

<https://doi.org/10.15690/vsp.v22i1.2518>

А.М. Коновалова, Д.В. Печкуров, А.А. Тяжева

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

Хроническая диарея как симптом дебюта болезни Крона у ребенка первого года жизни: клинический случай

Контактная информация:

Коновалова Анна Михайловна, аспирант кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета

Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, тел.: +7 (846) 374-10-04, e-mail: a.m.konvalova@samsmu.ru

Статья поступила: 13.08.2022, принята к печати: 15.02.2023

Обоснование. Хроническая диарея может быть симптомом широкого круга заболеваний, каждое из которых требует особого подхода к терапии. Значительную трудность представляет диагностика редких причин хронической диареи, к которым можно отнести воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) с очень ранним (в возрасте до 1 года) дебютом. **Описание клинического случая.** У мальчика Е. хроническая диарея манифестировала с первого года жизни. В возрасте 1,5 лет диагностирован язвенный колит, в 2,5 года диагноз изменен на болезнь Крона. Представлены результаты наблюдения за пациентом в течение 6 лет, проведен анализ трудностей диагностики и лечения.

Заключение. Описан клинический случай болезни Крона с диареей как ведущим клиническим проявлением в дебюте заболевания. Последовательный диагностический поиск позволил установить диагноз ВЗК и исключить иные причины хронической диареи, что определило правильную терапевтическую стратегию.

Ключевые слова: хроническая диарея, болезнь Крона, анемия, ранний возраст, клинический случай

Для цитирования: Коновалова А.М., Печкуров Д.В., Тяжева А.А. Хроническая диарея как симптом дебюта болезни Крона у ребенка первого года жизни: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(1):68–72. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i1.2518>

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, хроническая диарея — синдром, характеризующийся жидким стулом с частотой дефекации более 3 раз в сутки на протяжении как минимум 4 нед. Распространенность хронической диареи в детской популяции составляет 7–14% [1]. Хроническая диарея приводит к снижению качества жизни ребенка, задержке физического развития и формированию дефицитных состояний (дефицит железа, витаминов, иммунодефицитные состояния) [2, 3]. В раннем детском возрасте хро-

ническая диарея чаще обусловлена пищевой аллергией, лактазной недостаточностью, паразитарными инвазиями, редко — воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), первичными иммунодефицитными состояниями, аутоиммунными энтеропатиями [4, 5]. Болезнь Крона с очень ранним дебютом способна манифестировать разнообразными симптомами, при этом клиническая картина на ранних этапах болезни может быть стертой, симптоматика — неспецифичной [4, 6]. В литературе есть единичные описания младенческой формы болезни Крона. В частности, в работе Т. Kabuki и соавт. (2005)

Anna M. Konvalova, Dmitry V. Pechkurov, Alena A. Tyazheva

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Chronic Diarrhea as a Debut Manifestation of Crohn's Disease in Infant: Clinical Case

Background. Chronic diarrhea can be a symptom of a wide variety of diseases, either of which requires special therapy approaches. The diagnosis of rare causes of chronic diarrhea is especially difficult as it may be associated with inflammatory bowel disease (IBD) with very early (under 1 year of age) debut. **Clinical case description.** Boy E. had chronic diarrhea manifested on the first year of life. Ulcerative colitis was diagnosed at the age of 1.5 years, then the diagnosis was changed to Crohn's disease at the age of 2.5 years. The results of 6-years-follow-up of the patient were presented, as well as analysis of diagnosis and treatment difficulties was carried out. **Conclusion.** The clinical case of Crohn's disease with diarrhea as the leading clinical manifestation at the disease onset is described. Sequential diagnostic search allowed us to establish the diagnosis of IBD and to exclude other causes of chronic diarrhea that determined the correct therapeutic strategy.

Keywords: chronic diarrhea, Crohn's disease, anemia, early age, clinical case

For citation: Konvalova Anna M., Pechkurov Dmitry V., Tyazheva Alena A. Chronic Diarrhea as a Debut Manifestation of Crohn's Disease in Infant: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2023;22(1):68–72. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i1.2518>

описывается случай манифестации ВЗК у младенца перианальными свищами [7], в работе J.G.H. Dinulo и соавт. (2006) — гангренозной пиодермией и диареей [8]. Ниже представлено описание болезни Крона, манифестировавшей в раннем возрасте диареей.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик Е., возраст 1 год 10 мес, госпитализирован с жалобами на задержку физического развития, приступообразные боли в животе, жидкий стул со слизью и примесью крови до 5 раз в сутки.

Анамнез заболевания. Жидкий стул до 8 раз в сутки с примесью «зелени» с рождения. В возрасте 7 мес мама заметила прожилки крови в стуле, а также проявления дерматита. С этого же возраста была отмечена недостаточная прибавка массы тела. Участковым педиатром симптомы расценены как аллергия к белку коровьего молока; матери ребенка рекомендована безмолочная диета с исключением облигатных аллергенов, назначены антигистаминные препараты, сорбенты. Симптомы на фоне терапии сохранялись, рекомендована консультация гастроэнтеролога. В возрасте 1,5 лет у ребенка масса тела 10 кг, длина — 80 см. Стул до 5 раз в сутки, со слизью и примесью крови. Анализ крови: гемоглобин (Hb) — 90 г/л (норма не ниже 110 г/л), цветовой показатель — 0,76, сывороточное железо — 3,7 мкмоль/л; в копрограмме: эритроциты (4–5 в поле зрения). Посев на патогенную кишечную флору — отрицательный. Назначено обследование на целиакию (антитела к тканевой трансглутаминазе), глистные инвазии, определение общего и специфических IgE (пищевая панель) — нарушения не обнаружены. На некоторое время состояние стабилизировалось, но через 5 мес возобновились диарея, кровь в стуле. Ребенок госпитализирован в областную клиническую больницу.

Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности, угроза прерывания в 11–12 нед, анемия. Роды первые, самопроизвольные в 38 нед, масса тела при рождении — 2900 г, длина — 52 см. Период новорожденности без особенностей. Грудное вскармливание до 1 года 4 мес, прикорм с 10 мес. Ребенка наблюдали до 1 года с диагнозом «атопический дерматит».

Наследственный анамнез. Лекарственная непереносимость у мамы, поллиноз у бабушки.

Физикальная диагностика

При поступлении выражена слабость, двигательная активность снижена, ребенок быстро устает. Телосложение правильное, астеническое, масса тела — 10 кг, длина — 80 см. Физическое развитие ниже среднего, гармоничное (SDS роста –2, SDS веса –1,88). Состояние средней тяжести, ребенок вялый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Стул учащенный, полуоформленный, с прожилками крови.

Лабораторная и инструментальная диагностика

Диагностический поиск был нацелен на исключение воспалительных заболеваний кишечника, аутоиммунных, онкологических и гематологических заболеваний, иммунодефицита.

Анализ крови: Hb — 95 г/л, СОЭ — 22 мм/ч, альбумин — 30,7 г/л (норма 35–50 г/л), концентрация С-реактивного белка (СРБ) — 25,8 мг/л (норма до 5,0 мг/л), кальпротектина — 264 мкг/г (норма < 50 мкг/г), антитела к двуспиральной ДНК — 19,1 Ед/мл (норма до 25 Ед/мл), антинуклеарный фактор — 1,44 Ед/мл (норма до 1,0 Ед/мл). **Коагулограмма:** АЧТВ — 29,5 с (нор-

ма 24–34 с), протромбиновое время — 10,5 с (норма 10–15 с), протромбин по Квику — 98% (норма 75–100%), фибриноген — 6,17 г/л (норма 2,7–3,6 г/л).

Копрограмма: мышечные волокна с исчерченностью (++), жирные кислоты (++), растительная клетчатка (+++), крахмал внутриклеточный (+), внеклеточный (+), лейкоциты — до 15 в поле зрения, эритроциты — большое количество в поле зрения. **Анализ кала на условно-патогенную флору:** *Klebsiella oxitoca* — 2×10^6 КОЕ/мл, *Klebsiella pneumonia* — $1,7 \times 10^8$ КОЕ/мл, *Enterococcus* spp. — $1,7 \times 10^9$ КОЕ/мл.

При **эзофагогастродуоденоскопии** выявлена минимальная очаговая гиперемия в антральном отделе желудка, морфологически слизистая 12-перстной кишки — ворсины не укорочены, крипты не углублены, количество бокаловидных клеток снижено, умеренный отек и лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы; слизистая антрального отдела желудка — очаговая гиперплазия с отеком, рассеянной воспалительной инфильтрацией, единичными колониями *Helicobacter pylori*. При **фиброкOLONОСКОПИИ** просвет поперечной ободочной кишки деформирован за счет отечной, гиперемированной, полипозно измененной слизистой оболочки. Гаустры не визуализируются. В нисходящей и поперечной ободочной кишках видны язвы округлой формы, с выраженным воспалительным валом, на дне фибрин и грануляции, их увеличение в проксимальном направлении. Слизистая оболочка кровоточит при контакте. Сосудистый рисунок не прослеживается за счет отека и гиперемии.

Предварительный диагноз

Язвенный колит, субтотальный. Синдром избыточного бактериального роста в кишечнике. Хронический дуоденит, период неполной ремиссии. Анемия легкой степени. Болезнь Крона?

Динамика и исходы

На основании результатов обследования было назначено следующее лечение: диета № 4 с дотацией лечебных смесей на основе олигопептидов, антибактериальное лечение (амоксциллин, метронидазол), преднизолон 1,5 мг/кг массы тела в сутки с постепенной отменой, месалазин в гранулах 500 мг/сут. Состояние пациента на фоне терапии улучшилось, стул стал кашицеобразным, исчезла примесь крови, ребенок выписан с рекомендациями по дальнейшему лечению месалазином с постепенной отменой преднизолона.

В возрасте 2 лет 3 мес на фоне снижения дозы преднизолона произошло обострение, ребенок госпитализирован в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) здоровья детей (Москва). С целью исключения первичного иммунодефицита было проведено иммунофенотипическое исследование лимфоцитов — без особенностей. Консультирован иммунологом, согласно заключению которого, не исключалось наличие первичного иммунодефицита на фоне ВЗК. Проведены анализ бактерицидной активности крови (BURST-тест) с оценкой цитотоксической активности нейтрофилов и моноцитов, анализ крови на наличие экспрессии внутриклеточных белков (супрессора опухолевого роста и X-сцепленного ингибитора апоптоза) — результаты отрицательные. При полноэкзомном секвенировании обнаружен патогенный вариант в гетерозиготном состоянии во 2-м экзоне гена CR2 рецептора комплемента 2-го типа, ассоциированный с высоким риском развития системной красной волчанки. Повторно проведена колоноскопия, выявлены афтозный проктосигмоидит, распространенный язвенно-

геморрагический колит с деформацией просвета и укорочением ободочной кишки, терминальный эрозивный илеит, псевдополипы восходящей и поперечной ободочной кишки. Морфологическое исследование биоптата слизистой оболочки ободочной кишки — фокальный активный колит. По результатам обследования установлен диагноз: «Болезнь Крона тонкой и толстой кишки, стенозирующая форма, умеренная активность (PCDAI 17,5 баллов), непрерывно-рецидивирующее течение. Геморрагический гастрит, эрозивный бульбит». Учитывая высокую активность заболевания, зависимость от гормональной терапии, с целью пролонгации ремиссии начата терапия инфликсимабом — моноклональным антителом к фактору некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha; TNF α) — по 100 мг по схеме 0–2–6 нед и затем каждые 8 нед. Со слов мамы, уже через 2 нед стул стал реже — до 3 раз в сутки, кашицеобразный, периодически с примесью слизи, в копрограмме реакция на скрытую кровь отрицательная, эритроциты — до 5 в поле зрения.

В возрасте 3 лет без очевидной причины стул опять участился, в стуле опять появились прожилки крови; отмечено повышение концентраций СРБ и фекального кальпротектина, что было расценено как отсутствие ответа на терапию инфликсимабом, в связи с чем препарат был заменен на блокатор TNF α с иным механизмом действия (подавление поверхностных рецепторов p55 и p75 к TNF α) — адалимумаб — по 40 мг каждые 2 нед. На фоне терапии отмечалось нестойкое улучшение — урежение частоты стула, исчезновение прожилок крови.

В возрасте 4 лет при плановой госпитализации в НИИЦ здоровья детей сохранялись жалобы на учащенный неоформленный стул, наличие прожилок слизи и крови. При поступлении масса тела — 14 кг, рост — 92,5 см, физическое развитие ниже среднего, гармоничное (SDS роста –1,42, SDS веса –0,88), индекс массы тела — 16,4 кг/м². В клиническом анализе крови: Hb — 90 г/л (норма > 110 г/л), MCV — 66 фл (норма 60–75 фл), MCH — 19 пг (норма 21–27 пг), лейкоцитоз — $17,2 \times 10^9$ /л (норма до $10,5 \times 10^9$ /л), тромбоцитоз — 612×10^9 /л (норма $159–389 \times 10^9$ /л). В биохимическом анализе крови: СРБ — 19,6 г/л (норма до 5,0 г/л), сывороточное железо — 1,4 мкмоль/л (норма 9,5–17,0 мкмоль/л), альбумин — 22,1 г/л (норма 35–50 г/л), общий белок — 50 г/л (норма 58–78 г/л). Фекальный кальпротектин — 933 мкг/г (норма менее 50 мкг/г). При секвенировании тестом Genome UNI обнаружены редкие патогенные варианты в гетерозиготном состоянии в гене *STAT1* акти-

ватора транскрипции 1, ассоциированные с первичным иммунодефицитом и ВЗК. Рекомендована верификация обнаруженного варианта методом секвенирования по Сэнгеру, которая на настоящий момент не выполнена. При колоноскопии обнаружены множественные протяженные и глубокие язвы толстой и прямой кишки, множественные псевдополипы в восходящей и поперечной ободочной кишке, множественные эрозии сигмовидной и прямой кишки, множественные афтоподобные эрозии складок толстой кишки, умеренное сужение просвета поперечной ободочной кишки. Проведена антибактериальная терапия (амикацин, цефтриаксон), после которой нормализовалась концентрация СРБ, а также отмечено снижение количества лейкоцитов в крови. Учитывая сохраняющуюся активность основного заболевания, интервал между введениями адалимумаба сокращен до 10 сут, назначен преднизолон 2,5 мг/сут. Однако спустя 6 мес специалистами НИИЦ здоровья детей установлена неэффективность терапии, мальчику назначен препарат блокатора $\alpha_4\beta_7$ -интегрина — ведолизумаб — в дозе 10 мг/кг по стандартной схеме.

В возрасте 7 лет ребенок продолжает получать ведолизумаб 1 раз в 8 нед (продолжительность терапии — 2 года). В течение этого периода отмечены 3 обострения болезни Крона, связанные с перенесенными острыми респираторными инфекциями. Телосложение ребенка правильное, астеническое, масса тела — 18,5 кг, рост — 108 см, физическое развитие ниже среднего, гармоничное (SDS роста –1,42, SDS веса –0,88), индекс массы тела — 15,9 кг/м². Самочувствие удовлетворительное, ребенок активен. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, стул 1–3 раза в сутки, чаще оформленный, без видимых патологических примесей. В общем анализе крови — без патологии, СРБ — 8,7 г/л, фекальный кальпротектин — 212 мкг/г.

Прогноз

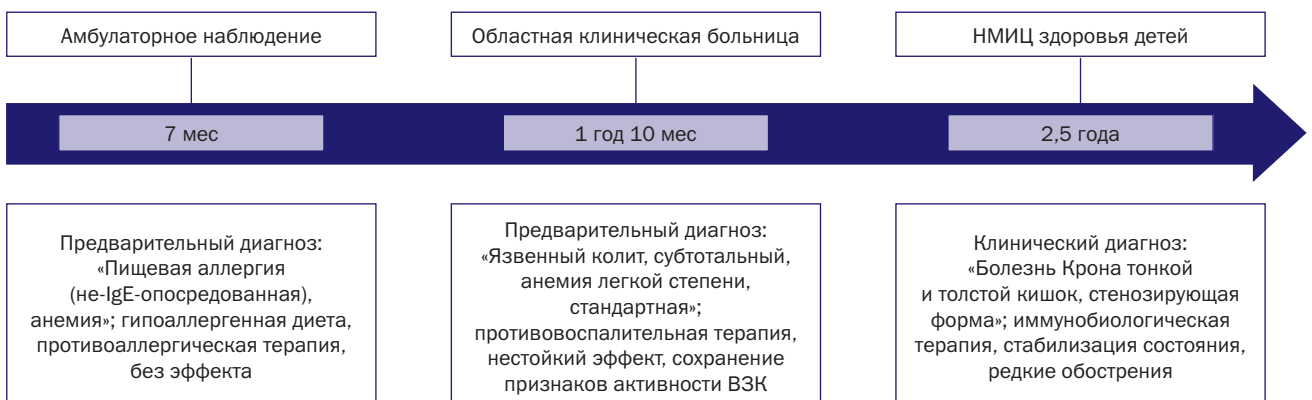
Прогноз для жизни благоприятный, однако добиться полного выздоровления не представляется возможным. В этой связи главной целью лечения остаются контроль над течением заболевания и предупреждение развития инвалидизирующих осложнений, таких как стеноз и перфорация кишечника, свищи, поражения глаз.

Временная шкала

Хронология течения заболевания представлена на рисунке.

Рисунок. Хронология диагностического поиска и его результаты у пациента Е. с болезнью Крона с диареей в дебюте заболевания в раннем возрасте

Figure. Diagnostic search chronology and its results in patient E. with Crohn's disease and diarrhea at the onset in early age



ОБСУЖДЕНИЕ

Представлено описание очень раннего дебюта болезни Крона. Возможность манифестации болезни в раннем (до 6 лет) или даже младенческом возрасте отмечена в российских клинических рекомендациях [9], работах отечественных [4] и зарубежных исследователей [10]. Согласно опубликованным описаниям, болезнь Крона у младенцев манифестировала не только диареей, но и перианальными свищами или гангренозной пиодермией [10–12]. Последние признаки делали картину заболевания более яркой, а диагностический поиск — целенаправленным. В нашем случае закономерным представляется предположение участкового педиатра о наличии у ребенка пищевой аллергии как самой вероятной причины хронической диареи с кровью в стуле. В этой связи логичной была и назначенная им в последующем терапия (включая назначение элиминационной диеты матери). Однако сохранение и прогрессирование симптоматики заставило усомниться в этом диагнозе и расширить диагностический поиск. После проведения комплексного обследования выставлен диагноз язвенного колита, назначена стандартная терапия, которая, как показало дальнейшее наблюдение, не привела к контролю над заболеванием.

Таким образом, возник вопрос о необходимости иммунобиологической терапии. Для дообследования и решения этого вопроса ребенок направлен в Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей. В связи с очень ранним дебютом ВЗК там были выполнены генетические исследования для исключения первичных иммунодефицитных состояний. Обнаружены редкие патогенные варианты гена *STAT1*, которые ассоциированы как с первичными иммунодефицитами, так и с ВЗК [10]. Диагностический поиск с целью верификации первичных иммунодефицитов, которые могут дебютировать не только в раннем детском возрасте, но и позже, будет продолжен. Выявленный патогенный вариант в гетерозиготном состоянии во 2-м экзоне гена *CR2* рецептора комплемента 2-го типа непосредственно не влияет на развитие иммунодефицита, но мог играть ключевую роль в раннем старте ВЗК у данного пациента, поскольку рецептор комплемента типа *CR2* представляет собой мембранный гликопротеин, он связывает продукты деградации *C3*, образующиеся во время активации комплемента. *CR2* выполняет множество важных функций при нормальном иммунном ответе и, как предполагается, играет роль в развитии аутоиммунных заболеваний [13].

Необходимо отметить, что иммунодепрессивная терапия ингибиторами $TNF\alpha$ (инфликсимаб, адалимумаб) оказалась малоэффективной, хотя из нашего опыта их применения у больных с ВЗК мы можем отметить большой эффект и стабилизацию состояния здоровья на многолетний период. Положительный опыт применения ингибиторов $TNF\alpha$ в терапии больных с ВЗК с очень ранним началом описан в работе А.Е. Щиголовой и соавт. [14]. Однако в тот период в России еще не были зарегистрированы иммунобиологические препараты других групп. В нашей статье показан хороший результат применения нового препарата — блокатора $\alpha_4\beta_7$ -интегрина (ведолизумаб),

что может указывать на специфические иммунные механизмы патогенеза. Следует отметить, что ведолизумаб одобрен Европейским агентством по лекарственным препаратам Европейского Союза (ЕМА) и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения ВЗК у взрослых со среднетяжелыми формами, у которых глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры или анти- TNF -препараты оказались неэффективны [15]. Описаны единичные случаи, демонстрирующие клиническую пользу (индукция и поддержание ремиссии, хороший профиль безопасности) от использования ведолизумаба при ВЗК у детей. Опираясь на международный опыт, препарат назначили пациенту Е. по показанию off label, несмотря на то, что он не утвержден государственными регулируемыми органами для применения у детей [16, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное описание раннего (в младенческом возрасте) дебюта ВЗК расширяет наше представление об особенностях диагностики этой редкой патологии. Важным представляется также и описание опыта использования иммунобиологических препаратов в младенческом возрасте (по показанию off label) с оценкой их эффективности. В представленном клиническом случае применение данного препарата позволило достигнуть снижения активности заболевания у ребенка.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения (дата подписания 20.07.2022).

INFORMED CONSENT

Patient's parents have signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results (signed on 20.07.2022).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.М. Коновалова

<https://orcid.org/0000-0002-2585-8068>

Д.В. Печкуров

<https://orcid.org/0000-0002-5869-2893>

А.А. Тяжева

<https://orcid.org/0000-0001-8552-1662>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. ВОЗ. Диарея // *Всемирная организация здравоохранения*. — 02 мая 2017. [WHO. Diarrhoeal disease. *World Health Organization*. 02 May 2017. (In Russ).] Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/diarrhoeal-disease>. Ссылка активна на 26.07.2022.

2. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Дифференциальная диагностика и общие принципы терапии хронической диареи у детей // *Фарматека*. — 2011. — № 1. — С. 54–58. [Belmer SV, Gasilina TV. Differential diagnosis and general principles of therapy of chronic diarrhea in children. *Farmateka*. 2011;(1):54–58. (In Russ).]

3. Корниенко Е.А. Дифференциальный диагноз хронической диареи у детей // *Эффективная фармакотерапия*. — 2011. — № 5. — С. 36–43. [Kornienko EA. Differentsial'nyi diagnoz khronicheskoi diarei u detei. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;(5): 36–43. (In Russ).]
4. Новикова В.П., Хавкин А.И., Прокопьева Н.Э. ВЗК-подобные заболевания желудочно-кишечного тракта у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2021. — № 4. — С. 161–169. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-161-169> [Novikova VP, Khavkin AI, Prokopyeva NE. IBD-like gastrointestinal disorders in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(4):161–169. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-161-169>]
5. Новикова В.П. Дифференциальный диагноз хронических диарей у детей старше 1 года // *Children's Medicine of the North-West*. — 2021. — Т. 9. — № 2. — С. 10–21. [Novikova VP. Differential diagnosis of chronic diarrhea in children over 1 year of age. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(2):10–21. (In Russ).]
6. Горелов А.В., Захарова И.Н., Макарова С.Г. и др. Обзор материалов экспертного совета «Дифференциальная диагностика диарейного синдрома в зависимости от его патогенеза в практике врача-педиатра, роль пробиотических лекарственных средств в его лечении» // *Вопросы практической педиатрии*. — 2022. — Т. 17. — № 1. — С. 207–212. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-1-207-212> [Gorelov AV, Zakharova IN, Makarova SG, et al. Review of the expert council materials “Diarrhea differential diagnosis depending on its pathogenesis in pediatric practice, the role of probiotic medications in its treatment”. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(1):207–212. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-1-207-212>]
7. Kabuki T, Ogimi C, Tanaka R, et al. Thalidomide therapy for infantile-onset Crohn's disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2005;28(2):92–98. doi: <https://doi.org/10.2177/jsci.28.92>
8. Xia L, Wang L, Chung AS, et al. Identification of both positive and negative domains within the epidermal growth factor receptor COOH-terminal region for signal transducer and activator of transcription (STAT) activation. *J Biol Chem*. 2002;277(34):30716–30723. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M202823200>
9. *Болезнь Крона: клинические рекомендации*. — Минздрав России; 2021. — 83 с. [Bolezni' Krona: Clinical guidelines. Ministry of Health of Russia; 2021. 83 p. (In Russ).] Доступно по: http://disuria.ru/_ld/10/1084_kr21k50MZ.pdf. Ссылка активна на 02.02.2023.
10. Uhlig HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(12):1795–1805. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303956>
11. Dinulos JG, Darmstadt GL, Len MK, et al. Infantile Crohn disease presenting with diarrhea and pyoderma gangrenosum. *Pediatr Dermatol*. 2006;23(1):43–48. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2006.00169.x>
12. Бекин А.С., Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н. и др. Маски воспалительных заболеваний кишечника в хирургической практике // *Детская хирургия*. — 2019. — Т. 23. — № 1S1. — С. 18. [Bekin AS, D'yakonova EYu, Surkov AN, et al. Maski vospalitel'nykh zaboolevaniy kishhechnika v khirurgicheskoi praktike. *Russian Journal of Pediatric Surgery = Detskaya Khirurgiya*. 2019;23(1S1):18. (In Russ).]
13. Kim TH, Bae SC, Lee SH, et al. Association of complement receptor 2 gene polymorphism with predisposition to osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9208035. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/9208035>
14. Циголева А.Е., Шумилов П.В., Шумилов А.П. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2018. — Т. 97. — № 6. — С. 141–146. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-141-146> [Shchigoleva AE, Shumilov PV, Shumilov AP. Inflammatory bowel diseases with very early onset. *Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2018;97(6):141–146. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-141-146>]
15. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711–721. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215739>
16. Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, et al. Multi-center experience of Vedolizumab effectiveness in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(9):2121–2126. doi: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000865>
17. Ledder O, Assa A, Levine A, et al. Vedolizumab in pediatric inflammatory bowel disease: a retrospective multi-center experience from the Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(10):1230–1237. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx082>

КОНЦЕПЦИЯ РИСК-КОММУНИКАЦИЙ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ

Авторы: Брико Н. И., Фельдблюм И. В., Алыева М. Х. и др., 2021

Руководство посвящено вопросу приверженности населения профилактическим прививкам. Приведенные результаты отечественных социологических исследований позволили определить ведущие причины отказов и «нерешительности» в сфере принятия решения о вакцинации, через призму которых изложены основные методические подходы к преодолению недоверия иммунизации среди населения. Обозначены отправные точки и целевые установки, а также необходимые мероприятия, направленные на формирование приверженности общества вакцинопрофилактике. Особое внимание уделено приемам успешной коммуникации с целью выстраивания диалога врача с пациентом о профилактических прививках.

Руководство предназначено для врачей всех специальностей, представителей органов законодательной и исполнительной власти, преподавателей медицинских и фармацевтических образовательных учреждений, научных работников медицинских организаций, студентов-медиков, ординаторов и аспирантов.

