



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-125-130

УДК 616.33:616.34:616.23–07–08

Язвенный колит: особенности течения и приверженности назначенной терапии у подростков

Тагирова А. Р.¹, Сичинава И. В.¹, Яблокова Е. А.¹, Тюрина Е. Н.¹, Крутихина С. Б.¹, Борисова Е. В.², Полотнянко Е. Ю.², Фролкова Е. В.¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Университетская детская клиническая больница, Москва, Россия

Ulcerative colitis: features of the course and adherence to prescribed therapy in adolescents

A. R. Tahirova¹, I. V. Sichinava¹, E. A. Yablokova¹, E. N. Tyurina¹, S. B. Krutikhina¹, E. V. Borisova², E. U. Polotnyanko², E. V. Frolkova¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² University children's clinical hospital, gastroenterology Department, Moscow, Russia

Для цитирования: Тагирова А. Р., Сичинава И. В., Яблокова Е. А., Тюрина Е. Н., Крутихина С. Б., Борисова Е. В., Полотнянко Е. Ю., Фролкова Е. В. Язвенный колит: особенности течения и приверженности назначенной терапии у подростков. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;162(2): 125–130. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-125-130

For citation: Tahirova A. R., Sichinava I. V., Yablokova E. A., Tyurina E. N., Krutikhina S. B., Borisova E. V., Polotnyanko E. U., Frolkova E. V. Ulcerative colitis: features of the course and adherence to prescribed therapy in adolescents. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;162(2): 125–130. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-125-130

Тагирова Аният Руфатовна, аспирант кафедры детских болезней лечебного факультета
Сичинава Ирина В., д.м.н., профессор кафедры детских болезней лечебного факультета
Яблокова Екатерина А., к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета
Тюрина Елена Н., к.м.н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета
Крутихина Светлана Б., к.м.н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета
Борисова Елена В., к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением
Полотнянко Екатерина Ю., к.м.н., врач высшей категории гастроэнтерологического отделения
Фролкова Е. В., к.м.н., доцент, заведующая учебной частью кафедры детских болезней лечебного факультета
 Aniyat R. Tahirova, Department of children's diseases of medical faculty, Post-graduate; ORCID: 0000–0002–4809–2405
 Ira V. Sichinava, Department of children's diseases of medical faculty, Professor, MD; ORCID: 0000–0002–6140–504X
 Ekaterina A. Yablokova, Department of children's diseases of medical faculty, docent; ORCID: 0000–0003–3364–610X
 Elena N. Tyurina, Department of children's diseases of medical faculty, assistant; ORCID: 0000–0002–6305–3121
 Svetlana B. Krutikhina, Department of children's diseases of medical faculty, assistant; ORCID: 0000–0001–7516–5756
 Elena V. Borisova, gastroenterology Department, superintendent, doctor; ORCID: 0000–0003–4893–6185
 Ekaterina U. Polotnyanko, gastroenterology Department, doctor; ORCID: 0000–0003–4055–0931
 E. V. Frolkova, Department of children's diseases of medical faculty, superintendent of the educational unit, docent

✉ **Corresponding author:**
Тагирова Аният Руфатовна
 Aniyat R. Tahirova
 aniyat.tahirova@mail.ru

Резюме

Проблемами язвенного колита в педиатрической практике остаются трудности первичной диагностики, тяжесть течения за счет большей протяженности поражения толстой кишки и сложности в выборе медикаментозного воздействия. Возрастом пациентов определяется протяженность поражения толстой кишки при ЯК у детей. Так, в старшей возрастной группе, особенно старше 15 лет, характерна высокая частота левосторонних форм ЯК в отличие от взрослых. Выбор терапии у детей с ЯК зависит от тяжести состояния, локализации и объеме поражения, выраженности гуморальной активности и возраста ребенка, а также от приверженности (комплаентность) терапии. Приведённый пример демонстрирует, что у мальчика-подростка язвенный колит имел редкую для детей локализацию, отмечалось нарушение режима рекомендованной терапии в начале и динамике наблюдения, приведшее к рецидиву и прогрессированию заболевания. Низкая приверженность терапии значительно ухудшило течение и прогноз патологического процесса, следовательно, и качество жизни пациента.

Ключевые слова. ЯК, подростки, течение, приверженность, эффективность терапии

Summary

The problems of ulcerative colitis (UC) in pediatric practice are the difficulties of primary diagnosis, the severity of the course due to the greater extent of the colon lesion and the difficulty in choosing a drug effect. The age of the patients determines the extent of colon lesions in UC in children. Thus, in the older age group, especially older than 15 years, characterized by a high frequency of left-sided ulcerative colitis forms in contrast to adults. The choice of therapy in children with UC depends on the severity of the condition, localization and extent of the lesion, the severity of humoral activity and the age of the child, as well as adherence (compliance) therapy. This example demonstrates that in a teenage boy ulcerative colitis had a rare localization for children, there was a violation of the recommended therapy at the beginning and dynamics of observation, which led to a relapse and progression of the disease. Low adherence to therapy significantly worsened the course and prognosis of the pathological process, and therefore the quality of life of the patient.

Keyword. UC, teenagers, course, adherence, effectiveness of therapy

Язвенный колит (ЯК) – неспецифическое диффузное, воспалительно-язвенное поражение слизистой оболочки толстой кишки, имеющее хроническое рецидивирующее течение, клинически проявляющееся спектром кишечных и внекишечных проявлений, прежде всего диареей с кровью. Начиная с середины XX века, заболеваемость ВЗК постоянно растет.

ЯК встречается у детей всех возрастных групп, при этом пик заболеваемости приходится на подростковый возраст, по различным данным до 30% больных заболевают в возрасте 10–19 лет. Однако в последние годы наблюдается тенденция к росту частоты дебюта ЯК в более раннем возрасте [1–4].

Проблемами язвенного колита в педиатрической практике остаются трудности первичной диагностики, тяжесть течения за счет большей протяженности поражения толстой кишки и сложности в выборе медикаментозного воздействия.

Острое начало заболевания (в течение нескольких суток) отмечается у 7% взрослых больных и у 30% больных детей младше 10 лет [1–4]. Постепенное начало характеризуется развитием клинической картины в течение от 1–3 месяцев до нескольких лет. Дебют ЯК у детей возможен в любом возрасте, хотя диагноз ЯК в первые 2 года жизни менее вероятен и требует исключения кишечных инфекций, пищевой аллергии, первичных иммунодефицитов [1,2,5,6]. ЯК у детей до 6 лет относят к ЯК с очень ранним дебютом, его отличает целый ряд клинических особенностей, затрудняющих первичную диагностику: прежде всего, частое отсутствие крови в стуле – ведущего клинического симптома ЯК [1,2,6].

Средняя длительность заболевания к моменту обращения в клинику составляет в среднем 12 месяцев. Сроки постановки диагноза напрямую зависят от возраста, и значимо меньше у подростков с классическим течением ЯК [2,4,5].

Клинические проявления складываются из эндотоксемии (лихорадка, анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение в крови острофазных белков и др.), кишечных и внекишечных симптомов, метаболических нарушений. Типичные кишечные симптомы – это диарея различной интенсивности, примесь крови, слизи и гноя в кале, схваткообразные боли в животе, связанные с дефекацией, тенезмы. Выраженность клинических проявлений часто зависит от возраста пациента. Болевой абдоминальный синдром встречается с одинаковой частотой во всех возрастных группах, диарея у детей дошкольного возраста наблюдается реже. У детей до 7 лет нередко отсутствует кровь в стуле, а также реже отмечается дефицит веса. Астенический синдром больше беспокоит подростков [4–12]. Кишечные осложнения ЯК в детском возрасте представлены обычно массивными кишечными кровотечениями.

Внекишечные системные проявления ЯК у детей уже в 6–17% случаев сопровождают дебют заболевания, и встречаются у каждого второго ребенка в разгаре ЯК. [1,2,13,14,15]. Из внекишечных проявлений ЯК чаще наблюдаются поражение суставов, кожи, глаз, внутрипеченочных желчных протоков. Поражение суставов и узловатая эритема могут быть первыми симптомами заболевания. Редкими (менее 1%) являются случаи панкреатита, васкулита,

перикардита, миокардита, аутоиммунной гемолитической анемии и тромбозов [1,2,13,14,15].

Метаболические нарушения проявляются синдромом мальабсорбции вследствие нарушения всасывания. У ребенка с язвенным колитом типичны потеря массы тела, электролитные нарушения, нарушения минерализации костной ткани и другие расстройства [2,13].

«Золотым стандартом» диагностики ЯК является проведение колоноскопии с лестничной биопсией слизистой оболочки отделов толстой кишки с оценкой протяженности поражения и степени воспалительных изменений в различных сегментах толстой кишки. Ректороманоскопия может быть использована только в качестве первого предварительного этапа обследования.

Возрастом пациентов определяется и протяженность поражения толстой кишки при ЯК у детей. [1,2,4]. У детей младше 11 лет тотальное поражение толстой кишки встречается в 93% случаев. В этой возрастной группе практически отсутствуют пациенты с левосторонним колитом, а больные с дистальным колитом составляют менее 7%. В старшей возрастной группе, особенно старше 15 лет, характерна более высокая частота левосторонних форм. У взрослых больных преобладает (до 54% случаев) дистальный колит-проктосигмоидит [1,2,4,5,7,8,9].

Заключительным этапом диагностического поиска является гистологическое исследование с выявлением характерной для ЯК лимфо-плазмочитарной инфильтрации слизистой оболочки, нарушение архитектоники крипт, уменьшение числа бокаловидных клеток [1,2,7,8]. Гистологическая картина позволяет разграничить язвенный колит и инфекционный колит. По мере наступления ремиссии гистологическая картина приближается к норме, хотя обеднение желез, нарушение архитектоники крипт будет сохраняться.

Таким образом, тяжесть течения язвенного колита определяется клиническими, эндоскопическими и морфологическими данными, дополнительными параметрами могут служить лабораторные показатели.

Выбор терапии у детей с ЯК зависит от тяжести состояния, локализации и объеме поражения, выраженности гуморальной активности и возраста ребенка. Проводится активная медикаментозная противовоспалительная терапия. При любых схемах лечения используется производные 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) в оральной и ректальной формах [2,16,17]. В лечении используются системные глюкокортикостероиды первого (преднизолон, метилпреднизолон) [2,18] и второго (беклометазона дипропионат и будесонид ММХ) поколения [2,19,20,21], иммуносупрессанты (азатиоприн, меркаптопурин) [2,22]. Препараты генно-инженерной иммунобиологической терапии (инфликсимаб, адалимумаб) применяют при гормонорезистентном, трудно курабельном ЯК. При отсутствии эффекта от консервативной терапии показано хирургическое лечение. [2,23,24].

Следует подчеркнуть, что тяжесть течения язвенного колита определяет также *приверженность (комплаентность) терапии*.

Приверженность лечению – это степень соответствия поведения человека в отношении приема

лекарственных средств, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни соответственно рекомендациям врача или медицинского работника (ВОЗ) [25].

По данным ВОЗ, актуальной проблемой современной медицины и общества является недостаточная приверженность терапии. Данная проблема особенно ярко проявляется при лечении хронических заболеваний, которые требуют длительного, часто пожизненного приема лекарственных препаратов, а также соблюдения ряда врачебных рекомендаций.

Успехи медицины в изучении многих хронических болезней нивелируются низкой приверженностью пациентов назначаемой терапии [26]. Низкую приверженность можно считать одной из главных причин уменьшения выраженности лечебного эффекта, приводящее к существенному повышению осложнений основного заболевания, что ведет к снижению качества жизни больных и увеличивает затраты на лечение [25]. По данным S. Kane и F. Shaya, наблюдавшие пациентов, получавших более 1 мес один из препаратов 5-АСК, показали связь высокой приверженности со снижением затрат на госпитализацию на 62%, на амбулаторную помощь – на 13%. На 45% снижались расходы на обращения в службу неотложной помощи, и на 49,8% снизились расходы на общие затраты здравоохранения по сравнению с пациентами, не приверженными терапии [26].

Нет единого мнения в отношении взаимосвязи между приверженностью терапии и качеством жизни, связанным со здоровьем. По мнению одних авторов [27], отсутствие приверженности приему 6-меркаптопурина/азатиоприна связано с более низким качеством жизни. По данным исследования 592 пациентов с ВЗК G. Horváth и соавт. [28] сделали вывод о том, что нет взаимосвязи между качеством жизни и наличием/отсутствием приверженности терапии.

По данным российских исследователей, изучавших течение ВЗК у 100 взрослых пациентов [29], только 60% больных полностью соблюдали рекомендации врача как в период обострения, так и при поддерживающей противорецидивной терапии. Остальные 40% допускали нарушения или совсем не придерживались предписаний, из них 37% были плохо осведомлены о своем заболевании и необходимости длительного лечения. В результате эти пациенты не соблюдали длительность приема и даже самостоятельно снижали дозировки препаратов. Совсем не интересовались своим заболеванием около 10% больных. Регулярно наблюдались у врача только 56%. Основные причины, по которым больные не соблюдали рекомендации: отказ от препаратов вследствие улучшения самочувствия; высокая стоимость лечения.

По нашим данным оценка комплаентности к терапии 52 детей с хроническим гастроуденитом показало повышение эффективности лечения на 50–70% в группе детей с высокой приверженностью родителей и пациентов [26].

Для повышения приверженности лечению важным является когнитивно-поведенческая терапия. Эффективность данного метода изучен у 76 детей (от 11 до 18 лет), получавших пероральные

препараты при ВЗК в качестве поддерживающей терапии [30,31]. Существенное повышение приверженности после второго курса обучения отмечено у более взрослых подростков (15–18 лет).

Положения обсуждаемые в статье иллюстрирует наблюдение за течением ЯК у подростка 15 лет. На фоне «полного здоровья» в ноябре 2017 года впервые появились кровь в стуле, боли в животе, тошнота. Получал терапию по поводу кишечной инфекции (нифуроксазид, смектит диоктаэдрический) с неполным эффектом. Вследствие сохранения патологических примесей в учащенном до 4–5 раз в сутки неоформленном стуле было проведено обследование. Эндоскопически (ректороманоскопия) выявлены признаки проктосигмоидита. Назначенное подростку лечение (месалазин в свечах) дома проводить не стали. Самостоятельно родители проводили лечение комплексными ректальными противовоспалительными препаратами. Состояние ухудшалось – количество крови в учащенном до 5–6 раз в сутки стуле становилось обильнее, присоединились боли в поясничной области, ночные дефекации, слабость. Через 6 месяцев с момента дебюта заболевания, в марте 2018 года мальчик госпитализирован с вышеуказанными жалобами.

При осмотре: состояние средней тяжести, нормостенического телосложения (рост 167 см, масса 66,3 кг, ИМТ = 23,77 кг/м² (SDS = + 1,2). Выражены бледность кожных покровов, язык обложен белым налетом. Живот симметричный, мягкий; при глубокой пальпации болезненный в эпигастрии, панкреатодуоденальной зоне, в точке желчного пузыря, по ходу толстой кишки на протяжении. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул – кашицеобразный, 4 раза в сутки с примесью крови. PUCAI 55 баллов (умеренная активность).

Проведено комплексное клинико-инструментальное обследование.

При лабораторном обследовании: выявлены тенденции к повышению СОЭ до 14 мм/ч, умеренное повышение амилазы мочи до 442,7 ед/л (норма до 321 ед/л).

В копрограмме обнаружены мышечные волокна, мыла, клетчатка, крахмал, йодофильная флора.

При УЗИ органов брюшной полости отмечены эхопризнаки уплотнения стенок желчного пузыря, усиления сосудистого рисунка печени, реактивных изменений поджелудочной железы, жидкостного содержимого в желудке натощак. Визуализируемые участки кишечника не расширены, стенки тонкие, однородные, перистальтика удовлетворительная, однонаправленная. Признаков экстраорганных включений не выявлено.

По данным ЭГДС выявлены эндоскопические признаки неэрозивного эзофагита, недостаточности кардии, антрального нодулярного гастрита, сцепленного с *Helicobacter pylori*, очагового дуоденита. Исследование биоптата из антрального отдела желудка методом хелпил-тест дало положительный результат (++).

Колоноскопия от 10.04.2018 г. Слизистая оболочка подвздошной, слепой, восходящего, поперечно-ободочного, нисходящего отделов толстой кишки бледно-розовая, блестящая, сосудистый рисунок четкий, виден на всем протяжении, складки

эластичные, легко расправляются воздухом. Анатомическая структура названных отделов сохранена. СО сигмовидной кишки бледная с сероватым оттенком, сосудистый рисунок фрагментирован, складки отечные, утолщены. СО прямой кишки с яркой диффузной гиперемией, множественными мелкими язвами округлой формы размером от 1 до 3 мм, сосудистый рисунок смазан на всем протяжении, складки утолщены, отечны. Просвет толстой кишки равномерный, соответствует отделам. Наружный анальный сфинктер смыкается полностью. Произведена лестничная биопсия по 1 фрагменту из подвздошной, слепой, поперечной и прямой кишки. Заключение: Сигмоидит, язвенный проктит, эндоскопическая картина прямой кишки соответствует ЯК умеренной степени активности.

Морфологическое исследование. Биоптат СО подвздошной кишки представлен преимущественно лимфоидной тканью, содержит крупный сливающийся лимфоидные фолликулы, отмечается сохранение отдельных пальцевых вдавлений и участки равномерно распределенных крипт.

Биоптаты СО толстой кишки с ровной поверхностью, крипты распределены равномерно, состав и плотность клеточного инфильтрата собственной пластины не изменены, обнаруживаются одиночные крупные лимфоидные скопления. Биоптат СО прямой и сигмовидной кишки с выраженной деформацией крипт и диффузным повышением плотности клеточного инфильтрата. Инфильтрат содержит лейкоциты, проникающие в эпителий, обнаруживаются крупные лимфоидные фолликулы.

Заключение: хронический диффузный активный проктосигмоидит, морфологические изменения подтверждают диагноз язвенного колита с умеренной гистологической активностью.

Клинический диагноз: Язвенный колит, дистальный, умеренной активности, обострение.

Сопутствующая патология: Неэрозивный рефлюкс-эзофагит. Хронический антральный хеликобактер-ассоциированный гастрит, обострение. Хронический дуоденит, обострение. Дисфункция билиарного тракта. Реактивные изменения поджелудочной железы.

Рекомендовано лечение: диета высоко белковая диета (ВБД), Mesalazine-Salofalk® 2,5 грамм в сутки длительно, клизмы с гидрокортизоном 50 мг, № 10; затем Mesalazine – Salofalk® rectal suppositories 1,0 грамм в сутки, антациды, ферменты.

Дома лечение получал не в полном объеме. В июне на фоне положительной динамики самостоятельно отменен пероральный прием Месалазина, периодически получал Mesalazine -Salofalk® rectal suppositories 500 мг.

При поступлении для контрольного обследования в середине августа сохранялись жалобы на примесь крови в кашицеобразном стуле, учащение дефекации, слабость.

Объективно за время после предыдущей госпитализации прибавил в массе 4,5 кг ИМТ=25,08 кг/м² (SDS=+ 1,5). Клинически состояние средней тяжести, сохранялись бледность кожных покровов, белый налет на языке, пальпаторная болезненность в области эпигастрия, зоны Шоффа, по ходу толстой кишки, метеоризм. PUCAI 40 баллов (умеренная активность).

Появились признаки латентного железодефицита: снижение цветового показателя до 0,78, снижение уровня на фоне сниженного% насыщения железом –14,22% (норма- 20–55%) при нормальных показателях гемоглобина и сывороточного железа (11,1 мкмоль/л). В анализах крови обращало внимание, что показатель СОЭ стал нормальным (7 мм/час), отмечено дальнейшее снижение цветового показателя. Остальные показатели ОАК, ОАМ, биохимического и иммунологического анализов крови были без отклонения от референсных значений. В копрограмме выявлены изменения, аналогичные предыдущему исследованию.

Данные УЗИ органов брюшной полости и ЭГДС – не имели существенной динамики по сравнению с предыдущей госпитализацией.

Проведена левосторонняя колоноскопия (28.08.2018г): анальный канал без патологии. Ампула прямой кишки содержит на стенках гной, слизистая бледно-розовая с множественными эрозиями и язвами, размерами до 0,2 см, покрытых фибрином, неравномерно окрашена, сосудистый рисунок не определяется. Ректосигмоидальный переход свободно проходим. Сигмовидная кишка осмотрена в дистальном отделе, сосудистый рисунок обычного строения, без деформаций и сосудистых звездочек, слизистая блестящая, перистальтика активная. Заключение: ультцерозный проктит, взята биопсия. Результаты морфологического исследования. Биоптаты СО прямой кишки с неровной псевдорсинчатой поверхностью. Крипты распределены равномерно, деформированы, плотность клеточного инфильтрата собственной пластинки диффузно повышена, в его составе обнаруживаются лейкоциты; имеются крупные лимфоидные фолликулы с реактивными центрами. Заключение: хронический диффузный активный эрозивный проктит с фолликулярной гиперплазией лимфоидной ткани.

Клинический диагноз. Основной: Язвенный проктит, непрерывно-рецидивирующее течение, обострение. Сопутствующий: Рефлюкс-эзофагит. Хронический гастрит, обострение, Хронический дуоденит, обострение. Хронический бескаменный холецистит. Гепатоз. Реактивные изменения поджелудочной железы.

В связи с обострением заболевания возобновлена проводимая ранее рекомендованная базисная терапия, при этом, пероральная доза месалазина

была увеличена до 3 г в сутки, продолжена местная терапия – свечи Салофальк по 500 мг 1 раз в день. Дополнительно в терапии ферменты, антациды, прокинетики. На фоне лечения состояние юноши улучшилось: он стал активным, спонтанные боли в животе были купированы, уменьшилась пальпаторная болезненность по ходу толстой кишки, стул стал оформленным, без примеси крови.

Как известно, у детей ЯК первоначально возникает в слизистой оболочке прямой кишки и может распространяться на все отделы толстой кишки. По сравнению с взрослыми у детей отмечают более протяженное поражение толстой кишки. Для детей нетипичен проктосигмоидит, характерный для каждого второго взрослого. Относительная поздняя диагностика и отрицательная клиническая динамика в течение заболевания связана с отсутствием необходимого гистологического исследования позволяющего выявить характерные изменения при ЯК а также, с отсутствием приверженности к лечению. Таким образом, у подростка язвенный колит имел редкую для детей локализацию, отмечалось нарушение режима рекомендованной терапии в начале и динамике наблюдения, приведшее к рецидиву и прогрессированию заболевания. Низкая приверженность терапии значительно ухудшила течение и прогноз заболевания, а также качество жизни пациента.

Нарушение приверженности терапии возможно связано характерологическими особенностями подростка, недостаточной информированностью пациента и его родителей в отношении прогноза заболевания при отсутствии адекватного лечения. Как известно, характер проводимой терапии, побочные эффекты лечения, сложность схемы приема препарата являются определяющими в приверженности лечению.

Для улучшения приверженности к лечению целесообразно: повышение доверия и контакта между врачом и пациентом, обучение пациентов и их родителей в рамках «школы больного ВЗК» для повышения объема знаний о течении и терапии заболевания. Важным является создание информационных материалов для пациентов в легко доступной для детей форме, упрощение режима дозирования, использование разных приемов напоминания[11,12].

Литература | References

1. *Потапов АС, Алиева ЭИ, Габруская ТВ, Горелов АВ, Захарова ИН, Корниенко ЕА и др.* Клиническая картина, диагностика и лечение язвенного колита у детей: Российский педиатрический консенсус (репринт). Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (3):1–9.
2. *D. Turner, F. M. Ruemmele, E. Orlanski-Meyer, Anne M. Griffiths, Javier Martin de Carpi et al.* Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1–2. An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. JPGN. V 67. 2. 2018.
3. *Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al.* Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17: 423–39.
4. *Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al.* Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;135:1114–22.
5. *Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, et al.* The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2009;104: 2080–8.
6. *Turner D, Muise AM.* Very early onset ibd: how very different 'on average'? *J Crohns Colitis* 2017;11:517–8.
7. *Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al.* Third European evidencebased consensus on diagnosis and management

- of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11:649–70.
8. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:340–61.
 9. Aloï M, D'Arcangelo G, Pofi F, et al. Presenting features and disease course of pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2013;7: e509–15.
 10. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Пер. с нем. М.: ГЭОТАР-Мед., 2001. 500 с.
 11. Анушенко А. О., Потапов А. С., Цымбалова Е. Г., Гордеева О. Б. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника у детей // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т 15. № 2. С. 128–140.
 12. Щербakov П. Л. Воспалительные заболевания кишечника у детей: болезнь Крона и неспецифический язвенный колит // Детский доктор. 2000. № 4. С. 22–26.
 13. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, et al. The first European evidencebased consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:239–54.
 14. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:63–8.
 15. Яблокова Е. А., Горелов А. В., Сичинава И. В., Борисова Е. В., Полотнянко Е. Ю., Грамматопуло М. И., Канишина А. А. Течение внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 8 (132). С. 62–66.
 16. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625–9.
 17. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* (4):2016: CD000543.
 18. Sidoroff M, Kolho KL. Glucocorticoids in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:745–50.
 19. Romano C, Famiani A, Comito D, et al. Oral beclomethasone dipropionate in pediatric active ulcerative colitis: a comparison trial with mesalazine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 385–9.
 20. Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* (10)2010CD007698.
 21. Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* 2014;63:433–41
 22. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, et al. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:126–37.
 23. Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:391–9e1.
 24. Turner D, Griffiths AM, Veerman G, et al. Endoscopic and clinical variables that predict sustained remission in children with ulcerative colitis treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11: 1460–5.
 25. Kane S, Shaya F. Medication non-adherence is associated with increased medical health care costs. *Dig Dis Sci*. 2008;53:1020–4. doi: 10.1007/s10620-007-9968-0
 26. Сичинава И. В. Необходимость совершенствования системы реабилитации детей с хроническими гастроуденитами // Фарматека. 2012. № 3. С. 60–63.
 27. Hommel KA, Davis CM, Baldassano RN. Medication adherence and quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol*. 2008;33:867–74. doi: 10.1093/jpepsy/jsn022
 28. Horváth G, Farkas K, Hollósi R, et al. Is there any association between impaired health-related quality of life and non-adherence to medical therapy in inflammatory bowel disease? *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:1298–303. doi: 10.3109/00365521.2012.703233
 29. Бузунова Ю. М., Белоусова Е. А. Приверженность к лечению пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Тезисы 15-го юбилейного съезда НОГР. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. В 117. 5: С 78–79.
 30. Selinger CP, Eaden J, Jones DB, et al. Modifiable factors associated with nonadherence to maintenance medication for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19: 2199–206. doi: 10.1097/MIB.0b013e31829ed8a6
 31. Сичинава И. В., Galstyan L. R., Gorelov A. V., Yablokova E. A., Krutikhina S. B., Shishov A. Y. Crohn's disease: a review of literature and a description of own clinical observation // New Armenian Medical Journal. 2016. Т. 10. № 3. С. 52–57.