

# **Неспецифический язвенный колит у детей: клинический опыт и современные подходы к диагностике и лечению.**

Кафедра пропедевтики детских болезней УО «БГМУ»  
Отделение детской гастроэнтерологии 4 ГДКБ г. Минска  
Назаренко О.Н., Юрчик К.В., Пиневиц О.П., Твардовский В.И.  
Кухаронак Н.С., Белохвостик А.С.

## **Резюме.**

В данной статье проведен анализ последних рекомендаций по диагностике и лечению пациентов детского возраста с неспецифическим язвенным колитом, предложенных европейской ассоциацией детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). В данных рекомендациях установлена необходимость тщательного сбора анамнеза и осмотра пациентов, определены показания к эндоскопическому обследованию (колоноскопия и ФГДС) и объем лабораторных исследований для постановки диагноза и последующего контроля над заболеванием. Предложен индекс активности неспецифического язвенного колита (PUCAI), необходимый для оценки активности воспалительного процесса и степени ответа на проводимую терапию. Эффективность и целесообразность предложенных подходов подтверждены результатами собственных исследований.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, дети, рекомендации по диагностике и лечению.

## **Ulcerative colitis in children: clinical experience and current approaches to diagnosis and treatment**

Belarusian State Medical University, Minsk  
4<sup>th</sup> City Children's Clinical Hospital, Minsk  
Nazarenko O.N., Yurchyk K.V., Pinevich O.P., Tvardovsky V.I.,  
Kuharonak N.S., Belohvostik A.S.

## **Summary.**

This article analyzes the recent recommendations of ESPGHAN for management of patients with ulcerative colitis. The necessity of a thorough study of patient's history and examination of patients was established; indication for endoscopy (colonoscopy and fibrogastroduodenoscopy) and the amount of required laboratory tests for diagnosis and follow-up of the disease were determined. Pediatric

Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) was suggested to evaluate the activity of the inflammatory process and the response to treatment. The results of our studies confirmed the effectiveness and feasibility of the proposed approaches

Key words: ulcerative colitis, children, guidelines for the diagnosis and treatment.

Хронические воспалительные заболевания кишечника (ХВЗК) включают неспецифический язвенный колит (НЯК), болезнь Крона (БК) и недифференцированный колит. Эти расстройства имеют определённые патологические и клинические характеристики, но их патогенез до сих пор полностью не установлен. [4].

Язвенный колит – хроническое рецидивирующее воспаление толстой кишки различной степени выраженности, с проксимальным распространением процесса от прямой кишки [4,16]. В зависимости от протяжённости процесса выделяют: дистальный колит, при котором в патологический процесс вовлекается прямая кишка (проктит) или прямая и сигмовидная (проктосигмоидит); левосторонний колит с поражением толстой кишки до селезеночного изгиба; тотальный колит, включающий распространённый колит (до печёночного изгиба) и панколит (до илеоцекальной области) [7,13]. Единого критерия для точного диагноза НЯК нет. Как правило, НЯК устанавливают у пациентов, имеющих кровавую диарею, тенезмы, абдоминальную боль, и при утяжелении процесса – потерю веса, слабость и тошноту [7,13,16].

В структуре ХВЗК, как правило, преобладает болезнь Крона [7,8,13]. Так, в Великобритании БК среди больных ХВЗК составляет 60%, НЯК – 28%, недифференцированный колит – 12% [13]. Случаи НЯК с началом в детском возрасте наблюдаются у 15% - 20% пациентов всех возрастов и составляют от 1 до 5 впервые установленных диагнозов на 100 000 населения в год в большинстве регионов Северной Америки и Европы. Начало болезни в детстве регистрируется в 60% - 80% всех случаев [7,13,16].

Сведения о структуре НЯК у детей в зависимости от протяжённости процесса достаточно противоречивы. Так, по данным Beattie R.M. et al. [1,3], у детей в 54% случаев имеет место проктит и проктосигмоидит, в 28% - левосторонний колит, и лишь в 18% - тотальный колит. Последние публикации, наоборот, свидетельствуют о высокой частоте встречаемости более распространённых форм заболевания (в частности, тотального колита) у детей по сравнению со взрослыми [6-8,12,13,16]. Поскольку протяжённость болезни ассоциируется с её тяжестью, не удивительно, что начало болезни в детстве ведёт к её более тяжёлому течению, приводящему в 30 - 40% случаев к колэктомии в течение 10 лет (по сравнению с 20% подобных случаев у взрослых). От 25% до 30% детей требуют интенсивного лечения до того, как будет применима стандартная для взрослых терапия, что в 2 раза чаще, чем во взрослой практике [16]. Кроме того, дети имеют обусловленные возрастом особенности, такие, как рост, половое развитие,

питание, особенности минерализации костей, а также подростковые проблемы, как психосоциальные, так и проблемы развития [4,8,13,16,].

Таким образом, неспецифический язвенный колит с началом в детском возрасте в силу более тяжёлого его течения требует, по сравнению с язвенным колитом у взрослых, более жёсткого подхода к диагностике (в частности, проведения колоноскопии, а не ректоскопии) и лечению. Для определения ремиссии, степени активности НЯК, а также в качестве критерия ответа на проводимое лечение рекомендуют пользоваться педиатрическим индексом активности язвенного колита - PUCAI (Табл. 1) [16,17]. Данный индекс определяется путем сбора клинических данных об активности болезни и не включает результаты эндоскопии или лабораторные показатели, т.е. легко применим в повседневной практике [16].

Таблица.1. Педиатрический индекс активности неспецифического язвенного колита (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI)

Показатель		Баллы
1. Абдоминальная боль	Нет боли	0
	Боль можно игнорировать	5
	Боль нельзя игнорировать	10
2. Ректальное кровотечение	Нет	0
	Малое количество, менее чем в 50% дефекаций	10
	Малое количество в большинстве дефекаций	20
	Большое количество (более 50% объёма стула)	30
3. Консистенция и форма стула	Сформированный	0
	Частично сформированный	5
	Полностью не сформированный	10
4. Частота стула в сутки	0-2	0
	3-5	5
	6-8	10
	>8	15
5. Ночной стул	Нет	0
	Да	10
6. Степень активности пациента	Неограниченная активность	0
	Периодически ограниченная активность	5
	Резко ограниченная активность	10
Сумма индекса PUCAI(0–85)	PUCAI<10 указывает на ремиссию, 10 – 34 – лёгкую активность болезни, 35 – 64 – среднюю и более 65 баллов – тяжёлую. Клинически достоверный ответ на назначенное лечение устанавливают при снижении PUCAI на 20 баллов.	

Тяжесть и агрессивное течение НЯК у детей, трудности его диагностики и лечения обуславливают актуальность разработки оптимальных схем как диагностики, так и ведения данного заболевания. В сентябре 2012 года европейской ассоциацией детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) опубликованы рекомендации по ведению НЯК у детей [16]. В их основу положены данные систематических обзоров литературы (267 источников), результаты работы Международной рабочей группы специалистов по детским ХВЗК (27 участников), сформированной ESPGHAN, а также учтены заключения совещаний с ECCO. Основное внимание в данных документах уделено вопросам диагностики и лечения НЯК у детей и подростков. Рекомендации касаются только амбулаторных пациентов, а не детей, госпитализированных с острым тяжёлым колитом (рекомендации для этого контингента были опубликованы в соответствующих детских ESPGHAN и ECCO рекомендациях по ведению острого и тяжёлого колита) [18].

В соответствии с указанным документом [16], диагноз детского НЯК должен базироваться на сочетании нескольких параметров: анамнеза, тщательного осмотра пациента, результатах илеоколоноскопии с множественной биопсией и гистологического исследования биоптатов, которое выполняется совместно гастроэнтерологами и педиатрами. Во всех случаях рекомендуется проведение верхней эндоскопии для исключения болезни Крона. Начальные лабораторные исследования должны включать общий анализ крови, определение печёночных ферментов, альбумина, СОЭ, уровня сывороточного железа, ферритина и ЦРБ. Необходимы посевы кала для исключения инфекционной диареи, а также тестирование на токсины *Clostridium difficile*. Дополнительные исследования кала могут быть необходимы для пациентов с недавними путешествиями в анамнезе. У детей младше 2 лет возможно проведение дополнительного иммунологического исследования и тестов на аллергию для исключения колита, обусловленного первичным иммунодефицитом или аллергическими состояниями. Эндоскопическое исследование рекомендуется проводить в следующих случаях: для постановки диагноза, перед существенным изменением терапии и когда клинические признаки нетипичны.

Лечение НЯК представляет собой непростую задачу. Основные подходы к терапии данного заболевания представлены на рисунке 1. В соответствии с рекомендациями ESPGHAN [16], терапия НЯК должна включать в себя терапию достижения ремиссии (5-АСА, кортикостероиды, анти-ФНО терапия, и, возможно, пробиотики) и терапию поддержания ремиссии (5-АСА, тиоприны, анти-ФНО и избранные пробиотики). Оценка активности воспалительного процесса и степени ответа на проводимую терапию должна проводиться с применением индекса PUCAI. Удовлетворительный ответ на лечение устанавливается при падении данного индекса на 20 и более баллов.

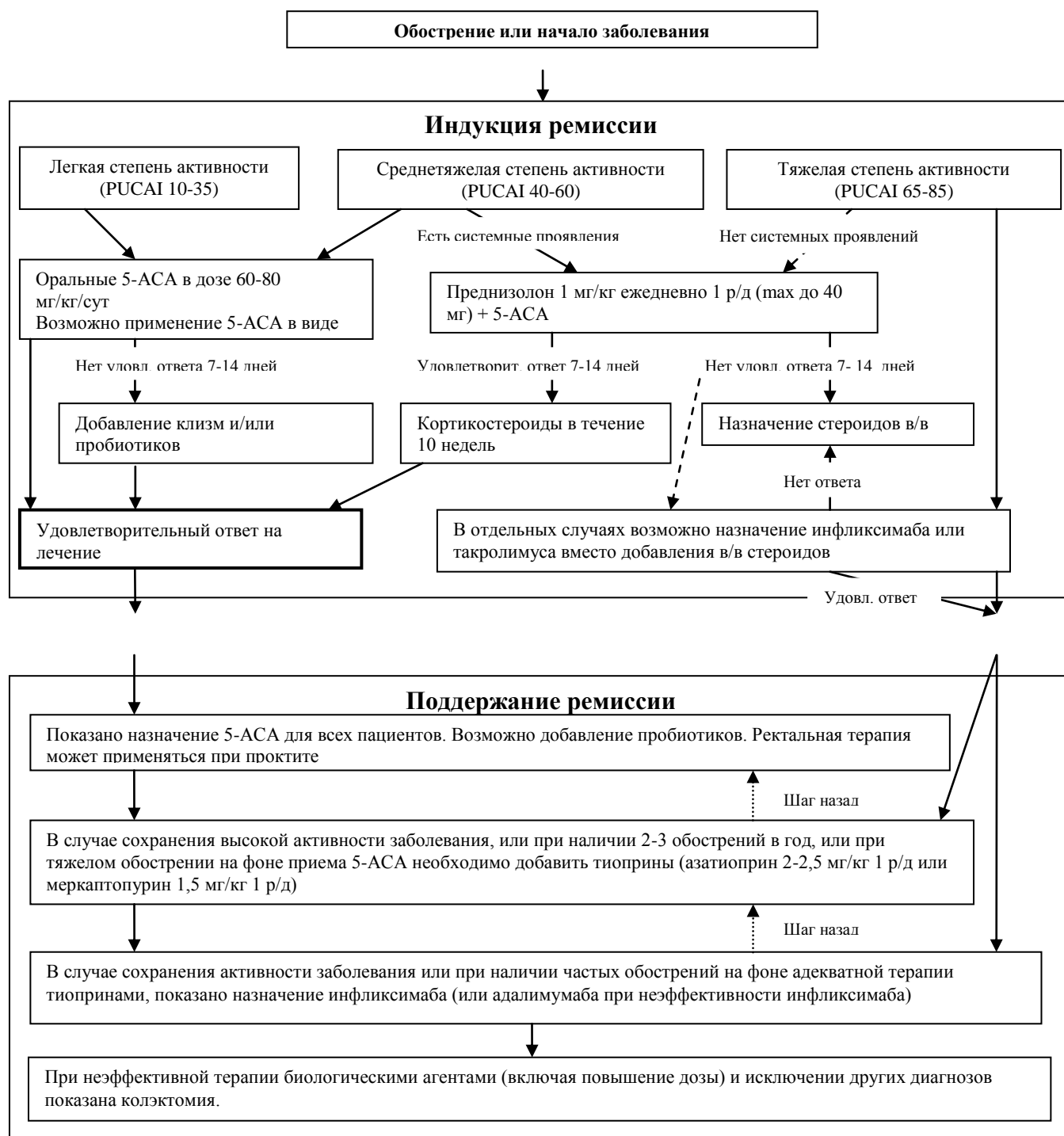


Рисунок 1 – Принципы терапии пациентов с НЯК

### Собственные исследования.

В последние годы в отделении гастроэнтерологии 4 городской детской клинической больницы г. Минска значительно участились случаи госпитализации в стационар детей с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (ХВЗК), и в особенности – неспецифическим язвенным колитом. Так, до 2008 года включительно в отделении за год пролечивалось 2 – 3 пациента с неспецифическим язвенным колитом; а болезнь Крона имела

место всего один раз за несколько лет. В 2009 году зарегистрировано 6 новых случаев ХВЗК (госпитализаций, в том числе и повторных, было 16), в 2010 году – ещё 6 новых случаев (25 госпитализаций больных с первичным и ранее установленным диагнозом), в 2011 – ещё 6 (28 госпитализаций), и до апреля 2012 года – 4 (16 госпитализаций соответственно). Нарастание частоты встречаемости ХВЗК и трудности, наблюдавшиеся при выведении больных в продолжительную ремиссию (высокая частота рецидивов), заставили нас провести подробный анализ всех случаев заболевания.

**Целью** настоящего исследования явилась оптимизация диагностики и лечения неспецифического язвенного колита на основании изучения особенностей его клинических проявлений и течения на современном этапе.

**Материал и методы.** Нами был проведен подробный анализ историй болезни (с учётом повторных случаев госпитализации) всех детей, находившихся на стационарном лечении в отделении гастроэнтерологии 4-ой городской детской клинической больницы в 2002 - 2012 годах (17 случаев неспецифического язвенного колита). При разработке историй болезни мы проводили оценку анамнеза, основных патологических симптомов и синдромов, а также данных лабораторных (общий анализ крови, мочи, копрограммы, биохимический анализ крови) и инструментальных (УЗИ органов брюшной полости, толстого кишечника, данных проведенных ректо- и колоноскопии с обязательным анализом морфологии биоптатов, ФГДС, ирригоскопии, данных ЭКГ и УЗИ сердца) методов исследования как в период обострения, так и в ремиссию НЯК.

**Результаты.** Средний возраст детей был 9,89 лет с некоторым преобладанием мальчиков (64,7%), возраст установления диагноза – 8,32 года, что оказалось несколько ниже, чем по данным литературы [13]. Оценка частоты встречаемости НЯК в зависимости от возраста представлена на рисунке 2, из которого видно, что чаще всего этот диагноз устанавливали у детей дошкольного возраста (58,82%) и у подростков.

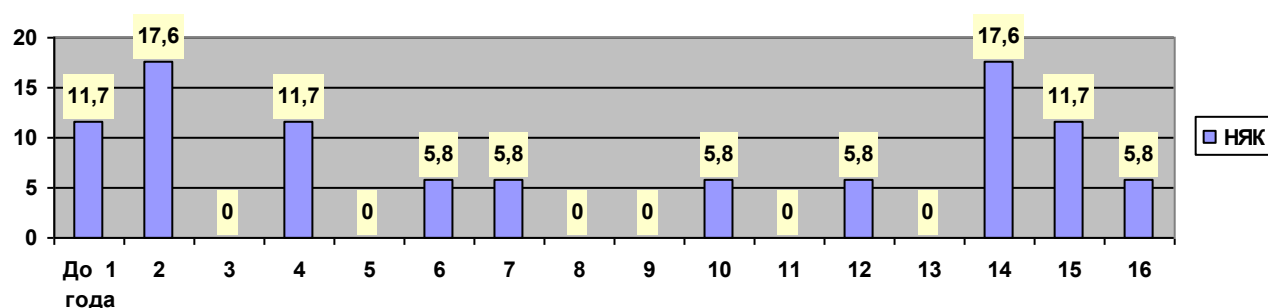


Рисунок 2. Частота встречаемости НЯК у детей в зависимости от возраста по данным ГЭО 4ДКБ г. Минска.

В отличие от взрослых, в детской практике локальное поражение слизистой оболочки толстого кишечника при НЯК (изолированный проктит или левосторонний колит) встречаются значительно реже [4,7,8,13,16]. Данные нашего исследования не были исключением (рисунок 3): проктосигмоидит имел место всего лишь у одного пациента (5,88%), левосторонний колит наблюдался в 23,53% случаев, тотальный колит – в 70,58% случаев. Следует отметить, что средний возраст детей при указанных вариантах НЯК составил 10,0, 15,25 и 8,06 лет соответственно, что подтверждает более высокую опасность тотального поражения слизистой толстой кишки у детей младшего возраста и требует проведения тотальной колоноскопии с осмотром до илеоцекального угла.

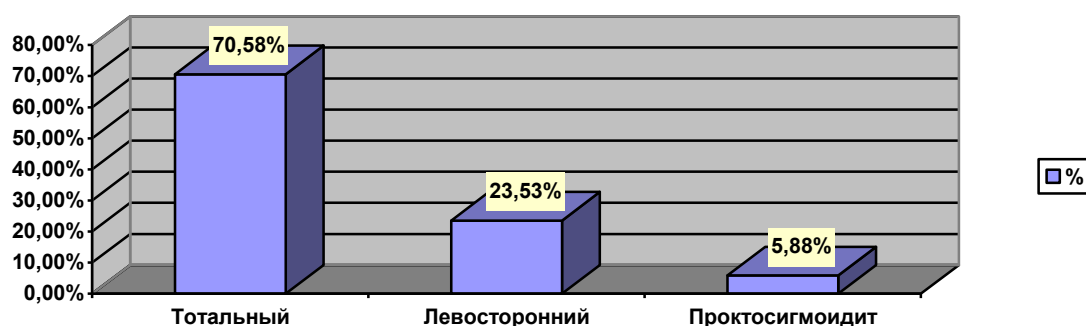


Рисунок 3. Частота встречаемости различных по распространённости вариантов НЯК по данным ГЭО 4ДКБ.

При оценке тяжести течения НЯК установлено, что тотальный колит с тяжёлым течением наблюдался в 35,29% случаев, тотальный или левосторонний, среднетяжёлое течение – в 58,82 %, и проктосигмоидит, лёгкое течение – в 5,88% случаев.

Анализ сопутствующих заболеваний у пациентов с НЯК показал относительно высокую частоту поражения верхних отделов пищеварительного тракта: функциональная диспепсия встречалась у 23,52%, хронический гастродуоденит – у 23,52%, ГЭРБ – у 29,41% пациентов, что подтверждает необходимость проведения у них верхней эндоскопии (не только в плане диффдиагностики с болезнью Крона) и может искажать клиническую картину заболевания (нетипичные для НЯК постпрандиальные боли). Полипы толстой кишки были выявлены у 2 пациентов с давностью заболевания 7 и 8 лет, лямблиоз кишечника наблюдался у 2 пациентов, амебиаз – в одном случае. Задержка физического развития наблюдалась у 17,65% пациентов, дефицит массы тела и анемия – в 23,53% случаев.

Нарастание частоты встречаемости ХВЗК повышает вероятность столкновения с данной патологией на амбулаторном этапе, поэтому при проведении исследования мы уделяли много внимания анализу клинических проявлений болезни (Рисунок 4). Из рисунка видно, что наиболее характерными для НЯК симптомами являются боли в животе (боли до, во время и

после дефекации, с локализацией в левой подвздошной области или нижних отделах живота), учащение стула (который может быть и кашицеобразным) с наличием крови и слизи в кале, снижение аппетита и бледность кожи.

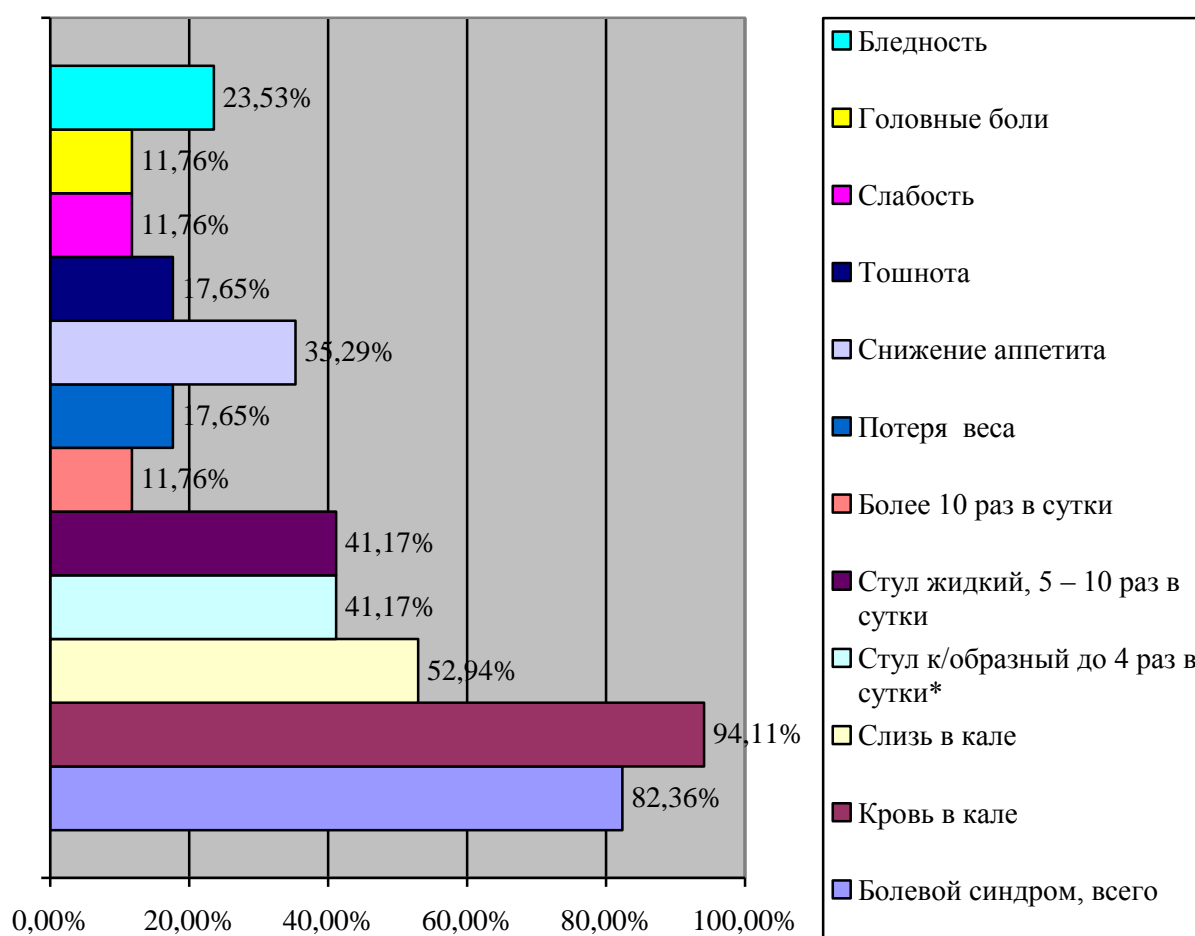


Рисунок 4. Основные клинические проявления ХВЗК у детей по данным ГЭО 4 ДКБ.

Характерными для обострения НЯК изменениями в общем анализе крови (Таблица 3) были умеренный лейкоцитоз, существенное снижение уровня гемоглобина (анемия имела место у  $53,33 \pm 12,88\%$  больных), выраженный палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы (имевший место в  $73,33 \pm 11,42\%$  случаев), ускорение СОЭ и повышение уровня тромбоцитов. Следует отметить, что изменения последнего показателя сохранялись некоторое время и после наступления ремиссии заболевания. Оценка отклонений в биохимическом анализе крови показала, что в период обострения НЯК наиболее часто имело место повышение уровня С-реактивного белка (у  $46,81\%$  пациентов) и повышение уровня альфа-2 глобулинов, наблюдавшееся практически у всех больных. У трети пациентов отмечалось снижение уровня сывороточного железа.



Таблица 3. Общий анализ крови в период обострения и ремиссии неспецифического язвенного колита.

Показатель	НЯК, обострение, n=15	НЯК, ремиссия, n=15	P<
Эритроциты	4,83±0,12	4,71±0,08	-
Гемоглобин	113,87±4,24	130,33±2,31	0,01
Лейкоциты	10,46±1,88	8,46±0,99	-
Эозинофилы	1,9±0,37	3,21±0,89	-
Палочкоядерные	13,2±1,86	7,06±1,86	0,05
Сегментоядерные	46,4±4,14	47,53±3,57	-
Лимфоциты	38,23±2,38	46,06±3,57	-
Моноциты	7,38±0,81	5,53±0,45	-
Тромбоциты	401,86±25,39	374,54±12,81	-
СОЭ	14,14±2,53	7,0±0,59	0,05

Основным исследованием, на котором основывался диагноз НЯК, была колоноскопия с множественной биопсией из различных отделов толстой кишки, выполненная у всех пациентов. У 3 пациентов колоноскопия была отсрочена из-за выраженности гомоколита в начале заболевания (в этих случаях проводилась ректоскопия и ирригоскопия для установления протяжённости процесса). Результаты анализа эндоскопической картины при НЯК у наших пациентов представлены на рисунке 5, из которого видно характерное для этого заболевания проксимальное распространение процесса и наиболее типичные эндоскопические изменения – отёчность, гиперемия, смазанность сосудистого рисунка и контактная кровоточивость слизистой, а также наличие её повреждений.

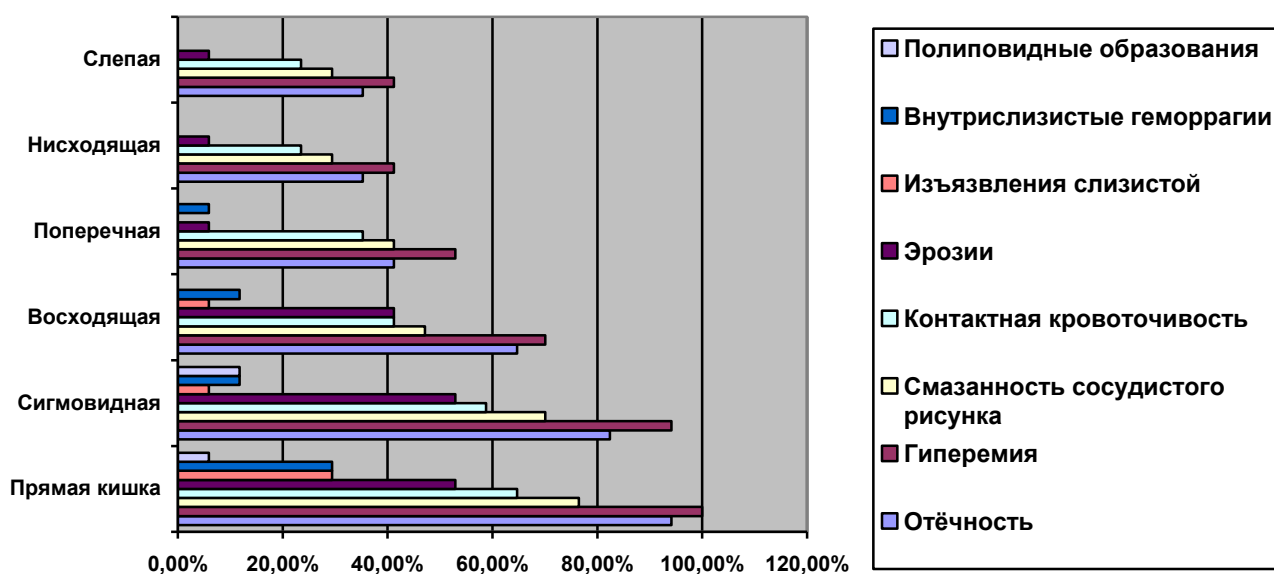


Рисунок 5. Эндоскопические изменения слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с НЯК.

Типичными морфологическими изменениями при НЯК являются слизистое и подслизистое воспаление, криптиты и формирование крипт-абсцессов; нарушение архитектоники слизистой, лимфоидные агрегаты в собственной пластинке и присутствие клеток Панета в левых отделах толстой кишки. Анализ гистологических изменений при НЯК показал, что основываться при установлении диагноза только на морфологическом заключении удаётся далеко не всегда: всего в 5 случаях (29,4%) заключением морфологов было: «морфологическая картина НЯК». У 5 (29,4%) пациентов заключение было сформулировано: «Данная морфологическая картина может наблюдаться при инфекционном колите и в дебюте НЯК»; в 5 (29,4%) случаях - «Морфологическая картина может наблюдаться при НЯК и БК»; в 1 (5,9%) – «Патоморфоз НЯК на фоне лечения», и в 1 (5,9%) - «Имеется вероятность дебюта болезни Крона». Очевидно, что диагноз ХВЗК должен основываться на совокупности данных клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических проявлений заболевания.

В нашей клинике, кроме обязательных инструментальных исследований, всем детям выполняли УЗИ толстого кишечника. Это оказалось полезным для определения степени вовлечённости в патологический процесс толстой кишки (при тяжёлом НЯК), когда провести другие исследования в данный момент было невозможно, и даже выявить в одном случае начинающуюся токсическую дилатацию толстой кишки.

Анализ перенесённых ранее заболеваний показал, что в двух случаях дети перенесли аппендэктомию, повторные пневмонии – в трёх, сальмонеллёз – в двух и ротавирусную инфекцию – в двух случаях. Интересно, что при уточнении семейного анамнеза у пациентов с НЯК имели место 2 случая НЯК у родителей.

Несмотря на достаточно отчётливые клинические проявления, диагноз ХВЗК весьма затруднителен и требует исключения инфекционных и хирургических причин возникновения симптомов. В нашем исследовании в одном случае при НЯК у 5-летнего ребёнка симптомы заболевания появились практически сразу после длительной антибактериальной терапии цефалоспорином по поводу пневмонии, что потребовало необходимости дифференциальной диагностики с колитом, обусловленным *Cl.difficile*. Мы не имели возможности определить наличие токсинов А и В к *Cl.difficile*, при эндоскопическом исследовании типичных для антибиотик-ассоциированного колита псевдомембран описано не было, имели место признаки НЯК, подтверждавшиеся морфологически. При лечении мы получили отчётливую положительную динамику при включении в комплекс лечения метронидазола и полное отсутствие рецидивов в течение 2 лет наблюдения, в силу чего нам удалось прекратить базисную терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты. Мы полагаем, что в данном случае имел место антибиотик-ассоциированный колит. Кроме того, при обследовании пациентов с подозрением на ХВЗК в 2 случаях была выявлена гастроинтестинальная форма

пищевой аллергии, в 2 – полипы толстой кишки, в 1 – солитарная язва прямой кишки, и у 2 пациентов первого года жизни – ассоциированный с гемолизирующей кишечной палочкой дисбактериоз кишечника.

Мы предприняли попытку проанализировать эффективность различных вариантов назначенной нашим пациентам терапии с оценкой частоты рецидивов заболевания. Как было сказано выше, тотальный колит с тяжёлым течением наблюдался у 6 больных (35,29% случаев), тотальный или левосторонний, среднетяжёлое течение – у 10 (58,82 %), и проктосигмоидит, лёгкое течение – у 1 пациента (5,88%). Все пациенты в качестве базисной терапии получали препараты 5-аминосалициловой кислоты (в 14 случаях – месакол, в 3 – сульфасалазин) в качестве монотерапии при среднетяжёлом (5 больных) и лёгком течении. Оказалось, что в тех случаях, когда назначались дозы месакولا 60 - 80 мг/кг, рецидивы болезни наблюдались значительно реже. У 5 пациентов со среднетяжёлым течением болезни для индукции ремиссии применяли преднизолон в дозе 1 мг/кг с последующим постепенным снижением, причём в 2 случаях отменить препарат удалось через 3 – 4 месяца. При оценке переносимости препаратов 5-аминосалициловой кислоты в нашей практике имел место 1 случай кратковременной гематурии на высокой дозе месакولا (купировавшейся после её снижения) и один случай непереносимости сульфасалазина (усиление диареи).

При тяжёлом течении болезни (6 пациентов) назначение преднизолона (вначале внутривенно, затем перорально) оказалось эффективным только в 2 случаях, в остальных при его применении имели место неоднократные рецидивы болезни, и только при назначении азатиоприна (3 пациента) и циклоспорина (1 больной) эффект от лечения был получен. Мы имели 1 случай тяжёлого язвенного колита с последующей трансформацией в болезнь Крона и фатальным исходом, несмотря на последовательное назначение кортикостероидов, азатиоприна, циклоспорина и инфликсимаба, однако в силу изменения диагноза этот случай в нашу статистическую разработку не вошёл.

**Выводы.** Таким образом, план обследования пациентов с НЯК должен предусматривать учёт симптомов, определение показаний к эндоскопическому обследованию, проведение колоноскопии и ФГДС, назначение общего анализа крови и мочи, копрологического исследования, биохимического исследования (печёночные пробы, СРБ, альбумин, протеинограмма, сывороточное железо), УЗИ толстого кишечника и органов брюшной полости (оценка состояния печени, желчного пузыря, поджелудочной железы). В плане дифференциальной диагностики при установлении диагноза и периодически – при последующем наблюдении необходимо исключение кишечных инфекций, вызванных такими возбудителями, как *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *enterohemorrhagic E. coli*, *Yersinia*, *Ameba* и *Cl. Difficile*. Следует отметить, что предлагаемые в рекомендациях ESPGHAN схемы

использования препаратов различных групп наиболее эффективны, что подтверждается анализом эффективности различных вариантов ведения больных в нашем наблюдении (когда терапия, в особенности при тяжёлых вариантах болезни подбиралась нами после безуспешных попыток применения устаревших протоколов лечения).

#### Литература.

1. Цимбалова Е.Г., Потапов А.С., Щербаков П.Л. // Лечащий врач. – 2005. – №8. – С. 52 – 55.
2. Arend LJ, Springate JE. // Pediatric Nephrology. – 2004. – Vol. 19. – P. 550–553.
3. Beattie RM et al. // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 1996. – Vol. 22. – P. 373-379.
4. Bousvaros A., Leichtner A., Bupree T. Treatment of ulcerative colitis in children and adolescents: <https://vpn.ucsf.edu/contents/,DanaInfo=www.uptodate.com/2/4/2012> - 8p.
5. Harris MS, Lichtenstein GR. // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2011. – Vol. 33. – P. 996–1009.
6. Hyams J. S. // Pediatrics in Review. – 2005. – Vol. 26 (9). – P. 314 – 320.
7. IBD Working Group of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2005. – Vol. 41. – P. 1–7.
8. Kim S.C., Ferry G.D. // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126. – P. 1550 – 1560.
9. Kohli R, Melin-Aldana H, Sentongo TA. // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2005. – Vol. 41. – P. 479–482.
10. Lichtenstein GR, Kamm MA. // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2008. – Vol. 28. – P. 663–673.
11. Loftus EV Jr, Kane SV, Bjorkman D. // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2004. – Vol. 19. – P. 179–189.
12. Mark D.R., Langton C., et al. // Pediatrics. – 2007. – Vol. 119(6). – P.1113-1119.
13. Sandhu B.K., Fell J.M.E., et al. // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2010. – Vol. 50(1). – P.1-13.
14. Selhub J, Dhar GJ, Rosenberg IH. // Journal of Clinical Investigations. – 1978. – Vol. 61. – P. 221–224.
15. Sentongo TA, Piccoli DA. // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 1998. – Vol. 27. – P. 344–347.
16. Turner, D., Levine, A., Escher, J.C., et al. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2012. – Vol. 55 (3). – P. 340–361.

17. Turner, D, Otley, AR, Mack, D, et al. // Gastroenterology. – 2007. Vol.33. – P. 416– 423.
18. Turner D, Travis SP, Griffiths AM, et al. // American Journal of Gastroenterology. – 2011. – Vol. 106. – P.574–588.

Авторы:

К.м.н., доцент кафедры пропедевтики  
детских болезней БГМУ

Назаренко О.Н.

Ассистент кафедры пропедевтики  
детских болезней БГМУ, (ул. Шишкина, тел. +375-296-840702;  
раб. тел. 340-29-44; [ksenchik\\_party@mail.ru](mailto:ksenchik_party@mail.ru))

Юрчик К.В.

Зав. отделением гастроэнтерологии  
4-ой ГДКБ г. Минска

Пиневич О.П.

К.м.н., доцент, зав. кафедрой  
пропедевтики детских болезней БГМУ

Твардовский В.И.

студентка 4-го курса педиатрического факультета БГМУ

Кухаронак Н.С.

студентка 4-го курса педиатрического факультета БГМУ

Белохвостик А.С.