

А.С. Потопов^{1, 2}, Э.И. Алиева³, Т.В. Габрузская⁴, А.В. Горелов², И.Н. Захарова⁵, Е.А. Корниенко⁴, В.Н. Панфилова⁶, Д.В. Печуров⁷, М.А. Ратникова², М.О. Ревнова⁴, Е.П. Ситникова⁷, Н.И. Урсова⁸, Э.Н. Федулова⁹, Е.Г. Цимбалова¹, П.В. Шумилов¹⁰, О.В. Щербак¹¹, Н.Е. Щиголева¹¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Измайловская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

⁴ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Российская Федерация

⁵ Российская медицинская академия последипломого образования, Москва, Российская Федерация

⁶ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Российская Федерация

⁷ Самарский государственный медицинский университет, Российская Федерация

⁷ Ярославская государственная медицинская академия, Российская Федерация

⁸ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Российская Федерация

⁹ Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии, Российская Федерация

¹⁰ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

¹¹ Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Клиническая картина, диагностика и лечение язвенного колита у детей: Российский педиатрический консенсус

Contacts:

Potapov Aleksandr Sergeevich, PhD, professor, Head of the Department of Gastroenterology and Hepatology of Scientific Center of Children's Health, RAMS

Address: Lomonosovskii prospect, 2, building 1, Moscow, RF, 119991, Tel.: (499) 134-06-93, email: potapov@nczd.ru

Article received: 29.05.2013, Accepted for publication: 25.06.2013

Язвенный колит — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание толстой кишки с распространением поражения непрерывно, от прямой кишки в проксимальном направлении. Язвенный колит у детей, несмотря на имеющиеся сходные признаки с таковым у взрослых больных, имеет ряд особенностей и отличий по характеру течения и ответу на терапию, в связи с чем в подходах к ведению детей нужно также учитывать эти особенности. В 2012 г. Европейской организацией по изучению болезни Крона и язвенного колита и Европейским обществом педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания на основе принципов доказательной медицины были разработаны совместные рекомендации по диагностике и лечению язвенного колита у детей. На основе Европейских рекомендаций группой ведущих детских гастроэнтерологов, занимающихся проблемой воспалительных заболеваний кишечника, с учетом российских особенностей и опыта ведения детей с язвенным колитом, был разработан и 15.02.2013 г. принят на Экспертном совете по разработке Российского консенсуса, прошедшем в рамках работы XVII съезда педиатров России, Российский консенсус по язвенному колиту у детей. В рекомендациях предложены стандартизированные протоколы, которые позволят проводить своевременную и эффективную диагностику, лечение и наблюдение детей с язвенным колитом. В то же время необходимо отметить, что данный консенсус не является догмой, и всегда следует учитывать индивидуальные особенности больного, а также новые научно обоснованные данные.

Ключевые слова: язвенный колит, дети, клинические рекомендации, диагностика и лечение, педиатрический индекс активности язвенного колита.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (3): 18–30)

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

Заболеваемость ЯК у детей, составляющих приблизительно 15–20% всех больных ЯК колеблется от 1 до 4 случаев на 100 000 жителей в Северной Америке и Европе [1–3].

ОСОБЕННОСТИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

- Поражение только толстой кишки (в ряде случаев с ретроградным илеитом).
- Обязательное вовлечение в процесс прямой кишки.
- Диффузный характер воспаления.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ПОНЯТИЙ

- Клиническая ремиссия — отсутствие клинических симптомов заболевания и воспалитель-

ной активности в анализах крови (индекс PUCAI < 10 баллов).

- Клинико-эндоскопическая (или полная) ремиссия — наличие клинической ремиссии и полное заживление слизистой оболочки.
- Обострение — появление типичных симптомов заболевания у больных ЯК в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой.
- Стероидорезистентность — сохранение активности заболевания, несмотря на внутривенное введение или пероральный прием адекватной дозы глюкокортикоидов (ГК) в течение 7–14 сут.
- Стероидозависимость. Гормональная зависимость констатируется при достижении клинической ремиссии на фоне терапии ГК и возобновлении симптомов при снижении дозы или в течение 3 мес после полной отмены, а также в случаях, если терапию стероидами не удается прекратить в течение 14–16 нед.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

По протяженности воспалительного процесса

- Проктит.
- Левосторонний колит (включая проктосигмоидит, до селезеночного изгиба).

- Распространенный колит (тотальный колит с ретроградным илеитом или без него).

По характеру течения

- Рецидивирующий (часто, редко).
- Непрерывный.

Примечание. Рецидивы могут быть редкими (реже 1 раза в год), частыми (1 и более раз в год). Непрерывным считается течение ЯК с постоянным персистированием симптомов без периодов ремиссии в течение 6 мес при условии проведения адекватной терапии.

По тяжести атаки (PUCAI)

- Легкий.
- Средний.
- Тяжелый.

По ответу на стероидную терапию

- Стероидорезистентность.
- Стероидозависимость.

Единого критерия для постановки диагноза ЯК не существует. Как правило, ЯК следует подозревать у ребенка с хронической (≥ 4 нед) или повторяющейся (≥ 2 эпизодов в течение 6 мес) диареей с кровью, тенезмами, болями в животе после исключения инфекционных и других

A.S. Potapov^{1, 2}, E.I. Alieva³, T.V. Gabruzskaya⁴, A.V. Gorelov², I.N. Zakharova⁵, E.A. Kornienko⁴, V.N. Panfilova⁶, D.V. Pechkurov⁷, M.A. Ratnikova², M.O. Revnova⁴, E.P. Sitnikova⁷, N.I. Ursova⁸, E.N. Fedulova⁹, E.G. Tsimbalova¹, P.V. Shumilov¹⁰, O.V. Shcherbakova¹¹, N.E. Shchigoleva¹¹

¹ Scientific Centre of Children Health of RAMS, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

³ Izmailovo Children Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, Russian Federation

⁵ Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russian Federation

⁶ V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Federation

⁷ Samara State Medical University, Russian Federation

⁸ Yaroslavl State Medical Academy, Russian Federation

⁹ M.F. Vladimirovsky Rostov Regional Scientific-Research Clinical Institute, Russian Federation

¹⁰ Nizhny Novgorod Scientific-Research Institute of Pediatric Gastroenterology, Russian Federation

¹¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

¹¹ Russian Children Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Clinical Manifestation, Diagnostics and Treatment of Ulcerative Colitis in Children: Russian Pediatric Consensus

Ulcerative colitis is recurrent inflammatory disorder of the large intestine characterized by continuous expansion of bowel involvement, from the rectum to the proximal parts. Despite certain similar sign with adults, ulcerative colitis in children has a number of special features and distinctions to disease course and therapy response, therefore such peculiarities should be considered while choosing the management strategy. In 2012 European Crohn's and Colitis Organisation and European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition developed collaborated recommendations on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in children based on the evidence-based medicine. On the base of European recommendations and with regard to Russian peculiarities and experience of management of children with ulcerative colitis the Russian Consensus on Ulcerative Colitis in children was developed by the group of the chief pediatric gastroenterologists specializing in inflammatory bowel diseases in children. This Consensus was approved on the 15th of February 2013 at the Expert Counsel on Development of the Russian Consensus, which took place during the XVII Summit of Pediatricians of Russia. These recommendations contain standardized protocols, which allow to provide timely and efficient diagnostics, treatment and follow-up of children with ulcerative colitis. It is necessary to mention, that this Consensus is not a doctrine and individual features of each patient and modern scientifically based data must be taken into account.

Key words: ulcerative colitis, clinical recommendations, diagnostics, treatment, pediatric ulcerative colitis activity index.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (3): 18–30)

причин, а в тяжелых случаях — с потерей массы тела, общей слабостью и рвотой. Особенностораживающими данными в отношении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у ребенка являются сопутствующая задержка роста и/или пубертатного развития, наличие ВЗК в семье, повышение показателей маркеров воспаления или наличие анемии.

ЯК, дебютирующий в детском возрасте, оказывается тотальным в 60–80% случаев, т.е. в 2 раза чаще, чем у взрослых [4]. 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 [4, 5]. Кроме того, при лечении детей приходится учитывать возрастные особенности, такие как рост, половое развитие, питание и прирост минеральной плотности костной ткани в подростковом возрасте, а также особенности психосоциального поведения и развития [6, 7].

КЛИНИЧЕСКИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Возможные симптомы болезни в анамнезе

- Эпизоды диареи.
- Примесь крови в стуле.
- Тенезмы.
- Внекишечные симптомы (поражение кожи, слизистых оболочек, суставов, глаз, первичный склерозирующий холангит и др.).

Типичные клинические симптомы в момент осмотра

- Диарея.
- Кровь в стуле.
- Тенезмы (чаще при проктитах и проктосигмоидитах).
- Потеря массы тела.
- Лихорадка.
- Анемия.
- Внекишечные симптомы (поражение кожи, слизистых оболочек, суставов, глаз и др.).

Примечание.

- Для ЯК, в отличие от болезни Крона (БК), боль в животе менее характерна. Может наблюдаться умеренная боль спастического характера перед дефекацией.
- Клиническая симптоматика может существенно отличаться в зависимости от объема поражения (см. ниже).

При проктите, проктосигмоидите:

- стул ежедневный, 1–2 раза в сут, может быть нормальным оформленным или спастического характера, кровь располагается на каловых массах в виде ректального «плевка» или мазка, учащение ночных дефекаций, частые тенезмы;
 - боли локализуются в левой половине живота, предшествуют акту дефекации;
 - дефицит массы тела развивается редко.
- При левостороннем колите, тотальном колите:
- стул учащенный, до 20–50 раз в сут, 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.

Системные признаки воспаления при язвенном колите (синдром эндотоксемии)

- Лихорадка.
- Лейкоцитоз.
- Повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).
- Увеличение содержания острофазных белков — С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, серомукоида.

Метаболические расстройства (зависят от степени активности процесса)

- Потеря веса.
- Общая слабость.
- Анемия.
- Гипопротеинемия.
- Электролитные нарушения.

Кишечные осложнения

- Кишечное кровотечение.
- Токсический мегаколон (дилатация ободочной кишки).
- Перфорация толстой кишки.
- Сепсис.
- Рак толстой кишки (у детей редко).

МОНИТОРИНГ И ПРОГНОЗ АКТИВНОСТИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

- Диагноз ЯК у детей должен устанавливаться на основании комплекса данных: анамнеза, физикального осмотра и илеоколоноскопии с множественной биопсией, выполненной гастроэнтерологом с педиатрической специализацией.
- Первоначальные лабораторные исследования должны включать развернутый клинический анализ крови, определение активности печеночных ферментов, определение СОЭ, содержания альбумина, концентрации СРБ и оценку обмена железа.
- Во всех случаях рекомендуется выполнение эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) для исключения БК.
- Для исключения инфекционной диареи обязательен посев стула. Определение токсина *Clostridium difficile* лучше проводить не менее чем в 3 отдельных порциях стула.

Практические рекомендации

- Визуализация тонкой кишки рекомендована для исключения БК, в особенности у пациентов с нетипичной клинической симптоматикой.
- Уровень маркеров воспаления у детей с активным колитом может быть нормальным, особенно при низкой активности заболевания.
- При невозможности выполнения эндоскопического исследования для постановки диагноза и исключения осложнений допускается проведение рентгенологического исследования.
- Фекальные маркеры воспаления (в наибольшей степени кальпротектин) позволяют эффективно дифференцировать колит от диареи невоспалительной природы. При наличии кровавой диареи, указы-

вающей на воспаление толстой кишки, определение фекальных маркеров, как правило, не является необходимым для постановки диагноза ЯК, однако может оказаться полезным для последующего наблюдения в динамике.

- Серологические маркеры (антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к *Saccharomyces cerevisiae*) могут использоваться для дифференциальной диагностики ЯК и БК. Диагноз ЯК следует оценить повторно при положительных результатах анализа на антитела к *S. cerevisiae*. Отсутствие серологических маркеров, особенно у детей раннего возраста, не является основанием для исключения или пересмотра диагноза ЯК.
- У детей младше 2 лет следует исключать колит, связанный с первичным иммунодефицитом или аллергическими состояниями. Иммунологические исследования включают фенотипирование лимфоцитов (Т, В, NK, NK-Т клетки), определение концентрации иммуноглобулинов, а также функциональные анализы ответа лимфоцитов на антигены/митогены и нейтрофилы, в т.ч. анализ на хроническую гранулематозную болезнь. Аллергологические пробы у детей выполняют преимущественно путем исключения определенных продуктов питания.

Дифференциальную диагностику ЯК проводят с БК, острыми кишечными инфекциями (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз), паразитогами (амебиаз), глистными инвазиями, антибиотикоассоциированными поражениями кишечника (*C. difficile*), туберкулезом кишечника, системным васкулитом, целиакией.

Интактность прямой кишки, очаговые макроскопические изменения, а также нормальная или минимально измененная архитектура крипт на момент дебюта заболевания чаще встречаются у детей младшего возраста [8, 9]. Подобные особенности характерны для детей в возрасте 10 лет и младше [10]. Легкий незрозивный 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 [11]. У 1 из 13 пациентов с колитом диагноз БК возможно установить на основании изменений, найденных при проведении эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ [12].

Поскольку различные проявления по 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 быть использована в качестве первого исследования для оценки состояния, однако в дальнейшем следует провести контрольную колоноскопию.

Воспаление толстой кишки у детей (особенно младше 1 года) может быть проявлением аллергического колита или иммунодефицита, даже если это единственный симптом. И хотя в этом случае ребенку следует назначить аллергологическое обследование, только проба с элиминационной диетой позволяет подтвердить диагноз аллергического колита [13]. До подтверждения ВЗК, развившегося в раннем детском возрасте, следует исключить классические или скрытые иммунодефицитные состояния [14–16].

ОЦЕНКА И ПРОГНОЗ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

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 [17].

Практические рекомендации

- Достижение полной ремиссии ассоциировано с более благоприятным долгосрочным исходом. В то же время отсутствуют данные, свидетельствующие, что эндоскопическое подтверждение заживления слизистой оболочки является более ценным для прогноза, чем установление ремиссии на основании клинических данных.
- Педиатрический индекс активности язвенного колита (PUCAI, см. Приложение) является валидированным индексом клинической активности заболевания, имеет подтвержденную надежность и чувствительность, включая высокую степень корреляции с активностью по данным колоноскопии, и удобен в повседневном применении. PUCAI < 10 баллов свидетельствует о ремиссии, от 10 до 34 — о легкой степени активности, от 35 до 64 — о среднетяжелой, ≥ 65 — о тяжелой. Клинически значимый ответ соответствует снижению PUCAI не менее чем на 20 пунктов. На практике возможно выстраивать тактику лечения на основании этих пороговых величин.
- В клинических исследованиях препаратов PUCAI может использоваться в качестве неивазивного первичного показателя исхода.
- До изменения схемы лечения следует убедиться, что имеющиеся симптомы являются следствием активности заболевания, а не других клинических состояний, таких как синдром раздраженного кишечника, нарушения моторики, избыточный бактериальный рост, осложнения заболевания (в т.ч. стеноз), целиакия, непереносимость 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), инфекция *C. difficile* или цитомегаловирусная инфекция.
- В процессе лечения следует периодически назначать развернутый клинический анализ крови, исследовать содержание альбумина, активность печеночных ферментов и уровень маркеров воспаления.
- Концентрация кальпротектина от 100 до 150 мкг/г свидетельствует о воспалении слизистой оболочки, однако его роль при решении о смене терапии при обострении должна быть оценена проспективно, с сопоставлением с клиническими показателями.

Нецелесообразно проводить эндоскопическое исследование у детей с ЯК только для оценки степени активности заболевания, ответа на терапию или при каждом рецидиве. В то же время эндоскопическая оценка незаменима в сложных клинических случаях перед радикальным изменением терапии, а также в затруднениях при постановке диагноза (например, при стенозах, дисплазии) и суперинфекциях.

На момент дебюта концентрация маркеров воспаления оказывается выше при БК, чем при ЯК [18, 19]. 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% [18].

Несмотря на то, что фекальный кальпротектин превосходит по информативности маркеры воспаления, определяемые в крови [20, 21], остается неизвестным, является ли рутинное исследование кальпротектина у детей более точным, чем обычная клиническая оценка. В условиях острой тяжелой атаки у детей клинический индекс PUCAl с большей точностью прогнозировал краткосрочный клинический ответ, чем 5 фекальных биомаркеров [22, 23]. Фекальные биомаркеры, вне сомнения, могут применяться в отдельных случаях, при которых связь симптомов с воспалением слизистой оболочки остается спорной (например, при диарее без крови).

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Пероральные и ректальные препараты 5-аминосалициловой кислоты

- Пероральные препараты 5-СК рекомендованы в качестве терапии первой линии для индукции и поддержания ремиссии у детей с легкой и среднетяжелой активностью ЯК.
- Монотерапия местными препаратами 5-СК может оказаться эффективной у отдельных групп детей с легким и среднетяжелым проктитом; в то же время подобный фенотип редко встречается в детском возрасте.
- Комбинированная терапия пероральными и местными препаратами 5-СК более эффективна, чем применение препаратов по отдельности. Следовательно, при условии переносимости клизмы с 5-СК (или ректальные стероиды, если 5-СК не переносится) должны назначаться одновременно с пероральной терапией для индукции ремиссии, даже при тотальном поражении толстой кишки.
- Назначение ректальных форм 5-СК предпочтительнее применения ректальных стероидов ввиду большей эффективности первых.

Практические рекомендации

- Отсутствуют данные, свидетельствующие о превосходстве какой-либо из систем доставки месалазина (с контролируемым или pH-зависимым высвобождением) перед другими.
- Месалазин и сульфасалазин являются препаратами выбора из группы 5-АСК. Пероральный месалазин назначают в дозе от 60 до 80 мг/кг в сут (но не более 4,8 г/сут) в 2 приема. Ректальные препараты 5-СК назначают в дозе 25 мг/кг до 1 г/сут. Сульфасалазин применяют в дозе 70–100 мг/кг в сут (максимальная доза — 4 г/сут). Максимальная доза пероральных и ректальных препаратов обычно не превосходит стандартную дозу для перорального приема более чем на 50% (или 6,4 г/сут) у взрослых.
- Возможен однократный прием препаратов 5-СК, о чем сообщается в ряде исследований, свидетельствующих о равной эффективности однократного и двукратного применения дозы 5-АСК.
- Поддерживающая доза должна быть равна дозе, использованной для индукции ремиссии, хотя возможно применение меньшей дозы (не менее 40 мг/кг или 2,4 г/сут; минимальная эффективная доза у взрослых составляет 1,2 г/сут) после достижения устойчивой ремиссии.

- Не имеется убедительных данных о преимуществе сульфасалазина перед месалазином для лечения ЯК. Сульфасалазин может быть особенно эффективен у пациентов с ассоциированной артропатией; препарат значительно дешевле и является единственным средством, доступным в жидкой лекарственной форме. В то же время применение сульфасалазина ассоциировано с более высоким риском развития нежелательных явлений. Постепенное увеличение дозы сульфасалазина в течение 7–14 сут может снизить риск дозозависимых нежелательных явлений, таких как головные боли и расстройство ЖКТ.
- Отсутствие ответа на пероральный месалазин в течение 2 нед служит показанием к назначению альтернативного лечения, например к подключению местной терапии (если еще не проводится) или назначению пероральных ГК.
- Поддерживающая терапия препаратами 5-СК при условии ее переносимости должна проводиться неограниченно долго, принимая во внимание ее высокую эффективность и хороший профиль безопасности.
- Острая непереносимость 5-СК может имитировать картину обострения колита. Улучшение состояния после отмены 5-СК и появление симптомов после повторного ее назначения позволяет верифицировать причину состояния и является противопоказанием к назначению любых препаратов, содержащих 5-АСК.
- 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.

Системы доставки 5-СК можно подразделить на азосоединения (сульфасалазин, олсалазин и балсалазид), препараты с контролируемым высвобождением, pH-зависимым высвобождением, комбинированным pH-зависимым и контролируемым высвобождением. Место доставки азосоединений — толстая кишка (для расщепления бактериями), для pH-зависимых препаратов — это дистальный отдел подвздошной кишки, а для препаратов с контролируемым высвобождением — двенадцатиперстная кишка [24, 25].

Установлено закономерное превосходство новых форм 5-СК (как в плане эффективности, так и в отношении минимизации нежелательных эффектов) над сульфасалазином при индукции ремиссии. В то же время эффективность сульфасалазина в поддержании ремиссии оказалась выше [26, 27].

С учетом того, что примерно у 5% детей имеет место изолированный проктит [4, 9], монотерапия ректальными препаратами оказывается возможной лишь у ограниченного числа пациентов, т.е. практически всегда местная терапия должна комбинироваться с пероральным приемом препаратов. Ректальные стероиды представляют собой эффективную альтернативу ректальной 5-СК у больных с непереносимостью аминосалицилатов [28]. Комбинированная терапия пероральными и ректальными препаратами 5-СК при легком и среднетяжелом ЯК эффективнее, чем применение каждого из препаратов по отдельности [29]. Для эффективного местного лечения необходимо обеспечить оптимальную приверженность к лечению, что требует поддержки ребенка и родителей, их обучения, убеждения и разъяснения тревожащих их вопросов.

Таблица. Схема снижения дозы преднизолона (числа соответствуют мг/сут)

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

Примечание. Первые 2–3 нед: начало терапии преднизолоном в дозе 1 мг/кг (до 60 мг) однократно в сут (* для купирования атаки тяжелого ЯК может применяться доза до 60 мг/сут перорально, а также внутривенно до 3–5 мг/кг). При отсутствии значимого клинического улучшения у пациентов со среднетяжелым и тяжелым колитом (снижение PUCAI менее чем на 20 баллов) после 7–14 сут терапии или при увеличении PUCAI более чем на 20 баллов на любом этапе лечения следует рассмотреть возможность усиления терапии после исключения других причин гормонорезистентного течения болезни. **После первых 2–3 нед терапии:** при PUCAI от 15 до 30 продолжить прием преднизолона в той же дозе (увеличение общей продолжительности приема на 1 нед). Если PUCAI > 35, то рекомендовано увеличение дозы до использовавшейся на 1–2-м этапе лечения в течение 1 нед, затем начать снижение дозы с меньшей скоростью. В случаях, когда PUCAI > 60 или его повышение происходит 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. В связи с этим снижение дозы следует начать как можно раньше, и в начале курса стероидов уменьшать дозу более интенсивно, снизив скорость в дальнейшем. В некоторых случаях возможно сокращение каждого этапа терапии с 7 до 5 сут. По достижении малых доз с целью снижения риска нежелательных явлений возможен прием препарата через день. Следует помнить о вероятности развития надпочечниковой недостаточности даже спустя много месяцев после отмены гормонов.

Пероральные стероиды

- Пероральные стероиды при ЯК у детей эффективны в индукции ремиссии, но не для ее поддержания.
- Их рекомендуется применять при среднетяжелой атаке с системными проявлениями и у отдельных пациентов детского возраста с тяжелой атакой без системных проявлений или же у больных, не достигших ремиссии на фоне терапии оптимальной дозой 5-АСК. При тяжелой атаке показана внутривенная стероидная терапия.
- Доза преднизона/преднизолона у большинства детей составляет 1 мг/кг и не должна превышать 40 мг однократно в сут.

Практические рекомендации

- Преднизон (предшественник преднизолона) или преднизолон (биологически активный стероид) могут использоваться в пероральной форме в сопоставимых дозах. Пероральный будесонид не рекомендуется к применению при ЯК.
- С целью уменьшения потенциального риска подавления роста предпочтителен однократный прием всей дозы утром.
- При гормональной резистентности следует убедиться в выборе оптимальной дозы и соблюдении рекомендаций по лечению, а также исключить другие причины выявленной симптоматики.

В табл. представлена ориентировочная схема снижения дозы гормонов у детей.

Заживление слизистой оболочки на фоне приема стероидов при ЯК достигается чаще, чем при БК, однако отстает от клинического улучшения [17]. У детей особенно важно оценить ответ на максимально раннем этапе для быстрого начала снижения дозы и уменьшения продолжи-

тельности 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 [30]. 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 [31]. 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 [32]. 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-СК, 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.

Адьювантная терапия

Антибактериальная монотерапия при ЯК у детей не показана для индукции или поддержания ремиссии,

однако применяется в случае развития осложнений или в качестве дополнения к стандартной терапии в острый период.

Практические рекомендации

- При обострении ЯК и наличии признаков эндотоксемии показано применение сорбентов.
- Пероральный рифаксимин [33] и комбинированная терапия пероральным амоксициллином, метронидазолом и тетрациклином [34], а также фторхинолон оказывают положительный вспомогательный эффект при индукции ремиссии у амбулаторных больных с ЯК.

Иммуносупрессоры

- Тиопурины (азатиоприн или 6-меркаптопурин) рекомендованы для поддержания ремиссии у детей с непереносимостью 5-СК, у пациентов с часто рецидивирующим течением (1–2 обострения в год) или развитием гормонозависимой формы заболевания на фоне проведения терапии 5-СК в максимальных дозах. Тиопурины неэффективны для индукции ремиссии.
- Тиопурины показаны для поддерживающей терапии при остром тяжелом колите после индукции ремиссии при помощи стероидов, поскольку вероятность агрессивного течения заболевания у таких пациентов выше. В то же время у детей с острым тяжелым колитом, ранее не получавших 5-СК, при условии быстрого ответа на стероиды может рассматриваться поддерживающая монотерапия 5-АСК.
- Терапия циклоспорином или такролимусом, назначенная при острой тяжелой атаке ЯК, должна быть прекращена спустя 4 мес с переходом на прием тиопуринов.
- Применение метотрексата при ЯК у детей в настоящее время не рекомендуется.

Практические рекомендации

- Терапевтический эффект тиопуринов наступает в период до 10–14 нед от начала лечения.
- Доза может достигать приблизительно 2,5 мг/кг азатиоприна или 1–1,5 мг/кг 6-меркаптопурина и приниматься однократно.
- Терапию тиопуринами следует 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 6-меркаптопурин может быть эффективен при острых гриппоподобных и желудочно-кишечных побочных эффектах.
- Продолжение терапии 5-СК после назначения тиопуринов может иметь ряд преимуществ.
- Метотрексат может применяться только в ограниченной подгруппе пациентов с ЯК с отсутствием ответа или непереносимостью тиопуринов, если недоступны альтернативные способы лечения.
- У всех детей следует оценить график вакцинаций. Иммунизацию живыми вакцинами следует проводить не позднее чем за 6 нед до начала приема иммуносупрессоров, однако проведение вакцинаций не должно приводить к задержке в назначении препаратов, необходимых для контроля заболевания.

Азатиоприн превосходит плацебо для поддержания ремиссии ЯК [35], обладая приблизительно 60% эффективностью [36, 37]. Ретроспективные исследования у детей подтвердили эффективность тиопуринов в поддержании ремиссии и преодолении стероидной

зависимости [38–40]. Средний период времени до достижения стабильного уровня тиопуринов составил 55 сут [41].

С учетом эффективности и безопасности аминосалицилатов для поддержания ремиссии применение тиопуринов следует ограничить пациентами с непереносимостью 5-СК 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-СК, в т.ч. и для профилактики колоректального рака, нельзя исключить целесообразность сочетанного применения 5-СК 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) [42]. 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 [43, 44], хотя тяжелые инфекции развиваются редко.

После начала терапии иммуносупрессорами иммунизацию следует проводить инактивированными вакцинами, включая введение вакцины против вируса гриппа (ежегодно), антипневмококковой вакцины и вакцины против вируса гепатита.

Генно-инженерные биологические препараты

- Для пациентов с хроническим непрерывным или гормонозависимым течением ЯК, не контролируемым 5-СК или тиопуринами, следует рассмотреть возможные назначения инфликсимаба.
- Инфликсимаб (Ремикейд) следует назначить при гормонорезистентной форме заболевания (при наличии устойчивости как к пероральным, так и к внутривенным препаратам). Если инфликсимаб был назначен при острой атаке у пациента, ранее не получавшего тиопурины, биологическая терапия может стать вспомогательной для перехода на терапию тиопуринами. В этом случае терапию инфликсимабом можно прекратить спустя приблизительно 4–8 мес.
- Адалимумаб может быть использован только у пациентов с потерей ответа на инфликсимаб или его непереносимостью.

Практические рекомендации

- Инфликсимаб в настоящее время является препаратом первой линии биологической терапии у детей с ЯК и назначается в дозе 5 мг/кг (3 индукционных — на 0-й, 2-й и 6-й нед, с последующим введением по 5 мг/кг каждые 8 нед в качестве поддерживающей терапии). Может потребоваться индивидуальный подбор дозы.
- Терапия адалимумабом должна начинаться в дозе 100 мг/м² и не превышать 160 мг, затем, спустя 2 нед — в дозе 50 мг/м² (но не более 80 мг), далее — 25 мг/м² в дозе не более 40 мг 1 раз в 2 нед. Также может потребоваться индивидуализация дозы.
- Отсутствуют надежные данные о необходимости комбинации инфликсимаба с тиопуринами у детей с ЯК, не ответивших на терапию тиопуринами. Возможно применение биологических препаратов в сочета-

нии с тиопуринами в течение 4–8 мес терапии, даже если ребенок не ответил на проводившуюся терапию тиопуринами, однако при комбинированном лечении следует подробнее изучить соотношение риск/польза.

- Учитывая потенциальное благоприятное действие (включая возможную профилактику колоректального рака) и высокую безопасность 5-СК, представляется рациональным проведение комбинированного лечения 5-СК 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 [45, 46]. Согласно данным рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований АСТ-1 и АСТ-2, инфликсимаб эффективен для индукции и поддержания ремиссии у взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК [47]. 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 [48–50]. Имеются результаты и других педиатрических исследований, подтверждающие целесообразность применения инфликсимаба у детей с ЯК. Метаанализ показал, что накопленная долгосрочная эффективность инфликсимаба при остром тяжелом колите составляет 64% [45]. Избежать колэктомии в течение 2 лет удалось у 61% больных.

В исследовании SUCCESS [51], 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 [52]. Аналогичные результаты, свидетельствующие об отсутствии преимуществ в проведении комбинированной терапии, были получены и в ходе исследования эффективности инфликсимаба у детей (Т-72) [48]. Вероятность колэктомии при долгосрочном наблюдении 52 детей с ЯК, получавших инфликсимаб, не различалась в группах монотерапии и комбинированного лечения [50]. 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 [7].

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) [48, 53]. По данным большинства клинических испытаний, наиболее существенным является риск инфузионных

и аллергических реакций, тогда как вероятность развития других побочных эффектов невелика.

ПЛАНОВОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Плановая колэктомия может быть показана детям с активным или гормонозависимым ЯК, несмотря на терапию максимальными дозами 5-СК, тиопуринами и анти-ФНО-препаратами, а также при обнаружении дисплазии высокой степени эпителия толстой кишки.

Практические рекомендации

- Перед принятием решения о проведении колэктомии следует повторно оценить состояние больного, в т.ч. произвести повторную илеоколоноскопию и исключить другие причины симптомов.
- Вопрос о выполнении колэктомии решается коллегиально с участием хирургов и детских гастроэнтерологов.

Колэктомия является обоснованным методом лечения детей с сохраняющимися симптомами, несмотря на терапию несколькими иммуносупрессорами, в особенности при развитии стероидной зависимости. Наиболее частым показанием к колэктомии у детей с ЯК служит хроническое непрерывное течение заболевания с эпизодами гормональной зависимости [54]. В целом перед принятием решения о выполнении колэктомии у пациентов с легким и среднетяжелым ЯК следует попытаться осуществить лечение эффективными дозами иммуносупрессоров и инфликсимаба. У пациентов с потерей ответа на инфликсимаб до проведения колэктомии возможно назначение адалимумаба.

ДРУГИЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Оценка роста, состояния костей и питания

- Нутритивный статус и рост детей с ЯК следует регулярно оценивать. При необходимости следует применять нутритивную поддержку.
- Энтеральное или парентеральное питание не используются в качестве основного средства лечения ЯК.
- Специальная диета или пищевые добавки неэффективны для индукции и поддержания ремиссии при ЯК у детей, а в некоторых случаях могут способствовать дефициту питательных веществ.
- Минеральный состав кости следует оценить путем дивэнтергетической рентгеновской абсорбциометрии, особенно у пациентов с тяжелым активным ЯК, получающих длительные или повторные курсы ГК.

Практические рекомендации

- У детей с ЯК, не проходящих продолжительное или высокодозное лечение стероидами, скорость роста, как правило, нормальная.
- В период легкой или среднетяжелой атаки коррекции диеты не требуется.
- При затрудненном приеме пищи в связи с анорексией при активном заболевании могут применяться энтеральное питание или высокоэнергетические пищевые добавки.
- Адекватный прием пищи, упражнения с весовой нагрузкой, контроль заболевания, отказ от курения и преодоление гормональной зависимости способствуют здоровому состоянию костной ткани.

Установлено, что голод не оказывает терапевтического воздействия при остром ЯК [55–57], хотя может уменьшать интенсивность боли в животе (при сильной боли).

У детей было продемонстрировано отсутствие влияния полного парентерального питания или голодания на исход атаки [58]. В настоящее время отсутствуют какие-либо диеты с доказанной эффективностью, снижающие риск развития обострений или способствующие снижению активности ЯК.

Дети с ВЗК особенно подвержены нарушениям состояния костной ткани в связи с повышенным уровнем циркулирующих воспалительных цитокинов, недостаточностью питания, задержкой пубертата, сниженной физической активностью, применением ГК [59, 60]. Тяжелую остеопению регистрируют у 3–6% детей с ЯК и у 12–18% пациентов с БК [61–63]. Улучшению синтеза костной ткани способствуют соответствующая возрасту нутритивная поддержка, упражнения с весовыми нагрузками, а также адекватный контроль заболевания с преодолением гормональной зависимости [60, 62, 64].

Психосоциальная поддержка и приверженность терапии

- Психологическая помощь показана всем нуждающимся пациентам, поскольку она повышает качество жизни, облегчает адаптацию к заболеванию и препятствует развитию депрессии.
- У детей и подростков, особенно при нестабильном течении заболевания, следует учитывать возможное несоблюдение медицинских предписаний.

Практические рекомендации

- При каждом посещении клиники ребенком или подростком с ВЗК во время консультации следует обращать внимание на психологические проблемы и приверженность к терапии.
- Обеспечение пациента информацией о назначенном препарате в доступной форме, максимально возможное сокращение числа принимаемых таблеток, однократный прием препаратов (если возможно) и использование контейнера для таблеток позволяют улучшить приверженность.

Частой проблемой при ВЗК является несоблюдение медицинских предписаний, отмечаемое у 50–60% детей [65, 66], особенно в подростковом возрасте. Отсутствие приверженности к лечению среди подростков ассоциировано с повышенной активностью заболевания [66]. Психологические барьеры, препятствующие соблюдению режима терапии, совпадают у подростков и взрослых, хотя установлены и некоторые детские факторы риска: боязнь побочного действия препаратов, убежденность в их неэффективности, прием лекарственных средств более чем в 1 раз в день [65], забывчивость, невозможность совмещать прием препаратов с другими занятиями, затруднения при проглатывании таблеток [67], отсутствие мотивации и конфликты с родителями [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью лечения ЯК является полная ремиссия, которую обычно можно определить клинически, не прибегая к эндоскопическому подтверждению. В отличие от взрослых,

у которых выбор метода лечения зависит одновременно и от степени тяжести заболевания, и от протяженности поражения [6], тактика лечения детей преимущественно связана со степенью тяжести колита, поскольку ограниченное дистальное поражение толстой кишки у детей встречается редко. Аминосалицилаты являются препаратами первой линии, применяемыми для индукции и поддержания ремиссии при легком и среднетяжелом ЯК. Стероиды должны применяться только в качестве средства индукции ремиссии. При отсутствии убедительного ответа на пероральные стероиды в течение 1–2 нед следует назначить внутривенные ГК. При нетяжелой атаке, резистентной к стероидам, возможно проведение терапии инфликсимабом (особенно у больных с неэффективностью тиопуринов и 5-АСК). К причинам устойчивости к терапии относят несоблюдение режима приема препаратов; назначение неадекватной дозы; выбор препарата, не соответствующего клинической ситуации; недиагностированные осложнения (например, стеноз, суперинфекция) или ошибочный диагноз (например, синдром раздраженного кишечника, непереносимость лактозы, БК, целиакия).

Большинство пациентов, получающих ГК внутривенно, должны быть переведены на прием тиопуринов, а в дальнейшем, после периода длительной ремиссии и при условии, что ранее они не получали 5-СК, — на прием 5-АСК. Поддерживающая терапия должна проводиться неопределенно долго у всех детей с ЯК. Следует отметить, что сообщалось о повышении риска развития обострений и увеличения частоты колэктомии среди пациентов, прекративших прием азатиоприна [69, 70]. Назначение анти-ФНО-препаратов показано при отсутствии или потере ответа, либо при непереносимости поддерживающей терапии 5-СК или тиопуринами. Пациентам после выполнения индукционного курса анти-ФНО-препаратом следует проводить поддерживающее лечение этим же средством, а в дальнейшем, после 4–8-месячного периода полной ремиссии, они могут быть переведены на терапию тиопуринами (если ранее их не получали). Препараты 5-СК могут быть назначены в комбинации с тиопуринами и даже с анти-ФНО-препаратами. Терапия инфликсимабом должна быть прекращена при первичном отсутствии ответа на 2–3 инфузии, потере ответа, несмотря на увеличение дозы, а также в случае тяжелых инфузионных реакций. Прекращение биологической терапии можно рассмотреть и у детей с устойчивой ремиссией, подтвержденной клинически и эндоскопически, хотя оптимальное время принятия этого решения пока остается неизвестным. Колэктомия при ЯК всегда остается возможным вариантом лечения, проведение которого при усилении терапии обязательно следует обсуждать с пациентом.

Настоящее клиническое руководство адресовано специалистам всех уровней здравоохранения, принимая во внимание уникальность каждого пациента. Данные рекомендации должны послужить общей основой для лечения язвенного колита у детей.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Педиатрический индекс активности язвенного колита (PUCAI)

Симптом	Пункты
Боль в животе	
Нет боли	0
Болью можно пренебречь	5
Сильная боль	10
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
Консистенция стула при большинстве дефекаций	
Оформленный	0
Полуоформленный	5
Полностью неоформленный	10
Частота стула за 24 ч	
0–2	0
3–5	5
6–8	10
> 8	15
Дефекация в ночное время (любой эпизод, вызвавший пробуждение)	
Нет	0
Есть	10
Уровень активности	
Нет ограничений активности	0
Эпизодическое ограничение активности	5
Выраженное ограничение активности	10

Суммарный индекс PUCAI составляет 0–85 [71].

Критерии PUCAI

- Ремиссия — до 10 баллов (чувствительность 89%, специфичность 89%).
- Минимальная активность — 10–34 балла (чувствительность 95%, специфичность 95%).
- Умеренная активность — 35–64 балла (чувствительность 92%, специфичность 94%).
- Высокая активность — более 65 баллов.
- Клинически значимый ответ соответствует снижению PUCAI не менее чем на 20 баллов.

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Heyman M.B., Kirschner B.S., Gold B.D. et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J. Pediatr.* 2005; 146: 35–40.
4. 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.
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.
6. Travis S.P.L., Stange E.F., Lermann M. et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J. Crohn Colitis.* 2008; 2: 24–62.
7. 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 IBD Working Group of ESPGHAN. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 574–588.
8. 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.
9. 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.* 2012 [Epub ahead of print].
10. 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.
11. 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.
12. de Bie C.L., 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.
13. 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.
14. Glocker E.O., Frede N., Perro M. et al. Infant colitis — it's in the genes. *Lancet.* 2010; 376: 1272.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Mack D.R., Langton C., Markowitz J. et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics.* 2007; 119: 1113–1119.
19. 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.
20. 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.
21. Venediktova M.M., Tsimbalova E.G., Potapov A.S., Mayanskii N.A. *Voprosi diagnostiki v pediatrii — Diagnostics in pediatrics.* 2011; 3 (6): 23–26.
22. 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.
23. 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.
24. Harris M.S., Lichtenstein G.R. Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) therapy in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33: 996–1009.
25. Lichtenstein G.R., Kamm M.A. Review article: 5-aminosalicylate formulations for the treatment of ulcerative colitis — methods of comparing release rates and delivery of 5-aminosalicylate to the colonic mucosa. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28: 663–673.
26. Sutherland L., Macdonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2006: CD000543.
27. Sutherland L., Macdonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2006: CD000544.
28. Odera G., Giuliani B., Santini B. et al. Topical treatment with 5-SA and hydrocortisone. *Riv. Ital. Pediatr.* 1986; 12: 674–678.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Uchida K., Araki T., Toyama Y. et al. Preoperative steroid-related complications in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis. *Dis. Colon Rectum.* 2006; 49: 74–79.
33. Gionchetti P., Rizzello F., Ferrieri A. et al. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: a double-blind, placebo-controlled trial. *Dig. Dis. Sci.* 1999; 44: 1220–1221.
34. Ohkusa T., Kato K., Terao S. et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind

- placebo-controlled multicenter trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 1820–1829.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Verhave M., Winter H.S., Grand R.J. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr.* 1990; 117: 809–814.
41. 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.
42. 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.
43. De Greef E., Vandenplas Y., Veereman-Wauters G. Opportunistic infections in paediatric inflammatory bowel disease patients. *Arch. Dis. Child.* 2011; 91: 5–7.
44. 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.
45. Turner D., Griffiths A.M. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2011; 17: 40–449.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Bernstein C.N., Fried M., Krabshuis J.H. et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2010; 16: 112–124.
55. Gonzalez-Huix F., Fernandez-Banares F., Esteve-Comas M. et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1993; 88: 227–232.
56. McIntyre P.B., Powell-Tuck J., Wood S.R. et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut.* 1986; 27: 481–485.
57. Dickinson R.J., Ashton M.G., Axon A.T. et al. Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis. *Gastroenterology.* 1980; 79: 1199–1204.
58. Barabino A., Tegaldo L., Castellano E. et al. Severe attack of ulcerative colitis in children: retrospective clinical survey. *Dig. Liver Dis.* 2002; 34: 44–49.
59. Bechtold S., Alberer M., Arenz T. et al. Reduced muscle mass and bone size in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2010; 16: 216–225.
60. Werkstetter K.J., Pozza S.B., Filipiak-Pittroff B. et al. Long-term development of bone geometry and muscle in pediatric inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 988–998.
61. Gokhale R., Favus M.J., Karrison T. et al. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1998; 114: 902–911.
62. Sylvester F.A., Wyzga N., Hyams J.S. et al. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2007; 13: 42–50.
63. Walther F., Fusch C., Radke M. et al. Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without steroid treatment. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 43: 42–51.
64. Pappa H., Thayu M., Sylvester F. et al. Skeletal health of children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 53: 11–25.
65. Greenley R.N., Stephens M., Doughty A. et al. Barriers to adherence among adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2010; 16: 36–41.
66. Hommel K.A., Denson L.A., Baldassano R.N. Oral medication adherence and disease severity in pediatric inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 23: 250–254.

67. Hommel K.A., Baldassano R.N. Barriers to treatment adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Psychol.* 2010; 35: 1005–1010.
68. Reed-Knight B., Lewis J.D., Blount R.L. Association of disease, adolescent, and family factors with medication adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Psychol.* 2011; 36: 308–317.
69. Cassinotti A., Actis G.C., Duca P. et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 2760–2767.
70. Actis G.C., Fadda M., Pellicano R. et al. The 17-year single-center experience with the use of azathioprine to maintain remission in ulcerative colitis. *Biomed. Pharmacother.* 2009; 63: 362–365.
71. Turner D., Otley A.R., Mack D. et al. Development and evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI): a prospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2007; 133: 423–432.