



Эволюция представлений о воспалительных заболеваниях кишечника у детей

Харитонов Л.А.¹, Бабаян М.Л.¹, Дулин Д.Д.¹, Затевалов А.М.², Кучеря Т.В.¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, (ул. Островитянова 1, Москва, 117997, Россия)

² Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, (ул. Адмирала Макарова, д. 10, г. Москва, 125212, Россия)

Для цитирования: Харитонов Л.А., Бабаян М.Л., Дулин Д.Д., Затевалов А.М., Кучеря Т.В. Эволюция представлений о воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(1): 117–126 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-245-1-117-126

Харитонов Л.А. Любовь Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей ИНОПР

Бабаян М.Л.,

Дулин Д.Д.,

Затевалов А.М., Руководитель лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний

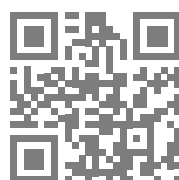
Кучеря Татьяна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей Института непрерывного образования профессионального развития

Резюме

История изучения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК, IBD) насчитывает не одно столетие. Одно из первых задокументированных описаний воспалительного заболевания кишечника датируется 1859 годом. С тех пор заболевания претерпели значительный патоморфоз. В представленном обзоре проанализированы современные данные о причинно-значимых факторах развития ВЗК. Патогенетические механизмы формирования воспалительных заболеваний кишечника и патоморфоз клинической картины. Особое внимание уделено анализу терапевтической тактики и эффективности противовоспалительной терапии с учетом возраста больного и степени тяжести заболевания.

Материал и методы: для выполнения этих задач был произведен поиск результатов рандомизированных исследований, метаанализов в современной отечественной и зарубежной литературе глубиной более 5 лет.

EDN: FFQWHW



Заключение: согласно данным современной литературы, частота ВЗК неуклонно растет, как у взрослых, так и в детском возрасте. Наблюдается значительное омоложение заболевания. Среди приоритетных методов терапии при болезни Крона выделяют., ЯК...

Ключевые слова. ВЗК (IBD), патоморфоз, клиническая картина, лечение, дети

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-245-1-117-126>

The evolution of concepts of inflammatory bowel diseases in children (literature review)

L.A. Kharitonova¹, M.L. Babayan¹, D.D. Dulin¹, A.M. Zatevalov², T.V. Kucherya¹

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, (1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russia)

² Gabrichovsky Moscow research Institute of epidemiology and Microbiology of the Russian consumer protection agency Rospotrebnadzor, (10, Admiral Makarov Str., Moscow, 125212, Russia)

For citation: Kharitonova L.A., Babayan M.L., Dulin D.D., Zatevalov A.M., Kucherya T.V. The evolution of concepts of inflammatory bowel diseases in children (literature review). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(1): 117–126. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-245-1-117-126

Lyubov A. Kharitonova, MD, Head of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Institute of additional professional education, professor; ORCID: 0000–0003–2298–7427, Scopus Author ID: 7004072783

M.L. Babayan, Associate professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Institute of additional professional education; ORCID: 0000–0003–2487–3175

D.D. Dulin, Assistant of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Institute of additional professional education; ORCID: 0009–0009–7914–1773

Alexander M. Zatevalov, Chief Researcher of Laboratory of diagnostics and prophylaxis of infectious diseases; ORCID: 0000–0002–1460–4362; Scopus Author ID: 57192157894

Tatyana V. Kucherya, Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Continuing Professional Education; Ph.D of medical sciences, assistant professor; ORCID: 0000–0003–0208–5290

Summary

The history of studying inflammatory bowel diseases (IBD) spans more than a century. One of the earliest documented descriptions of inflammatory bowel disease dates back to 1859. Since then, these conditions have undergone significant pathomorphosis. This review analyzes current data on the causative factors contributing to the development of IBD, as well as the pathogenetic mechanisms underlying inflammatory bowel diseases and the evolution of their clinical presentation. Particular attention is given to therapeutic strategies and the effectiveness of anti-inflammatory treatment, taking into account the patient's age and disease severity.

Special focus is placed on inflammatory bowel disease unclassified (IBDU), which occurs in pediatric practice nearly twice as often as in the adult population. IBDU may represent either a transitional stage toward ulcerative colitis or Crohn's disease, or a distinct stable phenotype. The etiology and pathogenesis of the disease are considered to result from a complex interaction between genetic factors, intestinal dysbiosis, and environmental influences. The clinical characteristics of IBDU in children demonstrate a more favorable long-term prognosis, with a lower need for surgical intervention and biological therapy compared to classical forms of IBD.

Materials and Methods: To address these objectives, a search of randomized controlled trials and meta-analyses published in contemporary domestic and international literature over the past five years was conducted using specialized electronic databases (PubMed).

Conclusion: According to current literature, the incidence of IBD is steadily increasing in both adults and children, with a notable trend toward younger age at onset. Priority therapeutic approaches in pediatric IBD include systemic and topical anti-inflammatory therapy with glucocorticosteroids, immunosuppressive therapy with thiopurines, and targeted biological therapy.

Keywords: inflammatory bowel disease, IBD, IBDU, ulcerative colitis, Crohn's disease, gut microbiota, biological therapy, children

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

История изучения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК, IBD) насчитывает не одно столетие. Одно из первых задокументированных описаний воспалительного заболевания кишечника датируется 1859 годом, когда в журнале London Medical Gazette вышла статья Samuel Wilks "Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes" [1]. Автор представил клинический

случай Изабеллы Бэнкс, 42 лет. Из истории болезни известно, что в марте 1859 года на фоне полного благополучия у мисс Бэнкс появились жалобы на рвоту, диарею и жгучие боли в животе после еды. Первоначально был установлен диагноз «простая диарея», проводилось лечение препаратами мела, однако состояние пациентки прогрессивно ухудшалось. К симптомам прибавилась боль в ротовой

полости, в дальнейшем определенная как афтозный стоматит, из-за которой мисс Бэнкс больше не могла принимать твердую пищу. В мае того же года Изабелла Бэнкс скончалась. При проведении аутопсии было установлено трансмуральное поражение толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки. Мышечный слой слепой кишки был инфильтрирован воспалительным экссудатом, что привело к транссудации и формированию перитонита, при отсутствии перфораций. Было выдвинуто несколько дифференциально-диагностических гипотез: отравление мышьяком, дизентерия на фоне беременности (факт беременности был установлен при вскрытии), идиопатическая дизентерия. Позже новую нозологию назовут «простым язвенным колитом», однако, учитывая описанные выше морфологические изменения в кишечнике, можно предположить, что мисс Бэнкс страдала болезнью Крона [2].

В 1913 году в *British Medical Journal* вышла работа T. Kennedy Dalziel "Chronic interstitial enteritis" [1]. В ней были описаны 13 случаев энтерита, при которых пациенты испытывали приступы спазматической боли в животе, которые прогрессировали до кишечной непроходимости и смерти. Автор в своей работе провел параллель между этими состояниями у людей с болезнью Йоне, паратуберкулезным энтеритом у крупного рогатого скота. Спустя почти 20 лет, в 1932 году, в *The Journal of the American Medical Association*, вышла статья "Regional Ileitis" за авторством трех врачей: Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, Gordon D. Oppenheimer из Mount Sinai Hospital в Нью-Йорке. В ней описывались патологические и клинические характеристики заболевания подвздошной кишки, которое проявляется язвенным поражением слизистой оболочки

и диспропорциональной реакцией соединительной ткани оставшихся стенок пораженного участка кишечника, приводящее к сужению просвета кишечника и образованию свищей [3]. В дальнейшем за этим заболеванием закрепилось имя первого автора данной статьи, Баррилла Бернарда Крона.

В 1960-х годах стали появляться систематические исследования воспалительных заболеваний кишечника. Особо подчеркивается роль работ H. Lockhart-Mummery и B. Morson из Госпиталя Св. Марка в Лондоне. В них появились одни из первых сравнительных характеристик язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК). Однако далеко не всегда клинические случаи воспалительных заболеваний кишечника укладывались в характеристики ЯК или БК [4].

В 1978 году в *Journal of Clinical Pathology* вышла статья Ashley B. Prise "Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease – «colitis indeterminate»", в которой описывались случаи, в которых после проведения колэктомии не удавалось, на основании существовавших на тот момент критериев, дифференцировать ЯК и БК. Для описания морфологами таких случаев, составлявших 10–20% от всех ВЗК, Prise предложил термин "colitis indeterminate" (неопределенный или недифференцированный колит) [5]. В 2005 году была принята Монреальская классификация, которая допустила существование двух терминов: IBD Unclassified (IBDU, ВЗК неклассифицируемое), применяемый в случаях, когда данные эндоскопии, биопсии и клинической картины не позволяют различить ЯК и БК, и Indeterminate Colitis (IC, недифференцированный колит), применяемый патоморфологами, для случаев, когда диагноз остается неясным даже после исследования удаленного сегмента толстой кишки [4].

Классификация

В современной детской гастроэнтерологии так же используется термин IBDU (ВЗК неклассифицируемое) [6]. В оригинальных критериях Порто 2005 года диагноз IBDU ставится, если у ребёнка есть хронический воспалительный колит, но полный диагностический объём (эзофагогастродуоденоскопия, илеоколоноскопия с множественными биопсиями и визуализация тонкой кишки) не позволяет чётко отнести болезнь к ЯК или БК [6]. В пересмотренных критериях Порто

2014 года выделяются типичный ЯК, атипичный ЯК и IBDU. Для последнего предложен многопараметрический алгоритм, когда присутствует набор признаков, несовместимых с типичным ЯК и/или классической БК при поражении только толстой кишки. В дальнейшем на основе этих критериев создан алгоритм PIBD-classes, который стандартизирует разделение на БК (в т.ч. колитный вариант), типичный/атипичный ЯК и IBDU у детей с колитом [7].

Эпидемиология

Сводная глобальная распространённость IBDU среди случаев ВЗК у детей составляет 7,1% (95% ДИ 5,8–8,5%) [8]. Однако в отдельных исследованиях доля IBDU варьирует от примерно 10% в Шотландии [9], до 13,1% в Корее [10]. IBDU встречается почти в два раза чаще у детей по сравнению со взрослыми (12,7% против 6,0%, $P < 0,0001$) [11] и описывается как самый редкий подтип ВЗК в целом [12].

Наивысшая ежегодная заболеваемость IBDU среди детей зарегистрирована в Европе – 3,6 на 100 000 населения, и в Северной Америке – 2,1 на 100 000 населения [11]. В проведенном в Шотландии

исследовании наблюдалась статистически незначимая тенденция к росту заболеваемости со временем: показатели увеличились с 0,65 на 100 000 населения в год в 2003–2007 гг. до 1,14 на 100 000 населения в год в 2008–2012 гг. В шотландской когорте медианный возраст постановки диагноза IBDU составлял 11,3 года (диапазон от 2,6 до 15,9 лет) [9].

Метаанализ Bolia и соавт. [8] не выявил различий в частоте IBDU в зависимости от географического региона, что указывает на относительную стабильность доли IBDU среди случаев ВЗК у детей во всём мире. Однако абсолютные показатели заболеваемости существенно варьируют, при этом

самые высокие значения отмечаются в Европе [11]. Северная Европа и Северная Америка демонстрируют наивысшую общую заболеваемость ВЗК у детей, тогда как в Южной Европе, Азии и на Ближнем Востоке показатели ниже [13]. Важно отметить, что у мигрантов может наблюдаться повышение заболеваемости ВЗК вследствие изменений окружающей среды, тогда как коренные популяции в развитых странах, как правило, имеют более низкие показатели [11]. Данные о различиях между городскими и сельскими популяциями или об этнических подгруппах, специфичных для IBDU, не сообщались [11].

Определяющей характеристикой IBDU является возможность его переклассификации в болезнь Крона или язвенный колит с течением времени. Сводный метаанализ показал, что у 50% детей с IBDU при последующем наблюдении происходит переклассификация, при этом вероятность переклассификации в язвенный колит выше (32,7%), чем в болезнь Крона (17%) [8]. В шотландском исследовании все случаи переклассификации происходили после повторной эндоскопической оценки, при медианном времени до переклассификации 1,6 года [9]. Примечательно, что у 15% шотландских пациентов диагноз IBDU сохранялся несмотря на повторную оценку [9], что позволяет предположить, что для значительной подгруппы пациентов IBDU может представлять собой устойчивый фенотип, а не исключительно переходный диагноз [12].

Наблюдаемая гетерогенность показателей распространенности может быть объяснена рядом факторов. *Во-первых, вариабельность диагностических критериев.* Исследователи по всему миру

используют разные системы критериев. Те исследования, в которых применяются пересмотренные критерии Порто, могут выявить более высокую частоту IBDU вследствие более строгих требований к классификации [10]. *Во-вторых, возрастные и популяционные факторы.* Исследования, сосредоточенные на детской популяции, демонстрируют более высокую долю IBDU [11]. *В-третьих, фактор времени наблюдения.* Исследования фиксирующие только впервые выявленные случаи сообщают о более высокой частоте IBDU, тогда как исследования с длительным периодом катамнеза демонстрируют снижение этой доли за счет переклассификации [9]. Кроме того, важно подчеркнуть, что доля IBDU среди всех случаев ВЗК не демонстрирует статистически значимых региональных различий несмотря на то, что абсолютные показатели заболеваемости ВЗК в разных регионах отличаются [8]. Это указывает на то, что IBDU представляет собой устойчивый фенотип в спектре ВЗК.

Данные о переклассификации показывают, что IBDU выполняет двойную функцию: служит переходным диагнозом примерно в 50% случаев [8] и сохраняется как устойчивый фенотип, в разных исследованиях, у 15–50% пациентов, у которых диагноз остаётся неизменным несмотря на всестороннюю повторную оценку [9]. Кроме того, тот факт, что переклассификация чаще происходит в язвенный колит, чем в болезнь Крона [8], позволяет предположить, что признаки, отличающие IBDU от язвенного колита, могут быть более тонкими, чем признаки, разграничивающие IBDU и болезнь Крона.

Факторы риска развития воспалительных заболеваний кишечника

Генетические факторы. ВЗК у детей представляют собой гетерогенную группу состояний, в этиологии которых генетическая предрасположенность играет фундаментальную роль, особенно при дебюте заболевания в раннем возрасте. Кроме того, анализ случаев ВЗК у детей позволяет изучить генетические особенности ВЗК в условиях минимизации влияния средовых факторов, таких как курение или характер питания, позволяя выделить первичные генетические триггеры [14].

В современной классификации принято разделять пациентов по возрасту на момент постановки диагноза, выделяя группы с ранним началом – до 10 лет, с очень ранним началом (ОРН ВЗК) – до 6 лет, и младенческие ВЗК с началом в первые 2 года жизни. Именно у пациентов с ОРН ВЗК наиболее отчетливо прослеживаются моногенные формы заболевания, вызванные мутациями высокой пенетрантности в единичных генах. Частота выявления моногенных дефектов напрямую коррелирует с возрастом манифестации: если в группе до 6 лет она составляет около 7,8%, то среди детей с началом до 2 лет этот показатель возрастает до 13–41%, а при неонатальном ВЗК достигает примерно 40% [15,16]. На сегодняшний день идентифицировано более 80 генов, ответственных за развитие подобных состояний, многие из которых ассоциированы с первичными иммунодефицитами. К числу наиболее часто регистрируемых моногенных факторов относятся мутации в генах IL10RA/B, XIAP, CYBB, LRBA и TTC7A [17].

Исследования на близнецах и анализ семейных случаев подтверждает, что риск развития патологии у родственников первой степени родства значительно выше, чем в общей популяции, а конкордантность у монозиготных близнецов по БК достигает 36–58% [14, 18].

Функционально генетические дефекты при детских формах ВЗК можно разделить на несколько ключевых категорий, определяющих патогенез и клиническую картину.

Первую группу составляют нарушения эпителиального барьера и ответа эпителия, где наиболее распространенным является мутация в гене TTC7A, сопровождающийся множественными атрезиями кишечника и энтероколитом [16].

Вторая категория включает дефекты врожденного иммунитета и фагоцитоза, такие как хроническая гранулематозная болезнь (мутации в генах CYBB, CYBA, NCF1/2/4) и нарушения сигнализации NOD2, обусловленные вариантами гена TRIM22 [16, 19].

Третья группа охватывает дефекты адаптивного иммунитета, включая Т- и В-клеточную дисрегуляцию, ярким примером которой служит Х-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX-синдром), вызванный мутациями в гене FOXP3 [16].

Четвертая категория представлена гипервоспалительными и аутовоспалительными расстройствами, такими как дефицит Х-сцепленного ингибитора апоптоза (XIAP) и мутации в гене NLRC4,

которые могут приводить к развитию гемофагocитарного лимфогистиоцитоза наряду с кишечным воспалением [16].

Одним из ключевых фактором риска является ген CARD15, кодирующий содержащий домен олигомеризации, связывающий нуклеотиды, белок 2 (NOD2), мутации в котором ассоциированы с БК, особенно с ее локализацией в подвздошной кишке и стенозирующим фенотипом [20]. Педиатрические полногеномные исследования позволили выявить и другие локусы, общие для детей и взрослых, включая гены компонентов сигнального пути интерлейкина 23 (IL-23), запускающего дифференцировку Th-17 клеток (IL23R, IL12B, STAT3, JAK2), гены аутофагии (ATG16L1, IRGM) и регуляторы иммунного ответа, такие как TNFRSF6B и IL-27 [14, 18, 21]. Особое место занимает IBDU, которое наиболее часто встречается именно в раннем детском возрасте. Генетические исследования показывают, что профиль IBDU занимает промежуточное положение между БК и ЯК, однако обнаруживает более тесную связь с локусами, характерными для ЯК [22].

Идентификация генетических факторов риска у детей напрямую влияет на прогноз и тактику лечения. Предикторами высокой вероятности моногенной патологии являются начало болезни в возрасте до 2 лет, семейный анамнез аутоиммунных заболеваний и наличие выраженных внекишечных проявлений [15]. Своевременная диагностика крайне важна, поскольку при иммунных дефектах, таких как мутации в генах IL-10R или XIAP, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может быть единственным радикальным методом терапии, тогда как при эпителиальных нарушениях она неэффективна [17]. Кроме того, есть данные о том, что варианты CXCL12 (rs10508884), ATG16L1 (rs2241880) и PNACTR3 (rs6100556) ассоциированы с худшим долгосрочным ответом на препараты анти-ФНО, что требует персонализированного подхода в выборе препаратов биологической терапии [23].

Дисбиоз кишечника играет особую роль как фактор риска развития ВЗК у детей в силу незрелости как слизистого барьера, так и самой микробной экосистемы в первые годы жизни. Исследования подтверждают, что в период раннего детства закладывается фундамент иммунологической толерантности, а любые значительные изменения состава микрофлоры в этот период могут иметь долгосрочные последствия для здоровья [24].

Особое внимание уделяется раннему воздействию антибиотиков, которое коррелирует с многократным увеличением вероятности развития ВЗК в последующем, при этом риск наиболее высок при экспозиции в возрасте до одного года [24, 26]. Экспериментальные модели на мышах демонстрируют, что даже однократный курс антибиотикотерапии в раннем возрасте способен стойко изменить структуру микробного сообщества и состав иммунных клеток слизистой оболочки, повышая тяжесть индуцированного колита во взрослом состоянии [25]. Более того, данные указывают на возможность вертикальной передачи нарушенной микробиоты от матери потомству, что программирует повышенную восприимчивость к воспалению

у следующих поколений даже без прямого контакта с антибактериальными препаратами [27].

Дисбиоз при ВЗК у детей характеризуется значительным снижением микробного разнообразия (альфа-разнообразия) и резким сокращением представительства защитных комменсальных таксонов, прежде всего типов Firmicutes и Bacteroidetes [26]. В свою очередь, наблюдается экспансия потенциально агрессивных штаммов, таких как представители семейства Enterobacteriaceae, включая адгезивно-инвазивные штаммы *E.coli*, *Fusobacterium* и различных бактерий, типичных для ротовой полости, что свидетельствует о потере селективной функции кишечного барьера [28, 29]. Одним из наиболее стабильных биомаркеров риска и активности заболевания признано снижение численности *Faecalibacterium prausnitzii*, бактерии с выраженными противовоспалительными свойствами и способностью к синтезу бутирата [30, 31, 32].

Метаболические последствия дисбиоза выходят далеко за рамки изменения таксономического состава и включают в себя дефицит короткоцепочечных жирных кислот, необходимых для энергетического обеспечения колоноцитов [30, 33]. Параллельно с этим у пациентов с болезнью Крона выявлена корреляция между накоплением продуцентов сероводорода, таких как *Aotobium ragvulum*, и угнетением митохондриальных белков, ответственных за детоксикацию H_2S , что создает условия для дополнительного метаболического стресса и повреждения эпителия [30]. Таким образом, дисбиоз выступает не просто как следствие воспаления, а как один из факторов риска развития патологического процесса, поскольку дефекты слизистого барьера и микробный дисбаланс обнаруживаются даже в невоспаленных участках кишечника, например, в терминальном отделе подвздошной кишки у детей с язвенным колитом [34].

Генетические особенности ВЗК у детей, особенно в случаях с очень ранним началом, дополнительно подчеркивает роль микробиоты, так как многие выявленные локусы, такие как NOD2 и ATG16L1, напрямую участвуют в распознавании бактериальных антигенов и процессах аутофагии. Нарушение этих механизмов ведет к неэффективному клиренсу внутриклеточных патогенов и гиперреактивности адаптивного иммунитета в ответ на привычные стимулы [33]. Важно отметить, что современные исследования расширяют понятие дисбиоза, включая в него изменения виroma (увеличение разнообразия Caudovirales) и микобиома (преобладание Basidiomycota над Ascomycota и рост популяции *Candida albicans*), что указывает на тотальную дестабилизацию кишечной экосистемы [29].

Определение факторов риска развития ВЗК связанных с дисбиозом также влияет на тактику профилактических мероприятий. Системная интеграция данных метагеномики, протеомики и метаболомики должна позволить перейти от эмпирической терапии к конкретным лечебным тактикам, направленным на раннюю коррекцию дисбиоза и восстановление барьерной функции еще до манифестации органического воспалительного заболевания желудочно-кишечного тракта [35].

Факторы внешней среды. Процесс формирования рисков начинается еще в антенатальном периоде, когда плод подвергается первым внешним воздействиям через организм матери. Исследования указывают на то, что курение матери во время беременности существенно повышает вероятность развития ВЗК у детей, что может быть обусловлено влиянием никотина на иммунный гомеостаз, гипоксией или эпигенетическими модификациями [36]. Не менее значимым фактором является использование матерью системных антибиотиков в период вынашивания ребенка, особенно в третьем триместре. Предполагается, что такое воздействие нарушает естественный процесс микробной колонизации, который может начинаться еще внутриутробно, закладывая основу для последующего иммунного дисбаланса [37].

В постнатальном периоде, особенно на первом году жизни ребенка, антибактериальная терапия остается одним из наиболее весомых факторов риска. Использование антибиотиков, в частности пенициллинового ряда, коррелирует с повышенным риском развития болезни Крона и язвенного колита в раннем возрасте [38].

Наряду с медикаментозным воздействием, важную роль играет общая гигиеническая среда, в которой растет ребенок. Согласно «гигиенической гипотезе», проживание в городской среде и отсутствие контактов с домашними животными ограничивают необходимое разнообразие микробных антигенов, что ведет к дефектам иммунной толерантности. В этом контексте наличие старших братьев и сестер, а также большая численность семьи часто выступают защитными факторами, снижающими вероятность манифестации заболевания [38, 39].

Инфекционные заболевания, перенесенные в детстве, также играют роль как факторы риска развития ВЗК. Перенесенные эпизоды острого гастроэнтерита, вызванного бактериальными, вирусными или паразитарными агентами, повышают риск последующего выявления хронического воспаления кишечника [38]. Кроме того, отмечается ассоциация между случаями среднего отита у детей

до пяти лет и риском развития болезни Крона, хотя некоторые эксперты полагают, что эту связь можно объяснить частым применением антибиотиков при среднем отите [40].

Питание ребенка является модифицируемым фактором, определяющим состав и стабильность микробиоты. Грудное вскармливание, особенно продолжительностью более шести-двенадцати месяцев, оказывает выраженный защитный эффект, обеспечивая пассивный иммунитет и способствуя росту бифидобактерий. Напротив, ранний переход на типичную «западную» диету, богатую обработанными продуктами, красным мясом, насыщенными жирами и сахаросодержащими напитками при дефиците овощей, рыбы и пищевых волокон, создает условия для развития кишечного дисбиоза и провоспалительной среды [38, 39].

Наконец, на риск развития ВЗК у детей влияют экологические и социально-экономические факторы. Более высокие показатели регистрируются в странах, удаленных от экватора, что связывают с уровнем инсоляции и возможным дефицитом витамина D [38, 41]. Высокий индекс человеческого развития, уровень экономического благосостояния и доступность специализированной медицинской помощи в стране также коррелируют с ростом числа случаев заболевания, что подчеркивает влияние глобальной индустриализации и изменения образа жизни на здоровье подрастающего поколения [41].

Как итог: этиология детского ВЗК представляет собой результат сочетанного действия генетической предрасположенности, антенатальных факторов, особенностей формирования микробиоты и созревания иммунной системы и общих средовых условий, среди которых отмечается влияние характера питания, западного образа жизни и т.н. «гигиенической гипотезы». Понимание этих факторов позволяет не только точнее прогнозировать риски, но и формировать практические рекомендации по первичной профилактике, направленных в том числе на поддержку грудного вскармливания, рационализацию антибактериальной терапии и оптимизацию диетических привычек с первых дней жизни ребенка.

Патогенетические механизмы формирования воспалительных заболеваний кишечника

Патогенез ВЗК представляет собой сложный многоступенчатый процесс, инициируемый взаимодействием генетической предрасположенности, микробных факторов и иммунных нарушений. На основании изложенных выше факторов риска, можно выделить следующие звенья патогенеза ВЗК.

Нарушение целостности кишечного эпителиального барьера. Генетические дефекты в таких генах, как *TTC7A*, *ADAM17* или *GUCY2C*, приводят к аномалиям адгезии, полярности и регенерации эпителиоцитов, что провоцирует повышенную проницаемость слизистой [16]. Кроме того, метаболическая дисфункция, являющаяся следствием дисбиоза, так же может привести к нарушению целостности слизистой барьера. Дефицит бутират-продуцирующих бактерий, таких как

Faecalibacterium prausnitzii и *Roseburia* и др., ведет к снижению уровня короткоцепочечных жирных кислот, являющихся основным источником энергии для колоноцитов. Это влечет за собой истончение слизистого слоя, нарушение экспрессии белков плотных контактов, в результате чего кишечный барьер становится проницаемым. В условиях нарушенного барьера происходит неконтролируемое проникновение бактериальных антигенов (в частности, адгезивно-инвазивных штаммов *E. coli* и *Atopobium parvulum*) и продуктов их жизнедеятельности в подслизистый слой, что становится критическим сигналом для запуска иммунного каскада [30, 33].

Механизмы распознавания и элиминации микроорганизмов. Например, дефекты в гене *NOD2*,

приводят к неспособности организма адекватно ограничивать бактериальную инвазию. Параллельно с этим нарушения в процессах аутофагии, связанные с генами *ATG16L1*, *IRGM* и *LRRK2*, препятствуют эффективному удалению внутриклеточных патогенов. Несостоятельность врожденного ответа, включая дефекты фагоцитоза, ведет к формированию гранулем и персистирующему воспалению [16, 42].

Иммунная дисрегуляция. Дисбиоз, характеризующийся стойким снижением альфа-разнообразия и истощением защитных таксонов, таких как *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, выступает в роли т.н. «первичного двигателя» (*primum movens*), формирующего условия для потери иммунологической толерантности к собственной микрофлоре [26]. Запуск иммунного ответа происходит, когда антигены микробиоты, беспрепятственно проникающие в подслизистый слой, активируют рецепторы PRRs на макрофагах и дендритных клетках [31]. В нормальных условиях механизм отрицательной обратной связи, опосредуемый интерлейкином-10, ограничивает избыточный выброс провоспалительных цитокинов. Однако в случае дефицита рецепторов ИЛ-10 (*IL10RA/B*), возникает гипертрофический ответ с массивной секрецией ФНО-α и ИЛ-6 [43]. Ситуация усугубляется дефектами адаптивного иммунитета, такими как нарушения функций регуляторных Т-клеток при мутациях

в гене *FOXP3* или дисрегуляция пути CTLA-4/LRBA. Гиперреактивность Т-лимфоцитов в ответ на нормальную микробиоту переводят острое воспаление в хроническую фазу [16]. В дальнейшем формируется порочный круг, в котором хроническое воспаление усугубляет дисбиоз, который в свою очередь поддерживает воспаление. Окислительный стресс и изменение доступности кислорода в просвете кишечника создают селективное преимущество для аэробных и факультативно анаэробных протеобактерий, подавляя при этом полезные облигатные анаэробы [35].

Прогрессирующее повреждение тканей, которое клинически манифестирует в виде язв, свищей и структурных изменений кишечной стенки. Аутовоспалительные процессы и нарушения апоптоза, как в случае дефицита *XIAP*, могут дополнительно провоцировать системные осложнения, такие как гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [16].

Таким образом, патогенез ВЗК представляет собой сочетание генетически детерминированной слабости барьера, дефектного микробного клиренса и неконтролируемой цитокиновой агрессии. Патогенез ВЗК замыкается в самоподдерживающуюся систему, в которой микробная дестабилизация, дефекты барьера и иммунная агрессия непрерывно индуцируют друг друга, приводя к прогрессирующему течению заболевания, что определяет его тяжесть и эффективность терапии, и прогноз, и исход.

Патоморфоз клинической картины ВЗК

Как уже упоминалось ранее, одной из ключевых характеристик течения IBD у детей является высокая динамичность диагноза, который часто пересматривается в процессе наблюдения, при этом у большинства детей изменение классификации происходит в первые годы болезни, однако более длительное наблюдение позволяет выявить группу пациентов, чей диагноз остается недифференцированным, что может свидетельствовать об особой форме течения заболевания [12, 44].

Клиническое течение заболевания у пациентов, сохранивших диагноз IBD в долгосрочной перспективе, характеризуется более благоприятным прогнозом по сравнению с теми, чей диагноз был переклассифицирован. Дети с устойчивым IBD демонстрируют более высокие показатели ремиссии (до 77% в период от 1 до 5 лет после диагностики) и значительно более низкую частоту развития среднетяжелых и тяжелых форм заболевания [45]. При обследовании детей с VEO-IBD без выявленных моногенных мутаций было выявлено, что, несмотря

на зачастую более тяжелое начало в младенческом возрасте, долгосрочные исходы остаются удовлетворительными с низкой частотой осложнений [46, 47].

Исходы IBD у детей также отличаются меньшей потребностью в агрессивной терапии и хирургических вмешательствах. Пациенты с этим подтипом реже нуждаются в применении биологических препаратов на всех этапах наблюдения по сравнению с теми, чей диагноз трансформировался в болезнь Крона или язвенный колит. Хирургическая активность при IBD остается минимальной: частота резекций и колэктомий составляет около 2% для стабильных форм, в то время как при переклассификации этот показатель возрастает до 18% [45]. Общие принципы консервативного лечения IBD у детей в целом соответствуют протоколам ведения язвенного колита аналогичной степени тяжести, однако пациентов данной группы рекомендуется более частое проведение повторных обследований, чтобы не пропустить переход заболевания в другую форму [44].

Современные принципы терапии ВЗК

Современная стратегия лечения ВЗК у детей основана на принципе индивидуального подхода, где выбор методов индукции и поддержания ремиссии напрямую зависит от типа заболевания, его тяжести и локализации. Основной целью терапии является достижение полной клинической ремиссии.

Противовоспалительная терапия препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), например,

месалазин, является первой линией для лечения легких и среднетяжелых форм язвенного колита. Эффективность лечения месалазином значительно повышается при сочетании перорального приема с ректальным введением препарата, причем местное применение зачастую оказывается более действенным, чем использование ректальных стероидов. В зависимости от лекарственной формы препараты месалазина могут высвобождаться

pH-зависимо в дистальных отделах или постепенно по всему кишечнику, что позволяет подбирать терапию под конкретную локализацию поражения. Поддерживающая терапия препаратами 5-АСК при язвенном колите должна проводиться неограниченно долго для предотвращения рецидивов [48]. Однако в случае болезни Крона применение препаратов аminosалициловой кислоты и ее производных в виде монотерапии рекомендуется только у отдельных пациентов с легким течением заболевания, а эффективность применения с целью поддержания ремиссии не выше 5% по сравнению с плацебо [49].

Глюкокортикостероиды (ГКС) демонстрируют высокую эффективность в индукции ремиссии и при ЯК, и при БК, однако они не рекомендованы для поддержания ремиссии из-за серьезных побочных эффектов. При язвенном колите пероральные стероиды, такие как преднизолон, назначаются при среднетяжелых атаках с системными проявлениями или при неэффективности месалазина. Чтобы минимизировать риск побочных эффектов курс лечения должен сопровождаться постепенным снижением дозы в течение нескольких недель. Для пациентов с болезнью Крона при поражении илеоцекальной области альтернативой системным стероидам может служить будесонид, обладающий местным действием [48].

Заключение

Изучение воспалительных заболеваний кишечника у детей представляет собой сложную научную проблему, история которой эволюционировала от описания единичных клинических случаев в XIX веке до выделения современных классификационных форм, таких как неклассифицируемое ВЗК. Данная форма заболевания наиболее характерна именно для детского возраста, составляя значительную долю в структуре патологии, причем распространенность IBDU среди детей почти в два раза выше, чем у взрослых. Этиология детских ВЗК базируется на сложном взаимодействии генетической предрасположенности и факторов внешней среды, где особую значимость приобретают моногенные формы заболевания при его очень раннем начале. Генетически детерминированные дефекты эпителиального барьера, нарушения врожденного иммунитета и процессов аутофагии в сочетании с ранним воздействием антибиотиков и особенностями диетического режима формируют условия для стойкого кишечного дисбиоза, который характеризуется снижением микробного разнообразия и экспансией агрессивных штаммов и выступает первичным двигателем патогенеза, запуская порочный круг хронического воспаления и иммунной дисрегуляции.

Клиническая картина ВЗК у детей отличается высокой динамичностью, особенно в отношении

В случаях, когда стандартная терапия оказывается недостаточно эффективной или развивается гормонозависимость или гормонорезистентность, применяются иммуносупрессоры и таргетная (биологическая) терапия.

Тиопурины, например, азатиоприн, эффективны для поддержания ремиссии, их терапевтический эффект развивается долго – до 10–14 недель [48]. При болезни Крона также может использоваться метотрексат, в то время как для лечения язвенного колита у детей рутинное применение метотрексата не рекомендуется, но допускается в случаях непереносимости тиопуринов при невозможности проведения альтернативного лечения [49].

Таргетная терапия биологическими препаратами, в частности ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (анти-ФНО), совершила прорыв в лечении тяжелых форм ВЗК. Инфликсимаб считается препаратом первой линии биологической терапии у детей, демонстрируя высокую эффективность при гормонорезистентных формах заболевания. В качестве альтернативы или при потере ответа на инфликсимаб применяются адалимумаб и ведолизумаб. Новейшим направлением в лечении язвенного колита становится использование селективных ингибиторов янус-киназы, таких как тофацитиниб, которые применяются при неэффективности нескольких биологических препаратов [48].

диагноза IBDU, который примерно в половине случаев переклассифицируется со временем, чаще всего в язвенный колит. При этом пациенты с устойчивым фенотипом IBDU демонстрируют более благоприятный прогноз, характеризующийся высокими показателями ремиссии и низкой потребностью в агрессивном хирургическом вмешательстве по сравнению с классическими формами заболевания. Современная терапевтическая стратегия требует персонализированного подхода, где препараты 5-аминосалициловой кислоты остаются первой линией для язвенного колита, но показывают крайне низкую эффективность при болезни Крона. Глюкокортикостероиды сохраняют свою значимость как мощное средство индукции ремиссии, однако их применение строго ограничено по длительности из-за риска системных побочных эффектов. В случаях гормонорезистентности или тяжелого течения прорывным направлением стала таргетная биологическая терапия, включая ингибиторы ФНО-альфа и новейшие ингибиторы янус-киназ, что позволяет достигать клинического ответа даже в самых сложных случаях. Таким образом, понимание многофакторного генеза и патоморфоза ВЗК у детей открывает возможности для оптимизации лечебных тактик и улучшения долгосрочных исходов заболевания.

Литература | References

- Kirsner J.B.. Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol*. 2001 Apr;7(2):175–84. doi: 10.3748/wjg.v7.i2.175.
- Fielding J.F. “Inflammatory” bowel disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 Jan 5;290(6461):47–8. doi: 10.1136/bmj.290.6461.47.
- Crohn B.B, Ginzburg L., Oppenheimer G.D. Regional ileitis; a pathologic and clinical entity. *Am J Med*. 1952 Nov;13(5):583–90. doi: 10.1016/0002-9343(52)90025-9.
- Rivkin V.L., Kapuller L.L. Inflammatory diseases of the colon. Current state of the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(10):69–71. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2013-10-69-71.
Ривкин ВЛ, Капуллер ЛЛ. Воспалительные заболевания толстой кишки. Современное состояние проблемы. *Медицинский Совет*. 2013;(10):69–71. doi: 10.21518/2079-701X-2013-10-69-71.
- Price A.B. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease—‘colitis indeterminate’. *J Clin Pathol*. 1978 Jun;31(6):567–77. doi: 10.1136/jcp.31.6.567.
- Levine A., Koletzko S., Turner D. et al; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jun;58(6):795–806. doi: 10.1097/MPG.0000000000000239.
- Birimberg-Schwartz L., Zucker D.M., Akvri A. et al; Pediatric IBD Porto group of ESPGHAN. Development and Validation of Diagnostic Criteria for IBD Subtypes Including IBD-unclassified in Children: a Multicentre Study From the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis*. 2017 Sep 1;11(9):1078–1084. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx053.
- Bolia R., Goel A.D. Systematic review and meta-analysis of the frequency and re-classification trends of pediatric inflammatory bowel disease – unclassified. *Arq Gastroenterol*. 2022 Oct-Dec;59(4):531–539. doi: 10.1590/S0004-2803.202204000-92.
- Cameron F., Henderson P., Wilson D. G76(P) The Incidence and natural history of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Unclassified in Scotland *Archives of Disease in Childhood* 2014; 99: A32-A33.
- Lee S.H., Shin M., Kim S.H. et al. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease Unclassified, as Estimated Using the Revised Porto Criteria, among Korean Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2024 Jul;27(4):206–214. doi: 10.5223/pghn.2024.27.4.206.
- Sýkora J., Pomahačová R., Kreslová M., Cvalínová D., Štych P., Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018 Jul 7;24(25):2741–2763. doi: 10.3748/wjg.v24.i25.2741.
- D’Arcangelo G., Aloï M. Inflammatory Bowel Disease-Unclassified in Children: Diagnosis and Pharmacological Management. *Paediatr Drugs*. 2017 Apr;19(2):113–120. doi: 10.1007/s40272-017-0213-9.
- Kuenzig M.E., Fung S.G., Marderfeld L. et al; InsightScope Pediatric IBD Epidemiology Group; Benchimol EI. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022 Apr;162(4):1147–1159.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2021.12.282.
- Biank V., Broeckel U., Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: clinical and molecular genetics. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Nov;13(11):1430–8. doi: 10.1002/ibd.20213.
- Crowley E., Warner N., Pan J. et al. Prevalence and Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases Associated With Monogenic Variants, Identified by Whole-Exome Sequencing in 1000 Children at a Single Center. *Gastroenterology*. 2020 Jun;158(8):2208–2220. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.023.
- Hall C.H.T., de Zoeten E.F. Understanding very early onset inflammatory bowel disease (VEOIBD) in relation to inborn errors of immunity. *Immunol Rev*. 2024 Mar;322(1):329–338. doi: 10.1111/imr.13302.
- Nambu R., Warner N., Mulder D.J. et al. A Systematic Review of Monogenic Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Apr;20(4): e653-e663. doi: 10.1016/j.cgh.2021.03.021.
- Henderson P., van Limbergen J.E., Wilson D.C., Satsangi J., Russell R.K. Genetics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jan;17(1):346–61. doi: 10.1002/ibd.21283.
- Li Q., Lee C.H., Peters L.A. et al. Variants in TRIM22 That Affect NOD2 Signaling Are Associated With Very-Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2016 May;150(5):1196–1207. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.031.
- de Ridder L., Weersma R.K., Dijkstra G. et al. Genetic susceptibility has a more important role in pediatric-onset Crohn’s disease than in adult-onset Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Sep;13(9):1083–92. doi: 10.1002/ibd.20171.
- Okou D.T., Kugathasan S. Role of genetics in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Oct;20(10):1878–84. doi: 10.1097/MIB.0000000000000085.
- Thurgate L.E., Lemberg D.A., Day A.S., Leach S.T. An Overview of Inflammatory Bowel Disease Unclassified in Children. *Inflamm Intest Dis*. 2019 Aug;4(3):97–103. doi: 10.1159/000501519.
- Zapata-Cobo P., Salvador-Martín S., Velasco M. et al. Polymorphisms indicating risk of inflammatory bowel disease or antigenicity to anti-TNF drugs as biomarkers of response in children. *Pharmacol Res*. 2023 Aug;194:106859. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106859.
- Shouval D.S., Rufo P.A. The Role of Environmental Factors in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases: A Review. *JAMA Pediatr*. 2017 Oct 1;171(10):999–1005. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.2571.
- Ozkul C., Ruiz V.E., Battaglia T. et al. A single early-in-life antibiotic course increases susceptibility to DSS-induced colitis. *Genome Med*. 2020 Jul 25;12(1):65. doi: 10.1186/s13073-020-00764-z.
- Comito D., Romano C. Dysbiosis in the pathogenesis of pediatric inflammatory bowel diseases. *Int J Inflamm*. 2012;2012:687143. doi: 10.1155/2012/687143.
- Schulfer A.F., Battaglia T., Alvarez Y. et al. Intergenerational transfer of antibiotic-perturbed microbiota enhances colitis in susceptible mice. *Nat Microbiol*. 2018 Feb;3(2):234–242. doi: 10.1038/s41564-017-0075-5.
- Cococcioni L., Panelli S., Varotto-Bocazzi I. et al. IBDs and the pediatric age: Their peculiarities and the involvement of the microbiota. *Dig Liver Dis*. 2021 Jan;53(1):17–25. doi: 10.1016/j.dld.2020.10.033.

29. Fitzgerald R.S., Sanderson I.R., Claesson M.J. Paediatric Inflammatory Bowel Disease and its Relationship with the Microbiome. *Microb Ecol.* 2021 Nov;82(4):833–844. doi: 10.1007/s00248–021–01697–9.
30. Mottawea W., Chiang C.K., Mühlbauer M. et al. Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat Commun.* 2016 Nov 23;7:13419. doi: 10.1038/ncomms13419.
31. Shim J.O. Gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2013 Mar;16(1):17–21. doi: 10.5223/pghn.2013.16.1.17.
32. Sartor R.B., Wu G.D. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology.* 2017 Feb;152(2):327–339.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.012.
33. Santana P.T., Rosas S.L.B., Ribeiro B.E., Marinho Y., de Souza H.S.P. Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Role and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 23;23(7):3464. doi: 10.3390/ijms23073464.
34. Alipour M., Zaidi D., Valcheva R. et al. Mucosal Barrier Depletion and Loss of Bacterial Diversity are Primary Abnormalities in Paediatric Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis.* 2016 Apr;10(4):462–71. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv223.
35. Putignani L., Del Chierico F., Vernocchi P., Cicala M., Cucchiara S., Dallapiccola B; Dysbiotrack Study Group. Gut Microbiota Dysbiosis as Risk and Premorbid Factors of IBD and IBS Along the Childhood-Adulthood Transition. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Feb;22(2):487–504. doi: 10.1097/MIB.0000000000000602.
36. Agrawal M., Sabino J., Frias-Gomes C. et al. Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analyses. *E Clinical Medicine.* 2021 May 15;36:100884. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100884.
37. Örtqvist A.K., Lundholm C., Halfvarson J., Ludvigsson J.F., Almqvist C. Fetal and early life antibiotics exposure and very early onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gut.* 2019 Feb;68(2):218–225. doi: 10.1136/gutjnl-2017–314352.
38. Chhibba T., Gros B., King J.A. et al. Environmental risk factors of inflammatory bowel disease: toward a strategy of preventative health. *J Crohns Colitis.* 2025 Apr 4;19(4):jjaf042. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaf042.
39. Caron B., Honap S., Peyrin-Biroulet L. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease across the Ages in the Era of Advanced Therapies. *J Crohns Colitis.* 2024 Oct 30;18(Supplement_2): ii3–ii15. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae082.
40. Bernstein C.N. Review article: changes in the epidemiology of inflammatory bowel disease-clues for aetiology. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Nov;46(10):911–919. doi: 10.1111/apt.14338.
41. Weidner J., Kern I., Reinecke I. et al. A systematic review and meta-regression on international trends in the incidence of ulcerative colitis in children and adolescents associated with socioeconomic and geographic factors. *Eur J Pediatr.* 2024 Apr;183(4):1723–1732. doi: 10.1007/s00431–024–05428–3.
42. Noel D.D., Marinella P., Mauro G. et al. Genetic Variants Assessing Crohn's Disease Pattern in Pediatric Inflammatory Bowel Disease Patients by a Clinical Exome Survey. *Bioinform Biol Insights.* 2021 Dec 22;15:11779322211055285. doi: 10.1177/11779322211055285.
43. Glocker E.O., Kotlarz D., Boztug K. et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* 2009 Nov 19;361(21):2033–45. doi: 10.1056/NEJMoa0907206.
44. Wine E., Aloï M., Van Biervliet S. et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: Ambulatory care—An updated evidence-based consensus guideline from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the European Crohn's and Colitis Organisation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2025 Sep;81(3):765–815. doi: 10.1002/jpn3.70097.
45. Wands D.I.F., Gianolio L., Cameron F., Hansen R., Russell R.K., Wilson D.C. Pediatric Inflammatory Bowel Disease Type Unclassified: A Nationwide Cohort Study in Scotland With up to 20 Years Follow-up Shows Reclassification in the Majority and Mild Course in Those Whose Diagnosis Is Unchanged. *Inflamm Bowel Dis.* 2025 Feb 10;31(2):313–320. doi: 10.1093/ibd/izae218.
46. Pigneur B., Logrieco G., Cucinotta U., Ruemmele F., Charbit-Henrion F. P0285 Long-term outcome of children with very early-onset non-monogenic colitis: a single center retrospective study. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2025; 19(S1): i729. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae190.0459.
47. Guz-Mark A., Aloï M., Scarallo L. et al; Porto IBD working group of ESPGHAN. Infantile and Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Study. *Pediatrics.* 2024 Aug 1;154(2): e2023064546. doi: 10.1542/peds.2023–064546.
48. Kharitonova L.A., Panova I.V., Sergeenko E. Yu. et al. Inflammatory bowel diseases in children. Edited by L.A. Kharitonova and I.V. Panova. Moscow. Triton Publishing House. 2025, 76 p. (in Russ.)
Харитонов Л.А., Панова И.В., Сергеев Е.Ю., Шаповаленко Т.В., Домбаян С.Х., Бабаян М.Л., Кучеря Т.В., Папышева О.В. Воспалительные заболевания кишечника у детей. Под редакцией Л.А. Харитоновой и И.В. Пановой. – М.: Издательство «Тритон», 2025. – 76 с.
49. Clinical guidelines "Crohn's disease." Age category: children / Union of Pediatricians of Russia, All-Russian public organization "Russian Association of Pediatric Surgeons", Autonomous non-profit organization "Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists, and Nutritionists"; 2024. (in Russ.)
Клинические рекомендации «Болезнь Крона». Возрастная категория: дети / Союз педиатров России, Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация детских хирургов», Автономная некоммерческая организация «Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов»; 2024 г.