

Клинический случай неспецифического язвенного колита у подростка

Н.А. Белых¹, доктор медицинских наук, зав. кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии (*nbelyh68@mail.ru*), ORCID: 0000-0002-5533-0205;

Д.В. Ежков¹, студент 6 курса педиатрического факультета (*ezhanone@yandex.ru*), ORCID: 0009-0005-3031-4638;

И.В. Пизнюр¹, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии (*innaabramova@yandex.ru*), ORCID: 0000-0002-9267-439X;

М.М. Рыбакова¹, студентка 6 курса педиатрического факультета (*marishka20452@mail.ru*), ORCID: 0009-0008-6741-4597;

Ю.В. Деева¹, ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии (*yudeeva80@mail.ru*), ORCID: 0000-0003-0975-1137.

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9);

Неспецифический язвенный колит (НЯК) — хроническое неспецифическое воспалительное заболевание кишечника, характеризующееся воспалением и образованием язв на слизистой оболочке кишечника. В основе заболевания лежит диффузное язвенно-воспалительное поражение толстой кишки, что клинически проявляется кишечными кровотечениями, частым жидким стулом с примесью гноя и крови, болью в животе, тенезмами и запорами. Вместе с тем, заболевание нередко дебютирует различными внекишечными симптомами, что вызывает определённые трудности в его диагностике на ранних этапах. Во всем мире распространенность НЯК оцениваются в диапазоне от 1,2 до 20,3 случаев на 10 000 и от 7,6 до 24,5 случаев на 10 000 человек соответственно. В Европейских странах, расположенных в западных и северных регионах, имеют более высокую заболеваемость, чем на востоке региона. Наиболее широко НЯК распространен в странах Европы, Северной Америки и Австралии, где распространенность достигает 80–120 случаев на 100 тыс. населения. Заболевание чаще всего проявляется в возрасте от 15 до 30 лет, заболеваемость одинакова у мужчин и женщин. В настоящее время патогенез НЯК неясен, поскольку заболевание вызвано сложным взаимодействием иммунитета, наследственности, окружающей среды и нарушений кишечной микрофлоры. Диагностика НЯК осуществляется с помощью эндоскопического исследования в сочетании с клиническим, гистологическим и лабораторным обследованием. Из-за высокой частоты рецидивов, ограниченных возможностей лечения, НЯК значительно влияет на качество жизни пациентов. В статье представлен клинический случай с поздним началом НЯК у подростка 17 лет. Своевременная диагностика и правильно подобранная таргетная терапия привела к длительной клинической ремиссии заболевания. Описанный данный клинический случай подчеркивает необходимость повышения знаний врачей-педиатров и специалистов узкого профиля в области диагностики этого заболевания.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, дети, диагностика, терапия.

Clinical case of non-specific ulceral colitis in a teenager

N.A. Belykh¹, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Polyclinic Pediatrics (*nbelyh68@mail.ru*), ORCID: 0000-0002-5533-0205;

D.V. Ezhkov¹, 6th year student of the Pediatric Faculty (*ezhanone@yandex.ru*), ORCID: 0009-0005-3031-4638;

I.V. Piznyur¹, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics (*innaabramova@yandex.ru*), ORCID: 0000-0002-9267-439X;

M.M. Rybakova¹, 6th year student of the Pediatric Faculty (*marishka20452@mail.ru*), ORCID: 0009-0008-6741-4597;

Yu.V. Deeva¹, Assistant of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics (*yudeeva80@mail.ru*), ORCID: 0000-0003-0975-1137.

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation (9, Vysokovolt'naya str., Ryazan, 390026).

Non-specific ulcerative colitis is a chronic non-specific inflammatory bowel disease characterized by inflammation and ulceration of the intestinal mucosa. The disease is based on diffuse ulcerative-inflammatory lesion of the colon, which is clinically manifested by intestinal bleeding, frequent loose stools with pus and blood, abdominal pain, tenesmus and constipation. At the same time, the disease often debuts with various extraintestinal symptoms, which causes certain difficulties in its diagnosis at early stages. Worldwide, the prevalence of non-specific ulcerative colitis is estimated at 1.2 to 20.3 cases per 10,000 and 7.6 to 24.5 cases per 10,000 people, respectively. In European countries located in the western and northern regions, there is a higher incidence than in the eastern region. Non-specific ulcerative colitis is most common in Europe, North America and Australia, where the prevalence reaches 80-120 cases per 100 thousand population. The disease most often manifests itself at the age of 15 to 30 years, the incidence is the same in men and women. Currently, the pathogenesis of non-specific ulcerative colitis is unclear, since the disease is caused by a complex interaction of immunity, heredity, environment and intestinal microflora disorders. Diagnosis of non-specific ulcerative colitis is carried out using endoscopic examination in combination with clinical, histological and laboratory examination. Due to the high frequency of relapses, limited treatment options, non-specific ulcerative colitis significantly affects the quality of life of patients. The article presents a clinical case of late-onset non-specific ulcerative colitis in a 17-year-old teenager. Timely diagnosis and properly selected targeted therapy led to long-term clinical remission of the disease. This described clinical case emphasizes the need to improve the knowledge of pediatricians and specialists in the field of diagnostics of this disease.

Key words: ulcerative colitis, children, diagnostics, therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Неспецифический язвенный колит (НЯК) — хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. При НЯК поражается только толстая кишка (за исключением ретроградного илеита), в процесс обязательно вовлекается прямая кишка, воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (кроме острого тяжелого колита) и носит диффузный характер [1].

Заболевание чаще всего манифестирует в возрасте от 15 до 30 лет. Заболеваемость НЯК одинакова у мужчин и женщин, распространенность язвенного колита со временем увеличиваются во всем мире. Самые высокие показатели заболеваемости НЯК зарегистрированы в Северной Европе (24,3 случаев на 100 000 человек), Канаде (19,2 случаев на 100 000 человек) и Австралии (17,4 случаев на 100 000 человек). Самые высокие показатели распространенности в Европе (505 случаев на 100 000), Канаде (248 случаев на 100 000 человек) и США (214 случаев на 100 000 человек). В Европейских странах, расположенных в западных и северных регионах, имеют более высокую заболеваемость НЯК, чем на востоке региона. В всем мире распространенность НЯК оцениваются в диапазоне от 1,2 до 20,3 случаев на 10 000 и от 7,6 до 24,5 случаев на 10 000 человек соответственно. Частота случаев смертности, связанных с НЯК, составляет 15,9 на 1000 случаев.

Этиология воспалительных заболеваний кишечника, в том числе НЯК, не установлена [1]. Но выделяют некоторые факторы, которые способствуют развитию данной патологии. К ним относятся различные: инфекции (вирусы, бактерии, грибы), генетические факторы (семейная предрасположенность), пищевые факторы (сахара, молоко), дисрегуляция аутоиммунного процесса, психологические факторы. Имеются данные, что ключевым моментом, предрасполагающим к развитию воспалительных заболеваний кишечника, является нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей. Также при воспалительных заболеваниях кишечника отмечается уменьшение разнообразия кишечной микрофлоры за счет снижения доли анаэробных бактерий [4].

Совокупность факторов агрессии, нарушение состава кишечного микробиома, наличие агрессивных кишечных метаболитов приводит к нарушению проницаемости слизистой оболочки кишечника, нарушению его барьерной функции. Вследствие этого в более глубокие слои стенки кишки могут проникать различные пищевые и бактериальные агенты, которые стимулируют развитие воспалительных и иммунных реакций [5].

Симптомы НЯК включают в себя императивные позывы, недержание мочи, усталость, учащенную дефекацию, выделение слизи, ночную дефекацию



и дискомфорт в животе (спазмы). Боль в животе, как правило, является менее частым симптомом по сравнению с болезнью Крона. Лихорадка и потеря веса также могут иметь место при тяжелом заболевании. Клиническая картина может различаться в зависимости от степени тяжести заболевания. У пациентов с проктитом могут отмечаться императивные позывы и тенезмы (ощущение неполного опорожнения), в то время как при панколите на первый план выступают такие симптомы как кровавая диарея и боль в животе.

Помимо перечисленных симптомов, заболевание может сопровождаться внекишечными проявлениями, такими как периферический артрит и онкогематологическая патология. Заболевание осложняется токсическим мегаколоном, массивным кровотечением из нижних отделов пищеварительного тракта и перфорацией кишечника; в редких случаях НЯК может провоцировать рак толстой кишки [3].

В последние годы возможности ранней диагностики НЯК улучшились благодаря совершенствованию лабораторной диагностики, появлению принципиально новых сывороточных и фекальных маркеров (фекальный кальпротектин, фекальный лактоферрин, фекальный неоптерин, S100A12), позволяющие оценить степень активности заболевания, эффективность проводимого лечения [8].

У пациентов с НЯК в эндоскопических биоптатах толстой кишки, помимо повышенного количества клеток воспалительного инфильтрата, обнаруживаются изменения крипт, которые сопровождаются их инфильтрацией сегментоядерными лейкоцитами [9].

До сих пор отсутствуют специфические методы лечения НЯК. Появление биологических препаратов стало серьезным прорывом в лечении НЯК [10].

В последние годы цель лечения НЯК эволюционировала от клинической ремиссии к достижению эндоскопического заживления слизистой оболочки, вплоть до дальнейшей патологической гистологической ремиссии. Исследования показали, что достижение эндоскопической ремиссии тесно связано с более низкими показателями рецидивов, показателями резекции кишечника и показателями рака при НЯК [3].

Ингибитор фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) Инфликсимаб был одобрен в 2005 г. как

первый биологический препарат, официально используемый для терапии умеренного и тяжелого НЯК. Инфликсимаб, обладая высокой аффинностью к ФНО-α, быстро связывается и образует устойчивое соединение с обеими его формами (растворимой и трансмембранной), снижает его функциональную активность и подавляет воспалительную реакцию в кишечнике. Инфликсимаб может индуцировать гибель Т-клеток собственной пластинки путем активации комплемент-зависимых и антитело-зависимых клеток, что приводит к взаимодействию лейкоцитов, опосредованному Fc-рецептором, и, следовательно, к лизису клеток-мишеней. Данный лекарственный препарат занимает лидирующую позицию в терапии пациентов, ранее не получавших биологические препараты [3, 11].

Целью работы было описание собственного клинического наблюдения течения неспецифического язвенного колита у подростка 17 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик И. 2008 года рождения. Ребенок от 4 беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 20 неделе. Роды II срочные, физиологические. Масса тела при рождении — 3500 г, длина тела — 54 см. Оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Период новорожденности протекал гладко. Аллергологический и наследственный анамнез не отягощён. Перенесённые заболевания — ОРВИ, ветряная оспа, отит. Привит по возрасту.

Со слов родителей с июля 2020 г. отмечается примесь крови в кале. Пациент ранее не обследовался, имевшиеся трещины ануса обрабатывали мазью «Левомеколь». Родители обратились для госпитализации в детское хирургическое отделение. Ребенок находился в ГБУ РО «Областная детская клиническая больница им. Н.В. Дмитриевой» г. Рязани на обследовании с 10.01.2021 по 22.01.2021 г. с жалобами на кровь в кале, ложные позывы на дефекацию, боли над лоном после дефекации.

В общем анализе крови от 10.01.2021 г.: эритроциты — $4,25 \times 10^9$, гемоглобин — 118 г/л, лейкоциты — $5,92 \times 10^9$, эозинофилы — 3,4 %, нейтрофилы — 48,7 %, лимфоциты — 35,1 %, моноциты — 2,3 %, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 13 мм/ч.



В биохимическом анализе крови от 10.01.2021 г.: билирубин (общий — прямой — непрямой) 7,4–1,0–6,4 мкмоль/л, щелочная фосфатаза — 286 Ед/л, амилаза — 30,3 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 15 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 19 Ед/л, креатинфосфокиназа (КФК) — 168 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 323 Ед/л, креатинин — 72,7 мкмоль/л, мочевины — 5,65 мкмоль/л, мочевая кислота — 265 мкмоль/л, общий белок — 70,9 г/л, альбумины — 47,1 г/л, холестерин — 3,73 ммоль/л, натрий — 138,2 ммоль/л, хлориды — 107,4 ммоль/л, сывороточное железо — 5,5 мкмоль/л, общая железо связывающая способность сыворотки — 60,4 мкмоль/л, С-реактивный белок — 7 мг/л, антистрептолизин-О (АСЛ-О) — 200, глюкоза — 4,98 ммоль/л.

Анализ кала на кальпротектин от 11.01.2021 г. — 886,0 мкг/г (норма <50 мкг/г).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек и фиброэзофагогастроэнтероскопия (ФЭГДС) от 11.01.2021 г. — без особенностей.

На ректороманоскопии от 12.01.2021 г.: сплошь петехиальные кровоизлияния, в анусе трещина до 0,1 см с яркой гиперемией в дне.

Колоноскопия от 14.01.21 г. взята биопсия. При исследовании биоптатов: фрагменты слизистой толстой кишки с умеренным отеком и диффузной лимфоплазмозитарной инфильтрацией. Заключение: геморрагический проктосигмоидит. Выставлен клинический диагноз: Язвенный колит, проктосигмоидит, легкая степень активности. Хроническая трещина анального канала. Железодефицитная анемия I степени. Выписан на терапии: сульфасалазин перорально 750 мг 4 раза в день, мальтофер 200 мг в сутки в течение 1 месяца.

Мальчик находился на обследовании апреле 2021 г. в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения г. Москвы "Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы".

В общем анализе крови от 01.04.2021 г.: эритроциты — $4,16 \times 10^9$, гемоглобин — 104 г/л, лейкоциты — $4,54 \times 10^9$, эозинофилы — 3,7 %, нейтрофилы — 37,7 %, лимфоциты — 40,5 %, моноциты — 13,3 %, СОЭ — 17 мм/ч.

В биохимическом анализе крови от 01.04.2021 г.: билирубин общий — 5,0 мкмоль/л, щелочная фосфатаза — 145 Ед/л, амилаза — 48 Ед/л, АЛТ —

15,8 Ед/л, АСТ — 23,3 Ед/л, креатинин — 56,7 мкмоль/л, мочевины — 4,0 мкмоль/л, мочевая кислота — 160 мкмоль/л, общий белок — 69,30 г/л, альбумины — 43,80 г/л, холестерин — 4,67 ммоль/л, сывороточное железо — 4,9 мкмоль/л, С-реактивный белок — 1 мг/л, глюкоза — 4,7 ммоль/л.

Анализ кала на кальпротектин от 01.04.2021 г. — 826,0 мкг/г (норма <50 мкг/г).

УЗИ брюшной полости и почек от 01.04.2021 г. — без особенностей. На ФЭГДС от 02.04.2021 г. — умеренный дистальный катаральный эзофагит, гастрит.

На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости от 03.04.2021 г. через 96 часов после рентгенконтрастного обследования — помарки контрастного вещества определяются в толстой кишке.

Выставлен клинический диагноз:

Основной: Язвенный колит, проктосигмоидит, обострение, легкая степень активности (PUCAI 25 баллов).

Осложнение основного: Анемия хронического заболевания, 1 степени тяжести.

Сопутствующий: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с эзофагитом. Поверхностный гастрит.

Скорректирована терапия: сульфасалазин отменен, для индукции ремиссии назначен месалазин внутрь в дозе 2,5 г/сут (из расчёта 71 мг/кг/сут), месалазин ректально до 1 г/сут, диета № 4, смесь «Модулен» по 200 мл 2 р/д.

На фоне проведенной терапии отмечается положительная динамика: стул 1–2 раза в день, оформленный, без патологических примесей.

Анализ кала на кальпротектин от 25.05.21 г. — 672,9 мкг/г (норма <50 мкг/г). От 13.08.21 г. — 407,9 мкг/г (норма <50 мкг/г).

В сентябре 2021 г., в связи с ухудшением состояния мальчик направлен в ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова».

В общем анализе крови от 10.09.2021 г.: эритроциты — $3,36 \times 10^9$, гемоглобин — 61 г/л, лейкоциты — $11,5 \times 10^9$, эозинофилы — 2,1 %, нейтрофилы — 47,5 %, лимфоциты — 41,3 %, моноциты — 9,3 %, СОЭ — 5 мм/ч.

В биохимическом анализе крови от 10.09.2021 г.: билирубин общий — 5,0 мкмоль/л, щелочная фосфатаза — 103 Ед/л, амилаза — 48 Ед/л, АЛТ — 13 Ед/л, АСТ — 16 Ед/л, креатинин — 43,1 мкмоль/л,



мочевина — 3,19 мкмоль/л, мочевая кислота — 215 мкмоль/л, общий белок — 69,30 г/л, альбумины — 43,80 г/л, холестерин — 4,67 ммоль/л, сывороточное железо — 8,1 мкмоль/л, С-реактивный белок — 1 мг/л, глюкоза — 5,1 ммоль/л.

В копрограмме от 11.09.2021 г. — стул неоформленный, кашицеобразный, коричневый, мышечные волокна с исчерченностью единичны в поле зрения, много слизи.

Анализ кала на кальпротектин от 13.09.2021 г. — 852 мкг/г (норма <50 мкг/г).

На ФЭГДС от 14.09.2021 г. — умеренный дистальный катаральный эзофагит, гастродуоденит.

Илеоскопия с биопсией слизистой оболочки от 14.09.2021 г.: слизистая оболочка сигмовидной кишки в проксимальной и средней трети рыхлая, незначительно гиперемирована, складки сглажены, сосудистый рисунок смазан. Слизистая оболочка дистальной трети сигмовидной и прямой кишки резко отечная, гиперемирована со множественными эрозиями до 2 мм, налетом фибрина, подслизистыми геморрагиями и контактной кровоточивостью. Сосудистый рисунок не визуализируется.

14.04.2022 г. ребёнок находился в отделении гастроэнтерологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», было зафиксировано обострение заболевания на фоне проводимой противовоспалительной и иммуносупрессивной терапий, раннее проведенной глюкокортикостероидной терапии. Принимая во внимание обострение основного заболевания, неэффективность предшествующей терапии, с целью индукции ремиссии показано назначение антицитокиновой терапии препаратом Инфликсимаб из расчета 5 мг/кг по схеме 0–2–6–3 недель, далее каждые 8 недель. Первая инфузия в дозе 200 мг в/в капельно проведена 19.04.2022 г. Реакции не было. Противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию продолжить в полном объеме, к терапии добавить местную противовоспалительную и гормональную терапию.

В дальнейшем мальчик получал терапию в педиатрическом отделении ГБУ РО «Городская клиническая больница №11» г. Рязань, инфликсимабом в/в капельно в дозе 250 мг.

В апреле 2024 г. пациент поступил в отделение гастроэнтерологии ФГАОУ ВО «Российский на-

циональный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» с жалобами на периодическую утомляемость, слизь в стуле.

В общем анализе крови от 14.04.2024 г.: эритроциты — $4,64 \times 10^9$, гемоглобин — 162 г/л, лейкоциты — $5,1 \times 10^9$, эозинофилы — 1,8 %, нейтрофилы — 49,5 %, лимфоциты — 34,6 %, моноциты — 8,3 %, СОЭ — 7 мм/ч.

В биохимическом анализе крови от 14.04.2024 г.: общий белок — 84 г/л, альбумин — 49 г/л, С-реактивный белок — 0,25 мг/л, амилаза — 32,5 Ед/л, АЛТ — 10 Ед/л, АСТ — 21 Ед/л, щелочная фосфатаза — 191 Ед/л, гаммаглутаматтранспептидаза (ГГТП) — 12 Ед/л, билирубин общий — 23 мкмоль/л, холестерин — 3,67 ммоль/л, глюкоза — 4,9 ммоль/л, мочевина — 2,1 ммоль/л, мочевая кислота — 177 ммоль/л, креатинин — 61 мкмоль/л, сывороточное железо — 8,1 мкмоль/л.

Анализ кала на кальпротектин от 15.04.2024 г. — 600 мкг/г (норма <50 мкг/г).

УЗИ органов брюшной полости от 15.04.24 г.: эхо-признаки диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы, незначительные структурные изменения толстой кишки.

На колоноскопии от 15.04.24 г.: катаральный проктосигмоидит.

ФЭГДС от 16.04.24 г.: Гастроэзофагеальный рефлюкс. Терминальный неэрозивный эзофагит. Антральный эрозивный гастрит. Эрозивный бульбит. Дуоденит.

Клинический диагноз: Язвенный колит, левосторонний, низкой степени активности (PUCAI 15 б). обострение.

На фоне проводимой терапии инфликсимабом отмечена положительная динамика, однако, учитывая минимальные эндоскопические изменения, к терапии была добавлена местная противовоспалительная терапия, продолжена терапия месалазином из расчёта 75–80 мг/кг/сут, иммуносупрессивная терапия азатиоприном из расчёта 1 мг/кг/сут в дозе 37,5 мг/сут.

В сентябре 2024 г. мальчик вновь был госпитализирован в педиатрическое отделение ГБУ РО «Городская клиническая больница №11» г. Рязань для планового введения препарата «Инфликсимаб» в/в капельно в дозе 250 мг. Жалоб на момент осмотра не предъявлял.

В общем анализе крови от 12.09.2024 г. показатели в пределах нормы.



В биохимическом анализе крови от 12.09.2024 г.: общий белок — 69 г/л, альбумин — 48,8 г/л, С-реактивный белок — менее 6 мг/л, АЛТ — 14 Ед/л, АСТ — 21,4 Ед/л, щелочная фосфатаза — 509 Ед/л, ГГТП — 22,4 Ед/л, билирубин общий — 16,9 мкмоль/л, глюкоза — 4,7 ммоль/л, мочеви́на — 2,4 ммоль/л, креатинин — 49 мкмоль/л.

Анализ кала на кальпротектин от 09.09.2024 г. — 796 мкг/г (норма <50 мкг/г). Инфузию перенёс удовлетворительно.

В настоящее время состояние ребенка стабильное, осуществляется динамическое наблюдение педиатром, гастроэнтерологом по месту жительства.

ВЫВОДЫ

Данный клинический случай демонстрирует, что язвенный колит может сопровождаться

длительным отсутствием жалоб и клинических симптомов, имеет высокую степень вариабельности клинической картины. Своевременная диагностика и правильно подобранная таргетная терапия привела к длительной клинической ремиссии заболевания. Инфликсимаб является эффективным и безопасным препаратом для лечения активной формы НЯК, способствует заживлению слизистой оболочки толстой кишки, поддержанию стойкой ремиссии и снижению риска рецидива заболевания.

Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Литература

1. Язвенный колит: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. 2024. 58 с.
2. Ungaro R., Mehandru S., Allen P.B. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-1770. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2.
3. Zhang M, Li M, Ou Y, Huang Q, et al. Infliximab for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol*. 2025;25(1):458. DOI: 10.1186/s12876-025-04065-w.
4. Казарин Д.Д., Чупина М.С., Шкляев А.Е. Предикторы эффективности применения препарата инфликсимаб у больных язвенным колитом. *Медицинский совет*. 2022;16(15):128-133. DOI:10.21518/2079.701X-2022-16-15-128-133.
5. Бикбавова Г.Р., Линзан М.А., Лозинская М.Ю., Факторы патогенеза язвенного колита: мейнстрим-2020. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (2): 130-138. DOI:10.20538/1682-0363-2021-2-130-138.
6. Ungaro R., Mehandru S., Allen P.B., et al. Ulcerative colitis. Ryan Ungaro 1, Saurabh Mehandru 1, Patrick B Allen 1, Laurent Peyrin-Biroulet 1, Jean-Frédéric Colombel 2019.
7. Song L., Zhang Y., Zhu C., et al. Hydrogen-rich water partially alleviates inflammation, oxidative stress and intestinal flora dysbiosis in DSS-induced chronic ulcerative colitis mice. *Adv Med Sci*. 2022;67(1):29-38. DOI: 10.1016/j.advms.2021.10.002.
8. Бикбавова Г.Р., Ахмедов В.А., Новиков Д.Г., и др. Неинвазивные методы диагностики язвенного колита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;180(8): 114-121. DOI: 10.31146/1682-8658-esg-180-8-114-121.
9. Ахриева Х.М., Тертычный А.С., Пачуашвили Н.В., Урусова Л.С. Характеристика крипт слизистой оболочки толстой кишки при воспалительных заболеваниях кишечника. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2024;14(3):42-50. DOI:10.20340/vmirvz.2024.3.MORPH.
10. Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С. Влияние исходной величины подкрепления на физиологические показатели условного дыхательного рефлекса. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2021;(3):377-386. DOI: 10.23888/HMJ202193377-386.
11. Khan A.U., Ali M., Wahab M.A. Comparative efficacy of pharmacologic interventions in ulcerative colitis: a network meta-analysis. *Inflammopharmacology*. 2025 Mar 29;33(5):2679–2687. DOI: 10.1007/s10787-025-01723-z.
12. Губенко М.С., Логинов В.И., Бурденный А.М., Пронина И.В., Хохлова С.В., Перцов С.С. Роль микроРНК в канцерогенезе немелкоклеточного рака легкого. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2022; 30(1):123-132. DOI: 10.17816/PAVLOVJ71395.