



## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА У ДЕТЕЙ

А.С.Потапов, Е.Г.Цимбалова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Россия

Неспецифический язвенный колит (НЯК) - диффузное воспаление слизистой оболочки толстой кишки, инициирующееся в прямой кишке и распространяющееся в проксимальном направлении [1]. НЯК является одним из наиболее тяжелых, хронически протекающих и инвалидизирующих поражений желудочно-кишечного тракта, нередко угрожающих жизни больного. Распространенность язвенного колита составляет от 30 до 240 случаев на 100000 населения, достигая максимальных показателей в индустриально развитых странах. Ежегодная заболеваемость по разным данным составляет от 5-20 до 117-140 случаев на 100000 жителей. Долю детей, как в распространенности, так и заболеваемости определяют от 1,5 до 16–20% [2]. Несмотря на все большую актуальность проблемы НЯК, современный этап ее изучения характеризуется наличием значительного числа нерешенных вопросов, среди которых наиболее актуальными остаются подбор адекватной терапии, предупреждение развития рецидивов заболевания, улучшение качества жизни. На 1-ом Всемирном конгрессе детских гастроэнтерологов цель лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей была сформулирована как достижение и поддержание клинической и гистологической ремиссии, что позволит им получить полноценное физическое развитие, социальную адаптацию и образование [3].

До настоящего времени этиология неспецифического язвенного колита остается неизвестна. Наличие множественных предрасполагающих факторов, в том числе генетических, приводит к развитию иммунных нарушений с участием иммунокомпетентных клеток (Т-клеток, В-клеток, моноцитов, нейтрофилов и продуктов их деятельности) с поражением кишечной стенки [4]. Сложность патогенетических реакций, вовлечение в воспалительный процесс слизистой оболочки толстой кишки и активация гуморального иммунитета приводят к развитию иммунного (возможно аутоиммунного) воспаления, которое клинически проявляется триадой симптомов: боли в животе, примесь крови в стуле, диарея. Более чем у половины детей с НЯК встречаются разнообразные внекишечные проявления: первичный склерозирующий холангит, спондилоартрит, ревматоидный артрит, поражение кожи и глаз, нарушение минерализации костной ткани [5].

Клиническая картина НЯК зависит от локализации поражения. Болезнь всегда манифестирует с прямой кишки [6]. Локальное поражение прямой и сигмовидной кишки выявляется у 20-40% больных, левосторонний колит диагностируется у 30-50% больных, а у 50-70% детей наблюдается тотальное поражение толстой кишки. При локализации воспаления в прямой и сигмовидной кишке могут отмечаться жалобы на запоры и плотный стул [7].

Их возникновение чаще всего объясняется болезненным спастическим сокращением воспалительно измененной слизистой оболочки прямой кишки. Некоторые больные предъявляют жалобы на тенезмы и учащение ночных дефекаций. При этом количество крови в стуле незначительно. Боли в животе при проктитах, проктосигмоидитах и левосторонних поражениях чаще локализуются в левой половине живота и предшествуют акту дефекации. При тотальных поражениях толстой кишки клиническая картина характеризуется сильными болями в животе, которые носят схваткообразный характер, учащением стула до 15-20 раз в сутки, обильной кровопотерей, приводящей к развитию анемии [8].

Разнообразие клинических проявлений при НЯК делает затруднительным оценку выраженности воспалительного процесса и требует использовать во врачебной практике индексов активности, основанных на комплексной оценке клинических проявлений и лабораторных исследований. Определение степени активности воспалительного процесса при ВЗК в первую очередь необходимо для выбора оптимальной схемы терапии ВЗК, определения тактики наблюдения и уточнения прогноза заболевания [9].

В 1985 г. для оценки активности язвенного колита был предложен индекс активности **Rachmilewitz**. В отличие от других индексов активности индекс **Rachmilewitz** бальный, что позволяет более точно оценить степень выраженности критериев. В критерии включены: частота стула в течение недели, примесь крови в стуле в течение недели, общее состояние, интенсивность болей в животе, наличие или отсутствие лихорадки, внекишечные проявления и лабораторные показатели: СОЭ, гемоглобин. Оценка всех критериев проводится в баллах от 0 до 4, минимальная сумма баллов 0, максимальная 30. Чем больше сумма баллов, тем выше активность заболевания [10]. Включение в параметры внекишечных проявлений и лабораторных данных позволяет точнее определить степень воспаления.

Выбор терапии у детей с НЯК должен основываться на тяжести состояния, локализации и объема поражения по данным эндоскопического обследования, степени выраженности гуморальной активности и возраста ребенка [11]. В настоящее время при назначении лекарственной терапии у детей с НЯК существует следующая этапность: препаратами первого ряда, а также базисными препаратами при любых схемах терапии является мезалазин (Саломальк, Пентаса), при неэффективности терапии 5-АСК или при высокой степени активности и наличии внекишечных проявлений необходимо подключение к лечению глюкокортикостероидов (местного и системного действия). К ГКС включают метипред и преднизолон, а также ГКС местного действия - будесонид



(Буденофальк), применение которого резко снижает количество побочных эффектов, а также гидрокортизон, применяемый в виде микроклизм. При развитии гормональной зависимости и резистентности, а также для снижения длительности гормональной терапии и предупреждения их побочных явлений к гормональной терапии добавляются цитостатики (Азатиоприн 1-2мг/кг). Также применяется симптоматическая и антибактериальная терапия, диетотерапия, а при неэффективности медикаментозной терапии возможно хирургическое лечение [12].

В течение последних 10 лет в мире проводятся многочисленные исследования по применению ингибиторов TNF- $\alpha$  (инфликсимаб) в лечении НЯК, доказавшие эффективность антицитокиновой терапии [13].

В большинстве клинических исследований по изучению эффективности лекарственной терапии НЯК у детей подчеркивалась необходимость более активной или "агрессивной" терапии [13].

**Собственные данные.** В течении 4-х лет в отделении гастроэнтерологии были обследованы 70 детей с НЯК. По полу и возрасту дети были распределены следующим образом: от 0 до 5 лет - 23 ребенка (33%), из них 14 детей были до 3-х лет. В возрастных группах от 6 до 11 лет - 18 детей и 12-18 лет - 29 детей. Если в ранней возрастной группе преобладали мальчики, с 6 лет соотношение мальчиков и девочек было приблизительно одинаково (табл. 1)

Возраст детей колебался от 2 месяцев до 18 лет, средний возраст составил  $8,8 \pm 0,6$  лет.

Табл. 1. Распределение детей с НЯК по полу и возрасту (n=70).

Пол	0-5 лет		6-11 лет	12-18 лет	Всего
	до 3-х лет	4-5 лет			
м	12	4	8	16	40 (57%)
д	2	5	10	13	30 (43%)
Всего (%)	14 (20%)	9 (13%)	18 (26%)	29 (41%)	70

В клинической картине наиболее часто (66 детей - 94%) встречался синдром гемоколита различной степени выраженности. Только у 4 детей основными жалобами были болевой синдром на фоне частого жидкого стула. Примесь крови в стуле наблюдалась как в сочетании с диареей и болями в животе, так и в качестве единственного симптома. Изолированный синдром гемоколита был диагностирован у 23 детей (33%), среди которых преобладали дети старшего возраста. Кишечный синдром (сочетание болевого синдрома, диареи и примеси крови в стуле) встречался у половины детей (49%), среди них также преобладали дети среднего и старшего возраста. Детям до трех лет было более свойственно сочетание умеренно частого стула с примесью крови.

Боли в животе наиболее часто были локализованы в левой подвздошной области, предшествовали акту дефекации. Учащение ночных дефекаций встречалось у 66% детей, у 44% детей наблюдались тенезмы.

Среди изменений в лабораторных показателях выявлялись изменения гемограммы: лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, тромбоцитоз, повышение СОЭ, которые присутствовали у 48 детей (69%).

Нормальные показатели гемоглобина и эритроцитов были у 46 детей (66%), однако у 52 детей наблюдалось значительное снижение уровня сывороточного железа ( $2,5-1,8$  ммоль/л) и у 58 детей наблюдался микросфероцитоз и анизоцитоз эритроцитов. Данные изменения можно расценить, как скрытые проявления железодефицитной анемии при хронической латентной кровопотере.

Системный иммунитет у детей с НЯК характеризовался повышением гуморальной активности у 68% детей, из них высокая иммунологическая активность отмечалась у 28 детей (40%). Формирование аутоиммунного компонента (положительные значения р-ANCA, ANA) выявлялись у 70% детей. При НЯК резко повышалась сывороточная концентрация провоспалительных интерлейкинов (TNF- $\alpha$ , IL-12). Средние показатели TNF- $\alpha$  составили 71 pg/ml и превышали норму, более чем в 25 раз (норма  $3,03 \pm 1,13$  pg/ml). Показатели IL-12 в среднем составили  $145 \pm 35$  pg/ml при норме до 30 pg/ml.

Эндоскопические исследования, позволяющие визуально оценить состояние слизистой оболочки пищеварительного тракта, являются определяющими в постановке диагноза у детей с примесью крови в стуле. Основным эндоскопическим исследованием является колоноскопия с проведением биопсии слизистой оболочки из всех отделов толстой кишки. Осмотр слизистой оболочки толстой кишки позволяет уточнить локализацию воспалительного процесса, объем и степень поражения толстой кишки. Эти данные крайне важны для определения тактики ведения ребенка и выбора оптимального объема терапии.

Морфологические исследования слизистой толстой кишки являются золотым стандартом при диагностике неспецифического язвенного колита, позволяя определить степень поражения и активность воспалительного процесса в ткани.

В нашем исследовании всем детям была выполнена колоноскопия и морфологическое исследование биоптатов толстой кишки. Диагноз НЯК был подтвержден на основании эндоскопической и гистологической картины слизистой оболочки толстой кишки.

Результаты эндоскопического исследования позволили выделить три группы больных с различной локализацией воспаления: тотальным поражением толстой кишки, левосторонним или дистальным колитом, и проктосигмоидитом. Поражение сигмовидной и прямой кишки встречалась у 23 детей (34%), среди этой группы возраст детей превышал 3 года. Панколит был диагностирован у 39 детей (55%), левостороннее поражение наблюдалось у 8 детей (11%). У детей младшего возраста (до трех лет) дистальный колит не встречался, воспаление захватывало всю толстую кишку. Эндоскопическая активность воспалительного процесса в толстой кишке у детей с НЯК увеличивалась по направлению к анусу.

Данные морфологических исследований биоптатов толстой кишки являются окончательным звеном в диагностике неспецифического язвенного колита. Основными гистологическими маркерами НЯК являются наличие эрозивно-язвенного процесса,



крипт-абсцессов, снижение количества бокаловидных клеток, лимфоплазмноклеточная инфильтрация собственной пластинки, деформация крипт. Одним из важных критериев является усиление этих проявлений в дистальном направлении.

У детей с НЯК наблюдалось нарастание эрозивно-язвенных изъязвлений в дистальном направлении с 11% в слепой кишке до 20% больных в прямой кишке, также отмечалось увеличение интенсивности лимфоцитарной инфильтрации с 15% до 78%. По мере увеличения плотности инфильтрата в собственной пластинке СО, изменялся и его состав с увеличением доли нейтрофилов, МЭЛ, макрофагов. Низкая гистологическая активность у детей с НЯК встречалась у 22% детей, умеренная степень воспаления наблюдалась у 35% детей и выраженная гистологическая активность НЯК была диагностирована у 43% детей.

Учитывая результаты клинико-лабораторных исследований, у всех детей была проведена оценка активности воспаления по индексу Rachmilewitz. Низкая степень активности (индекс Rachmilewitz от 1 до 5 баллов) была установлена у 30 детей (43%), средняя степень активности (от 6 до 15 баллов) у 15 детей (21%), высокая степень воспаления (от 16 до 30 баллов) - у 25 детей (36%).

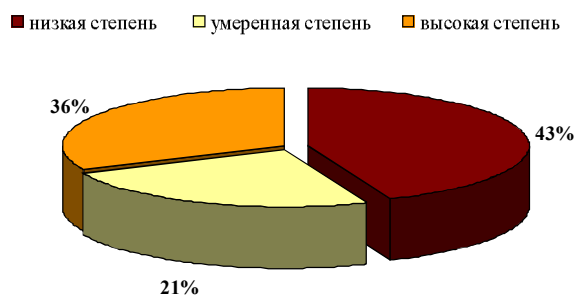


Рис.1. Распределение детей по индексу активности Rachmilewitz

Для определения объема терапии мы учитывали активность НЯК (по индексу Rachmilewitz) и локализацию воспаления в толстой кишке по данным эндоскопических исследований. Дополнительным критериями отбора являлись: возраст ребенка, степень гуморальной активности и наличие или отсутствие аутоиммунного ответа. Терапия оценивалась через 1 месяц, через 3 месяца и через 1 год от начала лечения. Контрольные эндоскопические обследования проводились через 1 год от начала терапии, при отсутствии показаний к колоноскопии в более ранние сроки. Клинико-лабораторной ремиссией считали исчезновение крови в стуле, нормализацию частоты и консистенции стула, отсутствие болей в животе и отсутствие лабораторной активности.

I группа детей получала монотерапию препаратами 5-АСК (салофальк, пентаса) в дозе 50 мг/кг per os в течении года и ректально в виде свечей от 250 до 500 мг в зависимости от возраста в течении месяца. В данную группу вошли 32 ребенка с отсутствием внекишечных проявлений, индексом активности Rachmilewitz от 2 до 9 баллов. В лабора-

торных анализах отсутствовали признаки гуморальной активности и не выявлены аутоантитела (p-ANCA, ANA). При эндоскопическом обследовании у детей в данной группе чаще наблюдались левосторонние поражения толстой кишки и проктосигмоидиты (24 ребенка (75%)). Возраст детей в данной группе был различным, преобладали дети младшего и препубертатного возраста. При оценке эффективности через 1 месяц только у одного ребенка мы не наблюдали клинико-лабораторной ремиссии. При контрольном обследовании через 3 месяца у 4 детей (12%) появились жалобы на примесь крови в стуле, что потребовало повторного назначения препаратов 5-АСК в виде свечей в течение 1 месяца с положительным эффектом. Через год от начала терапии у 8 детей (25%) отмечалось обострение НЯК различной степени выраженности, у 5 детей – умеренной степени активности, у 3 детей наблюдалось высокая степень активности, что привело к необходимости назначения трехкомпонентной схемы терапии, включающей также гормональные и цитостатические препараты). Таким образом, неэффективность терапии наблюдалась у 8 детей, что составило 25%.

Табл. 2. Эффективность терапии НЯК через 1 год от начала (n=70)

Терапия	Кол-во	Возраст			Результаты терапии	
		до 5 лет	6-11 лет	12-18 лет	+	-
I группа	32	11	11	10	24 (75%)	8 (25%)
II группа	20	10	4	6	16 (80%)	4 (20%)
III группа	18	2	3	13	16 (88%)	2 (11%)

Во II группу вошли 20 детей с индексом активности от 10 до 18 баллов и умеренной гуморальной активностью. В этой группе 50% составили дети раннего возраста (10 детей). Внекишечные проявления у детей отсутствовали. При эндоскопических и гистологических исследованиях наиболее часто отмечалось тотальное поражение всей толстой кишки (14 детей). Во II группе назначалась терапия салицилатами в сочетании с местной гормональной терапией. Доза салицилатов была аналогичной первой группе, доза гидрокортизона ректально составила 60-125 мг в зависимости от возраста. Длительность местной терапии ГКС составила 1 месяц с последующим переходом на ректальные препараты 5-АСК, которые дети получали 2 месяца. Таким образом, курс местной терапии составил 3 месяца. В данную группу через 1 месяц от начала терапии только у одного ребенка не наблюдалось ремиссии НЯК. Этому ребенку курс местной ГКС терапии был продолжен до 3-х месяцев, что позволило достигнуть клинической ремиссии. Следует отметить, что у детей младшего возраста при присоединении ОРВИ или других вирусных заболеваний периодически наблюдалась примесь крови в стуле, что требовало повторных назначений местной ГКС терапии коротким курсом (7-10 дней). При контрольном исследовании через 1 год отсутствие клинико-эндоскопической ремиссии было выявлено у 4



детей. Этим детям в последующем была назначена трехкомпонентная схема терапии.

У детей в первой и второй группах мы не отмечаем серьезных побочных реакций на месалазин, лишь у 1 ребенка была аллергическая сыпь. Применение гидрокортизона в микроклизмах коротким курсом в качестве местной терапии не вызвало развития гормональной резистентности или гормональной зависимости. Побочных эффектов, свойственных системным ГКС, также не наблюдалось. У 50% детей было зафиксировано прибавка массы тела до 5 кг, однако, учитывая развитие ремиссии НЯК, данные изменения нельзя однозначно отнести к побочным эффектам.

Таким образом, эффективность лечения в первой группе составила 75%, во второй группе - 80%.

В III группу вошли 18 детей с индексом *Rachmilewitz* от 18 до 30 баллов. Все дети были старше 3-х лет. У 7 из них наблюдались различные внекишечные проявления НЯК. При эндоскопических и гистологических исследованиях у всех детей наблюдалось тотальное поражение всей толстой кишки, у 6 из них помимо толстой кишки отмечалось реактивное поражение подвздошной кишки. Гуморальная активность была высокая, у всех детей в сыворотке крови определялись высокие титры аутоантител (1/40 и более).

Высокая степень клинико-лабораторной активности, наличие внекишечных проявлений (артропатий, первичного склерозирующего холангита, поражение глаз, кожи), высокая гуморальная активность с наличием аутоантител (p-ANCA, ANA), тотальное поражение толстой кишки, высокая гистологическая активность воспаления являлись показаниями для включения в терапию, помимо салицилатов, системных ГКС, назначаемых перорально и внутривенно. Большое количество побочных эффектов, в том числе и задержка физического и полового развития, формирование гормональной зависимости и резистентности требуют осторожности в назначении этих препаратов. Применение цитостатиков в комплексной терапии НЯК позволяет быстро перейти на поддерживающую дозировку ГКС, а затем и полностью отказаться от гормональной терапии.

Трехкомпонентная схема терапии, применяемая в нашей клинике, включает в себя ГКС (метипред, преднизолон) в начальной дозе 1-2 мг/кг/сут с последующим снижением до 0,4-0,3 мг/кг/сут. Снижение дозы ГКС проводилось максимально быстро, а поддерживающая дозировка назначалась длительно в течение года. Помимо ГКС в данную схему входят салицилаты (месалазин) 50-60 мг/кг, назначаемые длительно, и цитостатики (азатиоприн 1,5-2 мг/кг), также назначаемые в течение года и более. При необходимости (выраженный язвенный проктит) в лечение можно включить месалазин в микроклизмах или свечах, а также гидрокортизон в микроклизмах.

Через 1 месяц от начала терапии формирование первичной ремиссии наблюдалось у всех детей, индекс активности *Rachmilewitz* снизился до 2-4 баллов. При контрольном обследовании через 1 год от начала терапии только у двоих детей наблюдалось обострение НЯК, подтвержденное эндоскопическими и морфологическими исследованиями (рис.2 и 3) Этим детям мы вынуждены были провести пуль-

терапию высокими дозами ГКС с последующим назначением инфликсимаба.

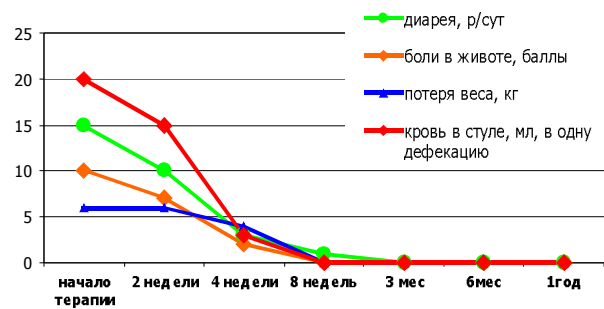


Рис.2. Динамика клинических проявлений (n=18) у детей с НЯК на фоне трехкомпонентной схемы терапии

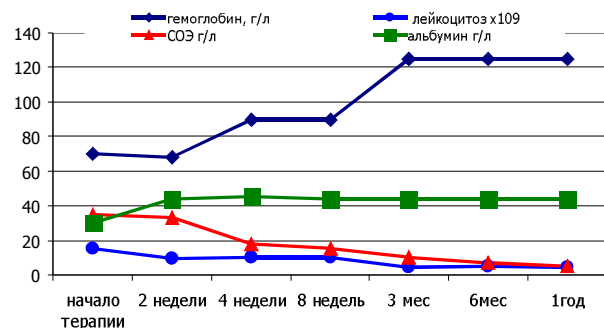


Рис.3. Динамика лабораторных показателей у детей с НЯК на фоне трехкомпонентной схемы терапии (n=18)

Необходимо выделить 4 детей, которые получали пульс-терапию высокими дозами ГКС (метипред) в дозе 10-20 мг/кг. Количество сеансов составило от 4 до 6, в зависимости от тяжести заболевания. После окончания пульс-терапии дети переводились на стандартную трехкомпонентную схему ведения. Следует отметить, что несмотря на очень высокую активность воспаления, купирование диареи и болевого синдрома у этих детей наблюдались раньше: на 2-3 введении, чем при стандартной терапии.

Через 1 год от начала терапии клиничко-эндоскопическая ремиссия была достигнута у 16 детей, индекс *Rachmilewitz* не превышал 2-4 баллов. При проведении эндоскопического исследования определялось гиперемия слизистой, катаральный колит, проктосигмоидит, наличие серых втяжений как следы бывших эрозий. Гистологически определялась незначительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки и фиброз подслизистого слоя.

Среди побочных эффектов от проведения гормональной терапии наиболее часто встречалось развитие медикаментозного синдрома Кушинга (встречался у всех детей), задержка физического развития и полового созревания, нарушение минерализации костной ткани. В терапию для предупреждения осложнений обязательно должны входить препараты калия, кальция, витамина Д<sub>3</sub>, антисекреторные препараты.



Антибактериальная терапия является обязательной для лечения высокой степени активности НЯК. Среди антибиотиков и противомикробных препаратов предпочтение отдается цефалоспорином 2-3 поколения, аминогликозидам, карбопинемам, метронидазолу. При присоединении грибковой инфекции необходимо проведение противомикозной терапии.

Симптоматическая терапия при неспецифическом язвенном колите показана при любой степени активности воспалительного процесса. В каждом особом случае она подбирается индивидуально. Ферментные препараты (Креон, Мезим-форте) часто назначаются при наличии синдрома мальабсорбции и для разгрузки поджелудочной железы. Желчегонные препараты и гепатопротекторы применяются при наличии у больного синдрома холестаза и токсического гепатита. Для коррекции витаминной недостаточности и железодефицитной анемии применяются поливитамины и препараты железа (для парентерального введения). Одним из основных направлений в лечении неспецифического язвенного колита является коррекция адекватного питания и диетотерапия. Принципы рационального питания должны исключать жаренные, жирные, соленые, острые блюда, молоко и молочные продукты. Также в питание больного ребенка нельзя включать шоколад, бобовые продукты, грибы, фрукты и овощи, стимулирующие перистальтику (сливы, киви, курага, свекла). В период обострения ограничивается количество клетчатки, сладкого, соков. При длительной ремиссии рацион питания можно значительно расширить, однако молоко и кисломолочные продукты нежелательно принимать на протяжении всей жизни.

При высокой степени активности, обильной кровопотере и развитии синдрома мальабсорбции

в первые дни и недели лечения желательно назначение парентерального питания с последующим переходом на специализированные смеси (НЕСТЛЕ Модулен IBD). Эта сухая полноценная сбалансированная смесь на основе казеина разработана для лечебного питания больных с неспецифическим язвенным колитом или с болезнью Крона, содержит естественные противовоспалительные факторы роста (TGF- $\beta$ 2) и назначается детям старше 5 лет. В нашей клинике Модулен IBD успешно применяется в течении трех лет у детей с умеренной и высокой степенью активности в качестве дополнительного питания в период обострения НЯК. Смесь имеет вкус мороженого или молочного коктейля, и охотно пьется детьми. Дополнительное назначение Модулен IBD позволяет провести коррекцию гиповитаминоза и метаболических нарушений.

**Заключение.** Проведенное исследование позволило добиться ремиссии у 80% детей III группы с неспецифическим язвенным колитом (14детей). Данные результаты сопоставимы с аналогичными исследованиями, проведенными в других странах. Хорошая эффективность терапии связана с применением более высоких доз препаратов 5-АСК, и, что особенно важно, более длительным курсом лекарственной терапии. У детей с легким течением НЯК при умеренной гуморальной активности и отсутствии внекишечных проявлений терапия может ограничиваться применением месалазина и местной ГКС терапией. При высокой степени активности обоснованно применение трехкомпонентной схемы терапии, включающей месалазин, ГКС и цитостатические препараты в течение длительного времени. Выбор лечения необходимо осуществлять в зависимости от активности процесса и степени выраженности эндоскопических и морфологических проявлений.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Heyman MB., Krischner BS., Gold BD., Ferry G., Baldassano R., Coheb SA., Winter HS., Fain P., King C., Smith T., El-Serag HB. Children with early-onset IBD: analysis of Pediatric IBD consortium registry. J Pediatr 2005 Jan 146 (1) 35-40.
2. Van der Zaag-Loonen HJ, Casparie M, Taminiau JA, Escher JC, Pereira RR, Derkx HH The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999-2001. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004 Mar; 38(3):302-7.
3. Murch SH, Baldassano R, Buller H, Chin S, Griffiths AM, Hildebrand H, Jasinsky C, Kong T, Moore D, Orsi M; Commonwealth Association of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Inflammatory bowel disease: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004 Jun;39 Suppl 2:S647-54.
4. Бельмер С.В., Бубнова Л.В., Головенко О.В., Карпина Л.М., Михайлова Т.Л., Симбирцев А.С., Щиголева Н.Е. Значение цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний толстой кишки у детей. Русский медицинский журнал, 2003 г. т. 11 № 3. стр. 116-118.
5. Lindsley CB, Schaller JG Arthritis associated with inflammatory bowel disease in children. J Pediatr. 1974 Jan;84(1):16-20.
6. Щербakov П.Л. Воспалительные заболевания кишечника у детей: болезнь Крона и неспецифический язвенный колит. Детский доктор 2000.- № 4- с. 22-26
7. Румянцев В.Г, Щиголева Н.Е. Неспецифический язвенный колит у детей. Consilium medicum, 2002. -Том 4, № 6.- с. 16-19.
8. Barden M.E. , Lipson A., Pert P., Walker-Smith J.A. Mesalasin in childhood inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther, 1989, 3, p 597-603.
9. Bland RM, Evans TJ, Raine P, Weaver LT Inflammatory bowel disease in Scottish children. Health Bull (Edinb). 1999 Nov;57(6):365-73.
10. Nader AH., Jong DJ. Assessment of disease activity in inflammatory bowel disease; relevance for clinical trials. Neth J Med 2003 Apr, 61 (4) 105-10.
11. Jowett SL., Seal C.J., Phillips E., Gregory W., Barton JR., Welfare MR. Defining relapse of ulcerative colitis a symptom-bases activity index. Scand J Gastroenterol. 2003 Feb;38(2):164-71.
12. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004 Jun;18(3):509-23.
13. Eidwein A., Cuffani C., Abadam V. Inflixmab efficacy in pediatric ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis.; 2005 Mar;11(3):213-8.