациентов с ЯК. Принципиально при ВЗК возможны поражения любых органов, но наиболее часто

встречаются поражения суставов, печени, глаз и кожи. Некоторые из ВКП четко связаны с активностью заболевания кишечника (узловатая эритема, периферические артриты), в то время как другие происходят независимо друг от друга (гангренозная пиодермия, увеит, анкилозирующий спондилит и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) [65]. Данные 2-х детских реестров в США [66,67] и Европе [65] показывают, что >1 ВКП присутствуют на момент постановки диагноза у 6% - 17% педиатрических пациентов с ЯК, особенно у детей в возрасте старше 5 лет, с ростом почти на 50% с эволюцией болезни [68-71]. ВКП более вероятны у больных с распространенным колитом [67].

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) в 3 раза чаще встречается при ЯК, чем при БК [67], и ассоциируется детьми более старшего возраста [67]. ПСХ может предшествовать появлению симптомов ВЗК на много лет, но может также развиваться у больных с ЯК после колэктомии. Кумулятивная частота ПСХ при ВЗК у детей увеличивается на 1,6% в течение 10 лет после установления диагноза [66]. Хотя внекишечные проявления язвенного колита, как правило, связаны с более тяжелым течением заболевания, это не верно для ПСХ [67]. В связи с тем, что ЭРХПГ трудно выполнить, особенно в маленьких детей, магнито-резонансная РХПГ может показать характерную картину нерегулярных желчных протоков, с зонами сужения и дилатации [72]. ПСХ может прогрессировать в цирроз печени, и, в конечном счете, потребовать пересадки печени. У пациентов с ПСХ и ЯК имеется больший риск развития злокачественных опухолей, таких как колоректальный рак и холангиокарцинома (8%-30% пациентов с ЯК и длительным течением ПСХ) [73,74]. Пациенты, у которых диагноз ПСХ был установлен в детском возрасте, могут иметь более тяжелое течение болезни [74]. Сообщается, что у взрослых с ПСХ, урсодезоксихолевая кислота улучшает нарушенные функциональные пробы печени [75] и может улучшить исход. Исследования по лечению ПСХ у детей отсутствуют. Магнито-резонансная холангиография является исследованием первой линии для ПСХ у детей, но интерпретация у маленьких детей может быть затруднена.

Кишечные осложнения ЯК включают кишечное кровотечение, токсическую дилатацию и перфорацию толстой кишки, а также колоректальный рак.

Токсическая дилатация ободочной кишки (токсический мегаколон) является редким осложнением у детей [Russell RK 2013] и представляет собой не связанное с обструкцией расширение кишки (диаметр поперечно-ободочной кишки у подростков и взрослых - более 60мм, у детей младше 10 лет - более 40мм, старше 11 лет - более 55мм) на фоне симптомов интоксикации. К факторам риска развития токсической дилатации относятся гипокалиемия, гипомагниемия, прием антидиарейных (лоперамид) и антихолинергических препаратов, опиоидов и антидепрессантов, а также цитомегаловирусную и клостридиальную инфекцию [Turner D 2018 2; Benchimol EI 2008]. О развитии токсической дилатации свидетельствует внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, а также внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома и нарастание симптомов интоксикации (включая тахикардию и снижение артериального давления).

В клинической практике может встречается так называемая «сверхтяжелая или крайне тяжелая атака» ЯК («острый тяжелый колит» в англоязычной литературе), характеризующаяся диареей более 10-15 раз в сутки, прогрессирующим снижением уровня гемоглобина, лихорадкой выше 38°C, тяжелой гипопротеинемией и электролитными сдвигами, высоким уровнем СРБ. Подходы к лечению такого колита отличаются от обычных [Romano 2016, Siow 2017].

2. Диагностика

Диагноз ЯК у детей должен устанавливаться на основании сочетания данных анамнеза, физикального осмотра и илеоколоноскопии с множественной биопсией, выполненной гастроэнтерологом с педиатрической специализацией.

Единого критерия для постановки диагноза ЯК не существует. Как правило, диагноз ЯК следует подозревать у ребенка с хронической (≥ 4 недель) или повторяющейся (≥ 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. Особенностораживающими данными в отношении ВЗК у ребенка являются сопутствующая задержка роста и/или пубертатного развития, наличия ВЗК в семье, повышении маркеров воспаления или наличия анемии.

Язвенный колит, дебютирующий в детском возрасте, оказывается тотальным в 60-80% всех случаев, то есть в два раза чаще, чем у взрослых [6]. Поскольку доказано, что протяженность поражения коррелирует с большей активностью заболевания, в детском возрасте при первой атаке течение болезни становится более тяжелым,

приводя к колэктомии у 30-40% детей в течение 10 лет, по сравнению с 20% у взрослых [6,7]. Кроме того, при лечении детей приходится учитывать возрастные особенности, такие как рост, половое развитие, питание и прирост минеральной плотности костной ткани (МПК) в подростковом возрасте, возрастные ограничения к применению препаратов, а также особенности психосоциального поведения и развития [8,9,10].

Для формулирования диагноза и определения тактики лечения следует определять тяжесть текущего обострения (атаки), для чего применяют педиатрический индекс активности ЯК (PUSAI) (Приложение Г1). Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки ЯК [81].

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе жалоб и анамнеза следует оценить типичные клинические симптомы болезни: частота и характер стула, боли в животе, примеси крови в стуле (см. клиническую картину).

2.2 Физикальное обследование

При физикальном осмотре могут быть обнаружены различные проявления ЯК, включая лихорадку, периферические отеки, дефицит питания, отставание в росте и половом развитии, наличие признаков перфорации или токсической дилатации толстой кишки, а также внекишечных проявлений.

При проведении физикального обследования следует провести осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки [9,10, 82].

Для уточнения локализации и объема поражения следует обратить внимание на следующую симптоматику:

1. О наличии проктита, проктосигмоидита свидетельствуют:

- стул ежедневный 1-2 раза в день, может быть нормальным оформленным или спастического характера, кровь располагается на каловых массах в виде ректального «плевка» или мазка, учащение ночных дефекаций, частые тенезмы;*
- боли в животе локализуются в левой половине живота, предшествуют акту дефекации;*
- дефицит массы тела развивается редко.*

2. О наличии левостороннего колита, тотального колита свидетельствуют:

- стул учащенный до 20-50 раз в сутки, примесь крови в большом количестве и*

перемешана с каловыми массами;

— боли в животе локализуются по всему животу, предшествуют акту дефекации;

— ночные позывы;

— дефицит массы тела [9,10,82].

2.3 Лабораторная диагностика

- Всем пациентам при первичной диагностике и далее при динамическом наблюдении рекомендовано проводить клинический анализ крови (гематокрит, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) с целью оценки воспалительной реакции, выявления анемии и/или контроля терапии [9,10, Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos KH, Croft N, Navas-López VM, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):292-310, Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos K, Croft N, Navas-López V, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):257-291].

(УУР – С УДД – 5)

Комментарии: *По клиническому анализу крови могут быть диагностированы анемия (железодефицитная, анемии хронического заболевания), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления или на фоне стероидной терапии), тромбоцитоз.*

Частота контроля исследований в динамическом наблюдении зависит от клинической необходимости, в среднем, не реже 1 раза в год, по показаниям – чаще (при иммуносупрессивной терапии – в среднем, каждые 3 месяца, при терапии тиопуринами – каждые 1-2 нед. в первый месяц лечения, затем ежемесячно до 3 месяца терапии, далее – каждые 3 месяца)

Рекомендовано всем пациентам при первичной диагностике и далее при динамическом наблюдении Исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, Анализа крови биохимического общетерапевтического (общий белок, альбумин, печеночные пробы (определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-

глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы), электролиты (натрий, калий, хлор)), с целью оценки воспалительной реакции, определения наличия электролитных нарушений [9,10, Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos KH, Croft N, Navas-López VM, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):292-310, Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos K, Croft N, Navas-López V, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):257-291]. (УУР – С УДД – 5)

- **Комментарии:** лабораторные проявления ЯК носят неспецифический характер. При клиническом анализе крови могут быть диагностированы анемия (железодефицитная, анемии хронического заболевания), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления или на фоне стероидной терапии), тромбоцитоз. Биохимическое исследование позволяет выявить электролитные нарушения, гипопротейнемию (в частности, гипоальбуминемию), а также повышение щелочной фосфатазы, что является возможным проявлением ассоциированного с ЯК первичного склерозирующего холангита.

Уровень маркеров воспаления у детей с активным колитом может быть нормальным, особенно при слабой активности заболевания

Частота контроля исследований в динамическом наблюдении зависит от клинической необходимости, в среднем, не реже 1-2 раза в год, по показаниям – чаще (на фоне иммуносупрессивной терапии, в среднем, каждые 3 месяца).

- Рекомендуется исследование коагулограммы (фибриноген) при первичной диагностике и далее в динамическом наблюдении для оценки риска нарушений коагуляции и в комплексной оценке активности воспаления [Matowicka-Karna J. Markers of inflammation, activation of blood platelets and coagulation disorders in inflammatory bowel diseases. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2016 Apr 13;70:305-12].

(УУР – С УДД – 4)

Комментарий: Частота контроля исследований в динамическом наблюдении зависит от клинической необходимости, в среднем, не реже 1-2 раза в год

- Рекомендуется оценить обмен железа (Исследование уровня железа сыворотки крови, Исследование уровня трансферрина сыворотки крови, Исследование уровня ферритина в крови) с целью оценки воспалительной реакции, определения наличия электролитных нарушений, дефицита железа [Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Klęk S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wisikin AE, Bischoff SC. *ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr. 2017 Apr;36(2):321-347*].

(УУР – С УДД – 5)

- Серологические маркеры (антинейтрофильные цитоплазматические антитела (Определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов: PR3 (c-ANCA), МПО (p-ANCA)) рекомендовано использовать для дифференциальной диагностики между ЯК и БК. [10, 82]

(УУР – С УДД – 5)

Комментарии: отсутствие серологических маркеров, особенно у детей раннего возраста, не является основанием для исключения или пересмотра диагноза ЯК.

Серологические маркеры используются в качестве дополнительного метода дифференциальной диагностики в сомнительных случаях.

- При остром течении ЯК (первой атаке заболевания) рекомендовано выполнить бактериологическое и микроскопическое исследование кала (Микробиологическое (культуральное) исследование кала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы (Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, Aeromonas, энтерогеморрагическую E. Coli)), Микроскопическое исследование кала на яйца и личинки гельминтов, Микроскопическое исследование кала на гельминты с применением методов обогащения, Микроскопическое исследование кала на простейшие (Strongyloides, Trichuris trichiura (власоглав)) (Амoeba (по эпид. показаниям)), Микроскопическое исследование кала на простейшие с применением методов обогащения, Исследование биологических объектов, обнаруженных в фекалиях, с целью определения их биологического вида) для исключения острой кишечной инфекции. Как при дебюте заболевания, так и при обострениях, рекомендуется проведение копрологического исследования для обнаружения токсигенных штаммов (тест амплификации нуклеиновых кислот – ПЦР) и/или токсинов А и В (ИФА) Clostridioides difficile (устаревшее название – Clostridium difficile). Наиболее высокой чувствительностью и специфичностью обладает

ПЦР (особенно, при недавно проведенном курсе антибиотикотерапии или пребывании в стационаре). Данное исследование также рекомендуется выполнять при тяжелом течении и развитии резистентности к проводимой терапии [11, Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos KH, Croft N, Navas-López VM, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):292-310, Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos K, Croft N, Navas-López V, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):257-291].

(УУР – С УДД – 5)

Комментарии: для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала [14,15]. Препаратом выбора для лечения колита, ассоциированного с *C.difficile* при язвенном колите является ванкомицин** (перорально) [Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos KH, Croft N, Navas-López VM, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):292-310]

Лечение колита, вызванного другими возбудителями проводят согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

- Рекомендовано проведение Исследование уровня кальпротектина в кале всем пациентам с подозрением на ЯК с целью дифференциальной диагностики колита от диареи невоспалительной природы и далее регулярно в динамическом наблюдении с целью неинвазивного динамического контроля воспаления. [10, 82, Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi

JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos KH, Croft N, Navas-López VM, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Aug;67(2):292-310, Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos K, Croft N, Navas-López V, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Aug;67(2):257-291].

(УУР – С УДД – 5,)

Комментарии: На момент дебюта концентрация маркеров воспаления оказывается выше при БК, чем при ЯК [16, 17]. При впервые выявленном ЯК у 54% пациентов с легкой атакой результаты анализа 4 наиболее часто используемых маркеров (гемоглобина, альбумина, тромбоцитов и СОЭ) могут находиться в пределах нормы, в то время как при легкой атаке БК доля нормальных результатов составляет 21% [16]. В международном консенсусе по язвенному колиту у детей 2018г фекальному кальпротектину придается большее значение, чем в более ранних документах. При повышении уровня фекального кальпротектина более чем в 5 раз (250 мг/г либо выше, в зависимости от возраста) ребенок должен быть направлен в гастроэнтерологическое отделение для углубленного обследования.

Для повышения чувствительности фекального кальпротектина в мониторинге активности заболевания, рекомендовано также дополнительно определение СРБ и клинического индекса активности ЯК. PUCAI [R Koninckx, E Donat, M.A. Benninga, IJ Broekaert. The use of fecal calprotectin testing in paediatric disorders. A position paper of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Publish Ahead of Print DOI: 10.1097/MPG.0000000000003046*].

- Пациентам с ЯК в активной фазе заболевания и при терапии кортикостероидами для системного применения необходим мониторинг уровня кальция в крови и витамина D (Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови) с целью профилактики и своевременной диагностики остеопороза [Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stadelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Bischoff SC. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017 Apr;36(2):321-347].

(УУР – С УДД – 5)

Комментарий: диагностика, динамическое наблюдение и терапия остеопороза осуществляется в соответствии с соответствующими клиническими рекомендациями

2.4 Инструментальная диагностика

Диагностика ЯК преимущественно основана на инструментальных методах исследования. Для подтверждения диагноза необходимы следующие мероприятия.

- Рекомендовано проведение колоноскопии с илеоскопией. Данные исследования являются обязательной процедурой для установления диагноза ЯК, а также для решения вопроса о колэктомии. Визуализация тонкой кишки рекомендована для исключения болезни Крона (БК), особенно у пациентов с нетипичной клинической симптоматикой [9,10, 82, Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos KH, Croft N, Navas-López VM, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):292-310, Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos K, Croft N, Navas-López V, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):257-291].

•

(УУР – С УДД – 5)

Комментарии: эндоскопическое исследование толстой кишки является основным методом диагностики ЯК, однако, специфичные эндоскопические признаки отсутствуют. Наиболее характерными являются непрерывное воспаление, ограниченное слизистой оболочкой, начинающееся в прямой кишке и распространяющееся проксимальнее, с четкой границей воспаления. Эндоскопическую активность ЯК наилучшим образом отражают контактная ранимость (выделение крови при контакте

с эндоскопом), отсутствие сосудистого рисунка и наличие или отсутствие эрозий и изъязвлений (Уровень достоверности доказательств 2b, уровень убедительности рекомендаций В).

Эндоскопическая оценка рекомендована при постановке диагноза, существенных изменениях схемы лечения и затруднениях в оценке клинических симптомов. Эндоскопическое исследование у детей не следует проводить рутинно при нетяжелых обострениях или в период ремиссии, при отсутствии подозрений на развитие колоректального рака [22].

Поскольку различные обнаруживаемые проявления в отдельности могут не соответствовать ЯК, при диагностике ВЗК у детей важно выполнить полную илеоколоноскопию и эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ с серийной биопсией. У пациентов с острым тяжелым колитом, диагностическая сигмоскопия может использоваться в качестве первого исследования для оценки состояния, однако, в дальнейшем следует провести контрольную колоноскопию.

- Рекомендовано проведение обзорной рентгенографии брюшной полости (при тяжелой атаке) для исключения токсической дилатации и перфорации толстой кишки [82].

УУР С (УДД 5)

Комментарии:

Критерии, при наличии которых может предполагаться токсический мегаколон [Benchimol EI, Turner D, Mann EH, et al. Toxic megacolon in children with inflammatory bowel disease: clinical and radiographic characteristics. Am J Gastroenterol 2008;103:1524–31]:

А) Диаметр поперечно-ободочной кишки более 40 мм у детей < 10 лет и более 56 мм у детей старше 10 лет (по данным обзорной рентгенографии)

+

Б) симптомы интоксикации (температура тела >38,8 С, тахикардия (ЧСС > 2 стандартных отклонений по возрасту), обезвоживание, электролитные расстройства, нарушение сознания или кома, гипотония или шок

- Рекомендовано проводить ректосигмоскопию при левостороннем колите для контроля эффективности проводимой терапии [10, 82].

(УУР – С; УДД – 5)

- Пациентам рекомендуется выполнение биопсии толстой кишки:
 - при первичной постановке диагноза;

- при сомнениях в правильности ранее выставленного диагноза
- при длительном анамнезе язвенного колита (более 7-10 лет) для исключения дисплазии эпителия
- ...[8,10, 86].

(УУР – С; УДД – 5)

- Рекомендовано при проведении биопсии при постановке диагноза язвенного колита взятие биоптатов слизистой оболочки прямой кишки и не менее чем из 4 других участков толстой кишки, а также слизистой оболочки подвздошной кишки [8]

(УУР – |С; УДД – 5)

Комментарии: к микроскопическими признакам ЯК относятся 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.

Согласно клиническим рекомендациям при ЯК для взрослых - при длительном анамнезе ЯК (более 7-10 лет) – хромоэндоскопия с прицельной биопсией или ступенчатая биопсия (из каждого отдела толстой кишки) для исключения дисплазии эпителия. Рекомендуемым стандартом биопсии при постановке диагноза является взятие биоптатов слизистой оболочки прямой кишки и не менее чем из 4 других участков толстой кишки, а также слизистой оболочки подвздошной кишки. [Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos KH, Croft N, Navas-López VM, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):292-310].

- Рекомендовано провести Ректосигмоидоскопию с цитологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-биологическим исследованием биоптата

слизистой оболочки для исключения/подтверждения цитомегаловирусной этиологии колита детям, не отвечающим на терапию внутривенными кортикостероидами для системного применения в течение 3 дней в [Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos KH, Croft N, Navas-López VM, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):292-310]

Комментарии: исследование биоптата проводится с помощью окраски гематоксилин-эозином (Цитологическое исследование микропрепарата тканей толстой кишки, Цитологическое исследование микропрепарата тканей сигмовидной кишки), иммуногистохимического исследования (Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала толстой кишки с применением иммуногистохимических методов)

Положительный результат ПЦР-тестирования (Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в биоптатах и пунктатах из очагов поражения органов и тканей методом ПЦР, качественное исследование, Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в биоптатах и пунктатах из очагов поражения органов и тканей методом ПЦР, количественное исследование) в отсутствие включений или позитивного мазка не является информативным.

- Рекомендовано при длительном анамнезе ЯК (более 7-10 лет) проведение хромоэндоскопии с прицельной биопсией или ступенчатой биопсии (из каждого отдела толстой кишки) для исключения дисплазии эпителия [8].

(УУР – В; УДД – 4)

Комментарий: интактность прямой кишки, очаговые макроскопические изменения, а также нормальная или минимально измененная архитектоника крипт на момент дебюта заболевания чаще встречается у детей младшего возраста [23,24]. Подобные особенности характерны для детей в возрасте 10 лет и младше [25]. 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 [26]. У 1 из 13 пациентов с колитом, диагноз БК может быть установлен на основании изменений, найденных при эндоскопии верхних отделов ЖКТ [24].

- При обнаружении стойкого сужения кишки на фоне ЯК рекомендовано обязательно исключить колоректальный рак.
- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза с целью уточнения диагноза, скрининга на наличие свищей и/или абсцессов, в динамическом на [10,82,86].

(УУР – С; УДД – 5) Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

При необходимости дифференциальной диагностики или при невозможности проведения полноценной илеоколоноскопии рекомендовано проведение уточняющих методов визуализации:

- магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием кишечника (предпочтительно) или
- компьютерная томография (КТ) с контрастированием кишечника [10,82,86].

(УУР – С; УДД – 5) Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

При невозможности выполнения МРТ или КТ рекомендовано проведение ирригоскопии с двойным контрастированием (для оценки протяженности поражения в толстой кишке, уточнения наличия образований, стриктур и др.) [86].

(УУР – С; УДД – 5)

2.5 Иная диагностика

При неясности клинической картины рекомендовано рассмотреть возможность проведения дополнительных исследований [10,82,86].

(УУР – С; УДД – 5)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: в зависимости от клинической картины и лабораторно-инструментальных данных могут проводиться:

- Трансабдоминальное ультразвуковое сканирование тонкой и ободочной кишки с целью выявления изменений со стороны тонкой кишки;

- *Ультразвуковое исследование прямой кишки трансректальное с целью оценки активности процесса и обнаружения/исключения параректальных абсцессов;*
- *Эзофагогастродуоденоскопия с целью выявления изменений верхних отделов пищеварительного тракта;*
- *Видеокапсульная эндоскопия (Тонкокишечная эндоскопия видеокапсульная, Толстокишечная эндоскопия видеокапсульная) с целью оценки поражения глубоких отделов желудочно-кишечного тракта и возможных источников кровотечения;*
- *Одно- или двухбаллонная энтероскопия (Интестиноскопия двухбаллонная) с целью оценки поражения глубоких отделов желудочно-кишечного тракта и возможных источников кровотечения, а также проведения лечебно-диагностических манипуляций (биопсия, полипэктомия и т.д.)*
- *При сверхтяжелом ЯК, возникающем как первая атака или как рецидив заболевания на фоне поддерживающей терапии, рекомендовано проведение следующих диагностических мероприятий: обзорной рентгенографии брюшной полости (для исключения токсической дилатации или перфорации толстой кишки); эндоскопического исследования дистального отдела толстой кишки (Колоноскопия, Видеоколоноскопия, Толстокишечная эндоскопия видеокапсульная) (с целью оценки объема необходимого консервативного лечения). [Romano 2016, Siow 2017].*

Комментарии: *понятие «сверхтяжелая или крайне тяжелая атака» ЯК см.в разделе «Клиническая картина»*

2.6 Дифференциальная диагностика

*Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования выполняются преимущественно с целью проведения дифференциальной диагностики с рядом заболеваний. Это инфекционные, сосудистые, медикаментозные, токсические и радиационные поражения, а также дивертикулит и др. На следующем этапе дифференциальной диагностики проводится верификация клинических диагнозов ЯК и БК, относящихся к группе ВЗК. Таким образом, дифференциальный диагноз ЯК проводится с болезнью Крона толстой кишки, острыми кишечными инфекциями (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, амебиаз), паразитами, антибиотико-ассоциированными поражениями кишечника (псевдомембранозный колит, вызываемый *C.difficile*) [28], туберкулезом кишечника, системными васкулитами, раком толстой кишки, дивертикулитом, микроскопическими колитами (коллагеновым и лимфоцитарным) [29], радиационным проктитом. В приложении Г2 указаны основные*

заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику ЯК у детей.

- С целью дифференциальной диагностики и подбора терапии при внекишечных проявлениях ЯК и сопутствующих состояниях рекомендовано провести консультации:
 - врача-психотерапевта, медицинского психолога (невроз, планируемая операция с наличием стомы и т.п.);
 - врача-эндокринолога/врача детского эндокринолога (стероидный сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность у больных на длительной гормональной терапии);
 - врача-дерматовенеролога (дифференциальный диагноз узловатой эритемы, пиодермии и т.п.);
 - врача-ревматолога (артропатии и т.п.) [10,82].

(УУР – С; УДД – 5)

У детей младше 2 лет при клинических признаках ЯК рекомендовано исключать колит, связанный с первичным иммунодефицитом или аллергическими состояниями [10, Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos KH, Croft N, Navas-López VM, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):292-310, Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos K, Croft N, Navas-López V, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):257-291].

(УУР – С; УДД – 5)

Комментарии: иммунологическое исследование включает фенотипирование лимфоцитов (Т, В, NK, NK-Т клетки), определение уровня иммуноглобулинов А,М, G, Еа также функциональные анализы ответа лимфоцитов на антигены/митогены и нейтрофилы, включая анализ на хроническую гранулематозную болезнь (ХГБ) (Определение активности системы пероксидаза-пероксид водорода нейтрофилов периферической

крови Тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест)). Для выявления причинно-значимого пищевого аллергена назначается диагностическая элиминационная диета (исключение определенных продуктов питания).

Воспаление толстой кишки у младенцев (особенно младше 1 года) может являться проявлением аллергического колита или иммунодефицита, даже если это единственный симптом. В данном случае для исключения/подтверждения диагноза аллергического колита ребенку следует провести аллергологическое обследование [30]. При развитии симптоматики в раннем детском возрасте, следует исключить классические или скрытые иммунодефицитные состояния [31-33].

3. Лечение

Лечебные мероприятия при ЯК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации.

Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК [34,35].

Целью терапии является достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 недель после начала терапии) [36], профилактика хирургических осложнений ЯК, а при прогрессировании процесса и развитии угрожающих для жизни осложнений – своевременное проведение хирургического этапа лечения. Поскольку полное излечение больных ЯК достигается только путем удаления субстрата заболевания (толстая кишка), при достижении ремиссии *неоперированный пациент должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии.*

- Рекомендовано назначение препаратов витамина D (колекальциферол**) и препаратов кальция (кальция глюконат**, кальция глицерофосфат, кальция карбонат или комбинированные препараты, например, кальция карбонат+колекальциферол) пациентам, получающим кортикостероиды для системного применения

3.1. Консервативное лечение

3.1.1 Диетотерапия

- Нутритивный статус и рост детей с ЯК рекомендуется регулярно оценивать; при необходимости рекомендовано применять нутритивную поддержку [10].

(УУР – С; УДД – 5)

Комментарий: частота оценки нутритивного статуса и роста детей с ЯК – не реже, чем....

Рекомендовано у пациентов с ЯК предпочтение отдавать обычной пище, при невозможности – предпочитать энтеральное питание (питательные смеси или жижкости) парентеральному. Парентеральное питание применять при полной невозможности энтерального питания [10, Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Bischoff SC. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr. 2017 Apr;36(2):321-347].

(УУР – С; УДД – 5)

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 [10].

(УУР – С; УДД – 5)

- Рекомендовано 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) [10].

(УУР – С; УДД – 5)

3.1.2 Медикаментозная терапия

3.1.2.1 Терапия пероральными и ректальными препаратами аминосалициловой кислоты (5- аминосалициловой кислоты (5-АСК))**

- Пероральное назначение препаратов 5-АСК (месалазин** - Код АТХ: А07ЕС02 и сульфасалазин** - Код АТХ: А07ЕС01) рекомендовано в качестве терапии первой линии для индукции и поддержания ремиссии у детей при легкой и среднетяжелой активности язвенного колита [36].

(УУР – В; УДД – 2)

Комментарии: пероральный месалазин** назначается в дозе от 60 до 80 мг/кг в сутки (не более 4,8 г/сутки) в 2 приема. Сульфасалазин** применяется в дозе 70-100 мг/кг/сут (максимальная доза 4 г/сутки). Максимальная доза пероральных и ректальных препаратов обычно не превосходит стандартную дозу для перорального приема более чем на 50% или 6,4 г/сутки у взрослых. Постепенное увеличение дозы сульфасалазина** в течение 7-14 дней может снизить риск дозозависимых нежелательных явлений, таких как головные боли и расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Возможен однократный прием препаратов 5-АСК**, о чем сообщается в ряде исследований, свидетельствующих о равной эффективности однократного и двукратного применения дозы 5-АСК**.

Острая непереносимость 5-АСК** может имитировать картину обострения колита. Улучшение состояния после отмены 5-АСК** и появление симптомов после повторного ее назначения позволяет верифицировать причину состояния и является противопоказанием к назначению любых препаратов, содержащих 5-АСК**.

- Рекомендовано комбинированное назначение пероральных и местных 5-АСК, так как данная стратегия более эффективна, чем применение каждого препарата отдельно [37].

(УУР – С; УДД – 5)

Комментарии: ректальные препараты 5-АСК назначаются в дозе 25 мг/кг (до 1 г/сутки).

- Ректальное назначение 5-АСК более эффективно и рекомендовано ему отдавать предпочтение по сравнению с ректальным назначением стероидов [36].

(УУР – В; УДД – 2)

Комментарии: детям следует попытаться назначить ректальную терапию, однако не нужно на ней настаивать. Однократное введение ректальных форм может улучшить приверженность к лечению, не снижая клинической эффективности терапии.

Для эффективного местного лечения необходимо обеспечить оптимальную приверженность к лечению, что требует поддержки ребенка и родителей, их обучения, убеждения и разъяснения тревожащих их вопросов.

- Поддерживающую терапию препаратами 5-АСК** рекомендовано проводить неограниченно долго (при условии переносимости). Поддерживающая доза должна равняться дозе, использованной для индукции ремиссии, хотя возможно применение меньшей дозы (не менее 40 мг/кг или 2,4 г/сутки; минимальная эффективная доза у взрослых составляет 1,2 г/сутки) после достижения устойчивой ремиссии [10,83,86].

(УУР – В; УДД – 2)

- При отсутствии ответа на пероральный месалазин** в течение 2 недель рекомендовано назначение альтернативного лечения, например, к подключению местной терапии (если еще не проводится) или назначению кортикостероидов для системного применения (пероральные формы) [10,83,86].

(УУР – С; УДД – 5)

3.1.2.2 Кортикостероиды для системного применения (Пероральные формы)

- Кортикостероиды для системного применения (Пероральные стероидыформы) рекомендовано использовать для индукции ремиссии, но не для ее поддержания при язвенном колите у детей [10,36].

(УУР – С; УДД – 2)

- Кортикостероиды для системного применения (Пероральные стероидыформы) рекомендовано применять при среднетяжелой атаке с системными проявлениями и у отдельных пациентов детского возраста с тяжелой атакой без системных проявлений или у пациентов, не достигших ремиссии на фоне терапии оптимальной дозой 5-АСК**. При тяжелой атаке проводится внутривенная стероидная терапия [10].

(УУР – С; УДД – 5) Доза преднизолона** составляет 1 мг/кг и превышать ее не рекомендовано; у большинства детей она составляет 40 мг в сутки однократно [10]

(УУР – В; УДД – 2)

Комментарии: с целью уменьшения потенциального риска подавления роста рекомендуется однократный прием всей дозы утром. Ориентировочная схема применения стероидов у детей представлена в Таблице 1.

Таблица 1 - Схема снижения дозы преднизолона** детям с язвенным колитом (в мг/сутки)

Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4	Неделя 5	Неделя 6	Неделя 7	Неделя 8	Неделя 9	Неделя 10	Неделя 11
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	0
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

*Первые 2-3 недели: начало терапии преднизолоном в дозе 1 мг/кг (до 60 мг) однократно в сутки (*для купирования атаки тяжелого язвенного колита может применяться доза до 60 мг/сутки перорально, а также внутривенно до 3-5 мг/кг). При отсутствии значимого клинического улучшения у пациентов со среднетяжелым и тяжелым колитом (снижение PUCAI на <20 баллов) после 7-14 дней терапии или при увеличении PUCAI на ≥ 20 баллов на любом этапе лечения следует рассмотреть возможность усиления терапии после исключения других причин стероидорезистентного течения болезни.*

После первых 2-3 недель терапии: при PUCAI от 15 до 30 продолжить прием преднизолона в той же дозе (увеличение общей продолжительности приема на 1 неделю); PUCAI >35: увеличение дозы до использовавшейся на 1-2 этапах лечения, в течение недели, затем начать снижение дозы с меньшей скоростью; PUCAI >60 или повышение PUCAI не менее чем на 20 баллов на любом этапе лечения: рассмотреть возможность усиления терапии. В любой ситуации следует избегать гормональной зависимости путем усиления поддерживающей терапии.

Риск обострения меньше при использовании дозы преднизолона >20 мг, однако, частота нежелательных явлений при использовании высокой дозы увеличивается. Снижение дозы в связи с этим следует начать как можно раньше и в начале курса стероидов снижать дозу более интенсивно, замедлив скорость уменьшения дозы в дальнейшем. В некоторых случаях возможно сокращение каждого этапа терапии с 7 до 5 дней. По достижению малой дозы для снижения риска нежелательных

явлений возможен прием препарата через день. Следует помнить о возможности надпочечниковой недостаточности даже спустя много месяцев после отмены стероидов.

Заживление слизистой оболочки на фоне приема стероидов при ЯК достигается чаще, чем при БК, однако отстает от клинического улучшения [22]. У детей особенно важно оценить ответ на максимально раннем этапе для быстрого начала снижения дозы и уменьшения продолжительности лечения. Обязательным является сокращение необоснованного приема стероидов для минимизации задержки роста и других, связанных с приемом стероидов, нежелательных явлений. Гормональная терапия может снижать концентрацию кальпротектина по мере ослабления активности заболевания, однако нормализация его уровня отмечается нечасто [38]. Повышенный уровень кальпротектина не требует продолжения гормональной терапии, если пациент находится в состоянии клинической ремиссии.

Разделение суточной дозы на несколько приемов по эффективности не превышало однократный прием [39]. У детей, страдающих ЯК, по сравнению с взрослыми, частота осложнений стероидной терапии, включая остеопороз, глаукому и катаракту, может быть выше даже при назначении дозы, рассчитанной по массе тела [40]. В большинстве случаев при отсутствии клинической симптоматики применение препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты, не требуется. Их следует назначить при поражении верхних отделов ЖКТ или при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов.

Способы профилактики гормональной зависимости включают оптимизацию дозы 5-АСК, сопутствующую терапию клизмами и усиление базисной терапии с подключением тиопуринов или инфликсимаба. Следует убедиться в соблюдении медицинских назначений, особенно у подростков. При невозможности преодолеть гормональную зависимость консервативными средствами следует рассмотреть возможность колэктомии.

3.1.2.3 Адьювантная терапия

- Антибактериальные препараты для системного использования (Антибактериальная терапия) при ЯК у детей не рекомендованы к применению для индукции или поддержания ремиссии в амбулаторной практике [10].

(УУР – С; УДД – 5)

Комментарии: *антибактериальная терапия применяется в случае развития осложнений или в качестве дополнения к стандартной терапии в острый период.*

3.1.2.4 Иммунодепрессанты и антиметаболиты (азатиоприн, меркаптопурин и циклоспорин, такролимус)

- Иммунодепрессант (азатиоприн^{**}) или антиметаболит (меркаптопурин^{**}) (традиционное наименование - тиопурины) рекомендовано назначать для поддержания ремиссии у детей с непереносимостью 5-АСК^{**} или у пациентов с часто рецидивирующим течением (2-3 обострения в год) или развитием гормонозависимой формы заболевания на фоне проведения терапии 5-АСК^{**} в максимальных дозах [41].

(УУР – С; УДД – 4)

Комментарии: *терапевтический эффект тиопуринов достигается через 10-14 недель от начала лечения. Доза может корректироваться приблизительно до 2,5 мг/кг для азатиоприна^{**} или 1-1,5 мг/кг для 6-меркаптопурина и приниматься однократно.*

*Азатиоприн^{**} превосходит плацебо для поддержания ремиссии ЯК [41], обладая приблизительно 60% эффективностью [42, 43]. Ретроспективные исследования у детей подтвердили эффективность тиопуринов в поддержании ремиссии и преодолении стероидной зависимости [44-46]. Средний период времени до достижения стабильного уровня тиопуринов составил 55 сут [47].*

*С учетом эффективности и безопасности аминосалицилатов для поддержания ремиссии применение тиопуринов следует ограничить пациентами с непереносимостью 5-АСК^{**} и детям, у которых отмечена тяжелая атака ЯК, т. е. в случае повышенного риска агрессивного течения заболевания.*

*Учитывая хороший профиль безопасности и высокую эффективность 5-АСК^{**}, в т. ч. и для профилактики колоректального рака, нельзя исключить целесообразность сочетанного применения 5-АСК^{**} с тиопуринами. В то же время увеличение числа принимаемых таблеток может снизить приверженность детей к лечению.*

Не зависящие от дозы побочные эффекты тиопуринов включают лихорадку, панкреатит, артралгию, тошноту, рвоту и диарею, дозозависимые токсические

реакции (лейкопению, тромбоцитопению, инфекции и гепатит) [48]. Панкреатит — наиболее часто обнаруживаемая реакция гиперчувствительности, отмечаемая у 3–4% пациентов и практически всегда развивающаяся в течение первых нескольких недель лечения. Наибольший риск для детей, принимающих иммуносупрессоры, представляют инфекции [49,50], хотя тяжелые инфекции развиваются редко.

- Тиопурины рекомендуются для поддерживающей терапии при остром тяжелом колите после индукции ремиссии при помощи кортикостероидов для системного применения [9].

(УУР – С; УДД – 4)

Комментарии: терапию тиопуринами рекомендовано прекратить при клинически значимой миелосупрессии или панкреатите. Назначать тиопурины повторно после лейкопении следует в меньшей дозе, после тщательной оценки риска и пользы от лечения. Переход с азатиоприна** на #меркаптопурин** может быть эффективен при острых гриппоподобных и желудочно-кишечных побочных эффектах.

*Продолжение терапии 5-АСК** после назначения тиопуринов может иметь ряд преимуществ.*

- Терапию #циклоспорином** (Код АТХ: L04AD01), назначенную при острой тяжелой атаке язвенного колита рекомендовано прекратить спустя 4 месяца с переходом на прием тиопуринов [9].

(УУР – С; УДД – 4)

- Рутинное применение метотрексата** (Код АТХ: L01BA01) при ЯК у детей в настоящее время не рекомендуется, только в случае непереносимости тиопуринов при невозможности проведения альтернативного лечения [Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos KH, Croft N, Navas-López VM, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):292-310, Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres

G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos K, Croft N, Navas-López V, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):257-291].

(УУР – С; УДД – 5)

3.1.2.5 Инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб (Биологические препараты)

- У пациентов с хроническим непрерывным или гормонозависимым течением ЯК, не контролируемым 5-АСК** и тиопуринами, рекомендовано рассмотреть возможность назначения инфликсимаба** [Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos K, Croft N, Navas-López V, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):257-291].

(УУР – С; УДД – 5)

Комментарии: у детей с ЯК в настоящее время рекомендовано назначать Инфликсимаб** в качестве препарата первой линии биологической терапии в дозе 5 мг/кг (3 индукционных на 0, 2 и 6 неделях с последующим введением по 5 мг/кг каждые 8 недель в качестве поддерживающей терапии). Может потребоваться индивидуальный подбор дозы.

Отсутствуют надежные данные о необходимости комбинации инфликсимаба** с тиопуринами у детей с ЯК, не ответивших на терапию тиопуринами. Возможно, однако, применение биологических препаратов в сочетании с тиопуринами в течение 4-8 месяцев терапии, даже если ребенок не ответил на ранее проводившуюся терапию тиопуринами. Необходимо при комбинированном лечении дальнейшая тщательная оценка соотношения польза/риск.

Учитывая потенциальное благоприятное действие (включая возможную профилактику колоректального рака) и высокую безопасность 5-АСК**, представляется рациональным проведение комбинированного лечения 5-АСК** с биологическими препаратами.

Показано, что инфликсимаб** эффективен в индукции клинической ремиссии, обеспечивает заживление слизистой оболочки и снижает потребность в проведении колэктомии у больных с активным ЯК, не ответивших на стандартную терапию [51, 52]. Согласно данным рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований АСТ-1 и АСТ-2, инфликсимаб** эффективен для индукции и поддержания ремиссии у взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК [53]. Сопоставимые результаты были получены и в ходе проведенного у детей РКИ Т-72: через 8 нед лечения инфликсимабом** (5 мг/кг внутривенно на 0-й, 2-й и 6-й нед) 73% пациентов ответили и 40% достигли клинической ремиссии; у 68% пациентов отмечалось заживление слизистой оболочки по данным эндоскопического исследования. При продолжении терапии в течение года в режиме регулярных инфузий по 5 мг/кг каждые 8 нед стойкая клиническая ремиссия без применения ГК наблюдалась практически у 40% пациентов [54-56]. Имеются результаты и других педиатрических исследований, подтверждающие целесообразность применения инфликсимаба** у детей с ЯК. Мета-анализ показал, что накопленная долгосрочная эффективность инфликсимаба** при остром тяжелом колите составляет 64% [51]. Избежать колэктомии в течение 2 лет удалось у 61% больных.

- Инфликсимаб** рекомендовано назначить при гормонорезистентной форме заболевания (устойчивости как к пероральному, так и внутривенному введению). Если инфликсимаб был назначен при острой атаке у пациента, ранее не получавшего тиопурины, биологическая терапия может использоваться как вспомогательная для перехода на терапию тиопуринами. В этом случае, терапию инфликсимабом можно прекратить через 4-8 месяцев [Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos K, Croft N, Navas-López V, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society

of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):257-291].

УУР – С (УДД – 5)

Комментарии: В исследовании SUCCESS [57], проведенном у взрослых больных с ЯК, установлено, что комбинация инфликсимаба с азатиоприном превосходит по эффективности монотерапию каждым из препаратов по отдельности. Назначение комбинированной терапии следует проводить с учетом риска развития возможных нежелательных явлений, включая риск лимфомы, а также принимая во внимание тот факт, что эффективность комбинации препаратов при неэффективности тиопуринов пока надежно не доказана. Несмотря на то, что тиопурины снижают частоту инфузионных реакций и иммуногенность инфликсимаба, они не влияют на клинический исход терапии и его фармакокинетику [58]. Аналогичные результаты, свидетельствующие об отсутствии преимущества в проведении комбинированной терапии, были получены и в ходе исследования эффективности инфликсимаба у детей (T-72) [54]. Вероятность колэктомии при долгосрочном наблюдении 52 детей с ЯК, получавших инфликсимаб, не различалась в группах монотерапии и комбинированного лечения [56]. У детей с гормональной резистентностью, ранее не получавших тиопурины, инфликсимаб может быть использован для перехода на терапию тиопуринами. В этом случае комбинированная терапия обычно продолжается в течение 4–8 мес [9].

Пациентам с потерей ответа во время поддерживающего лечения может потребоваться оптимизация дозы (увеличение дозы инфликсимаба до 10 мг/кг или сокращение интервалов между введениями до 4–6 нед) [54, 59]. По данным большинства клинических исследований, наиболее существенным является риск инфузионных и аллергических реакций, тогда как вероятность развития других побочных эффектов невелика.

- #Адалимумаб** рекомендовано применять только у пациентов с потерей ответа на инфликсимаб** или с непереносимостью инфликсимаба** [Turner D, Riemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloji M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos K, Croft N, Navas-López V, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-

based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):257-291].

(УУР – С; УДД – 5)

Комментарии: *терапию #адалимумабом** показано проводить по схеме: индукционная доза на 0 и 2 неделе 160 мг и 80 мг при массе тела ≥ 40 кг или 80 мг и 40 мг при массе тела < 40 кг, затем поддерживающая терапия по 40 мг 1 раз в 2 недели. Препарат вводился подкожно. Может потребоваться индивидуальный подбор дозы.*

Еще одним препаратом данной фармакотерапевтической группы ГИБП является голимумаб, однако его назначение детям после проведенной неэффективной терапии инфликсимабом и адалимумабом – нецелесообразно.

В настоящее время зарегистрированы биосимиляры (биоаналоги) анти-ФНО препаратов, которые эквивалентны им по строению. В клинических испытаниях они показали схожую с оригинальными препаратами эффективность, однако, возможность перехода с оригинальных препаратов на биоаналоги или обратно у детей в настоящее время не исследована. Пациенты должны быть информированы о возможной замене на тот или другой препарат.

*применение #адалимумаба** у детей с ЯК - off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии) и подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет)*

- *#Ведолизумаб** рекомендовано применять только у пациентов с потерей ответа или непереносимостью препаратов анти-ФНО-альфа (инфликсимаба**, #адалимумаба**) [83,84,85].*

(УУР – С; УДД – 5)

Комментарии: *терапию #ведолизумабом** показано проводить по схеме: 300 мг (вводится пациентом в течение 30 мин), затем в той же дозе через 2 нед и через 6 нед после первого введения, далее каждые 8 нед.*

*применение #ведолизумаба** у детей с ЯК - off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии) и подписанного*

информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет)

3.1.2.6 Консервативная терапия кишечного кровотечения

- Рекомендовано при кишечном кровотечении в случае отсутствия массивной кровопотери в течение 24-48 часов проведение интенсивной гемостатической терапии и назначение заместительных гемотрансфузий эритроцитарной массы [Korzenik, 2000].

Комментарии: *при отсутствии эффекта в течение 24-48 часов и массивной кровопотере – необходимо экстренное хирургическое вмешательство (косвенно о продолжающемся кишечном кровотечении свидетельствует прогрессирующее снижение уровня гемоглобина на фоне интенсивной терапии).*

3.1.2.7 Консервативная терапия токсического мегаколона

- В случае диагностирования токсического мегаколона рекомендовано начать интенсивную инфузионную и антибактериальную терапию, противовоспалительное лечение (кортикостероиды для системного применения), применять декомпрессию кишечника (абдоминальная декомпрессия) (с назогастральной и ректальной интубацией) [Ruemmele 2014].

Комментарий: *При неэффективности консервативных мероприятий в течение 24-72 часов показано проведение экстренной операции.*

3.1.2.8 Консервативная терапия тяжелой/сверхтяжелой атаки ЯК

- Рекомендовано детей с тяжелой/сверхтяжелой атакой ЯК госпитализировать в многопрофильный стационар в гастроэнтерологическое (при наличии), педиатрическое или хирургическое отделение. [Turner D., Ruemmele F.M., Orlanski-Meyer E. et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):292-310].

Комментарий: *Следует придерживаться алгоритма, принятого ESPGHAN в 2018 г. Ключевым критериями, определяющими тактику лечения, являются PUCAI и уровень маркеров воспаления, определяемых при поступлении, на 3 и 5 дни лечения тяжелой атаки [Turner D., Walsh C.M., Benchimol E.I. et al. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. Gut 2008;57:331–8.*

Turner D., Mack D., Leleiko N., et al. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. Gastroenterology 2010;138:2282–91.

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 – 12].

При поступлении необходимо подсчитать PUCAI, исключить инфекционные причины тяжелой атаки (посев кала на патогенные бактерии, вирусы, токсины *C. Difficile* (A, B)), оценить клинический анализ крови, СОЭ, уровень электролитов и альбумина, АЛТ, АСТ, СРБ, сделать посев крови (при наличии фебрильной лихорадки). При наличии симптомов интоксикации, выраженного болевого синдрома, вздутия живота и болезненности при пальпации следует сделать обзорный рентгеновский снимок брюшной полости для исключения токсического мегаколона [Turner D., Ruemmele F.M., Orlanski-Meyer E. et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Aug;67(2):292-310].

- Рекомендуется отменить, как пероральные, так и ректальные формы 5-АСК (EL5*), так как в 2-10% случаев обострение ЯК может быть связано с непереносимостью месалазина [Loftus E.V. Jr., Kane S.V., Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:179 – 89].

- После исключения инфекции рекомендуется начать внутривенное введение ГКС. Оптимальным является введение метилпреднизолона** в суточной дозе 1 мг/кг 1 раз в день (до 40 мг/сут). При сверхтяжелой атаке возможно введение метилпреднизолона** в суточной дозе 1,5 мг/кг, разделив ее на 2 введения. При отсутствии метилпреднизолона** возможно в/в введение эквивалентной дозы преднизолона (1 мг метилпреднизолона** соответствует 1,25 мг преднизолона**) [Mager D.E., Lin S.X., Blum R.A. et al. Dose equivalency evaluation of major corticosteroids: pharmacokinetics and cell trafficking and cortisol dynamics. *J Clin Pharmacol.* 2003 Nov;43(11):1216-27].

Комментарии: Снижение PUCAI до 45 баллов и ниже на 3й день лечения свидетельствует о хорошем ответе на в/в ГКС. В этом случае нужно продолжить терапию в течение еще 2 дней. Попытка перехода на пероральные формы ГКС может быть сделана, если PUCAI будет менее 35 баллов [Turner D., Ruemmele F.M., Orlanski-Meyer E. et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and

the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):292-310].

Если на 3й день лечения в/в ГКС PUCAI >45 баллов, в течение следующих 3-5 дней нужно начать планировать терапию 2й линии. Подготовка в терапии 2й линии включает проведение сигмоидоскопии (для взятия биопсии с целью исключения CMV-инфекции, наличия гранулем и оценки тяжести воспаления), консультацию хирурга, скрининг на туберкулез, гепатиты В и С. На 3 и 5 сутки необходимо повторить следующие анализы: клинический анализ крови, СОЭ, СРБ, альбумин, электролиты [Turner D., Ruemmele F.M., Orlanski-Meyer E. et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):292-310, Turner D., Walsh CM, Benchimol EI, et al. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. Gut 2008;57:331–8](, \$).*

Если на 5й день лечения в/в ГКС PUCAI будет 35-65 баллов, нужно продолжить в/в введение ГКС еще в течение 2-5 дней и затем следовать алгоритму в зависимости от PUCAI [Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E. et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):292-310].

Если на 5й день лечения в/в ГКС PUCAI >65 баллов, следует либо начать терапию 2й линии (EL2), либо сделать колэктомию.

- Рекомендовано при отсутствии непосредственной угрозы жизни или развития тяжелых осложнений, требующих немедленного оперативного вмешательства, пациентам с тяжелой/сверхтяжелой атакой ЯК назначение терапии «второй линии» (биологической или иммуносупрессивной терапии) [Turner D 2018 2].
- Рекомендуется в качестве терапии 2й линии назначение инфликсимаба** (EL3). Альтернативой являются такролимус** или циклоспорин** (EL4). В связи повышенным клиренсом инфликсимаба у детей с тяжелой атакой ЯК, рекомендуется увеличить дозу препарата до 10 мг/кг и сократить интервалы между введением (например, 0-1-4 (5) недели) [Turner D., Ruemmele F.M., Orlanski-Meyer E. et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From

the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Aug;67(2):292-310, Turner D., Walsh C.M., Benchimol E.I. et al. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *Gut* 2008;57:331–8].

- Рекомендуется для оценки эффективности терапии 2й линии ежедневно оценивать PUCAI, уровень СРБ и альбумина. При хорошем ответе на 4-7 день лечения PUCAI должен снизиться по меньшей мере на 20 баллов.

Комментарий: *При отсутствии четкой положительной динамики следует провести консультацию врача-детского хирурга для решения вопроса о проведении колэктомии.*

- С целью предотвращения иммуносупрессии при назначении терапии 2й линии, а также перед колэктомией рекомендуется начать снижение дозы КГС [Turner D., Ruemmele F.M., Orlanski-Meyer E. et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Aug;67(2):292-310].

- При снижении уровня гемоглобина ниже 80 г/л рекомендуется переливание крови (эритроцитарной массы) с целью коррекции анемии [Turner D., Ruemmele F.M., Orlanski-Meyer E. et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Aug;67(2):292-310].

Подросткам с риском тромбозомболических осложнений (курение, прием гормональных контрацептивов, полное обездвиживание, наличие центрального катетера, ожирение, сопутствующая тяжелая инфекция, наличие тромбозов и тромбоземболии в анамнезе, отягощенная наследственность) рекомендуется назначение антикоагулянтов (EL5) [Lazzerini M., Bramuzzo M., Maschio M., et al. Thromboembolism in pediatric inflammatory bowel disease: systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2174 – 83].

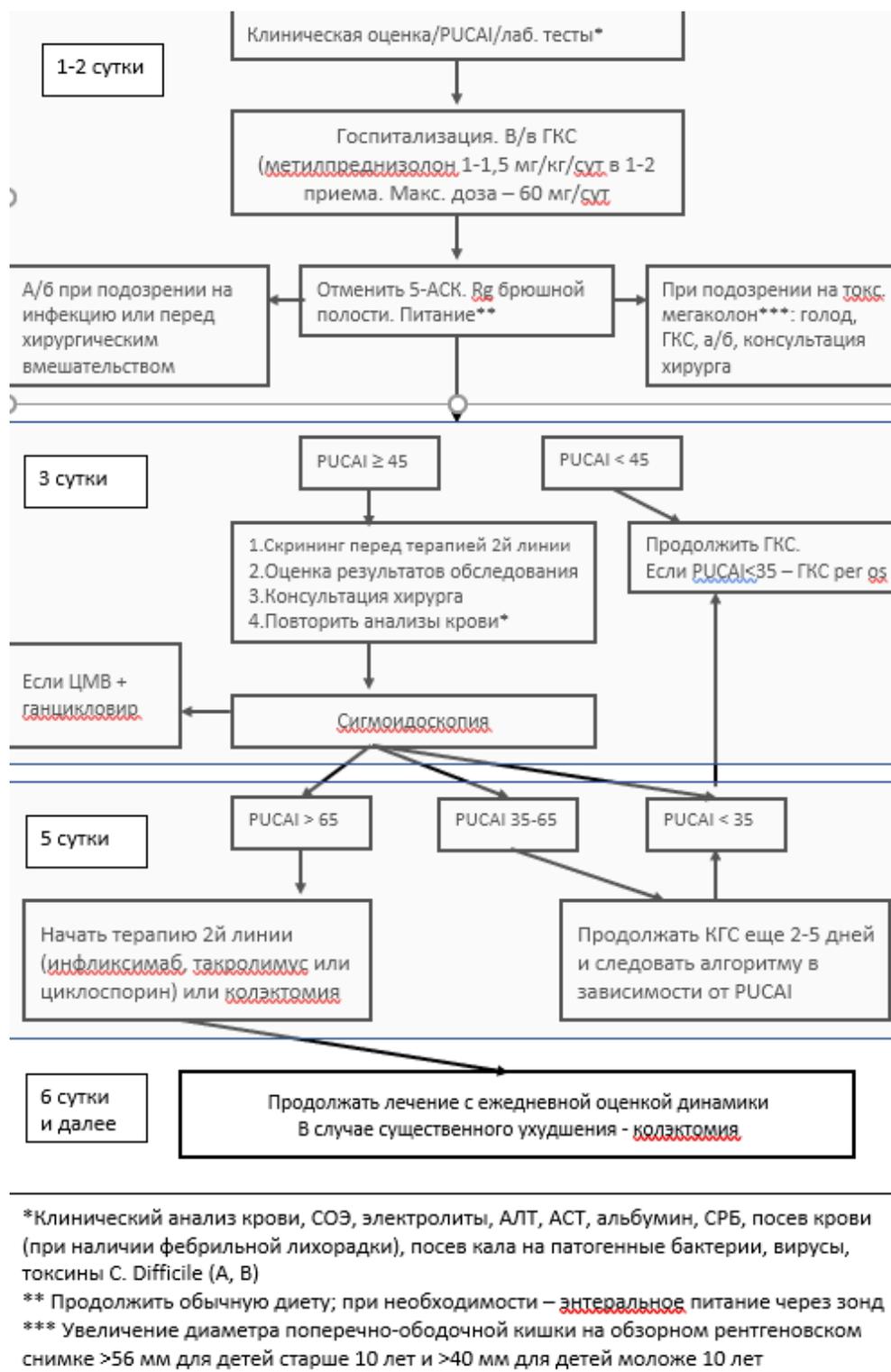
Комментарий: *С этой целью используют низкомолекулярные гепарины, например, эноксапарин в дозе 1 мг/кг подкожно 1 раз в день [Trame M.N., Mitchell L., Krumpel A., et al. Population pharmacokinetics of enoxaparin in infants, children and adolescents during secondary thromboembolic prophylaxis: a cohort study. *J Thromb Haemost* 2010;8:1950 – 8.*

Nowak-Gottl U., Bidlingmaier C., Krumpel A., et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of LMWHs in venous thrombosis and stroke in neonates, infants and children. Br J Pharmacol 2008;153:1120 – 7] (!).

- Детям с тяжелым ЯК при поступлении в стационар антибактериальные препараты для системного применения, как правило, не рекомендуются [Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E. et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):292-310].

Комментарий: при наличии высокой вероятности инфекции (включая *C. difficile*), до получения результатов анализов кала возможно проведение эмпирической антибактериальной терапии [Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E. et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):292-310].

Алгоритм диагностики и лечения тяжелой атаки язвенного колита



• 3.2 Хирургическое лечение

3.2.1. Хирургическое лечение при urgentных хирургических осложнениях

-
- Экстренное хирургическое вмешательство у пациентов с ЯК рекомендовано при развитии следующих осложнений основного заболевания: продолжающееся (некупируемое) кишечное кровотечение, перфорация стенки толстой кишки, токсическая дилатация ободочной кишки. Операцию рекомендуется проводить в объеме тотальной / субтотальной колэктомии с формированием терминальной илеостомы по Бруку. [Human NH 2005, Baillie C.T., Smith J.A. 2015¹].

Комментарии: при выполнении экстренной колэктомии нет необходимости выполнять низкую резекцию прямой кишки, поскольку это усложняет ход операции и удлиняет время хирургического вмешательства у тяжелых пациентов. Прямая кишка пересекается на уровне мыса крестца (ректо-сигмоидный переход) с формированием культи. Предпочтительным является аппаратное (применение линейных сшивающих аппаратов) формирование культи прямой кишки. Использование сшивающих аппаратов позволяет сократить время операции и снизить риск развития несостоятельности швов культи прямой кишки в раннем послеоперационном периоде [Ishii H., Kawai K 2015²]. Также, в течение 3 – 5 дней после колэктомии рекомендуется санировать культю прямой кишки с помощью ПХВ катетера (катетер Нелатона, мочевого катетер), введенного через анальное отверстие, для профилактики несостоятельности швов в связи с накоплением в прямой кишке слизи и крови [Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А. 2019³]. Выполненная колэктомия с илеостомией купирует явления интоксикации, обусловленные течением тяжелого колита, улучшает общее состояние больного, а патоморфологическое (гистологическое) исследование операционного (макропрепарата) препарата позволяет уточнить диагноз и исключить болезнь Крона толстой кишки, которая у детей может протекать фенотипически как ЯК (Крон-колит) [Levine A, Turner D, et al. 2013⁴]

- Реконструктивный этап хирургического лечения после колэктомии, выполненной по экстренным показаниям, рекомендуется проводить через 6-12 месяцев после отмены противовоспалительной терапии (гормональной и/или биологической) и нормализации нутритивного статуса пациента [Sako M, Kimura H 2006⁵].

Комментарии: реконструктивный этап включает в себя резекцию прямой кишки с формированием резервуарного наданального илеоректального / илеоанального анастомоза. Также у детей (особенно у пациентов младшего возраста) допускается формирование прямого илеоректального (илеоанального) кишечного анастомоза [Tilney

HS 2006⁶]. *Операция завершается формированием превентивной петлевой илеостомы по Торнболлу.*

Третий этап хирургического лечения - закрытие превентивной илеостомы возможно выполнить в случаях адекватно сформированного тонкокишечного резервуара, отсутствии явлений стеноза и воспалительных изменений слизистой оболочки кишки в зоне резервуарного анастомоза. Реконструктивно-восстановительная операция по восстановлению проходимости ЖКТ возможна через 1-2 месяца после основного реконструктивного этапа [Ивашкин, Шелыгин, 2019³].

3.2.1.1. Хирургическое лечение при кишечном кровотечении

- Рекомендовано экстренное хирургическое вмешательство при *кишечном кровотечении* в случае массивной кровопотери, возникшем на фоне проведения адекватной медикаментозной терапии ЯК, при ухудшении состояния или отсутствии положительной динамики от консервативной терапии (переливание компонентов крови – СЗП, эритроцитарная масса) [Korzenik, 2000].

Комментарии: *косвенно о продолжающемся кишечном кровотечении свидетельствует прогрессирующее снижение уровня гемоглобина на фоне интенсивной терапии.*

Объективными критериями (на фоне комплексного адекватного консервативного лечения) для решения вопроса в пользу экстренного хирургического лечения являются:

- *склонность к гипотонии на фоне адекватной инфузионной терапии*
- *явления гемической гипоксии*
- *изменение показателей коагулограммы (признаки ДВС синдрома, нарастающая гипокоагуляция),*
- *прогрессирующая анемия*

Длительность консервативной терапии до принятия решения об экстренном хирургическом вмешательстве четко не определена и устанавливается индивидуально [Andersson P, Söderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. Dig Dis. 2009;27(3):335-40]

3.2.1.2 Хирургическое лечение при перфорации толстой кишки

Пациенты со сверхтяжелым / тяжелым ЯК должны быть госпитализированы в стационар для проведения комплексного обследования и консервативного лечения, а также

суточного мониторинга в условиях ОИТ (УУР-С; УДД -5). Этой группе пациентов необходимо провести *рентгенологическое* и эндоскопическое исследование с целью исключения urgentных хирургических осложнений (перфорация толстой кишки, токсическая дилатация ободочной кишки) с обязательным динамическим наблюдением детского хирурга. В основе оценки тяжести состояния и эффективности терапии может использоваться педиатрическая бальная шкала активности ЯК (PUCAI) (УРР-С; УДД-5).

- При выявлении перитонеальных симптомов (симптомов раздражения брюшины), рентгенологических признаках свободного газа в брюшной полости по данным обзорной рентгенографии [Livshits 2016] рекомендована экстренная субтотальная колэктомия с формированием терминальной илеостомы по Бруку [Vei Shaun Siow, Riha Bhatt 2017⁷].

Комментарии: *Перфорация толстой кишки в свободную брюшную полость при остром сверхтяжелом / тяжелом ЯК может быть первым проявлением заболевания и является наиболее опасным осложнением с почти 50% летальностью [Joshi, 2016].*

3.2.1.3. Хирургическое лечение при развитии токсической дилатации ободочной кишки (токсический мегаколон).

Токсическая дилатация толстой кишки (токсический мегаколон) – это не связанное с обструкцией расширение ободочной кишки с явлениями интоксикации. Причинами, провоцирующими это грозное осложнение, могут быть электролитные нарушения, оппортунистические инфекции (цитомегаловирусная, клостридиальная и др.), прием антидиарейных препаратов, опиоидов и антидепрессантов [Gan S. 2003⁸].

Комментарии: диагноз токсический мегаколон подтверждается на основании клинических данных (уменьшение / купирование болевого абдоминального синдрома, увеличение объема живота, уменьшение частоты дефекаций, нарастание явлений интоксикации) и данных рентгенографии. Выполнение обзорной рентгенограммы брюшной полости в вертикальном положении является достоверным подтверждением диагноза. Токсическая дилатация толстой кишки становится очевидной при расширении диаметра поперечно ободочной кишки до 40 мм и более – у детей до 10 лет; старше 11 лет – 55 мм и более; подростки и взрослые пациенты – 60 мм и более [Irina Magdalena Dumitru, Eugen Dumitru 2017⁹].

В случае неэффективности консервативных мероприятий по поводу токсического мегаколона в течение 24-72 часов рекомендовано проведение экстренной операции.

Объем хирургического вмешательства – субтотальная / тотальная колэктомия с формированием терминальной илеостомы.

Рекомендовано рассмотреть возможность применения лапароскопического доступа при проведении хирургического лечения детям с ЯК как минимально инвазивного вмешательства, с хорошим косметическим результатом, более ранним восстановлением в послеоперационном периоде и коротким пребыванием в стационаре [Diamond IR, 2010. Pini-Prato A, 2015].

Комментарий: *при хорошей оснащенности стационара и высокой квалификации опытного специалиста колэктомия с применением лапароскопической методики является относительно безопасной хирургической опцией даже у тяжелых пациентов с ЯК, оперируемых по экстренным показаниям [Proctor ML 2002¹⁰, Linden BC 2013, Messenger DE 2014¹¹]*

3.2.2 Хирургическое лечение при неэффективности консервативной терапии ЯК (Плановое хирургическое лечение)

- В случае неэффективности консервативной терапии ЯК рекомендовано рассмотреть возможность проведения хирургического этапа лечения. Объем оперативного вмешательства заключается в выполнении колпроктэктомии с формированием наданального илеоректального / илеоанального резервуарного анастомоза (ИАРА) (Тотальная колэктомия, Субтотальная колэктомия, Колэктомия с формированием илеоректального анастомоза, Формирование тонкокишечного анастомоза, Лапароскопически-ассистированная, колэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки, Лапароскопическая колэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки, Колэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки, Лапароскопически-ассистированная колэктомия с формированием илеоректального анастомоза, Лапароскопическая колэктомия с формированием илеоректального анастомоза) с целью улучшения состояния пациента [Lillehei 2009, Polites SF, 2015]. Хирургическое лечение может быть выполнено в 1 или 3 этапа.

Комментарии: *Неэффективность консервативной терапии включает развитие гормональной резистентности и/или гормональной зависимости, задержку физического развития, а также отсутствие ответа на адекватную терапию (биологическую или иммуносупрессивную) – отсутствие стойкой клинико-лабораторной и эндоскопической*

ремиссии. Также хирургическое лечение может быть показано при выявлении дисплазии слизистой оболочки толстой кишки высокой степени [Ивашкин, Шелыгин, 2019³].

Пациентам с ЯК при выявлении дисплазии высокой степени (в биоптатах неизменной слизистой оболочки) рекомендовано проведения хирургического этапа лечения. (УУР-В; УДД -2)

При выявлении дисплазии легкой степени у пациентов с ЯК (в биоптатах неизменной слизистой оболочки) решение о проведении хирургического лечения принимается коллегиально с привлечением пациента и/или родителей пациента [Eaden JA, Abrams KR 2001¹⁴].

Динамическое наблюдение с регулярным гистологическим исследованием биоптатов слизистой толстой кишки (1 раз в 3 мес.) может рассматриваться альтернативой ранней хирургии (УУР-В; УДД - 2)

. Вопрос о необходимости проведения хирургического вмешательства решается коллегиально с участием гастроэнтерологов, детских хирургов, врачей эндоскопистов и патоморфологов, с соблюдением междисциплинарного подхода [Turner, 2012].

Хотя медикаментозная терапия во многих случаях оказывается эффективной, имеются данные, указывающие, что задержка в проведении необходимого оперативного лечения пагубно сказывается на исходе лечения пациента, в частности, увеличивая риск операционных осложнений [Randall JSB, 2010]. Риск колэктомии повышается в 5-9 раз при наличии гипоальбуминемии и лихорадки, а также при отсутствии более чем 40% уменьшения частоты стула за 5 дней внутривенной гормональной терапии при тяжелой атаке [Benazzato L, 2004].

При тяжелой/сверхтяжелой атаке ЯК ключевым условием безопасного ведения пациента является совместное наблюдение пациента опытным гастроэнтерологом и детским хирургом (колопроктологом) с целью своевременного принятия решения о неэффективности консервативного лечения и проведении хирургического вмешательства (Ивашкин, 2018³).

При успешном выполнении данная операция обеспечивает возможность контролируемой дефекации через задний проход с удовлетворительным качеством жизни [Uchida 2013]. В раннем послеоперационном периоде частота стула достигает 15-20 раз в сутки, с тенденцией к уменьшению на фоне диеты и симптоматической терапии (до 6-8 раз в сутки) [Pakarinen MP. Shannon A, 2016]. Ночное недержание кала регистрируется в 8-19% случаев [Koivusalo 2007, Knod 2016].

- При высоком риске осложнений детям с ЯК, (как и взрослым) при необходимости выполнения хирургического лечения в случае неэффективности консервативной терапии рекомендовано трехэтапное лечение: 1 этап - колэктомия с формированием терминальной илеостомы; 2 этап - ИАРА (формирование илеоанального /наданального илеоректального резервуарного анастомоза) с превентивной петлевой илеостомией проксимальнее анастомоза (дистальная петля подвздошной кишки); 3 этап - закрытие превентивной илеостомы [Tan Tanny 2019].

Комментарий: В стационарах, где оперируют менее 10 пациентов в год (с формированием тонкокишечных резервуаров), допускается выполнение операции в объеме колэктомии с резекцией слизистой прямой кишки, низведением подвздошной кишки через серозно-мышечный цилиндр и формированием прямого илео-анального анастомоза по типу операции Coave [Sako, 2006, Tilney HS, 2006; Seetharamaiah R, 2009].

Плановое хирургическое вмешательство у детей с ЯК технически возможно выполнить в два этапа – с выполнением колэктомии, формированием илеоанального анастомоза и превентивной илеостомией, и последующим закрытием илеостомы, либо в один этап – без наложения илеостомы [Gray 2012].

Пациенты с ранним дебютом ЯК нуждаются в проведении дополнительных исследований (генетическое секвенирование, иммунологические исследования) для исключения моногенных форм ВЗК, первичного иммунодефицита.

Проведение хирургического этапа лечения у этой группы пациентов должно рассматриваться как единственная возможность для достижения стабилизации состояния. (УУР-С; УДД -4) [Christopher J. Moran 2017¹², Judith Kelsen 2017¹³]

3.2.4 Терапия осложнений колэктомии (осложнения после реконструктивных операций)

- В случае развития резервуарита рекомендовано назначение консервативной терапии - антибактериальные препараты системного действия курсом до 14 дней (препараты первой линии метронидазол и #ципрофлоксацин), а также специфические местные противовоспалительные средства (будесонид) [Jarchin 2019].

Комментарии: Наиболее частым осложнением колэктомии с формированием тонкокишечного резервуара является неспецифическое воспаление резервуара (резервуарит, "паучит" - от англ. pouch – мешок, резервуар), которое может возникнуть после операции в течение 10 лет, и даже в крупных специализированных центрах

частота резервуарита колеблется от 15 до 75% [Wewer 2005 Gonzalez 2017 Rinawi 2017]. К симптомам резервуарита относятся учащение дефекаций, спастические боли в животе, тенезмы [Dharmaraj R 2016].

- При рецидивирующем резервуарите и неэффективности терапии, включая биологическую и иммуносупрессивную, либо при выявлении болезни Крона подвздошной кишки, рекомендовано выполнить удаление резервуара [Jarchin 2019].

- Рекомендовано при сохранении воспаления в оставшемся участке слизистой оболочке прямой кишки, оставляемой при наложении анастомоза (т.н. "каффите" - от англ. cuff - манжетка) назначение местного лечения (защищенные цефалоспорины, фторхинолоны, метронидазол, ректальных препаратов месалазина – свечи 500 мг 2 раза в день или ректальных стероидов – пены будесонида) [Slatter C, Girgis S, Huynh H, et al. Pre-pouch ileitis after colectomy in paediatric ulcerative colitis. Acta Paediatr 2008;97:381-3, Patton D, 2010].

Комментарии: «каффит» может быть причиной появления примеси крови в стуле или учащения стула [Slatter C, Girgis S, Huynh H, et al. Pre-pouch ileitis after colectomy in paediatric ulcerative colitis. Acta Paediatr 2008;97:381-3, Patton D, 2010].

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Специфические меры реабилитации пациентов с ЯК отсутствуют. Меры медицинской реабилитации направлены на профилактику осложнений консервативной терапии

- Рекомендуется проведение психосоциальной поддержки (консультации медицинского психолога, мероприятия, способствующие повышению приверженности к терапии) с целью повышения качества жизни, облегчения адаптации к заболеванию и профилактики депрессии [Turner D, Ruummele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloji M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos K, Croft N, Navas-López V, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care- An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):257-29110, 79,10].

(УУР – С; УДД – 5)

- У детей и подростков, особенно при нестабильном течении заболевания, рекомендовано учитывать возможное несоблюдение медицинских предписаний [76].

(УУР – В; УДД – 3)

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *Отсутствие приверженности терапии ВЗК является важной и частой проблемой, и отмечается от 50% до 66% детей [76,77], особенно в подростковом возрасте. Отсутствие приверженности связано с повышенной активностью заболевания у подростков [77]. Индивидуальные исследования среди подростков с ВЗК сообщили о наличие проблем, идентичные тем, которые существуют среди взрослых, а также собственно педиатрических конкретных проблем: страх побочных эффектов лекарств, убеждение, что болезнь является неактивной, убеждение, что лечение не работает, >1 ежедневно лекарства [76]), забывчивость, вмешательство других видов деятельности, трудности при глотании таблеток [78], отсутствие мотивации, а также конфликты между родителями и ребенком [79].*

Приверженность может быть оценена с помощью интервью как подростка и родителей, мониторинга лекарственных средств (например, определения уровня метаболита тиопурина), а также заказа препаратов в аптеке.

Приверженность к терапии может быть улучшена путем предоставления всеобъемлющей информации, касающейся предписанных лекарств, сохранения лекарственной нагрузки как можно ниже, а также однократного приема, когда это возможно, суточной дозы препаратов.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1.Профилактика

Язвенный колит характеризуется хроническим рецидивирующим течением. Целью диспансерного наблюдения является, в первую очередь, раннее выявление рецидивов заболевания, а также профилактика колоректального рака. Особенности наблюдения за пациентами, получающими иммуносупрессоры и/или биологические препараты описаны в разделе 5.2. Пациенту следует разъяснить необходимость постоянного приема лекарственных препаратов, поскольку соблюдение предписаний по терапии существенно

(в 2-2,5) раза снижает частоту обострений, а сама терапия является методом химиопрофилактики колоректального рака.

Воспалительные заболевания кишечника – состояния, которые характеризуются повышенным риском присоединения различных инфекций. Стратегиями по нивелированию рисков для пациента признаны своевременная диагностика инфекций, вакцинация и химиопрофилактика.

- Рекомендовано всем пациентам с БК перед началом терапии оценить статус иммунизации и, при наличии возможности, провести вакцинацию до старта иммуносупрессивной терапии с целью формирования защитного титра антител к вакциноуправляемым инфекциям [Martinelli M, Giugliano FP, Strisciuglio C, Urbonas V, Serban DE, Banaszkiwicz A, Assa A, Hojsak I, Lerchova T, Navas-López VM, Romano C, Sladek M, Veres G, Aloï M, Kucinskiene R, Miele E. Vaccinations and Immunization Status in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Study From the Pediatric IBD Porto Group of the ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis.* 2020 Aug 20;26(9):1407-1414].

(УУР – В , УДД -4).

Комментарии: *В ином случае, иммунизация может быть продолжена при установлении контроля над заболеванием, при необходимости его поддержания – на фоне назначения базисной терапии, строгого соблюдения диетологических и других рекомендаций гастроэнтеролога. Вакцинацию живыми вакцинами следует проводить не позднее, чем за 6 недель до начала приема иммуносупрессивной терапии, однако, проведение вакцинации не должно приводить к задержке в назначении препаратов, необходимых для контроля заболевания.*

- Рекомендована вакцинация согласно национальному календарю профилактических прививок [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям" (с изм. и доп. №47н от 03.02.2021)]. Пациентам на фоне иммуносупрессивной терапии противопоказаны живые аттенуированные вакцины [Martinelli M, Giugliano FP, Strisciuglio C, Urbonas V, Serban DE, Banaszkiwicz A, Assa A, Hojsak I, Lerchova T, Navas-López VM, Romano C, Sladek M, Veres G, Aloï M, Kucinskiene R, Miele E. Vaccinations and Immunization Status in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Study From the Pediatric IBD Porto Group of the ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis.* 2020 Aug 20;26(9):1407-1414].

(УУР – В , УДД -4).

Комментарии: желательное проведение вакцинации также против пневмококковой, гемофильной инфекции типа b, гриппа, ветряной оспы, папилломавирусной и ротавирусной инфекции в четком соответствии с возрастными ограничениями назначения иммунобиологических препаратов. Согласно МУ «Мед.противопоказания к проведению профилактических прививок». «Дозой кортикостероидных препаратов, вызывающей иммуносупрессию, является для преднизолона 2 мг/кг/сут (или 20 мг/сут для детей с весом более 10 кг), принимаемой в течение 14 дней и более; введение живых вакцин этим детям допускается через 1 месяц и более после окончания терапии. Использование такой дозы в течение менее 2 недель или меньших доз в течение более длительного периода не ведет к развитию выраженной иммуносупрессии, так что введение живых вакцин возможно сразу по окончании курса лечения. Использование поддерживающих доз стероидов, а также ингаляционное, местное или внутрисуставное их применение не является противопоказанием к введению любых вакцин.

Таким образом, временным противопоказанием к проведению вакцинации является применение высоких доз кортикостероидной терапии.

Инактивированные вакцины могут быть назначены сразу после окончания приема высоких доз кортикостероидных препаратов, вызывающих состояние иммунологической супрессии (преднизолона 2 мг/кг/сут (или 20 мг/сут для детей с весом более 10 кг, принимаемых в течение 14 дней и более).

Назначение аттенуированных вакцин возможно через месяц после окончания гормональной терапии в высоких дозах.

5.2. Диспансерное наблюдение

Мониторинг пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию.

- При назначении иммуносупрессоров и биологической терапии рекомендовано предварительное обследование на туберкулезную инфекцию, строгое соблюдение доз и графика введения препарата и регулярный контроль [10].

(УУР – С; УДД – 5)

Комментарии:

1. Перед началом биологической терапии консультация фтизиатра – скрининг на туберкулез (рентгенография органов грудной клетки, IGRA-тест (Interferon- γ release

assays) – иммунологические методы, основанные на стимуляции Т-лимфоцитов пептидными антигенами и выработке интерферона γ , секретируемого клетками крови инфицированного *M. tuberculosis* человека (квантифероновый тест, T-spot) (Исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови) при невозможности его проведения - внутрикожная проба с очищенным туберкулином и/или аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении;

2. Биологическая терапия требует строгого соблюдения доз и графика введения (нерегулярное введение повышает риск инфузионных реакций и неэффективности);

3. На фоне терапии иммуносупрессорами обязательным является контроль уровня лейкоцитов (общий (клинический) анализ кровиразвернутый ежемесячно).

- С целью уменьшения рисков, связанных с назначением кортикостероидов для системного применения, рекомендовано строгое соблюдение принципов гормональной терапии при ВЗК [10].

(УУР – С; УДД – 5)

Комментарии: кортикостероиды для системного применения не могут применяться в качестве поддерживающей терапии. При назначении гормональной терапии необходимо учитывать следующее:

1. Постепенное снижение дозы стероидов до полной отмены – строго обязательно;

2. Суммарная продолжительность гормональной терапии не должна превышать 12 недель;

3. Обязательным является сопутствующий прием препаратов кальция, витамина D, ингибиторов протонной помпы;

4. В период лечения необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови.

6. Организация оказания медицинской помощи

Помощь пациентам с язвенным колитом оказывается во всех предусмотренных условиях: амбулаторно-поликлинических, дневного стационара, круглосуточного стационара, вне медицинской организации (в т.ч., скорая медицинская помощь).

Диагностику и динамическое наблюдение с подбором и коррекцией терапии осуществляет врач-гастроэнтеролог (врач-педиатр с опытом оказания медицинской помощи таким пациентам), также на всех этапах может быть необходимо участие врача-педиатра, врача общей практики (семейного врача), врача-инфекциониста, врача-

ревматолога, врача-аллерголога-иммунолога, медицинского психолога и других по клинической необходимости)

Показания для экстренной или неотложной госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) наличия осложнений язвенного колита, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме.
- 2) наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, биологическая терапия, гормональная и цитостатическая терапия и т.д.) язвенного колита.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
- 2) наличие показаний к специализированному лечению язвенного колита (хирургическое вмешательство, гормональная и цитостатическая терапия, биологическая и таргетная терапия.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1) завершение курса лечения, или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей лечение язвенного колита при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

3) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи. Заключение о

целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод. ...;

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Риск тяжелого обострения ЯК в течение жизни составляет 15%, при этом вероятность тяжелой атаки выше у больных с тотальным поражением толстой кишки. При проведении адекватной противорецидивной терапии в течение 5 лет обострений удается избежать у половины пациентов, а в течение 10 лет – у 20% больных. В течение первого года после постановки диагноза вероятность колэктомии составляет 4-9% (при тяжелой атаке - около 50%), в дальнейшем с каждым годом заболевания риск колэктомии увеличивается на 1%. Факторами риска агрессивного течения ЯК являются детский и подростковый возраст на момент начала заболевания, прогрессирование поражения от дистального (проктита) к тотальному и первичный склерозирующий холангит.

К **хроническим кишечным осложнениям ЯК** относят дисплазию эпителия высокой степени и колоректальный рак. У больных с длительным анамнезом ЯК существенно повышен риск колоректального рака, что обуславливает необходимость регулярного обследования для выявления дисплазии эпителия толстой кишки. На вероятность развития рака влияют следующие факторы:

1) длительность анамнеза ЯК: риск колоректального рака составляет 2% при 10-летнем, 8% - при 20-летнем и 18% - при 30-летнем анамнезе [Eaden JA, 2001];

2) начало заболевания в детском и подростковом возрасте, хотя этот фактор может лишь отражать длительность анамнеза и не являться независимым предиктором колоректального рака [Jess T 2006];

3) наличие первичного склерозирующего холангита [Deneau MR, 2017],

4) семейный анамнез колоректального рака,

5) тяжелые обострения ЯК в анамнезе или непрерывное течение ЯК. Последствием высокой активности ЯК может являться «воспалительный полипоз», также являющийся фактором риска развития колоректального рака [Rutter M, 2004].

Послеоперационные осложнения

В послеоперационном периоде возможны как общехирургические осложнения - гнойно-септические инфекции, спаечная кишечная непроходимость [Hull, 2012], так и осложнения, связанные с особенностью течения иммунного заболевания - резервуарит и каффит [Fehmel 2018, Nyholm 2019]. В послеоперационном периоде возможны осложнения, обусловленные техникой формирования резервуара - несостоятельность резервуарно-анального анастомоза или резервуара, либо формирование стриктур или свищей [Sagar, 2012], а также бесплодие у женщин, как результат спаечного процесса в малом тазу [Rajaratnam, 2011].

К факторам высокого риска послеоперационных осложнений, обуславливающих выбор объема операции, относится лечение кортикостероидами в высоких дозах, острый тяжелый колит, тяжелый дефицит веса и недифференцированный колит, не позволяющий исключить болезнь Крона толстой кишки [Gray 2013]. Отмечено влияние лекарственной терапии на частоту осложнений хирургических вмешательств. Так, прием преднизолона в дозе более 20 мг в течение более чем 6 недель повышает риск хирургических осложнений [Ferrante M, 2009]. Предоперационный прием азатиоприна не ухудшает исход хирургического лечения [Mahadevan 2002, Schaufler 2012], в то время как введение инфликсимаба и циклоспорина незадолго до операции может увеличивать частоту послеоперационных осложнений, хотя данные по инфликсимабу остаются противоречивыми [Yang Z, 2012, Narula N, 2013]. Гипоальбуминемия, потеря веса в предоперационном периоде, так же как и терапия стероидами, увеличивают риск послеоперационных осложнений [Markel 2008, Grover 2019].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнено эндоскопическое исследование в течение госпитализации или в течение 12 мес до госпитализации		
2	Выполнена биопсия слизистой оболочки толстой кишки (при установлении диагноза)		
3	Выполнено пальцевое исследование прямой кишки при первичной диагностике		
4	Проведено бактериологическое исследование кала на патогенные энтеробактерии и паразитологическое исследование кала (при остром течении язвенного		

	колита и/или наличии подозрений на данную патологию)		
5	Выполнено исследование кала на токсины <i>Clostridium difficile</i> (при наличии показаний)		
6	Проведена терапия кортикостероидами для системного применения или инфликсимабом или циклоспорином (при тяжелой атаке язвенного колита и при отсутствии медицинских противопоказаний)		
7	Проведена консультация врача-хирурга детского (в случае гормонозависимого или гормонорезистентного течения язвенного колита для определения показаний к операции)		
8	Достигнуто на момент выписки из стационара клиническое улучшение в виде сокращения частоты стула более чем на 50%, уменьшение примеси крови в стуле		

Список литературы

1. Travis SP, Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? *Pract Gastroenterol* 2010;30:17–20.
2. D'Haens G, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763–86
3. Benchimol E. I., Fortinsky K. J., Gozdyra P. et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2011; 17: 423–439.
4. Henderson P., Hansen R., Cameron F. L. et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2012; 18: 999–1005.
5. 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.
6. 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.
7. 5. 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.
8. 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.
9. 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.* 2011; 106: 574–588.
10. 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.
11. Rodeman JF, Dubberke ER, Reske KA et al. Incidence of *Clostridium difficile* in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 339-344
12. Issa M, Ananthkrishnan AN, Binion DG. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14:1432-42
13. 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
14. 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

15. 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.
16. Mack D. R., Langton C., Markowitz J. et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2007; 119: 1113–1119.
17. 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.
18. 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.
19. Venediktova M. M., Tsimbalova E. G., Potapov A. S., Mayanskii N. A. Voprosi diagnostiki v pediatrii — Diagnostics in pediatrics. 2011; 3 (6): 23–26.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Levine A., de Bie C. L., Turner D. et al. Atypical disease phenotypes in paediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUOKIDS registry. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013 Feb;19(2):370-7.
25. 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.
26. 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.
27. de Bie C. I., Buderus S., Sandhu B. K. et al. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUOKIDS registry. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 54: 374–380.

28. Корнеева О.И., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. Т. 17. № 3. С. 65-71
29. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Шифрин О. С., Галимова С.Ф., Юрманова Е.Н. Микроскопический колит: клинические формы, диагностика, лечение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т.16, №6. С. 56-60
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. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М.. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Фарматека.* 2013. № 2. С. 42-46
35. Халиф И.Л. Лечебная тактика при язвенном колите. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2006. Т16. №3. С. 58-62
36. 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).
37. Ford A. C., Khan K. J., Sandborn W. J. et al. Efficacy of topical 5-aminosalicylates in preventing relapse of quiescent ulcerative colitis: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10: 513–519.
38. Kolho K. L., Raivio T., Lindahl H. et al. Fecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children with inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2006; 41: 720–725.
39. Powell-Tuck J., Bown R. L., Lennard-Jones J. E. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1978; 13: 833–837.
40. Uchida K., Araki T., Toiyama Y. et al. Preoperative steroid-related complications in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis. *Dis. Colon Rectum.* 2006; 49: 74–79.
41. Timmer A., McDonald J. W., Macdonald J. K. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2007: CD000478.

42. Gisbert J. P., Linares P. M., McNicholl A. G. et al. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 30: 126–137.
43. Khan K. J., Dubinsky M. C., Ford A. C. et al. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 630–642.
44. Barabino A., Torrente F., Ventura A. et al. Azathioprine in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian multicentre survey. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 1125–1130.
45. Kader H. A., Mascarenhas M. R., Piccoli D. A. et al. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 28: 54–58.
46. Verhave M., Winter H. S., Grand R. J. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr.* 1990; 117: 809–814.
47. Pozler O., Chladek J., Maly J. et al. Steady-state of azathioprine during initiation treatment of pediatric inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis.* 2010; 4: 623–628.
48. Sandborn W. J. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am. J. Gastroenterol.* 1996; 91: 423–433.
49. De Greef E., Vandenplas Y., Veereman-Wauters G. Opportunistic infections in paediatric inflammatory bowel disease patients. *Arch. Dis. Child.* 2011; 91: 5–7.
50. Russell R. K., Wilson M. L., Loganathan S. et al. A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33: 946–953.
51. Turner D., Griffiths A. M. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2011; 17: 40–449.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.

56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Chaparro M., Guerra I., Munoz-Linares P. et al. Systematic review: antibodies and anti-TNF-alpha levels in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 35: 971–986.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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
65. Aloï M, Cucchiara S. Extradigestive manifestations of IBD in pediatrics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13(suppl 1):23–32.
66. 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.
67. 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* 2010; 51:140–5.
68. Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:7–21.
69. Hyams JS. Crohn's disease in children. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:255–77.

70. Winesett M. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Pediatr Ann* 1997;26:227–34.
71. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:967–95.
72. Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:75–82.
73. Broome U, Lofberg R, Veress B, et al. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995;22:1404–8.
74. 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.
75. Cullen SN, Chapman RW. The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2006;26:52–61.
76. Greenley RN, Stephens M, Doughty A, et al. Barriers to adherence among adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:36–41.
77. 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.
78. Hommel KA, Baldassano RN. Barriers to treatment adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2010; 35:1005–10.
79. 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.
80. OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/ocebmllevels-of-evidence>
81. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development and evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI): a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133:423–32.
82. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Geese KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017 Jun 1;11(6):649-670.
83. Harbord M1, Eliakim R2, Bettenworth D3, Karmiris K4, Katsanos K5, Kopylov U6, Kucharzik T7, Molnár T8, Raine T9, Sebastian S10, de Sousa HT11, Dignass A12, Carbonnel F13; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus

on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jul 1;11(7):769-784.

84. Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, MacDonald JK, Khanna R, Feagan BG. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 8;(8):CD007571.
85. Lam MC1, Bressler B. Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: results and implications of GEMINI studies. *Immunotherapy*. 2014;6(9):963-71. doi: 10.2217/imt.14.66.
86. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И., Валуйских Е.Ю., Варданян А.В., Веселов А.В., Веселов В.В., Головенко О.В., Губонина И.В., Жигалова Т.Н., Кашников В.Н., Князев О.В., Макарчук П.А., Москалев А.И., Нанаева Б.А., Низов А.А., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Павленко В.В., Полуэктова Е.А., Светлова И.О., Тарасова Л.В., Ткачев А.В., Фролов С.А., Хлынова О.В., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Щукина О.Б. ПРОЕКТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА. *Колопроктология*. 2019;18(4):7-36. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>.

- 1). Baillie C.T., Smith J.A. Surgical strategies in pediatric IBD. *World J. Gastroenterol*. 2015, May; 21(20): 6101-6116.
- 2). Ishii H., Kawai K, Hata K., Shuno Y., Nishikawa T., Tanaka T, et al. Comparison of Functional Outcomes of Patients who Underwent Hand-Sewn or Stapled Ileal Pouch-Anal anastomosis for Ulcerative Colitis. *Int. Surg*. 2015; 100:1169-76.
- 3). Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А. и соавт. «Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита». // *Колопроктология*, том 18, №4, 2019.
- 4). Levine A, de Bie Cl, Turner D, et al. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *IBD* 2013;19 (2): 370-377.
- 5). Sako M, Kimura H, Arai K, et al. Restorative proctocolectomy for pediatric patients with ulcerative colitis. *Surg Today* 2006;36 (2):162-5.
- 6). Tilney HS, Constantinides V., Ioannides AS, et al. Pouch-anal anastomosis vs straight ileoanal anastomosis in pediatric patients: a meta-analysis. *J. Pediatr Surg*. 2006; 41:1799-1808.

- 7). Vei Shaun Siow, Riha Bhatt, Kevin P. Mollen. Management of acute severe ulcerative colitis in Children \\ *Seminars in Pediatric Surgery* 26 (2017) 367-372/
- 8). Gan S. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. \\ *Am J Gastroenterol.* 2003;98(11):2363-2371.
- 9). Irina Magdalena Dumitru, Eugen Dumitru, Sorin Rugin, Liliana Ana Tuta “Toxic Megacolon – A Three Case Presentation” \\ *The J. of Critical Care Medicine* 2017; 3(1): 39-44.
- 10). Proctor ML, Langer JC, Gerstle JT, Kim PCW “Is laparoscopic subtotal colectomy better then open subtotal colectomy in children?” \\ *J. Pediatr Surg.* 2002;37(5):706-708.
- 11). Messenger DE, Mihailovic D, et al. “Subtotal colectomy in severe ulcerative and Crohns colitis: what benefit dose the laparoscopic approach confers?” \\ *Dis Colon Rectum* 2014; 57:1349-1357.
- 12). Christopher J. Moran. “Very early onset inflammatory bowl disease.”\\ *S. in Pediatric Surgery* 26 (2017) 356-359.
- 13). Judith Kelsen, Robert Baldassano “The Role of Monogenic Disease in Children with Very Early-Onset IBD.”\\ *Curr Opin Pediatr,* 2017; 29 (5): 566-571.
- 14). Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001;48: 526-535

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Баранов Александр Александрович акад. РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, главный внештатный специалист педиатр Минздрава России
2. Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна., акад. РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
3. Потапов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, член Союза педиатров России (участие в исходной версии документа)
4. Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор, член Союза педиатров России
5. Щербакова Ольга Вячеславовна, к.м.н., заведующая хирургическим отделением №1 РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член Российской Ассоциации детских хирургов член Союза педиатров России
6. Габруская Татьяна Викторовна, к.м.н., член Союза педиатров России (участие в исходной версии документа)
7. Горелов А.В. член-корр. РАН, профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора д.м.н., профессор кафедры детских болезней ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
8. Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, член Союза педиатров России (участие в исходной версии документа)
9. Панфилова Виктория Николаевна, д.м.н., доцент, член Союза педиатров России (участие в исходной версии документа)
10. Печуров Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор, член Союза педиатров России (участие в исходной версии документа)
11. Ревнова Мария Олеговна, д.м.н., профессор, член Союза педиатров России
12. Ситникова Елена Павловна, д.м.н., профессор, член Союза педиатров России
13. Урсова Наталья Игоревна, д.м.н., профессор, член Союза педиатров России (участие в исходной версии документа)
14. Федулова Эльвира Николаевна, д.м.н., профессор, член Союза педиатров России (участие в исходной версии документа)
15. Анушенко Антон Олегович, член Союза педиатров России (участие в исходной версии документа)
16. Камалова Аэлита Асхатовна, д.м.н., доцент, член Союза педиатров России (участие в исходной версии документа)
17. Шумилов Петр Валентинович, д.м.н., профессор, член Союза педиатров России (участие в исходной версии документа)
18. Бельмер Сергей Викторович, д.м.н., профессор, член Союз педиатров России (участие в исходной версии документа)
19. Лохматов Максим Михайлович, д.м.н., профессор, член Союза педиатров России (участие в исходной версии документа)

20. Щиголева Наталья Евгеньевна, к.м.н., член Союза педиатров России (участие в исходной версии документа)
21. Сичинава Ирина Вениаминовна, доктор медицинских наук, доцент по кафедре, профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), член Союза педиатров России
22. Сурков Андрей Николаевич, д.м.н., заведующий отделением гастроэнтерологии ФГАОУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, член Союза педиатров России
23. Цимбалова Екатерина Георгиевна, к.м.н., внештатный специалист МЗ МО-главный детский гастроэнтеролог МО, член Союза педиатров России, член детской группы Российского общества по изучению ВЗК
24. Скворцова Тамара Андреевна, к.м.н., Главный внештатный детский специалист гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москва, руководитель Центра детской гастроэнтерологии и Центра ВЗК, заведующая отделением гастроэнтерологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»
25. Петрайкина Елена Ефимовна, д.м.н., директор РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова, профессор кафедры доказательной медицины медицинского института РУДН, Главный внештатный специалист детский эндокринолог Департамента здравоохранения города Москвы
26. Горячева Ольга Александровна к.м.н., педиатр, гастроэнтеролог, ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова
27. Ткаченко Михаил Арнольдович, к.м.н., педиатр, гастроэнтеролог, главный внештатный гастроэнтеролог Комитета по Здравоохранению Ленинградской области, доцент кафедры поликлинической педиатрии имени академика А.Ф. Тура Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.
28. Разумовский Александр Юрьевич. (член-корр. РАН, д.м.н., проф., заведующий кафедрой детской хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России),
29. Поддубный Игорь Витальевич (д.м.н., проф., заведующий кафедрой детской хирургии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова),
30. Подкаменев Алексей Владимирович д.м.н., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, доцент/проф. кафедры хирургических болезней детского возраста им. академика Г.А. Баирова),
31. Филиппов Дмитрий Владимирович. к.м.н., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, доцент кафедры хирургических болезней детского возраста им. академика Г.А. Баирова)
32. Яблокова Екатерина Александровна кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)член Союза педиатров России
33. Кайтукова Е.В. кандидат медицинских наук, главный врач НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России член Союза педиатров России

34. Комарова Е.В. доктор медицинских наук, заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, врач-гастроэнтеролог, член Союза педиатров России
35. Гундобина Ольга Станиславовна кандидат медицинских наук, в.н.с., врач-гастроэнтеролог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН член Союза педиатров России
36. Зокиров Нурали Зоирович, д.м.н., заведующий кафедрой Академии последипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России», член Союза педиатров России
37. Федосеенко Марина Владиславовна, к.м.н., заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-педиатры
2. Врачи-гастроэнтерологи
3. Врачи-детские хирурги
4. Врачи-эндоскописты
5. Врачи-рентгенологи
6. Врачи-патологоанатомы
7. Врачи общей практики (семейные врачи)
8. Врачи-инфекционисты
9. Врачи-аллергологи-иммунологи
10. Студенты медицинских ВУЗов, обучающиеся в ординатуре и аспирантуре

Данные рекомендации составлены на основании данных литературы, Европейского доказательного консенсуса по диагностике и лечению ЯК, представленного Европейским обществом по изучению язвенного колита и болезни Крона.

Клинические рекомендации отражают мнение экспертов по ключевым вопросам. В клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, поэтому окончательное решение о тактике ведения каждого пациента должен принимать лечащий врач, на котором лежит ответственность за его лечение.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая

5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов
---	--

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

- 1) Стандарт специализированной медицинской помощи детям при язвенном (хроническом) илеоколите (неспецифическом язвенном колите) (Приказ Минздрава России от 07.11.2012 N 649н)
- 2) Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации N 366н от 16 апреля 2012 г.)
- 3) Информация о лекарственных препаратах: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи

1. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.
2. Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России от 31.05.2019 № 372н «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
3. Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».
4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».
5. Приказ МЗ РФ № 831 от 3 октября 2019 года «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи».

Прочие нормативно-правовые документы, с учетом которых разработаны клинические рекомендации:

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011 г., № 48, ст. 6724);

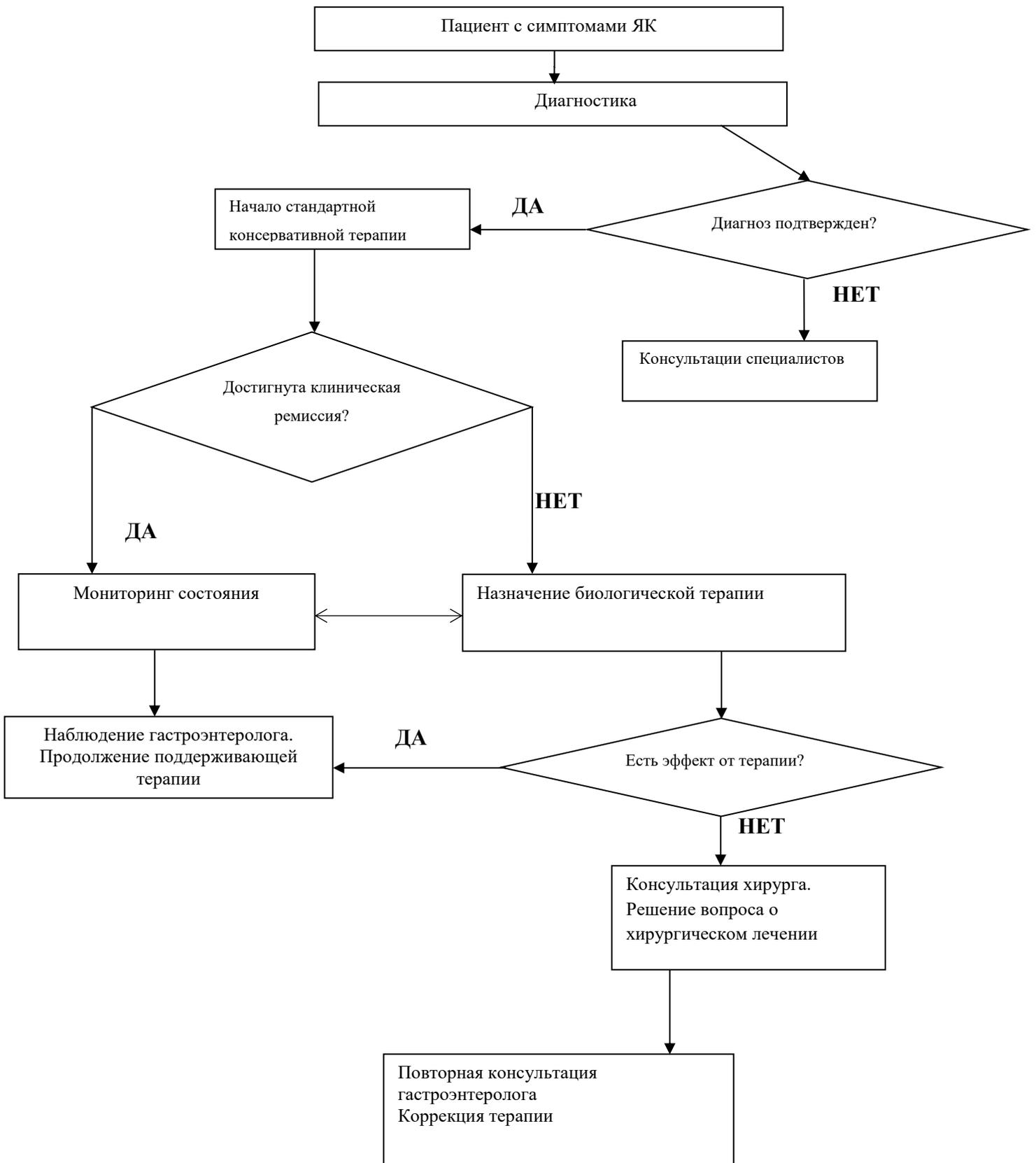
2. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
3. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников.
4. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
5. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
6. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
7. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
8. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. n 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы" (вступает в силу с 1 января 2020 года);
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»
10. Приказ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494
11. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>);

Примеры формулировок диагноза:

- *Язвенный колит, проктит (E1), легкая атака (PUCAI - 30 баллов).
Отсутствие тяжелой атаки в анамнезе (S0).*
- *Язвенный колит, левостороннее поражение (E2), среднетяжелая атака (PUCAI – 50 баллов). Наличие тяжелой атаки в анамнезе (S1). Обострение. Внекишечные проявления (первичный склерозирующий холангит).*
- *Язвенный колит, левостороннее поражение (E2), атипичный фенотип (скачкообразное поражение слепой кишки), среднетяжелая атака (PUCAI – 50 баллов), отсутствие тяжелой атаки в анамнезе (S0).*
- *Язвенный колит, панколит (E4), тяжелая атака (PUCAI – 80 баллов) (S1).
Гормональная резистентность. Токсический мегаколон.*

- *Неклассифицированное воспалительное заболевание кишечника, тяжелая атака (PUCAI – 80 баллов) (S1). Гормональная резистентность.*
- *Язвенный колит, панколит (E4). Отсутствие тяжелой атаки в анамнезе (S0). Клинико-эндоскопическая ремиссия.*

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся повторяющимися острыми обострениями, после которых следуют периоды ремиссии. Многочисленные исследования показывают, что без лечения у больных ЯК существенно снижается качество жизни, повышается риск развития колоректального рака и смертность. Несвоевременное и недостаточное лечение может привести к прогрессированию заболевания и не только нарастанию симптомов (диареи с кровью, болей в животе), но и к системным проявлениям: снижению массы тела, лихорадке, анемии. Тяжелое обострение язвенного колита представляет угрозу для жизни из-за риска перфорации (прободения) кишки и развития перитонита. Самое главное, что даже при слабо выраженных симптомах или их отсутствии в кишке может сохраняться воспаление. При неполноценном лечении это постоянное воспаление приводит к развитию колоректального рака, который при ЯК протекает особенно агрессивно. Только постоянная противовоспалительная терапия может уменьшить вероятность развития опухоли.

Язвенный колит – достаточно редкое заболевание, человек с этой болезнью должен по возможности наблюдаться у врача, специализирующегося на лечении именно данной патологии, и строго следовать его рекомендациям по длительной, нередко, пожизненной, лекарственной терапии. Ни уровень физической нагрузки, ни прием конкретных продуктов питания, не влияют на риск обострения язвенного колита так, как влияет на него нерегулярный прием лекарств и несвоевременное обращение к специалисту.

Приложение Г Расшифровка примечаний

** – лекарственный препарат, входящий в в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год (Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 № 2738- р)

- Лекарственный препарат, назначаемый вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний (off label), с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии) и подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет)

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Педиатрический индекс активности язвенного колита

(Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: PUCAI) [Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos KN, Croft N, Navas-López VM, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):292-310]

Тип шкала оценки

-

Назначение: оценка активности язвенного колита
Содержание (шаблон):

Симптом	Пункты
1. Боль в животе	
Нет боли	0
Болью можно пренебречь	5
Сильные боли	10
2. Ректальное кровотечение	
Нет	0
Незначительное количество, менее чем при 50% дефекаций	10
Незначительное количество при большинстве дефекаций	20
Значительное количество (более 50% количества стула)	30
3. Консистенция стула при большинстве дефекаций	
Оформленный	0
Полуоформленный	5
Полностью неоформленный	10
4. Частота стула за 24 часа	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8-15	15
5. Дефекация в ночное время (любой эпизод, вызвавший пробуждение)	
Нет	0
Есть	10

6. Уровень активности	
Нет ограничений активности	0
Эпизодическое ограничение активности	5
Выраженное ограничение активности	10
Суммарный индекс PUCAI (0-85)	

Ключ (интерпретация):

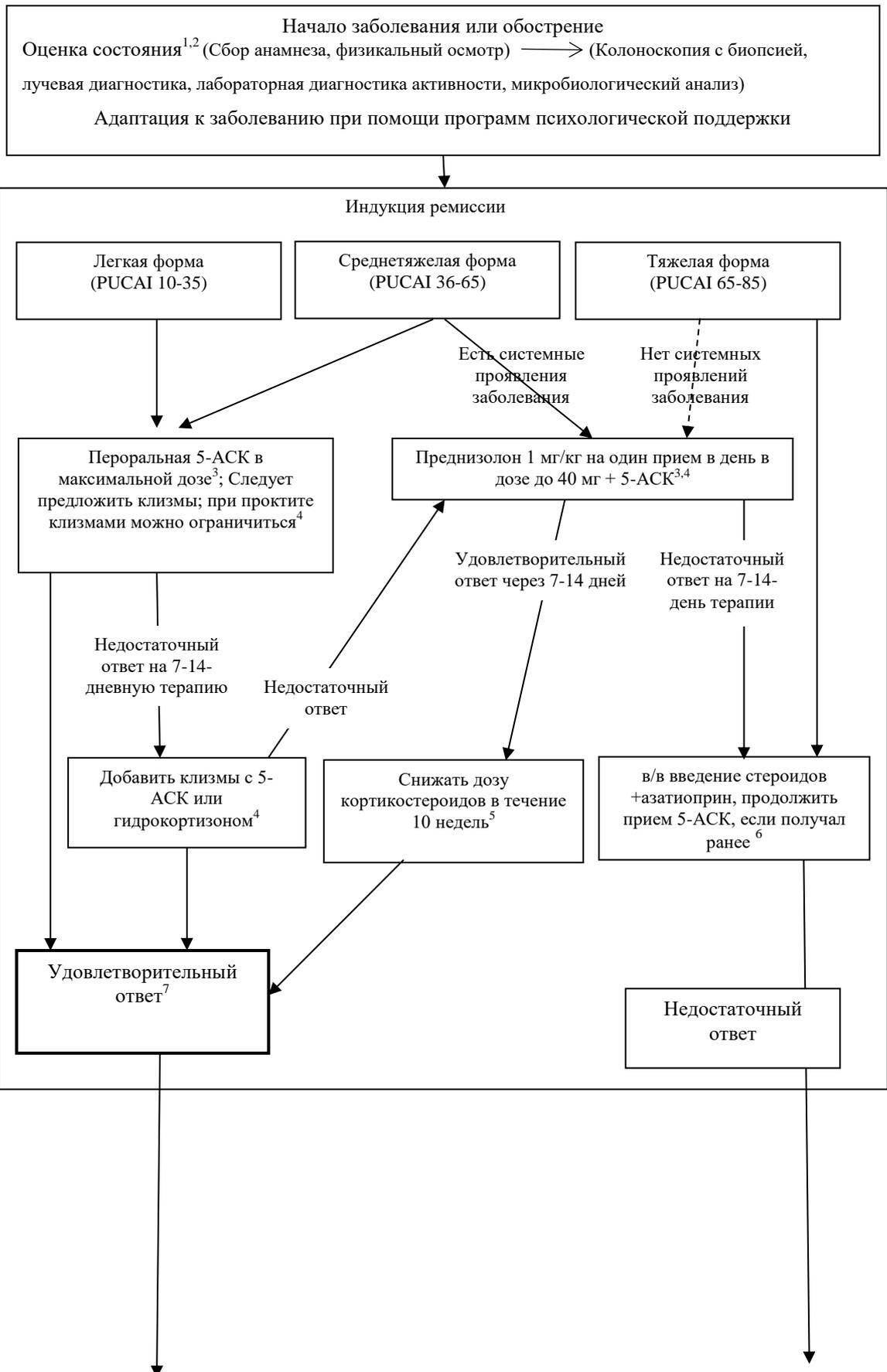
Критерии PUCAI:

- 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.

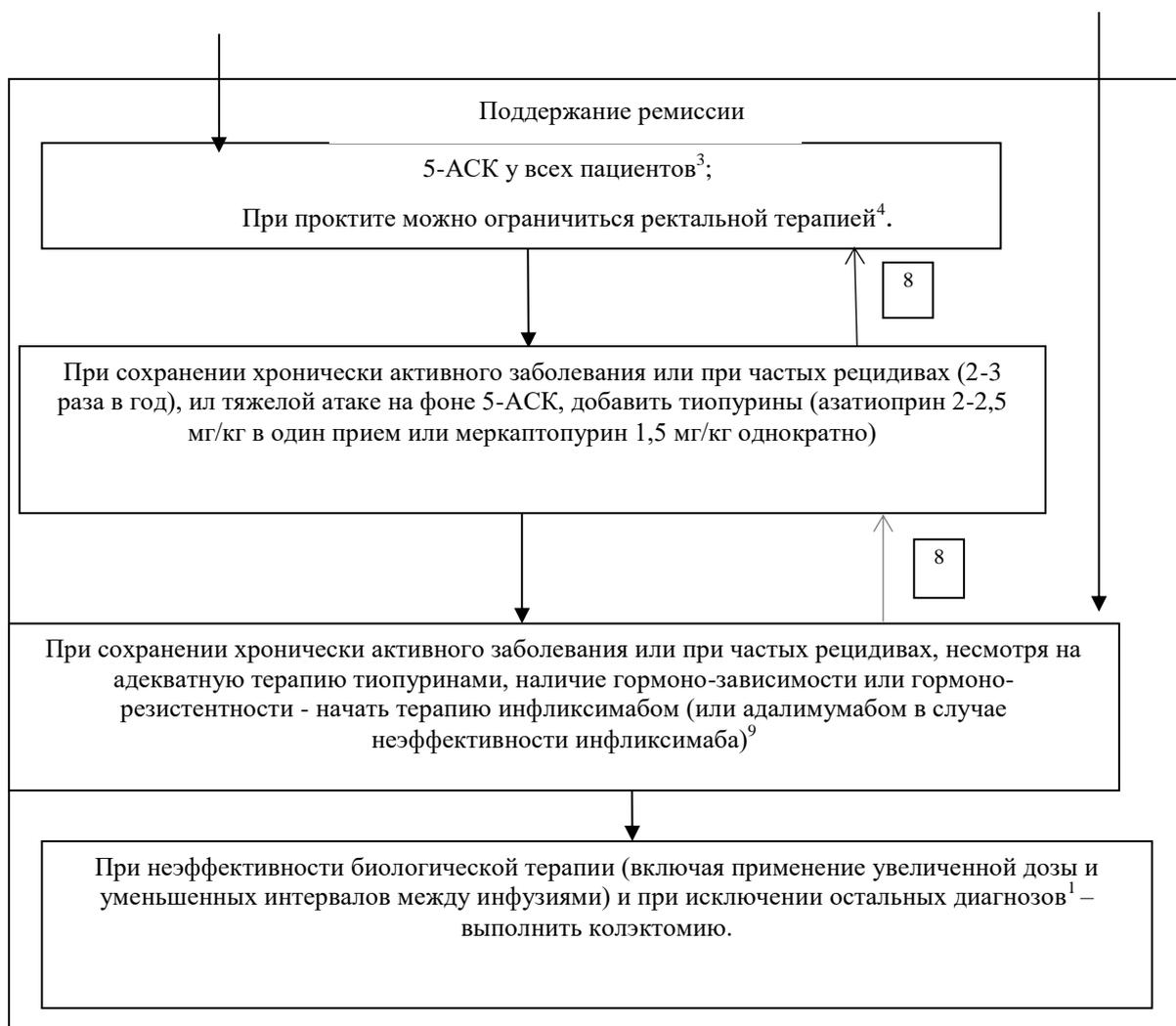
Приложение Г2. Основные заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику ЯК у детей

Дифференциальный диагноз	Клиническая картина	Исследования
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> и паразитов, возбудителей туберкулеза и <i>Yersinia</i> при наличии показаний
Аллергический колит (часто у младенцев)	Экзема, аллергия на молочный белок в анамнезе, отягощенная наследственность по атопии	Уровень специфического/общего IgE, кожные тестирование (с 3 лет), биопсия толстой кишки (эозинофильная инфильтрация, лимфофолликулярная гиперплазия), диагностическая элиминационная диета с исключением белков коровьего молока и других аллергенов
Васкулит (редко)	Сопутствующие внекишечные проявления (поражения кожи, суставов и глаз)	Анализ HLA-B5, биопсия кожи, серологические маркеры
Иммунодефицитные состояния (редко)	Развитие колита в первые месяцы жизни, часто с вовлечением перианальной зоны; воспаление волосяных фолликулов или экзема; другие грибковые или бактериальные инфекции	Консультация врача-аллерголога-иммунолога во всех случаях колита с ранним развитием

Приложение Г3. Алгоритм диагностики и лечения детей с ЯК



При сохранении хронически активного заболевания или при частых рецидивах (2-3 раза в год), При сохранении хронически активного заболевания или при частых рецидивах (2-3 раза в год),



Примечания: Медикаментозные средства лечения ЯК следует разделить на препараты для индукции ремиссии (5-аминосалициловая кислота [5-АСК], кортикостероиды, антитела к фактору некроза опухоли [ФНО], ингибиторы кальциневрина) и для поддержания ремиссии (5-АСК, тиопурины, анти-ФНО-препараты).

¹При любой тяжести активного заболевания следует исключить следующие состояния: инфекционный колит (включая цитомегаловирусный (ЦМВ) и *C. difficile*), 5-АСК-ассоциированный колит, непереносимость лактозы, синдром раздраженного кишечника, ошибочный диагноз, целиакия и схожие состояния.

²В отличие от взрослых, эндоскопическая оценка слизистой оболочки прямой кишки у детей представляется более инвазивной для рутинного мониторинга активности заболевания и ответа на терапию. В связи с этим, оценивать статус заболевания предпочтительнее на основании неинвазивных косвенных маркеров активности колита.

³5-АСК назначаются в дозе 60-80 мг/кг/сутки до 4,8 г/сутки. Последние данные свидетельствуют, что однократный прием 3 г 5-АСК не менее эффективен, чем назначение этой дозы на 2 приема.

⁴Клизмы с 5-АСК (25 мг/кг, до 1 г) более эффективны, чем клизмы со стероидами.

⁵При отсутствии улучшения (т.е. при снижении PУСАI менее чем на 20 пунктов) после 7-10 дней или при увеличении PУСАI на ≥ 20 пунктов на любом этапе лечения следует рассмотреть применения внутривенных стероидов или назначение анти-ФНО-препаратов (реже – такролимус). При гормональной зависимости следует усилить поддерживающую терапию.

⁶. Turner D et al 2011 [9].

⁷Ответ определяется как снижение PУСАI не менее чем на 20 пунктов; в то же время, целью индукционной терапии является достижение полной клинической ремиссии (PУСАI <10).

⁸Если инфликсимаб назначался пациенту, ранее не получавшему тиопурины, после достижения полной ремиссии возможно их подключение к терапии и последующая отмена инфликсимаба через 4-8 месяцев. В отдельных случаях после длительной устойчивой ремиссии возможен постепенный переход на терапию 5-АСК, если ранее не отмечалась неэффективность 5-АСК.

⁹На настоящий момент отсутствуют данные, позволяющие рекомендовать подключение тиопуринов к терапии инфликсимабом у детей, у которых тиопурины ранее оказались неэффективны. Показано прекращение терапии тиопуринами после 4-8 месяцев комбинированной терапии, особенно для мальчиков.

Приложение Г4. Расшифровка примечаний

... ** – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»)

- применение off-label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного

информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет;

*** - медицинское изделие, имплантируемое в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.