

Сучасні підходи до діагностики та лікування виразкового коліту у дітей

О.А. Бельська, к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 1
Донецького національного медичного університету імені Максима Горького,
головний позаштатний дитячий гастроентеролог Головного управління охорони здоров'я
Донецької облдержадміністрації

Виразковий коліт (ВК) є значною медико-соціальною проблемою сучасної педіатрії та дитячої гастроентерології. Тяжкість перебігу, переважне ураження осіб молодого віку, наявність небезпечних для життя ускладнень, стійка тенденція до зростання захворюваності у всьому світі зумовлюють особливу актуальність проблеми [9, 11, 27].

ВК (шифр згідно з МКХ-10: K51) – хронічне захворювання нез'ясованого походження, в основі якого лежить запально-деструктивне ураження слизової оболонки (СО) товстої кишки автоімунного походження з розвитком геморагій, ерозій і виразок, формуванням позакишкових проявів хвороби, а також місцевих і системних ускладнень [2, 3, 6, 28]. Захворювання клінічно характеризується рецидивуючим перебігом із періодами діареї з домішками крові, патоморфологічно – дифузним запальним процесом у стінці товстої кишки. Запалення, обмежене СО, поширюється проксимально від прямої кишки. Взагалі запальні захворювання кишечника, до яких належить ВК, хвороба Крона та недиференційований коліт, важко діагностувати, що істотно ускладнює призначення адекватної терапії і погіршує прогноз захворювань [9, 10, 25].

Перша згадка про ВК датується останньою третиною XIX століття (S. Wilks, «Лекції з патологічної анатомії», 1875 р.). Вперше опис ВК у дітей зробив американський вчений Е. Helmholtz у 1923 р. [12].

У світі немає регіонів, де б не реєструвалася ця хвороба, але захворюваність на ВК у різних регіонах світу суттєво різниться. Вона становить від 30 до 240 випадків на 100 тис. населення, сягаючи найбільших значень в індустріально розвинених країнах Північної Європи і Північної Америки. Частота ВК у дітей за різними даними становить від 8 до 20% захворюваності дорослих. Найвища – 5-18 на 100 тис. населення в Скандинавських країнах та Шотландії, за ними йдуть Північна Америка та Англія.

У Європі, за даними С.М. Ferguson (1992), захворюваність на ВК у дітей в середньому становить 1,5-2,0 випадки на 100 тис. населення на рік, а у Великобританії сягає 6,8 на 100 тис. дітей на рік [6, 15]. У Російській Федерації поширеність ВК становить 22,3 випадки на 100 тис. населення, що відпо-

відає середнім показникам Центральної Європи [3, 19]. Єдиних даних по Україні немає. Тільки останніми роками в звітних документах з'явилася графа ВК. Хвороба може виникнути в будь-якому віці, найчастіше – у 10-19 років. У дітей ВК трапляється навіть в ранньому віці. Статевих і соціальних відмінностей у захворюваності не виявлено. Останніми роками захворювання починається в молодшому віці [5, 22].

Етіологія і патогенез ВК залишаються неуточненими. Захворювання вважається багатофакторним – розглядається комплексна взаємодія генетичних, імунних причин і підвищеної сприйнятливості до дії чинників зовнішнього середовища (тригерні чинники). Вважається, що ВК належить до захворювань зі складним менделевським типом успадкування. Спадкова схильність трапляється в 3-7% випадків [8, 14].

Дослідження останніх років показали, що схильність до ВК пов'язана з полігенними порушеннями. Так, у 12-й хромосомі виявлений ген, специфічно асоційований із ВК і відповідальний за його розвиток. Крім того, на 14 і 17-й хромосомах виявлені локуси, відповідальні за розвиток запальних захворювань кишечника [16, 17, 20, 24].

За даними багатоцентрових досліджень, участь інфекційних чинників у розвитку ВК інфекційного походження (ешерихій, клостридій, ієрсиній, кишечного кампілобактера, псевдотуберкульозних мікобактерій і низки вірусів, зокрема вірусу кору) не отримала широкого визнання [4, 13, 28]. Проте роль кишкової мікрофлори не заперечується: вона не належить до етіологічних чинників ВК, але її розглядають як одну із стимул-реакцій, що призводить до неадекватної імунної відповіді [4, 16].

Останнім часом вивчається значущість раннього штучного вигодовування, обтяжених перинатальних чинників у патогенезі ВК [2, 14]. Дані літератури показують, що тривалість грудного вигодовування у хворих на ВК менша, порівнюючи із загальною популяцією (4,5 проти 5,7 місяців) [9, 25].

Хоча причина ВК невідома, головна роль в його розвитку і прогресі відводиться **автоімунним механізмам**. На автоімунний характер захворювання вказує зв'язок із певними антигенами головного комплексу

су гістосумісності (human leukocyte antigens, HLA): алель DRB1*01 є не лише загальним генетичним маркером схильності до запальних захворювань кишечника, але й маркером схильності до захворювання у молодому віці і безперервного перебігу ВК. На користь аутоімунного характеру захворювання свідчать також лімфоплазматична інфільтрація СО, системність уражень, ефект від лікування кортикостероїдами і імуносупресорами, а також наявність протитканинних аутоантитіл. Маркером ВК слугують перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies), які виявляють у більш ніж 70% хворих на ВК [1, 8, 10, 18, 20, 24].

Останнім часом дискутується питання про роль таких **неімуних компонентів**, як аномальне підвищення кишкової проникності і міграція клітинних елементів із судинного русла в зону запалення, порушення коагуляційного гомеостазу [4, 10]. На думку С.В. Бельмера (2004 р.) та співавт., недостатність імунної регуляції призводить до неконтрольованих відповідей на різні зовнішні агенти, що своєю чергою зумовлює місцеве пошкодження тканин і розвиток локального запалення [5, 17].

Перебіг ВК характеризується первинним ушкодженням товстої кишки, при цьому коліт зазвичай дебютує в прямій кишці і поширюється в проксимальному напрямку. При ВК у дітей, за даними І.В. Січінави (2009 р.), частіше (у 60–80% випадків) спостерігається тотальне ураження кишки. При легкому запаленні СО набрякла, зерниста, гіперемована [8]. При посиленні тяжкості СО інтенсивно кровоточить, з'являються виразки від точкових до неправильної форми, з навислими краями. Внаслідок надлишкової регенерації можуть формуватися псевдополіпи (при тривалому перебігу захворювання). СО має атрофічний вигляд із деформованим судинним рисунком. Кишка коротшає і звужується. Макроскопічно дифузне запалення СО кишки при ВК визначається поєднанням набряку, гіперемії і ерозій [2, 27].

Мікроскопічні дослідження при ВК показують, що запальний процес ушкоджує СО товстої кишки і не поширюється на підслизовий шар, хоча при тяжких формах захворювання до запального процесу можуть залучатися всі шари кишкової стінки. Це прояв неспецифічного запалення ексудативного типу, яке не супроводжується утворенням гранульом і має схильність до фіброзу [13, 17].

Клінічно визначають кишкові, позакишкові прояви ВК і загальні ознаки запалення [9, 14, 15, 19, 21, 27]. До *кишкових проявів* належить діарея (частіше) або закреп; порушення консистенції випорожнень, патологічні домішки в них у вигляді слизу, гною, крові; біль у животі і зниження маси тіла. Кровотеча – основний симптом ВК. Проте при легкій формі ВК (або у стадії ремісії) домішки крові у випорожненнях можуть бути мінімальними або ж відсутні [3, 5, 6–9, 15, 16, 28]. Другий за частотою симптом – рідкі випорожнення, частота яких може бути до 20 і більше разів на добу. Зазвичай відзна-

чається нападopodobний біль (частіше зліва в клубовій ділянці) перед актом дефекації [5, 9].

При тяжкому перебігу ВК розвиваються *системні прояви* захворювання – анорексія, зниження маси тіла, нудота, блювання, безбілкові набряки, лихоманка, анемія. Для дитячого віку важливим показником є затримка темпів фізичного розвитку, яку реєструють у 10% хворих на ВК. Нерідко при активній формі ВК відзначається ураження СО порожнини рота (афтозний стоматит, глосит, гінгівіт, виразковий стоматит) і шкіри (вузлувата еритема). Трапляються тромбозогеморагічні прояви. Описано ураження шкіри у вигляді гангренозної піодермії, яка погано піддається терапії. При ураженні крупних суглобів частіше констатують їхню несиметричну локалізацію; інтенсивність болю і ступінь обмеження рухів, як правило, незначні. У деяких хворих можливий розвиток скороминущого спондилоартриту і сакроіліїту. Ураження очей характеризується розвитком увеїту, ірититу, іридоцикліту, епісклериту, кератиту. Зміни з боку печінки варіюють від жирової дистрофії до прогресуючого гепатиту з розвитком цирозу. Характерним ураженням позапечінкових жовчних ходів є розвиток склерозуючого холангіту [3, 6, 10, 25].

Загальні *ознаки запалення* включають підвищення температури; слабкість, млявість; зниження вмісту гемоглобіну внаслідок крововтрати, зменшення показника гематокриту, лейкоцитоз, тромбоцитоз, прискорення швидкості осідання еритроцитів; підвищення вмісту С-реактивного білка; гіпоальбумінемію як наслідок гіперкатаболізму, голодування, ексудації плазматичних білків; наявність лейкоцитів і еритроцитів у випорожненнях за даними копрограми [9, 21, 23].

До *загрозливих для життя ускладнень ВК* належать масивна кровотеча, токсична дилатація і перфорація товстої кишки. Термін встановлення діагнозу при ВК коливається від 1 місяця до декількох років. За даними клініки Мейо (англ. Mayo Clinic; м. Рочестер, штат Міннесота, США), після 10 років перебігу ВК ризик аденокарциноми щорік збільшується на 0,5–1,0% [15, 19].

Відповідно до Наказу МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р. «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» та за класифікацією О.М. Лук'янової та М.Ф. Денисової (2004 р.), виокремлюють такі *клінічні форми ВК*: легка, середньотяжка, тяжка. *Перебіг хвороби*: гострий та хронічний, який, своєю чергою, може бути рецидивуючим чи безперервно-рецидивуючим. Стадії хвороби:

- активна – період розгорнутих клінічних проявів;
- період зворотного розвитку хвороби;
- клінічна ремісія;
- повна клініко-лабораторна ремісія.

Рівні поширеності патологічного процесу: дистальний коліт; сегментарний коліт; тотальний коліт. *Ступені активності запального процесу* (визначаються даними щодо клінічних, ендоскопічних та гістологічних ознак): 1, 2 і 3-й.

Ускладнення хвороби [6]:

- кишкові (кишкова кровотеча, стриктура товстої кишки; аноректальні ускладнення [анальні тріщини, нетримання калу], токсична дилатація кишки, перфорація кишки, кровотеча, стеноз кишки, псевдополіпоз, рак товстої кишки);
- системні (ураження печінки [гепатит, первинний склерозуючий холангіт], ураження очей [увеїт, іридоцикліт та ін.], афтозний стоматит, вузлувата еритема, гангренозна піодермія, артрити, сакроілеїти).

В Україні, Росії, Білорусі у дорослих застосовують клініко-лабораторно-ендоскопічні модифіковані критерії оцінки ступеня активності ВК (за S. Truelove і L. Witts, 1955 р.) (**таблиця**).

Є класифікація з використанням індексів клінічної і ендоскопічної активності ВК, запропонована D. Rachmilewitz у 1989 р., якою широко користуються в клініках Німеччини та Франції, також у дорослих пацієнтів [13].

Нині у США часто використовується оцінка ступеня тяжкості ВК за індексом K.W. Schroeder (або клініки Мейо), який визначається як сума балів для кожного зі ступенів активності ВК з урахуванням частоти випорожнень, ректальної кровотечі, ендоскопічної картини і клінічної характеристики [23].

Спроби використання різних індексів активності ВК зайвий раз демонструють відсутність єдиного підходу до діагностики і оцінки ефективності лікування, що застосовуються нині в світі. Клінічний

досвід демонструє, що індекси ендоскопічної активності не завжди корелюють з показниками клінічної активності ВК і не використовуються в рутинній педіатричній практиці. Але останнім часом при застосуванні біологічної терапії, основна мета якої – загоєння СО товстого кишечника, актуальним є об'єктивний підхід до оцінки ефективності терапії, яку отримує пацієнт. На жаль, сьогодні в дитячій гастроентерологічній практиці не тільки в Україні, а й в усьому світі немає єдиних критеріїв, які б об'єднували клінічні, ендоскопічні й морфологічні дані, характерні для ВК у дітей.

Сучасна діагностика ВК базується на сукупності клінічних, біохімічних, рентгенологічних, ендоскопічних і гістологічних даних.

Ендоскопічний метод – колоноскопія з біопсією СО – є «золотим стандартом» діагностики цього захворювання. Він допомагає верифікувати діагноз, оцінити міру активності запалення і його локалізацію в кишці, здійснити контроль ефективності лікування. Ендоскопічне дослідження слід проводити всім хворим. Морфологічне дослідження біоптату при ВК дає чітку характеристику стану СО товстої кишки і допомагає вирішити питання про характер і глибину ураження тканин, стадію захворювання, а також контролювати ефективність лікування, що проводиться [2, 7, 12, 14, 22].

Новою формою ендоскопічного дослідження шлунково-кишкового тракту є *капсульна ендоско-*

Таблиця. Критерії тяжкості виразкового коліту за S. Truelove і L. Witts

Ознаки хвороби	Клінічна форма ВК		
	Легка	Середньотяжка	Тяжка
Частота випорожнень на добу	< 4 разів	4-6 разів	> 6-10 разів
Домішки крові в випорожненнях	Є або немає	Є	Є
Лихоманка	Наявна	Субфебрильна температура	Фебрильна температура
Метаболічні порушення			
Зниження маси тіла	Немає	Є	Є
Гіпопротеїнемія	Немає	Є	Є
Електролітні зрушення	Немає	Немає	Є
Анемія	Немає	Вміст гемоглобіну 90-100 г/л	Вміст гемоглобіну < 90 г/л
Кількість лейкоцитів	Норма	Помірне зростання	Нейтрофільний лейкоцитоз
Швидкість осідання еритроцитів	< 30 мм/год	> 30 мм/год	> 50 мм/год
Системність ураження	Немає	Можлива	Практично завжди наявна
Ендоскопічна картина*	Незначна контактна кровоточивість слизової оболонки; виразки відсутні	Контактна кровоточивість і спонтанна кровотеча з/без виразок слизової оболонки	Виражена спонтанна кровотеча і значне ураження виразками слизової оболонки товстого кишечника

* Ендоскопічно у фазі ремісії захворювання слизова оболонка блискачу, простежується судинний рисунок, може бути порушений зовнішній вигляд.

нія. Переваги цього методу очевидні: це амбулаторна і абсолютно безболісна процедура без побічних ефектів; капсула передає відеозображення, знаходячись в кишечнику; зберігається повна мобільність пацієнта в процесі дослідження [8, 14]. Але, на жаль, ця методика у дітей поки що застосовується лише у провідних науково-дослідницьких закладах Росії, а в Україні – тільки у дорослих. Треба підкреслити, що цей метод дослідження досить дорогий, тому не отримав широкого використання.

Рентгенологічне дослідження відіграє істотну роль у діагностиці ВК. Зазвичай проводиться іригоскопія, що виявляє втрату гаустрації, скорочення і звуження товстої кишки. На думку практично всіх авторів, для адекватної діагностики необхідно використовувати поєднання різних методик, з яких найбільш придатними вважаються рентгеноскопичні й ендоскопічні [13, 16].

Комп'ютерна томографія дає змогу точніше оцінити товщину стінки кишки, визначити наявність абсцесів, свищів тощо, проте пов'язана з чималим променевим навантаженням на дитину [3, 27].

Лікування ВК є складною проблемою і включає:

- дієтотерапію;
- протизапальну терапію;
- імуносупресивну, імуномодулювальну терапію;
- корекцію дисбіозу кишечника пробіотиками;
- фітотерапію;
- вітамінотерапію;
- дотримання лікувально-охоронного режиму [1, 5, 26].

Згідно з міжнародними стандартами, до *проти-запальних засобів* першого ряду при лікуванні запальних захворювань товстої кишки належать препарати 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК). Сульфасалазин є азосполучкою сульфапіридину і 5-АСК. Основний механізм дії 5-АСК полягає в пригніченні циклооксигеназного і ліпоксигеназного шляхів метаболізму арахідонової кислоти і синтезу активних медіаторів запалення – простагландинів і лейкотрієнів. Наявність нових форм препаратів 5-АСК дає змогу диференційовано підійти до вибору препарату залежно від локалізації запального процесу. У фазі загострення захворювання максимальна доза (до 60–80 мг/кг) призначається на 1–2-му місяці з поступовим її зниженням у період ремісії. Створення різних форм цих препаратів (свічки, мікроклізми, емульсії) дає змогу змінювати способи лікування. Для частини пацієнтів із тяжким перебігом захворювання в період ремісії необхідний постійний прийом препарату в дозі 1,0 г/добу. Обґрунтуванням для постійного прийому є морфологічні ознаки запалення, що зберігаються в кишці в період клінічної ремісії, а також високий ризик розвитку онкологічних процесів в товстій кишці [6, 9, 11, 18].

У лікуванні ВК застосовується *імуносупресивна терапія*. Вона може бути селективною і неселективною. Глюкокортикостероїди, які є неселективними імуносупресантами, використовують у лікуванні ВК з 50-х років ХХ століття. Ці препарати блокують фосфоліпазу А₂, порушуючи вивільнення арахідо-

нової кислоти з клітинних мембран і перешкоджаючи таким чином продукції її метаболітів. Преднізолон призначають у дозі 0,8–1,0 мг/кг маси тіла, максимум 2 мг/кг маси тіла на добу; тривалість прийому залежить від тяжкості перебігу процесу. Застосовувати глюкокортикостероїди для підтримувальної терапії у дітей не рекомендовано. При ВК ефективним є кортикостероїд місцевої дії будесонід. Він призначається в дозі 9 мг/добу, не показаний при виражених позакишкових проявах. При лівобічному коліті рекомендовані ректальні форми будесоніду: клізми і піна [10, 11, 25].

До групи цитостатиків належать азатіоприн і 6-меркаптопурин. Основою дії цитостатика азатіоприну є супресія різних субкласів Т-лімфоцитів, Т-хелперів першого і другого типу (Th1 і Th2). Препарат блокує не лише синтез інтерлейкіну (ІЛ) 2 і фактора некрозу пухлин α (ФНП-α) (цитокіну, що бере участь у запальному процесі в кишці), але й ІЛ-4 і ІЛ-10. Неселективність імуносупресивного впливу, повільне настання лікувальної дії, багато побічних ефектів – це істотні недоліки препарату, що значно обмежують можливості його використання [5, 6, 8, 11, 16].

Метотрексат також використовується в лікуванні резистентних форм ВК. Його ефективність становить 40–70% [5].

Циклоспорин А при ВК застосовується порівняно недавно. Перевага цього препарату перед іншими імуносупресантами – селективність дії. Він вибірково пригнічує Th1 і синтез цими клітинами ІЛ-2 та інтерферону-γ, зменшуючи таким чином цитотоксичність Т-лімфоцитів [5, 8, 25].

Нині розробляються нові методи лікування ВК. На жаль, в наказі МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р. в розділі, присвяченому ВК, немає рекомендацій щодо використання антицитокінової терапії, незважаючи на те, що багато українських та закордонних вчених останніми роками доповідають про численні успіхи в лікуванні не тільки у дорослих, але й у дітей. Зараз в Україні є державні програми застосування *біологічної терапії* для лікування малих пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом. Сьогодні з'явилася можливість використовувати інфліксимаб і у дітей з ВК, оскільки це не менш інвалідизуюче захворювання. Препарат інфліксимаб – антитіла до ФНП-α. За даними І.М. Захарової та співавт., призначення препарату в дозі 5–10–12 мг/кг маси тіла у формі одноразової інфузії сприяло поліпшенню ендоскопічної і клінічної картини у всіх пацієнтів через 4 тижні від початку прийому [1, 5, 9, 10, 18, 25, 27].

У періодичних медичних виданнях останнім часом з'явилися повідомлення про використання у хворих із ВК як біологічної терапії не тільки інфліксимабу, але і введення таким пацієнтам культур мезенхімальних стромальних клітин. Дослідники, які вивчають біологічні препарати, отримують позитивні результати. Здається, що це медицина майбутнього і через деякий час і в Україні з'явиться можливість використання й детального вивчення

нового шляху терапії — культур мезенхімальних стромальних клітин [30].

Додаткова терапія включає використання антибіотиків (метронідазол, ципрофлоксацин); ентеросорбцію; корекцію обмінних, коагуляційних і дисбіотичних порушень; екстракорпоральну детоксикацію (гіпербаричну оксигенацію, плазмаферез, гемосорбцію). При неефективності терапії, виникненні ускладнень, загрозливих для життя дитини, проводиться хірургічне лікування. Спостереження хворих має бути постійним [1, 5, 6, 16, 26, 27].

Вживання імунокоректорів у комплексному лікуванні ВК, з врахуванням патогенезу розвитку неспецифічного запалення СО товстої кишки, цілком виправдане. У комплексну терапію коліту у дітей включають *препарати-пробіотики*. Маючи високу спорідненість до рецепторів колоноцитів, представники нормальної кишкової мікрофлори зменшують можливість дії на кишкову стінку патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів. Водночас нормальна автофлора шляхом стимулювального антигенного подразнення СО кишечника потенціє дозрівання механізмів загального і локального імунітету [1, 3, 11, 26].

Останніми роками в європейських медичних виданнях з'явилися дані про пробіотик, основою якого є непатогенний штам *Escherichia coli* Nissle 1917, що застосовується в Європі більше 90 років. Цей пробіотик з доведеною ефективністю пропонують як альтернативу месалазину для підтримки ремісії ВК у дорослих та як перспективний засіб для лікування цього захворювання. J. Henker et al. (2013) опублікували дані відкритого пілотного дослідження, в якому використовували *E. coli* Nissle 1917 для підтримки ремісії ВК у дітей протягом року і одержали позитивні результати, що дає надію на більш швидке лікування [14]. Досвід використання цього препарату в українських дитячих клініках, доповіді провідних фахівців на дитячих гастроентерологічних форумах теж демонструють гарні результати, практично відсутність побічних ефектів. Спадає на думку, що внесення конкретно цього пробіотика в протоколи лікування ВК у дітей може поліпшити результати лікування загалом.

Таким чином, проблема діагностики виразкового коліту, зокрема застосування капсульної ендоскопії, індексів клінічної та ендоскопічної активності хвороби, залишається актуальною в педіатрії. Потребують широкого обговорення та внесення в уніфіковані клінічні протоколи діагностики та лікування гастроентерологічних захворювань у дітей сучасні підходи до діагностики, методи лікування із застосуванням антицитокінової терапії та диспансеризації хворих.

Література

1. Антицитокиновая терапия у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / Потапов А.С., Цимбалова Е.Г., Пахомовская Н.Л. // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6. № 1. – С. 23-29.
2. Клинический аспект морфологических критериев для прогнозирования течения язвенного колита у детей и индивидуализации лечения / Федуллова Э.Н., Потехин П.П., Кузнецова Т.А., Федорова О.В., Тутина О.А., Шумилова О.В. // Колопроктология. – 2012. – № 2. – С. 21-29.

3. Клиническая картина, диагностика и лечение язвенного колита у детей: российский педиатрический консенсус. / Потапов А.С., Алиева Э.И., Габрузская Т.В., Горелов А.В., Захарова И.Н., Корниенко Е.А., Панфилова В.Н., Печуров Д.В., Ратникова М.А., Ревна М.О., Ситникова Е.П., Урсова Н.И., Федуллова Э.Н., Цимбалова Е.Г., Шумилов П.В., Щербакова О.В., Щиголова Н.Е. // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. № 3. – С. 18-30.
4. Клиническое значение пристеночной микрофлоры у детей с неспецифическим язвенным колитом / Шумилов П.В., Ипатова М.Г., Кафарская Л.И., Шкопоров А.Н., Потапов А.С. // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7. № 5. – С. 71-74.
5. Лечение хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей / Захарова И.Н., Коровина Н.А., Катаева Л.А., Бережная И.В. // Медицинский совет. – 2007. – № 1. – С. 62-69.
6. Наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р. «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення». м. Київ-2013. – С. 143-158.
7. Неспецифический язвенный колит у детей: прогнозирование течения / Федуллова Э.Н., Потехин П.П., Тутина О.А., Федорова О.В., Копейкин В.Н. // Медицинский альманах. – 2009. – № 1. – С. 81-84.
8. Неспецифический язвенный колит у детей / Сичинава И.В., Горелов А.В. // Доктор.Ру. – 2009. – № 1. – С. 82-88.
9. Новые возможности в лечении хронических неспецифических заболеваний кишечника у детей. / Денисова М.Ф., Чернега Н.В., Беба Ю.В. // Современная педиатрия. – 2012. – № 4 (44). – С. 153-155.
10. Патогенетические основы биологической терапии воспалительных болезней кишечника у детей / Баранов А.А., Потапов А.С., Цимбалова Е.Г. // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 4. – С. 18-23.
11. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний / Под ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной. – 2007. – С. 172-201.
12. Роль морфологического исследования в диагностике неспецифического язвенного колита у детей / Потехин П.П., Обрядов В.П., Лукьянова Г.М., Рожденкин Е.А., Федуллова Э.Н., Богомолов А.Р., Кузнецова Т.А., Медянцева Г.В. // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 2. – С. 45-49.
13. Рентгеносимптоматика воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) у детей. Литературный обзор / Шаплов Д.С. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2010. – Т. 1. № 10. – С. 11.
14. Пробіотик *Escherichia coli* штам Nissle 1917 (EcN) для успішного подтримання ремісії язвенного коліту у дітей і підлітків: відкритий пілотний дослідження. / J. Henker, S. Muller, M.W. Laass, A. Scheiner, J. Schulze. // Современная педиатрия. – 2013. – № 4 (52). – С. 32-33
15. Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy. / Torres M.L., Rios A. // World J Gastroenterol. 2008; 14: 1972-1980.
16. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry / de Bie C.I., Buderus S., Sandhu B.K., de Ridder L., Paerregaard A., Veres G., Dias J.A., Escher J.C. // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54: 374-380.
17. Direct healthcare costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in US children and adults / Kappelman M.D., Rifas-Shiman S.L., Porter C.Q., Ollendorf D.A., Sandler R.S., Galanko J.A., Finkelstein J.A. // Gastroenterology. 2008; 135: 1907-1913 [PMID: 18854185].
18. Inflammatory bowel disease: is it a primary immunodeficiency? / Glocker E., Grimbacher B. // Cell Mol Life Sci. 2012; 69: 41-48.
19. Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. / Hyams J.S., Lerer T., Griffiths A., Pfefferkorn M., Stephens M., Evans J., Otley A., Carvalho R., Mack D., Bousvaros A., Rosh J., Grossman A., Tomer G., Kay M., Crandall W., Oliva-Henker M., Keljo D., LeLeiko N., Markowitz J. // Pediatric Am J Gastroenterol. 2010; 105: 1430-1437.
20. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. / Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M., Ghali W.A., Ferris M., Chernoff G., Benchimol E.I., Panaccione R., Ghosh S., Barkema H.W., Kaplan G.G. // Gastroenterology. 2012; 142: 46-54.
21. Increased expression of Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease. / Szebeni B., Veres G., Dezsöfi A., Rusai K., Vannay A., Mraz M., Majorova E., Arat A. // Clin Exp Immunol. 2008; 151: 34-41.
22. High-sensitivity C-reactive protein in paediatric inflammatory bowel disease. / Sidoroff M., Karikoski R., Raivio T., Savilahti E., Kolho K.-L. // World J Gastroenterol. 2010; 16: 2901-2906.
23. Health-related quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease / Haapamäki J., Roine R.P., Sintonen H., Kolho K.-L. // J Paediatr Child Health. 2011; 47: 832-837.
24. Mathematical weighting of a clinimetric index (PediatricUlcerative Colitis Activity Index) was superior to the judgmental approach. / Turner D., Griffiths A.M., Steinhart A.H., Otley A.R., Beaton D.E. J Clin Epidemiol. 2009; 62: 738-744.
25. The role of T-regulatory cells and Toll-like receptors in the pathogenesis of human inflammatory bowel disease / Himmel M.E., Hardenberg G., Piccirillo C.A., Steiner T.S., Levings M.K. // Immunology. 2008; 125: 145-153.
26. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multi-center study of outcome and predictors of response. / Turner D., Mack D., Leleiko N., Waller T.D., Ussoué K., Lech S.T., Day A.S., Crandall W., Silverberg M.S., Markowitz J., Otley A.R., Keljo D., Mamula P., Kugathasan S., Hyams J., Griffiths A.M. // Gastroenterology. 2010; 138: 2282-2291.
27. Saccharomyces boulardii plus rifaximin in mesalamine-intolerant ulcerative colitis / Guslandi M. // J Clin Gastroenterol. 2010; 44: 385.
28. Ulcerative colitis / Danese S., Fiocchi C. // N Engl J Med 2011; 365: 1713-1725.
29. Ulcerative colitis: diagnosis and treatment / Langan R.C., Gotsch P.B., Krafczyk M.A., Skilling D.D. // Am Fam Physician. 2007; 76: 1323-1330.
30. Динамика провоспалительных цитокинов на фоне биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника. / Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б., Князев О.В., Ефремов Л.И. // Терапевтическая гастроэнтерология. – 2013. – № 3. – С. 47-57.