

УДК 616.34/35-002-053.3/.5

**О.М. Охотнікова², Т.М. Ткачева¹, А.А. Романчук¹,
О.М. Грищенко², Л.В. Семененко²**

Сучасні підходи до лікування запальних захворювань кишечника в дітей відповідно до останніх рекомендацій Європейської організації з вивчення хвороби Крона і коліту, Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.2(114): 40-57. doi 10.15574/SP.2021.114.40

For citation: Okhotnikova OM, Tkacheva TM, Romanchuk AA, Grishchenko OM, Semenenko LV. (2021). Modern approaches to the treatment of inflammatory bowel disease in children according to the latest recommendations of the European Organization for the Study of Crohn's disease and colitis, and the European Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(114): 40-57. doi 10.15574/SP.2021.114.40

Сучасне амбулаторне ведення виразкового коліту (ВК) залишається складним завданням, оскільки 20% дітей досі потребують проведення колектомії. Тому Європейська організація з вивчення хвороби Крона і коліту (ЕССО) та Європейське товариство дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (ESPGHAN), прагнучи стандартизувати щоденне лікування запального захворювання кишечника (ЗЗК), розробили протокол ведення та лікування дітей, хворих на ВК. На підставі проведеного аналізу медичного наукового пошуку з подальшою доказовою оцінкою кожного положення були оновлені рекомендації 2012 року.

Мета — висвітлити положення оновленого протоколу щодо терапевтичного ведення дітей з ВК та закріпити матеріал на клінічному прикладі.

Матеріали та методи. Викладено оновлені рекомендації ЕССО та ESPGHAN (2018) щодо лікування ЗЗК у дітей, алгоритму індукції і підтримки ремісії ВК і ЗЗК не класифікованого. Наведено клінічний випадок для прикладу застосування алгоритму індукції і підтримки ремісії ЗЗК у дітей, оцінки тяжкості, надано схему подальшого ведення пацієнтів з цією патологією.

Результати та висновки. Поновлені рекомендації ЕССО та ESPGHAN полегшують проведення лікування ВК і ЗЗК не класифікованих, надають чітку схему спостереження за дітьми з цією патологією, що поліпшує результати лікування та якість життя маленьких пацієнтів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: виразковий коліт, рекомендації, діти, анти-ФНП, кальпротектин, не класифіковані запальні захворювання кишечника, моніторинг, індекс активності, лікування.

Modern approaches to the treatment of inflammatory bowel disease in children according to the latest recommendations of the European Organization for the Study of Crohn's disease and colitis, and the European Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists

О.М. Okhotnikova², Т.М. Tkacheva¹, А.А. Romanchuk¹, О.М. Grishchenko², Л.В. Semenenko²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

²Kyiv Children's Specialized Clinic «OHMADYT», Kyiv, Ukraine

Modern outpatient management of ulcerative colitis (UC) continues to be a difficult task, as 20% of children still need colectomy (there are no official statistics for Ukraine). Therefore, the European Organization for the Study of Crohn's Disease and Colitis (ECCO) and the European Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists (ESPGHAN), seeking to standardize the daily treatment of inflammatory bowel disease (IBD), have developed a protocol for the management and treatment of children with VC. Based on the analysis of medical research, followed by an evidentiary assessment of each provision, the 2012 recommendations were updated.

The aim is to present the provisions of the updated protocol on therapeutic management of children with ulcerative colitis and to consolidate the material on a clinical case.

Materials and methods. The article presents updated recommendations of ECCO and ESPGHAN (2018) on the treatment of COPD in children, the algorithm of induction and maintenance of remission of UC and COPD unclassified. A clinical case is given for an example of application of the algorithm of induction and support of remission of IBD at children, assessment of severity and the scheme of management of patients with this pathology is provided.

Results and conclusions. The updated recommendations of ECCO and ESPGHAN facilitate the treatment of unclassified UC and IBD, provide a clear scheme for monitoring children with this pathology, which improves treatment outcomes and quality of life of young patients.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: ulcerative colitis, recommendations. children, anti-TNF, calprotectin, unclassified inflammatory bowel disease, monitoring, activity index, treatment.

Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний кишечника у детей согласно последним рекомендациям Европейской организации по изучению болезни Крона и колита, Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов

Е.Н. Охотникова², Т.Н. Ткачева¹, А.А. Романчук¹, О.Н. Грищенко², Л.В. Семененко²

¹Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев

²Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», г. Киев, Украина

Современное амбулаторное ведение язвенного колита (ЯК) остается сложной задачей, поскольку 20% детей до сих пор требуют проведения колектомии. Поэтому Европейская организация по изучению болезни Крона и колита (ЕССО) и Европейское общество детских гастроэнтерологов,

гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), стремясь стандартизировать ежедневное лечение воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), разработали протокол ведения и лечения детей, больных ЯК. На основании проведенного анализа медицинского научного поиска с последующей доказательной оценкой каждого положения были обновлены рекомендации 2012 года.

Цель — осветить положения обновленного протокола о терапевтическом ведении детей с ЯК и закрепить материал на клиническом примере.

Материалы и методы. Изложены обновленные рекомендации ECCO и ESPGHAN (2018) по лечению ВЗК у детей, алгоритма индукции и поддержки ремиссии ЯК и ВЗК не классифицированного. Приведен клинический случай как пример применения алгоритма индукции и поддержки ремиссии ВЗК у детей, оценки тяжести; предоставлена схема дальнейшего ведения пациентов с этой патологией.

Результаты и выводы. Обновленные рекомендации ECCO и ESPGHAN облегчают проведение лечения ЯК и ВЗК неклассифицированного, предоставляют четкую схему наблюдения за детьми с этой патологией, улучшает результаты лечения и качество жизни маленьких пациентов.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: язвенный колит, рекомендации, дети, анти-ФНО, кальпротектин, не классифицированное воспалительное заболевание кишечника, мониторинг, индекс активности, лечение.

Вступ

Сучасне амбулаторне ведення виразково-го коліту (ВК) залишається складним завданням, оскільки 20% дітей [101] досі потребують проведення колектомії (офіційної статистики з цього приводу по Україні немає). Тому Європейська організація з вивчення хвороби Крона і коліту (ECCO) та Європейське товариство дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (ESPGHAN), з метою стандартизації щоденного лікування запального захворювання кишечника (ЗЗК), розробили протокол ведення та лікування дітей, хворих на ВК. На основі аналізу медичного наукового пошуку з подальшою доказовою оцінкою кожного положення були оновлені рекомендації 2012 року.

У розділі «Лікування» запропоновано алгоритм прийняття терапевтичних рішень на основі клінічної оцінки та індексу активності дитячого ВК (PUCAI), оптимізовано застосування месалазину (включаючи топічне), системних і локальних стероїдів, тіопуринів і, для тяжчих захворювань, біопрепаратів; визначено роль терапевтичного моніторингу лікарських засобів; з'ясовано місце хірургічного втручання, а також обговорено аспекти позакишкових проявів, харчування, росту, надання психологічної допомоги хворим.

Мета дослідження — висвітлити положення оновленого протоколу щодо терапевтичного ведення дітей з ВК і закріпити матеріал на клінічному прикладі.

Рекомендації протоколу 2019 року щодо препаратів 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК) і клізм:

1. Пероральні 5-АСК-сполуки можуть бути як стартовою, так і підтримувальною терапією I лінії для легкої і помірної форми ВК (100% консенсусна згода).

2. Комбінована пероральна і ректальна терапія 5-АСК-сполуками ефективніша за пероральну монотерапію (98% консенсусна згода).

3. Ректальна монотерапія має бути резервною для легкого і середньотяжкого виразково-го проктиту (рідкісного дитячого фенотипу), (100% консенсусна згода).

4. У разі ректальної терапії 5-АСК-сполуки є кращими за стероїди (100% консенсусна згода).

Практичні вказівки:

1. Жодна форма месалазину не виявилася безсумнівно кращою для індукції або підтримки ремісії, однак сульфасалазин може дещо перевершувати месалазин для підтримки ремісії, має рідку форму і ефективніший у лікуванні артриту, але пов'язаний з більшою кількістю побічних ефектів (100% консенсусна згода).

2. Месалазин дозується: перорально 60–80 мг/кг/добу до 4,8 г/добу; ректально — від 25 мг/кг до 1 г щодоби; сульфасалазин — 40–70 мг/кг/добу до 4 г/добу. Немає доказів, що вищі дози ректального застосування сальфасалазину (4 г і вище) ефективніші за 1 г/добу (98% консенсусна згода).

3. Супозиторії краще використовувати при обмеженому проктиті, тоді як піни і рідкі месалазинові клізми — при поширеному коліті (95% консенсусна згода).

4. Дозування 5-АСК 1 раз/добу можна використовувати для індукції ремісії та для підтримувальної терапії (95% консенсусна згода).

5. Поступове стартове збільшення дози сульфасалазину протягом 7–14 діб пом'якшує дозозалежні побічні ефекти (93% консенсусна згода).

6. Ефективна індукційна доза має бути продовжена в період підтримки ремісії. Зменшення дози розглядається тільки після декількох місяців тривалої ремісії (93% консенсусна згода).

7. Модифікація лікування проводиться в разі відсутності значущої позитивної відповіді на оральну монотерапію месалазином протягом 2–3 тиж терапії (95% консенсусна згода).

8. Гостра непереносимість месалазину, яка виникає протягом першого місяця лікування, може бути клінічно схожою на загострення ВК.

Симптоми зникають протягом доби після відміни препарату і знову з'являються при повторних призначеннях (як орально, так і ректально), що є діагностичною відмінністю із загостренням ВК (100% консенсусна згода).

9. У хворих, які мають рефрактерний до місцевої терапії месалазином та стероїдами виразковий проктит або непереносимість цих препаратів, можна використовувати ректальний такролімус (доза 0,07 мг/кг/добу до 3 мг/добу максимально), (88% консенсусна згода).

Месалазин індукував ремісію у 35–55% дітей [98,106]. Жодна конкретна сполука 5-АСК не перевершувала інші в індукції ремісії, хоча сульфасалазин статистично був кращим для підтримки ремісії [21,72], а пероральний месалазин краще переносився [23]. Серйозні побічні явища на тлі застосування 5-АСК-сполук були рідкісними. З метою виключення токсичності препарату необхідно проводити регулярне лабораторне спостереження за гемограмою, показниками функції нирок та печінки.

Дослідження лікування дитячого виразкового проктиту за допомогою супозиторіїв месалазину (0,5 г/добу) виявило зниження активності захворювання через 3 і 6 тиж у дітей з легким і помірним перебігом відповідно [31]. Поєднання оральної та ректальної 5-АСК-терапії поліпшило клінічні результати [13,62,83]. Дослідження серед дорослих пацієнтів показало, що піни з ректальним месалазином, гель або рідкі клізми мали порівнянну переносимість, безпечність та ефективність [11,60,61,104]. Одноразова щодобова ректальна терапія була настільки ж ефективною, як розділена на декілька застосувань щодобова доза [50].

Ректальні стероїдні препарати були корисними для пацієнтів, які мають непереносимість сполук 5-АСК, але дані метааналізу засвідчили перевагу ректального месалазину над стероїдами [60,61].

Ректальний такролімус зареєстрований як успішна форма III лінії лікування виразкового проктиту в дітей та дорослих [55,56]. У подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні 8 із 11 дорослих пацієнтів, які отримували ректальну мазь із такролімусом (1,5 мг 2 рази/добу), досягли загоєння слизової за 8 тиж лікування, порівняно з 1 із 10, які отримували плацебо [54].

Рекомендації протоколу 2019 року щодо оральних стероїдів:

1. Оральні стероїди застосовуються як препарати II лінії лікування легкої та помірної

форми ВК у дітей, які не відповідають на 5-АСК-сполуки (перорально±ректально), і можуть розглядатися як I лінія при тяжкій формі захворювання (100% консенсусна згода).

2. Тяжкі форми ВК слід лікувати внутрішньовенними стероїдами (98% консенсусна згода).

3. Оральні стероїди II покоління з меншим системним ефектом (беклометазону дипропіонат (БДП) і будесонід-ММХ, ефективність якого підтверджена тільки для лівобічного коліту) можна застосовувати в пацієнтів із легкою формою, рефрактерною до 5-АСК-сполук, і такі стероїди мають передувати оральному преднізолону (93% консенсусна згода).

4. Стероїди не рекомендовані для підтримання ремісії; слід застосовувати стероїдощадні стратегії (100% консенсусна згода).

Практичні вказівки:

1. Щодо рекомендації № 2, короткий курс оральних стероїдів можна використовувати в окремих дітей з тяжким колітом (PUCAI-65), які мають задовільний стан і незначні відхилення лабораторних показників (93% консенсусна згода).

2. Добова доза орального преднізолону становить 1 мг/кг/добу (максимально — 40 мг) протягом 2–3 тиж із подальшим зниженням дози за 8–10 тиж (табл. 1), (98% консенсусна згода).

3. Одноразове щодобове введення стероїдів вранці є настільки ж ефективним, як і така сама доза в декілька застосувань протягом доби (100% консенсусна згода).

4. У пацієнтів із масою тіла >30 кг дозування БДП становить 5 мг 1 раз/добу протягом 4 тиж, а для будесоніду-ММХ — 9 мг протягом 8 тиж. Дозування для дітей з масою тіла <30 кг не встановлене, до того ж немає рідкої форми препарату. Пропонується поступове зниження дози препарату через добу протягом 2–4 тиж (93% консенсусна згода).

5. Термін «залежність від стероїдів» поширюється на пацієнтів, які не можуть припинити застосовувати стероїди протягом 3 міс без повторного загострення захворювання або мають рецидив протягом 3 міс після припинення препарату, що потребує відновлення стероїдів (95% консенсусна згода).

6. Висока доза глюкокортикостероїдів (ГКС) і довга тривалість терапії (>3 міс) пригнічує функцію наднирників у 20% дітей із ЗЗК (98% консенсусна згода).

7. Якщо на тлі відміни стероїдів з'являються симптоми пригнічення наднирників (слабкість, стомлюваність, нездужання, нудота, блювання, діарея, головний біль, артралгія, біль у животі),

необхідно визначити рівень кортизолу о 08:00 ранку до застосування препарату з подальшою консультацією дитячого ендокринолога (93% консенсусна згода).

Різні джерела повідомляють, що стероїдна залежність вища в дітей, ніж у дорослих (45% проти 8% відповідно) [72]. Стратегії уникнення стероїдної залежності: оптимізація 5-АСК-терапії, додаткова терапія клізмами, деескалація лікування ГКС (бажано швидко знизити дозу до ≤ 20 мг) і вчасне застосування тіопуринів або біопрепаратів.

У перші 2–3 тиж лікування тяжких форм починають із преднізолону в дозі 1 мг/кг до 40 мг 1 раз/добу (у пацієнта з гострим тяжким колітом доза може досягати 60 мг/добу). Якщо після 7–14 діб не відбулося значного поліпшення (PUSAI < 20 балів) або збільшився PUSAI ≥ 20 балів у будь-який час, то лікування посилюють після виключення інших причин стероїдстійкого захворювання.

Після перших 2–3 тиж лікування при PUSAI = 15–30 залишають стабільну дозу ще на 7 діб; при PUSAI > 35 дозу стероїдів збільшують до попередніх 1-го чи 2-го тижня лікування протягом 1 тиж і потім повторно починають знижувати повільніше; при PUSAI > 60 або збільшення PUSAI на 20 балів у будь-який час — розглядають ескалацію лікування.

Дослідження лікування ВК оральними стероїдами в дітей виявили у 50–64% випадків короткострокову (1–3 міс) ремісію [9,33,97]; у 49–61% випадків — ремісію до 1 року, у 14–49% дітей сформувалася стероїдозалежність, а 5–29% хворих потребували хірургічного втручання [33,97]. Загоєння слизової оболонки за часом відстає від клінічного поліпшення: у нерандомізованому дослідженні через 8 тиж застосування стероїдів або сполук 5-АСК 87% пацієнтів мали клінічну ремісію, 40% — ендоскопічну ремісію і тільки 15% — гістологічну ремісію [5].

Таблиця 1

Графік зниження дози преднізолону протягом 10 тижнів лікування

Тиждень (мг/добу)									
1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
60	50	40	35	30	25	20	15	10	5
50	45	40	35	30	25	20	15	10	5
45	40	40	35	30	25	20	15	10	5
40	40	40	35	30	25	20	15	10	5
35	35	35	30	25	20	15	15	10	5
30	30	30	25	20	15	15	10	10	5
25	25	25	20	20	15	15	10	5	5
20	20	20	15	15	12,5	10	7,5	5	2,5
15	15	15	12,5	10	10	7,5	7,5	5	2,5

Топічні стероїди II покоління мають сприятливіший профіль безпеки і можуть застосовуватися перед системними стероїдами в окремих пацієнтів із тяжкими формами [17]. БДП має стійке до шлункового соку плівкове покриття, що поліпшує транспортування до дистального відділу тонкої кишки та до товстої кишки. Дослідження за участю 30 дітей (маса тіла > 30 кг), які мали легку та помірну форму ВК, показало, що пероральне застосування БДП у дозі 5 мг/добу протягом 4 тиж добре переноситься і ефективніше за сполуки 5-АСК для досягнення клінічної ремісії (80% проти 33%, $P < 0,025$) та ендоскопічної ремісії (73% проти 27%, $P < 0,025$) [5]. Будесонід-ММХ є новою пероральною формою з подовженим вивільненням препарату в товстій кишці.

Рекомендації протоколу 2019 року щодо імуномодуляторів:

1. Тіопурини рекомендуються для підтримки ремісії (після виходу з епізоду гострого тяжкого коліту) у дітей, які мають залежність від ГКС або часті рецидиви (2 і більше на рік) на тлі лікування сполуками 5-АСК, та в пацієнтів із непереносимістю до 5-АСК (98% консенсусна згода).

2. Тіопурини не використовуються для індукції ремісії в дітей з ВК (100% консенсусна згода).

3. Контроль рівня метаболітів тіопурину в крові рекомендується в пацієнтів, які мають неповну або негативну відповідь на лікування, лейкопенію або підвищені трансамінази (95% консенсусна згода).

Практичні вказівки:

1. Тіопурини можуть бути ефективнішими за 5-АСК-сполуки для підтримки ремісії, але профіль безпеки робить їх препаратами II лінії, після невдалої терапії сполуками 5-АСК (93% консенсусна згода).

2. Визначення генотипу ТРМТ (Thiopurine methyltransferase) або фенотипу (активності ТРМТ) рекомендується для виявлення пацієнтів із високим ризиком глибокої мієлосупресії. Гетерозиготні пацієнти та особи з низькою активністю ТРМТ потребують зниження дози. Тіопурини не використовуються в дітей з гомозиготними мутаціями до ТРМТ або в дітей з дуже низькою активністю ТРМТ (93% консенсусна згода).

3. Моніторинг показників крові та ферментів печінки проводиться у всіх хворих 2 рази протягом 1 міс, 1 раз на місяць протягом перших 3 міс лікування, а далі — що 3 міс (100% консенсусна згода).

4. Використовуються засоби захисту від сонця під час застосування тіопуринів та інших імуносупресорів (100% консенсусна згода).

5. Тіопурини мають властивість пригнічувати фермент ТРМТ (що підвищує рівень активного тіопурину-6-тіогуаніну (6-TGN)), тому він призначається зі сполуками 5-АСК (88% консенсусна згода).

Максимальний терапевтичний ефект тіопуринів спостерігається на 10–12-му тижні лікування (98% консенсусна згода).

7. У пацієнтів із нормальним ТРМТ доза азатіоприну становить 2–2,5 мг/кг/добу, для меркаптопурину — 1–1,5 мг/кг/добу. Вимірювання рівнів метаболітів тіопурину може сприяти подальшому коригуванню дози і зменшенню побічних ефектів. Рівні активних метаболітів тіопурину (6-тіогуаніну (6-TGN) — 235–450 пмоль/8x10⁸ еритроцитів і 6-метилмеркаптопурин рибонуклеотиди (6-MMP) — <6700 пмоль/8x10⁸ еритроцитів) є оптимальними (порогові значення можуть різнитися при різних методах вимірювання), (95% консенсусна згода).

8. Пацієнти, які мають непереносимість або грипоподібну реакцію на одну зі сполук тіопурину, можуть добре переносити менші дози або потребують переведення на іншу сполуку тіопурину (азатіоприн на 6-меркаптопурин і навпаки). Розподіл добової дози на 2 застосування може зменшити шлунково-кишкову та печінкову токсичність у пацієнтів, які мають гіперактивність ферменту ТРМТ (95% консенсусна згода).

9. Тіопурини слід припинити при клінічно значущій мієлосупресії або панкреатиті. Повторне введення тіопуринів після зникнення лейкопенії (але не панкреатиту) можна призначити в меншій дозі після вимірювання метаболітів тіопурину і/або ферменту ТРМТ (95% консенсусна згода).

10. Змінювати лікування в пацієнтів з активним захворюванням (за достатнього рівня 6-TGN) слід після 12 тиж застосування тіопурину (98% консенсусна згода).

11. Застосування алопуринолу (50 мг у пацієнтів із масою тіла <30 кг, 100 мг — у пацієнтів із масою тіла ≤30 кг 1 раз/добу, максимум 5 мг/кг) разом із низькою дозою азатіоприну (25–30% від початкової дози) може забезпечити дієвий терапевтичний ефект у пацієнтів із гіперактивним ТРМТ, що призводить до високого рівня 6-MMP (часто пов'язаного з підвищенням трансаміназ) і низького

6-TGN. Дітей слід ретельно спостерігати, враховуючи підвищений ризик токсичності (95% консенсусна згода).

12. Відмінити тіопурини можна в пацієнтів після тривалого лікування (не менше 1 року) зі стійкою клінічною, ендоскопічною та гістологічною ремісією. Тоді сполуки 5-АСК можуть зберегти ремісію в пацієнтів, які їх отримують (91% консенсусна згода).

13. У пацієнтів із ВК, які не реагують або не переносять тіопуринів, метотрексат можна розглядати як препарат для підтримки ремісії, коли інші альтернативи не можливі або не доступні (91% консенсусна згода).

14. Оральний такролімус (FK-506) можна застосовувати як альтернативу стероїдів у деяких дітей з ВК для додавання до тіопурину або ведолізумабу (з урахуванням тривалішого часу початку дії). На початку лікування необхідно досягти цільового рівня препарату у крові (10–15 нг/мл) із поступовим титруванням дози до найнижчих рівнів (5–10 нг/мл і далі 2–5 нг/мл), щоб уникнути серйозних побічних явищ (93% консенсусна згода).

Кілька ретроспективних досліджень [3,37,92,102] у дітей підтвердили ефективність застосування тіопуринів тільки в підтримці ремісії та стероїдщадних стратегіях із середнім часом досягнення стану стійких рівнів тіопурину на 55-ту добу лікування [81]. Частота відміни тіопурину внаслідок побічних явищ у великих педіатричних когортах становила 18% [24] і 30% [42]. Дозонезалежні побічні реакції включали лихоманку, панкреатит, висип, артралгії, нудоту, блювання та діарею, тоді як дозозалежна токсичність — лейкопенію, тромбоцитопенію, інфекції та гепатит [12,87].

У дослідженні [12] за участю 78 дітей рівень 6-TGN вище 405 пмоль/8x10⁸ еритроцитів був єдиним предиктором стійкості до азатіоприну.

Необхідність відміни тіопурину після досягнення стійкої ремісії є спірним. У ретроспективному дослідженні за участю 127 пацієнтів із ВК у стадії ремісії приблизно 1/3 пацієнтів мала рецидив протягом 12 міс після відміни препарату, а 2/3 — протягом 5 років [40].

Рекомендації протоколу 2019 року щодо біопрепаратів:

1. Інфліксимаб (IFX) розглядається як терапія у хронічно активних або стероїдозалежних пацієнтів із ВК, який не контролюється сполуками 5-АСК і тіопуринами, як для індукції, так і для підтримки ремісії (100% консенсусна згода).

2. Адалімумаб або голімумаб можна застосувати в пацієнтів, які швидко втрачають позитивну відповідь на лікування або мають непереносимість до IFX (на підставі сироваткових рівнів антитіл), (95% консенсусна згода).

3. Призначення адалімумабу та голімумабу не мають сенсу в пацієнтів із первинною негативною відповіддю до IFX (93% консенсусна згода).

4. Призначення ведолізумабу розглядається в разі хронічно активного процесу або стероїд-залежних пацієнтів як терапія II ряду після неефективного застосування анти-ФНП (95% консенсусна згода).

Практичні вказівки:

1. Скринінг на латентний туберкульоз (анамнез, рентген органів грудної клітки (ОГК), реакція Манту або квантифероновий тест), віруси гепатитів В і С, вітряної віспи та ВІЛ необхідні перед початком анти-ФНП-терапії. Квантифероновий тест є кращим у пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію або вакциновані БЦЖ (95% консенсусна згода).

2. IFX вводяться амбулаторним пацієнтам із ВК спочатку в дозі 5 мг/кг на дозу на 0, 2 і 6-му тижнях, а потім 5 мг/кг кожні 8 тиж для підтримки. Вище початкове дозування враховується в дітей з низькою масою тіла (<30 кг) або високим індексом маси тіла, а також при високій активності запального процесу і гіпоальбумінемії. Рівні цільового вмісту IFX у крові після фази індукції (14-й тиждень лікування) мають бути >4–5 мг/мл. Швидка інфузія (1–2 год) є такою ж безпечною та ефективною, як традиційні повільніші інфузії, якщо індукційні дози добре переносяться (98% консенсусна згода).

3. IFX рекомендуються в комбінації з імуномодулятором (найбільше доказів у тіопуринів), щоб зменшити ймовірність утворення антитіл до IFX та для підвищення ефективності. Припинення застосування імуномодуляторів можна розглядати не раніше 6 міс терапії, особливо у хлопчиків, після забезпечення рівня IFX у крові >5 мг/мл. Оскільки рівні IFX у крові можуть у подальшому знижуватися за рахунок утворення антитіл, то проводиться їх моніторинг (98% консенсусна згода).

4. Корисність комбінації адалімумабу, голімумабу і ведолізумабу з тіопуринами, на відміну від IFX, є більш суперечливою, вони найчастіше призначаються як монотерапія в дітей (100% консенсусна згода).

5. Дози голімумабу для індукції ремісії становлять 200 мг/тиж (перше застосування), потім 100 мг кожні 2 тиж для осіб масою тіла 45 кг. Дітям із меншою вагою препарати дозуються з урахуванням площі поверхні тіла – ППТ (115 мг/м² і 60 мг/м² на тижні 0 і 2-му відповідно). Підтримувальні дози становлять 60 мг/м² при масі тіла <45 кг, 100 мг – при масі тіла >45 кг кожні 4 тиж. Сироваткові рівні цільової дози підтримки становлять >2 мг/мл (100% консенсусна згода).

6. Адалімумаб починають із дози 160 мг, потім – 80 мг через 2 тиж, далі – 40 мг кожні 2 тиж у підлітків із масою тіла >40 кг. Оптимальне дозування в дітей молодшого віку не було чітко визначене, але може бути розраховане на основі ППТ, тобто на індукцію ремісії – 92 мг/м², потім – 46 мг/м², далі – 23 мг/м² кожні 2 тиж для підтримки ремісії. Сироваткові рівні цільової дози підтримки адалімумабу становлять >5–8 мг/мл (100% консенсусна згода).

7. Визначення рівня препаратів (є корисним для уникнення негативної реакції на анти-ФНП-препарати, для показання ескалації дози або переходу на інший біологічний препарат) та рівнів антитіл у сироватці крові після індукції ремісії (на 14-му тижні інфузії IFX і 8–10-му тижні для адалімумабу) може допомогти в оптимізації лікування (98% консенсусна згода).

8. Доза ведолізумабу становить 5 мг/кг до 300 мг на дозу на 0, 2, 6-му тижнях, а потім кожні 8 тиж. Для тих, хто важить <30 кг, необхідна вища доза, тому розрахунок на основі ППТ може бути кращим (тобто 177 мг/м²). Ефект ведолізумабу на перебіг захворювання вперше оцінюється на 6-му тижні лікування, але відповідь може бути незрозумілою ще до 14-го тижня (друга оцінка). У пацієнтів із частковим ефектом можна скоротити інтервал між інфузіями до 4 тиж (93% консенсусна згода).

9. У пацієнтів зі стійким дистальним запаленням кишечника на тлі оптимального лікування анти-ФНП-препаратами може бути корисною ректальна терапія (переважно сполуками 5-АСК), (98% консенсусна згода).

Проблеми безпеки анти-ФНП включають гострі інфузійні реакції (протягом 4 год після введення), віддалені реакції гіперчутливості (понад 4 год і до 14 діб), серйозні та опортуністичні інфекції [70] і потенційний ризик раку шкіри та лімфоми. Іншими дуже рідкісними побічними подіями були псоріаз, демієлініза-

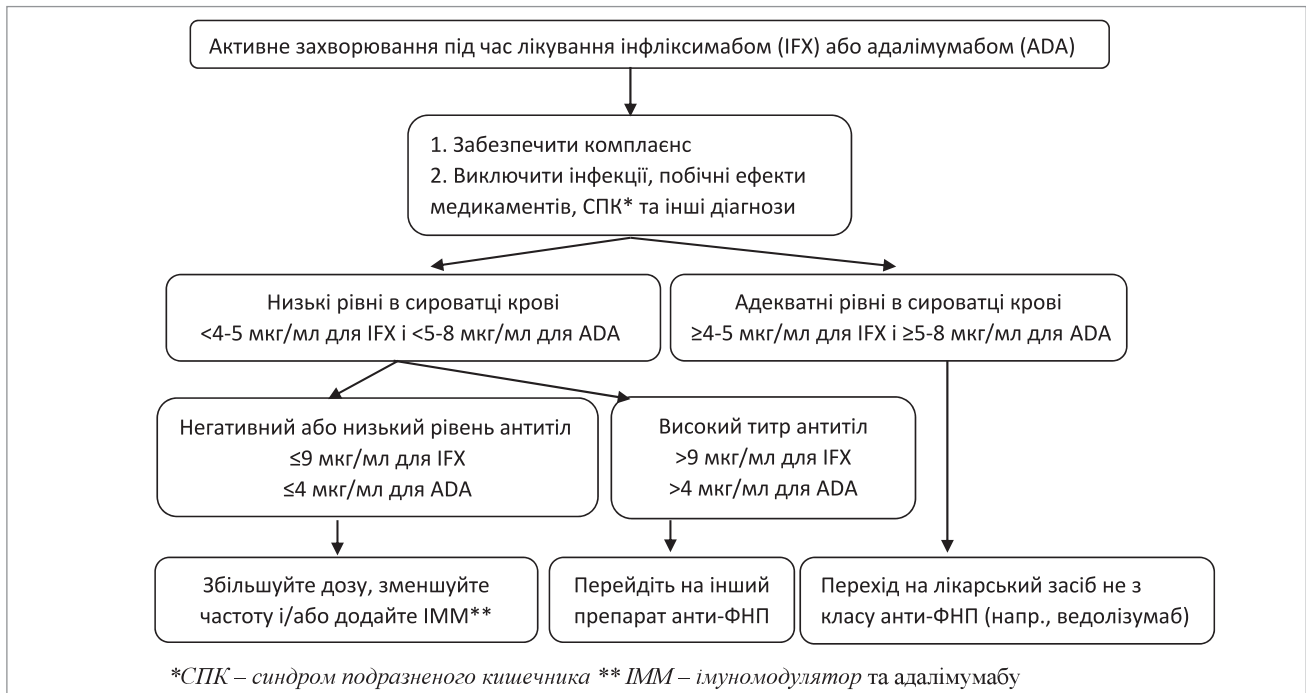


Рис. 1. Алгоритм дій при різних сироваткових рівнях лікарських засобів та антитіл до інфліксимабу та адалімумабу

ція та неврит зорового нерва [2]. Немає чітких доказів того, що премедикація будь-яким лікарським засобом перешкоджає розвитку гострої інфузійної реакції [35,49].

Рекомендації протоколу 2019 р. щодо інших медичних заходів:

1. Плазмаферез гранулоцитів / моноцитів не слід регулярно застосовувати при дитячому ВК (100% консенсусна згода).

2. Трансплантацію кишкової мікробіоти (FMT) не слід регулярно застосовувати при дитячому ВК (100% консенсусна згода).

3. Антибіотики не слід регулярно використовувати для індукції або підтримки ремісії дитячого ВК (100% консенсусна згода).

4. Пробиотичні агенти (наприклад, VSL #3, *Escherichia coli* Nissle 917) можна розглядати в лікуванні легкої форми ВК як додаткову терапію або в тих, хто не переносить сполуки 5-АСК (100% консенсусна згода).

5. Куркумін можна розглядати як додаткову терапію для індукції та підтримки клінічної ремісії при легкій і помірній формах ВК (91% консенсусна згода).

6. Пророщені продукти ячменю, омега-3, алое вера, фітотерапія та внутрішньовенний імуноглобулін не рекомендовані як первинне лікування (98% консенсусна згода).

Практичні вказівки:

1. Найуживанішою схемою плазмаферезу є: 1 сеанс на тиждень гранулоцитарного / моноци-

тарного аферезу протягом 5–10 подальших тижнів (93% консенсусна згода).

2. Є дані щодо безпечного використання куркуміну (активного інгредієнта куркуми) до 4 г/добу для індукції і до 2 г/добу під час підтримання ремісії. Дозування для індукції ремісії в дітей таке (всі дози щодобово призначаються у вигляді двох розділених застосувань): 4 г – для дітей понад 30 кг, 3 г – для 20–30 кг, 2 г – до 20 кг. Дози можна зменшити вдвічі для підтримувального лікування (98% консенсусна згода).

Невеликі серійні педіатричні дослідження свідчать про можливу ефективність **аферезу** у дітей при стероїдозалежних і резистентних формах ВК, в яких частота відповідей становить від 60% до 85% відповідно [34,63,85,93–95].

Трансплантація кишкової мікробіоти (FMT) базується на перенесенні пацієнтові калу від здорового донора зі здоровим мікробіомом. Можуть бути використані споріднені або неспоріднені донори, але вони мають пройти ретельну клінічну та лабораторну перевірку перед процедурою. Доставка його може відбуватися через назогастральний зонд при запаленні у верхніх відділах кишечника, а також за допомогою колоноскопії або серії клізм при патології в нижніх відділах. Опубліковані результати декількох серій випадків ефективності FMT у дітей з ВК, які не мали переконливих свідчень [39,48,90].

Пробиотики оцінювалися щодо індукції та підтримання ремісії при ВК. Одне педіатричне

і три дорослі дослідження показали, що штам *E. coli Nissle* 1917 виявився таким же успішним, як і месалазин у підтримці ремісії [30,46,47,84]. Однак Кокранівський систематичний огляд виділив кілька методологічних обмежень у дослідженнях, які заважали будь-якому висновку [69].

Невелике відкрите дослідження у 18 дітей з легкою і помірною формою ВК оцінювало ефективність VSL #3 (містить 8 бактеріальних штамів: *Lactobacillus paracasei* DSM 24733, *Lactobacillus plantarum* DSM 24736, *Bifidobacterium longum* DSM 24736, *Bifidobacterium infantis* DSM 24737, *Bifidobacterium breve* DSM 24732 і *Streptococcus thermophilus* DSM 24731), додане до стандартного лікування, виявило ремісію у 56% випадків [32].

Застосування **антибіотиків** оцінювалося як терапія для ВК, як в індукції ремісії, так і для запобігання рецидивам захворювання, у 2 систематичних оглядах і метааналізі [41,103]. Робоча група дійшла висновку, що антибіотики можуть поліпшити результати при ВК, але необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити цю користь, оскільки включені дослідження були дуже різномірними за методологією і типом застосування препарату.

Результати невеликої серії випадків лікування дітей з ЗЗК **куркуміном**, доданого до стандартної терапії, повідомили про прийнятну переносимість і можливу користь [91]. Два плацебо контрольовані дослідження у дорослих показали можливу ефективність куркуміну в досягненні та підтримці стійкої клінічної ремісії [28,51].

Метааналіз додаткових та альтернативних методів лікування ЗЗК, включаючи алое вера, андрографію панікулату, артемізію абсентію, ячмінні харчові продукти, босвелію серрату, каннабіс, масло примули вечірньої, подорожник яйцеподібний, сілімарин і полин, повідомив про можливу користь деяких із них, хоча з огляду на невелику кількість робіт та їхню неоднорідну методологію, жодних певних висновків зробити не вдалося [52,71]. Пероральне застосування алое вера оцінювалося в подвійному сліпому рандомізованому плацебо контрольованому дослідженні як додаткова терапія у 44 дорослих із легкою та помірною формою ВК [53]. Вищі показники ремісії та поліпшення гістологічного дослідження були в групі, яка отримувала алое вера.

Ретроспективне когортне дослідження (24 дорослих) показало ефективність і безпечність **внутрішньовенного імуноглобуліну** при

короткочасному лікуванні, коли стандартні методи лікування протипоказані [65].

Рекомендації щодо ЗЗК – некласифікованого (ЗЗКН):

1. Лікування хворих із ЗЗКН проводиться в тому ж об'ємі, як і в пацієнтів із ВК аналогічної тяжкості (98% консенсусна згода).

Практичні вказівки:

1. Діагноз ЗЗКН встановлюється тільки після повного дослідження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), включаючи ілеоколоноскопію, гастроскопію і томографію тонкої кишки (100% консенсусна згода).

2. У пацієнтів із ЗЗКН перегляд лікування проводиться при нижчих показниках активності захворювання, ніж при інших формах ВК (95% консенсусна згода).

3. Враховуючи клінічну подібність ЗЗКН до ВК, доцільно використовувати PUCAI-індекс для оцінки його активності (98% консенсусна згода).

4. Для стандартизації діагностики ЗЗКН використовується алгоритм із кількома елементами (98% консенсусна згода).

5. Хоча профіль ASCA (антитіла проти *Saccharomyces cerevisiae*) «+»/ANCA (антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла) «-» більш специфічний для хвороби Крона, а ASCA «-»/ANCA «+» для ВК, але їх точність низька при встановленні діагнозу ЗЗКН (98% консенсусна згода).

Рекомендації щодо хірургічного втручання:

1. Планова колектомія розглядається в дітей, у яких зберігається активний або стероїдозалежний ВК, незважаючи на оптимізовану терапію, і в тих, хто має дисплазію слизової товстої кишки (98% консенсусна згода).

2. За необхідності хірургічного втручання рекомендується відновлювальна проктоколектомія з клубовоанальним анастомозом і виведення «петльової» ілеостоми (93% консенсусна згода).

3. Триступенева процедура (субтотальна колектомія з ілеостомією) рекомендується пацієнтам із гострим тяжким колітом, які отримують високодозові стероїди, або недавно анти-ФНП-терапію, які мають тяжку дистрофію або ЗЗКН; однак остаточний вибір хірургічного втручання має бути індивідуалізованим (98% консенсусна згода).

4. Для невідкладних і для окремих випадків рекомендується мінімально інвазивний лапароскопічний підхід, оскільки він має еквівалентні результати порівняно з відкритою операцією і кращі результати щодо фертильності в дівчаток (100% консенсусна згода).

Практичні вказівки — дивись повний текст рекомендацій.

Рекомендації щодо паучиту і куфіту:

1. Фіброколоноскопія з біопсією слизової оболонки має проводитися за першої підозри на епізод паучиту (95% консенсусна згода).

2. 14-добовий курс ципрофлоксацину і/або метронідазолу рекомендується як терапія I лінії при паучиті, однак перший препарат може бути ефективнішим (100% консенсусна згода).

3. Комбінація метронідазолу і ципрофлоксацину або перорально / місцево будесонід застосовується в разі стійкості запального процесу (98% консенсусна згода).

4. При рецидивному і/або хронічному паучиті VSL № 3 рекомендується для підтримки ремісії (98% консенсусна згода).

5. Для лікування куфіту призначається місцевий месалазин (100% консенсусна згода).

Практичні вказівки:

1. Клінічно корисно поділяти паучити на «антибіотикочутливі» (тобто нечасті епізоди (<4 на рік), зі швидким реагуванням на 2-тижневий курс одного антибіотика), «антибіотикозалежні» (тобто часті епізоди (≥ 4 на рік), які потребують тривалої антибіотикотерапії для збереження ремісії) та «антибіотикостійкі» (за яких відсутня відповідь на 4-тижневий курс антибіотиків та необхідна альтернативна терапія протягом 4 тиж або довше). За тривалістю паучит класифікується як гострий (<4 тиж) або хронічний (≥ 4 тиж), а за частотою — як нечасто рецидивний або безперервний (100% консенсусна згода).

2. При симптомах хронічного, рецидивного або рефрактерного паучиту слід виключити інші діагнози, такі як куфіт, пропущена хвороба Крона, анастомозна виразка, синдром подразненого резервуара, інфекційний паучит і стеноз анастомозу (100% консенсусна згода).

3. Фекальний кальпротектин можна використовувати для оцінки запалення резервуара (це мінімізує повторні фіброколоноскопії при рецидивному паучиті) і для моніторингу відповіді на лікування. Кальпротектин >300 мг/г свідчить про паучит, тоді як нижчі рівні не виключають його (57% чутливість, 92% специфічність), (95% консенсусна згода).

4. Загальними лікувальними стратегіями при паучиті є ципрофлоксацин (від 30 мг/кг/добу до 1 г/добу в 2 застосування) і/або метронідазол (від 20 30 мг/кг/добу в 3 розділених дозах до 1,5 г/добу) протягом 14 діб (98% консенсусна згода).

5. Бактеріальні препарати можуть бути ефективними для запобігання першого епізоду паучиту (100% консенсусна згода).

6. Незважаючи на відсутність достовірних доказів, тіопурини можна використовувати при рефрактерному паучиті, який не реагує на антибіотикотерапію або за наявності будесонідної залежності. Ефективність IFX доведена лише в серії випадків серед дорослих, в яких позитивна терапевтична відповідь спостерігалася у 50% (98% консенсусна згода).

Паучит — це неспецифічне ідіопатичне запалення клубового резервуара, який створюється при проктоколектомії з ілеоанальним анастомозом (ІРАА), і є найпоширенішим ускладненням, що зустрічається від 24% до 67% дітей з ВК [15,43,44,76,78–80,88,89]. Багатоцентрове ретроспективне когортне дослідження Porto групи ESPGHAN із дитячих ЗЗК включало 129 дітей, яким провели ІРАА (93% ВК і 7% ЗЗКН) і показало, що 86 (67%) дітей розвинули паучит [75]. У 33 (26%) випадках він набув хронічного перебігу. У 54% випадків перший епізод стався протягом 1 року.

Симптоми паучиту включають підвищену частоту і невідкладність випорожнень, тенезми, нетримання сечі, біль у животі та ректальні кровотечі.

Куфіт — це запалення хірургічно створеної залишкової ректальної манжети зі схожими до паучиту симптомами, особливо щодо кровотеч.

Частота випадків паучиту збільшується в дорослих пацієнтів із початком захворювання в молодшому віці, з ретроградним ілеїтом, первинним склерозуючим холангітом (ПСХ), обширним захворюванням товстої кишки, позитивним рАНСА, передопераційним застосуванням стероїдів, пацієнтів, які кинули курити, і носіїв генетичних поліморфізмів у NOD2/CARD15, що є більш поширеним у євреїв ашкеназі [1,10,29,59,64,66,86,99,107].

Рекомендації щодо позакишкових проявів:

1. Лікування периферичного артриту спрямоване на індукцію ремісії захворювання кишечника; у цьому випадку сульфасалазин розглядається як лікування I лінії, за яким призначаються анти-ФНП-препарати (93% консенсусна згода).

2. Трансамінази і γ -ГТ відстежуються принаймні щорічно у всіх пацієнтів із ВК, а також проводиться скринінг на ПСХ та аутоімунний гепатит (100% консенсусна згода).

3. У разі підвищення рівнів печінкових ферментів за наявності холестазу проводиться ультразвукове дослідження (УЗД) із подальшою

магнітно-резонансною холангіопанкреатографією (МРХПГ), а за наявності показань — біопсія печінки; для терапевтичних втручань рекомендується ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ), (95% консенсусна згода).

4. Пацієнти з ПСХ і ЗЗК мають підвищений ризик розвитку колоректальної карциноми (КРК), тому щорічна або щодворічна скринінгова колоноскопія починається з моменту встановлення діагнозу ПСХ. Проте спостереження можна відкласти до пубертатного періоду в дітей, розглядаючи кожний випадок індивідуально, враховуючи чинники ризику (тривалість захворювання, сімейний анамнез, тяжкість захворювання з плином часу), оскільки КРК надзвичайно рідко зустрічається у віці до 12 років навіть за наявності ПСХ (95% консенсусна згода).

Практичні вказівки:

1. Гострий периферичний артрит великих суглобів і сакроілеїт може супроводжувати активний перебіг ЗЗК, тому лікувати потрібно кишечник у тісній співпраці з ревматологом (98% консенсусна згода).

2. Нестероїдні протизапальні препарати, які можуть бути необхідними для лікування суглобів, застосовуються коротким курсом і в низьких дозах для мінімізації ризику погіршення ЗЗК (98% консенсусна згода).

3. Оскільки синдром аутоімунного гепатиту є рідкісним у дітей з ПСХ, під час оцінювання біопсії печінки застосовуються мінімальні діагностичні критерії для його встановлення (95% консенсусна згода).

4. Не доведено, що будь-які ліки скорочують час від встановлення ПСХ до трансплантації печінки або розвитку холангіокарциноми. Перевага урсодезоксихолевої кислоти залишається сумнівною, тому в разі її застосовування дози мають бути низькими (10–15 мг/кг/добу). Альтернативою може бути пероральний прийом ванкомицину (35 мг/кг/добу (максимум 1500 мг), у 3 прийоми), протягом 12 тижнів, але на цей час немає довгострокових результатів такого лікування (95% консенсусна згода).

5. ПСХ є важливим фактором ризику щодо виникнення холангіокарциноми в дитячому віці, тому тест СА19.9 та УЗД печінки або МРПХГ можна проводити кожні 1–2 роки, але немає достовірних педіатричних даних, які підтверджують цю практику (95% консенсусна згода).

Захворювання суглобів, у тому числі сакроілеїт або анкілозуючий спондиліт, при ЗЗК зазвичай є гострим самообмежуваним, серонегативним і не деформуючим. У дітей поширеність артриту удвічі вища, ніж у дорослих [36], з чітким переважанням серед жіночої статі. ПСХ у 3 рази частіше зустрічається при ВК порівняно з хворобою Крона [18]. ПСХ може передувати початку ЗЗК до декількох років, але може відбутися навіть після колектомії. Поширеність ПСХ у дітей з ЗЗК становить 1,6–3% через 10 років після встановлення діагнозу [36].

Харчування, ріст та здоров'я кісток:

Практичні вказівки:

1. Високе споживання червоного або обробленого м'яса, білка, алкогольних напоїв, сірчато-сульфатвмісних продуктів асоціюється із загостренням захворювання. Через відсутність чітких доказів дієтичні обмеження не слід використовувати для індукції або збереження ремісії при дитячому ВК, до того ж вони можуть призвести до дефіциту поживних речовин (100% консенсусна згода).

2. У пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, тривалою недостатністю харчування, аменореєю, затримкою статевого дозрівання і/або залежністю від стероїдів проводиться кісткова денситометрія DEXA (скоригована на зріст і вік для отримання балів за віком і статтю), (98% консенсусна згода).

3. З метою поліпшення здоров'я кісток слід сприяти загоєнню слизової оболонки ШКТ, проводити адекватне харчування та фізичні вправи, запобігати курінню і дотримуватися стероїдощадних стратегій. Застосування бісфосфонатів має бути зарезервовано для осіб із патологічними переломами та узгоджене зі спеціалістом, обізнаним щодо патології кісткової тканини (100% консенсусна згода).

4. Порушення росту зустрічається рідко в дітей з ВК, які не є стероїдозалежними. При значному порушенні росту слід виключити хворобу Крона або первинний дефіцит гормону росту (100% консенсусна згода).

5. Вітамін D призначається, якщо 25-ОН вітамін D < 50 нмоль/л, незалежно від застосування стероїдів (93% консенсусна згода).

6. Існують різні стратегії лікування дефіциту вітаміну D на додаток до щоденного лікування (>2000 МО/добу). Загальноприйнятою стратегією є призначення «навантажувальної дози» (50 000 МО вітаміну D₃ перорально один раз на тиждень протягом 2–3 міс або 3 рази на тиждень протягом 1 міс), (98% консенсусна згода).

Діагностичні обстеження при ЗЗК із дуже раннім початком розвитку

Основні імунологічні обстеження	Приклади
Повний аналіз крові	Нейтропенія, лімфоцитопенія, тромбоцитопенія
Підтипи лімфоцитів	T-/B-клітинні дефекти, регуляторні T-клітинні дефекти (FOXP3, CD25)
IgG, IgA, IgM, IgE	SCID, CVID, дефекти B-клітин, α-γ-глобулінемія, синдром гіпер-IgM/гіпер-IgE
Окисний вибух	XГХ
Функціональні тести	IL10-axis (LPS-IL10 стимуляція), XIAP-pod-axis (стимулювання MDP), тести на апоптоз (XIAP)
Кандидат для генного дослідження	Підозрюваний дефект або підтвердження виявленого дефекту
Панель генів	Неясна діагностика
Повне секвенування екзому або геному	Протокол дослідження для пошуку нових мутації

Примітки: XГХ — хронічне гранулематозне захворювання; CVID — загальний варіабельний імунодефіцит; IL — інтерлейкін; SCID — тяжкий комбінований імунодефіцит; XIAP — X-зв'язаний інгібітор білка апоптозу.

Детальніший огляд усіх питань харчування в дітей з ЗЗК наведено в нещодавно опублікованому керівництві Porto групи ESPGHAN із дитячих ЗЗК [67]. Пацієнти з активним ВК часто зменшують вміст клітковини у харчуванні. Вживання кукурудзи, горіхів, висівок уникали >20% пацієнтів із ВК [27]. Однак розчинні волокна є найкращим способом генерування коротколанцюгових жирних кислот, таких як бутират, що має протизапальну дію [58]. На цю тему запропоновано резюме [58].

Запальні захворювання кишечника з дуже раннім початком:

Практичні вказівки:

1. У дітей віком до 2 років слід виключити алергічний коліт, імунологічні порушення та моногенні форми коліту (100% консенсусна згода).

2. Незвичайна еволюція хвороби, історія рецидивних інфекцій, гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ) та відсутність відповіді на численні препарати для лікування ЗЗК можуть свідчити про генетичний дефект, що потребує генетичного і/або імунологічного обстеження в будь-якому віці (табл. 2), (100% консенсусна згода).

Фенотип коліту є найпоширенішим у групі ЗЗК із дуже раннім початком (6 років і молодше) [74], і навіть хвороба Крона часто нагадує ВК. Великий відсоток дітей з ЗЗК до 6-річного віку мають відносно типовий коліт, включаючи легку форму хворобу, якою можна легко керувати за допомогою 5-АСК [7]. Однак термін ЗЗКН, а не ВК, може бути доречнішим у цій ранній віковій групі [38,82]. Спектр диференційної діагностики для цієї вікової групи є складним [38,100], оскільки коліт може спричинятися різними імунологічними порушеннями (табл. 2) [100]. Оскільки жодний специфічний біологічний тест не підтверджує алергічно-

го коліту, тільки успішне випробування елімінаційної дієти є корисним для його діагностування [45].

Багато моногенних форм ЗЗК із дуже раннім початком можуть спочатку виглядати як типові полігенні ЗЗК, а потім виявляються стійкими до стандартної терапії [38,100]. Описано понад 50 різних моногенетичних дефектів, що спричиняють розвиток ЗЗК:

— Поява періанальної хвороби з фолікулітом шкіри протягом перших місяців життя є типовою ознакою дефекту IL-10 [6,25,26].

— Повторні бактеріальні та грибові інфекції є маркером дефектної функції нейтрофілів (наприклад, хронічна гранулематозна хвороба — XГХ) [14,16].

— Рецидивні інфекції шкіри та EBV, або CMV-індукований XГХ можуть свідчити про наявність XIAP-дефекту [77].

— Наявність множинної кишкової атрезії або свідчення підвищеної швидкості апоптозу епітеліальних клітин при біопсії тонкої кишки може асоціюватися з геном TTC7A, особливо коли вони спостерігаються за наявності низьких рівнів IgG, T- і B-клітинної лімфопенії та незначного зниження НК-клітин [8,22,57].

— Вовняне, крихке волосся та аномалії обличчя (дрібне підборіддя, широке плоске перенісся, виразно збільшене чоло), імунні дефекти, захворювання печінки та коліт (їх називають трихо-гепато-ентеричним синдромом або фенотиповою діареєю) можуть спричинятися мутацією в SCIVL2 [19] або TTC37 [20].

— Якщо ознаки аутоімунітету пов'язані із запаленням кишечника з високим рівнем апоптозу епітеліальних клітин, слід розглянути IPeX-синдром або IPeX-подібні розлади [4,68,96,105].

З метою засвоєння стратегій лікування ВК, які пропонуються рекомендаціями, наводимо **клінічний випадок** зі складним шляхом діагностики (алгоритм діагностики ВК – див. «Сучасна педіатрія. Україна», 2019, №8(104), стр. 33–44 [73]), який вплинув на терапевтичні підходи та перебіг захворювання.

До педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» госпіталізовано хлопчика Д., 5 років.

Анамнез хвороби: дитина страждає від періодичного болю і здуття живота з 3-річного віку. Через рік з'явилися виражені розлади випорожнення кишечника з домішками крові в калі, анемія I ст. Зверталися до педіатрів, гастроентерологів неодноразово, хлопчик отримував симптоматичну терапію. Оглянутий ендоскопічно під час лікування в обласній дитячій клінічній лікарні – виявлено тріщину ділянки ануса. На цей час уже спостерігалось підвищення кальпротектину до 527,78 мкг/г. В алергологічному обстеженні – збільшення IgE до 64 МО/мл (при віковій нормі – 50 МО/мл), еозинофілія (6%). На початку 2019 року проведено генетичне тестування за станом генів CARD15 і TNF α , яке дає змогу визначити ризик виникнення хвороби Крона; виявлено невисокий ризик хвороби Крона.

28.05.2019 хлопчика госпіталізовано до обласної дитячої клінічної лікарні, де встановлено діагноз «Хронічний коліт, середньотяжкий перебіг, період загострення, постгеморагічна анемія 2-го ступеня, дефіцит ваги тіла I ст, (ІМТ=11,6 кг/м²)» і призначено месалазин у дозі 25 мг/кг/добу ентерально. Відмічалася незначна позитивна динаміка (зменшився больовий синдром), але зберігалися інтестинальні прояви (частота випорожнень до 4 разів на добу, подекуди домішки крові), при нормальному рівні С-реактивного білка – СРБ (5,06 мг/л) і підвищеному рівні серомукоїдів (5,5 Од) та швидкості осідання еритроцитів – ШОЕ (39 мм/год). Генетичний маркер «метіонин-синтаза-редуктаза» (MTRR 66) був позитивним, що свідчить про ризик розвитку гомоцистеїнемії.

Анамнез життя: дитина від I вагітності, вчасних фізіологічних пологів, з вагою при народженні 3850 г, зростом 54 см та оцінкою за шкалою Апгар 8–8 балів. Протягом 1 року життя переніс: гострий трахеїт, афтозний стоматит. У 2 роки виявлено тріщину заднього проходу та схильність до закрепів. У 2,8 року встановлено діагноз «Ректосигмоїдит, гіпохромна анемія

1-го ступеня». У 2 роки 11 місяців проведено операцію з видалення правобічної пахової кишки. У 3 роки дитину проліковано з приводу позагоспітальної правобічної пневмонії. З приводу гострої респіраторної вірусної інфекції, гострого тонзиліту, обструктивного бронхіту до 5 років дитині призначено 7–8 курсів антибіотикотерапії. Сімейний анамнез обтяжений: мати хворіла на туберкульоз у 2007 р. з позитивним ефектом від лікування; у прабабусі по материнській лінії – хронічний коліт.

Об'єктивний стан на момент I госпіталізації до НДСЛ «ОХМАТДИТ» (14.01.2020): Загальний стан дитини середньої тяжкості, за рахунок інтестинального синдрому. Вага по нижній межі норми. Активний. Шкірні покриви бліді, чисті. Периферичні лімфатичні вузли дрібні, безболісні, множинні у всіх групах. Аускультативно дихання і серцеві тони без особливостей. Суглоби не змінені. Слизова ротової порожнини чиста. Зуби здорові. Живіт доступний глибокій пальпації, безболісний. Печінка на 1,5 см нижче реберної дуги. Випорожнення 4–5 разів на добу, кал неоформлений, періодично з прожилками крові і домішками слизу. Скаржить на непостійний біль у животі. На момент госпіталізації отримувал лікування: месалазин у дозі 15 мг/кг/добу ентерально.

УЗД черевної порожнини: помірне збільшення правої долі печінки; дисфункція жовчного міхура; реактивні зміни ехоструктури підшлункової залози; мезаденіт (помірний).

ЕКГ: ритм синусовий, дихальна аритмія; синдром ранньої реполяризації шлуночків.

Копрограма: реакція на приховану кров +++, перетравлена рослинна клітковина, позаклітинний крохмаль – у великій кількості.

Езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС): ерозивна дуоденопатія (слизова дванадцятипалої кишки вогнищево гіперемована, з поверхневими дефектами).

Ілеоколоноскопія: слизова товстої кишки по всій довжині у вигляді «бруківки», гіперемована, виражено набрякла, відсутній судинний малюнок, травмується при контакті з ендоскопом. У прямій та поперечноободовій кишці наявні глибокі дефекти неправильної форми під фібрином. У сигмоподібній кишці – множинні мікроабсцеси. Складки згладжені, просвіт розширений.

Кальпротектин: 829,33 мкг/г.

У зв'язку з раннім початком захворювання, відповідно до протоколу, виключали:

- целиакию: антитіла IgG, IgA до тканинної трансглютамінази — негативні;
- алергічні ураження кишечника: IgE — 128,9 МО/мл; молекулярний скринінг до основних харчових продуктів (fx5) — негативний;
- імунодефіцитні стани: IgG — 14,62 г/л, IgA — 1,99 г/л, IgM — 0,91 г/л — норма; антитіла до ВІЛ (15.01.2020) — не виявлені.

На підставі обстеження та з використанням сучасних критеріїв діагностики (PIBD-класів) встановлено діагноз «Запальне захворювання кишечника, неklasифіковане, помірної тяжкості (PUSAI=40 балів), прогресуючий перебіг; анемія змішаного генезу I ступеня (Hb — 102 г/л), (див. алгоритм діагностики в статті [73]).

Розглядаючи стратегію лікування на попередньому етапі, можна погодитися з призначенням месалазину як препарату з кращою biodostupністю й профілем безпечності. Однак низька стартова доза месалазину (25 мг/кг/добу) та швидке її зниження через 2 міс без досягнення клінічної та інструментальної ремісії не дали змоги досягти позитивного ефекту від лікування. Зниження дози проводилося без ендоскопічного контролю або моніторингу рівня кальпротектину. Не запропонована ректальна терапія за наявності тріщини ануса.

Рекомендації щодо корекції терапії: враховуючи рекомендації протоколу, що лікування ЗЗКН проводиться в тому ж об'ємі, як і у пацієнтів із ВК аналогічної тяжкості, а також помірну тяжкість перебігу захворювання, відсутність позакишкових проявів хвороби, прийнято рішення продовжити розпочатий курс месалазину в адекватній дозі **60 мг/кг** 1 раз/добу протягом 3 міс, посилити протизапальну терапію ректальним введенням свічок месалазину у дозі 250 мг 1 раз/добу протягом 2 тиж.

До основного лікування додано діету № 4 за Повзнером, вітамін Д — 2000 МО/добу, щоденно в домашніх умовах виконувати вправи з лікувальної фізкультури. Рекомендовано дообстеження (p-ANCA, ASCA) та повторну госпіталізацію для контролю за станом дитини через 3 міс.

Після лікування через 2 тиж стан дитини поліпшився — дефекація 1 раз/добу без патологічних домішок.

У лютому 2020 року переніс кашлюк і позагоспітальну пневмонію.

Наприкінці травня 2020 року при спробі розширити діету виникла діарея з домішками

крові, що привело до загострення хвороби та госпіталізації (через 4 міс після I госпіталізації).

Об'єктивний стан на момент II госпіталізації до НДСЛ «ОХМАТДИТ» (08.06.2020): Загальний стан дитини середньої тяжкості за рахунок інтестинального синдрому. Активний, апетит задовільний, на біль у животі не скаржиться. Шкіра бліда, помірно волога, без висипання. Язик рожевий, чистий. Стінки зіву рожеві. Лімфатичні вузли дрібні, безболісні, рухомі у всіх групах. Аускультация легень і серця — без особливостей. Живіт здутий, при пальпації — біль у лівому фланку живота. Анус пігментований. Випорожнення рідкі з прожилками крові до 8 разів/добу. Вага не змінилася, виріс на 2,5 см за півроку. Кістково-суглобова система — без патологічних змін. Отримував 1000 мг (60 мг/кг) месалазину на добу ентєрально. Hb — 112 г/л, ШОЕ — 28 мм/год, СРБ — негативний. Температура тіла — 37,2°C. PUSAI=35 балів.

Згідно з рекомендаціями керівництва ECCO і ESPGHAN, метою лікування активного ВК має бути повна клінічна ремісія (PUSAI<10 балів). Зазвичай оцінку стану проводять без ендоскопічної верифікації. Однак 20% дітей з ознаками клінічної ремісії можуть все ще мати ендоскопічне запалення, і тоді рівень кальпротектину може допомогти визначити пацієнтів, які потребують ендоскопічної оцінки стану слизової оболонки кишечника. У зазначеному випадку, враховуючи відсутність клінічної ремісії, проведено такі обстеження:

- **кальпротектин** — **287,7 мкг/г**;
- УЗД: помірне збільшення правої доли печінки;
- **копрограма**: реакція на приховану кров ++, перетравлена рослинна клітковина, позаклітинний крохмаль, йодофільна флора — у великій кількості;
- **ЕГДС**: поліп кардіального відділу шлунка III типу;
- **ілеоколоноскопія**: слизова термінального відділу клубової кишки візуально не змінена; слизова всіх відділів товстої кишки у вигляді «бруківки», рихла, травмується при контакті з ендоскопом, із мікроабсцесами; у прямій кишці додатково візуалізуються повздовжні плоскі поверхневі ерозії під фібрином; просвіт візуально розширений, складки зглажені; під час огляду ануса візуалізуються циркулярно розташовані гемороїдальні вузли та анальна тріщина;

Згідно з рекомендаціями керівництва ЕССО і ESPGHAN, метою лікування активного ВК має бути повна клінічна ремісія (PUCAI < 10 балів). Зазвичай оцінку стану проводять без ендоскопічної верифікації. Однак 20% дітей з ознаками клінічної ремісії можуть все ще мати ендоскопічне запалення, і тоді рівень кальпротектину може допомогти визначити пацієнтів, які потребують ендоскопічної оцінки стану слизової оболонки кишечника. У зазначеному випадку, враховуючи відсутність клінічної ремісії, проведено такі обстеження:

- **кальпротектин** — 287,7 мкг/г;
- УЗД: помірне збільшення правої долі печінки;
- **копрограмма**: реакція на приховану кров ++, перетравлена рослинна клітковина, позаклітинний крохмаль, йодофільна флора — у великій кількості;
- **ЕГДС**: поліп кардіального відділу шлунка III типу;
- **ілеоколоноскопія**: слизова термінального відділу клубової кишки візуально не змінена; слизова всіх відділів товстої кишки у вигляді «бруківки», рихла, травмується при контакті з ендоскопом, із мікроабсцесами; у прямій кишці додатково візуалізуються повздовжні плоскі поверхневі ерозії під фібрином; просвіт візуально розширений, складки згладжені; під час огляду анусу візуалізуються циркулярно розташовані гемороїдальні вузли та анальна тріщина;
- **патологогістологічне дослідження біоптатів**:

1) шлунка: слизова з розсіяною інфільтрацією клітинами лімфоїдного ряду;

2) поліпа шлунка: слизова поліпоподібної будови з явищами межового набряку, виразною інфільтрацією клітинами лімфоїдного ряду з домішками нейтрофілів і еозинофілів;

3) дванадцятипала кишка: слизова з межовим набряком, інфільтрацією клітинами лімфоїдного ряду, переважно плазматичними, із домішкою гранулоцитів; помірна кількість міжепітеліальних лімфоцитів;

4) **клубова кишка**: слизова з межовим набряком, вираженою інфільтрацією клітинами лімфоїдного ряду з домішкою гранулоцитів; лімфоїдні фолікули з гермінативними центрами; підвищення числа міжепітеліальних лімфоцитів; явища криптити в окремих криптах, наявність в них еозинофільного субстрату;

5) **сліпа, висхідна ободова, попереково-ободова, низхідна, сигмоподібна, пряма кишки**: слизо-

ва з межовим набряком, вираженою інфільтрацією клітинами лімфоїдного ряду з фолікулоподібними вогнищами скупчення нейтрофілів і еозинофілів; відмічається збільшення кількості міжепітеліальних лімфоцитів, криптит в окремих криптах і поодинокі крипт-абсцеси; визначаються ділянки ерозії поверхневого ентероепітелію із запальною інфільтрацією.

Враховуючи не закінчене обстеження на I етапі та стійкий до лікування 5-АСК-сполуками перебіг захворювання, проведено:

1. Визначення лабораторного профілю **pANCA та ASCA pANCA 1:10 (N1:<10), ASCA 1:<100(N)** — що характерно для **ВК**.

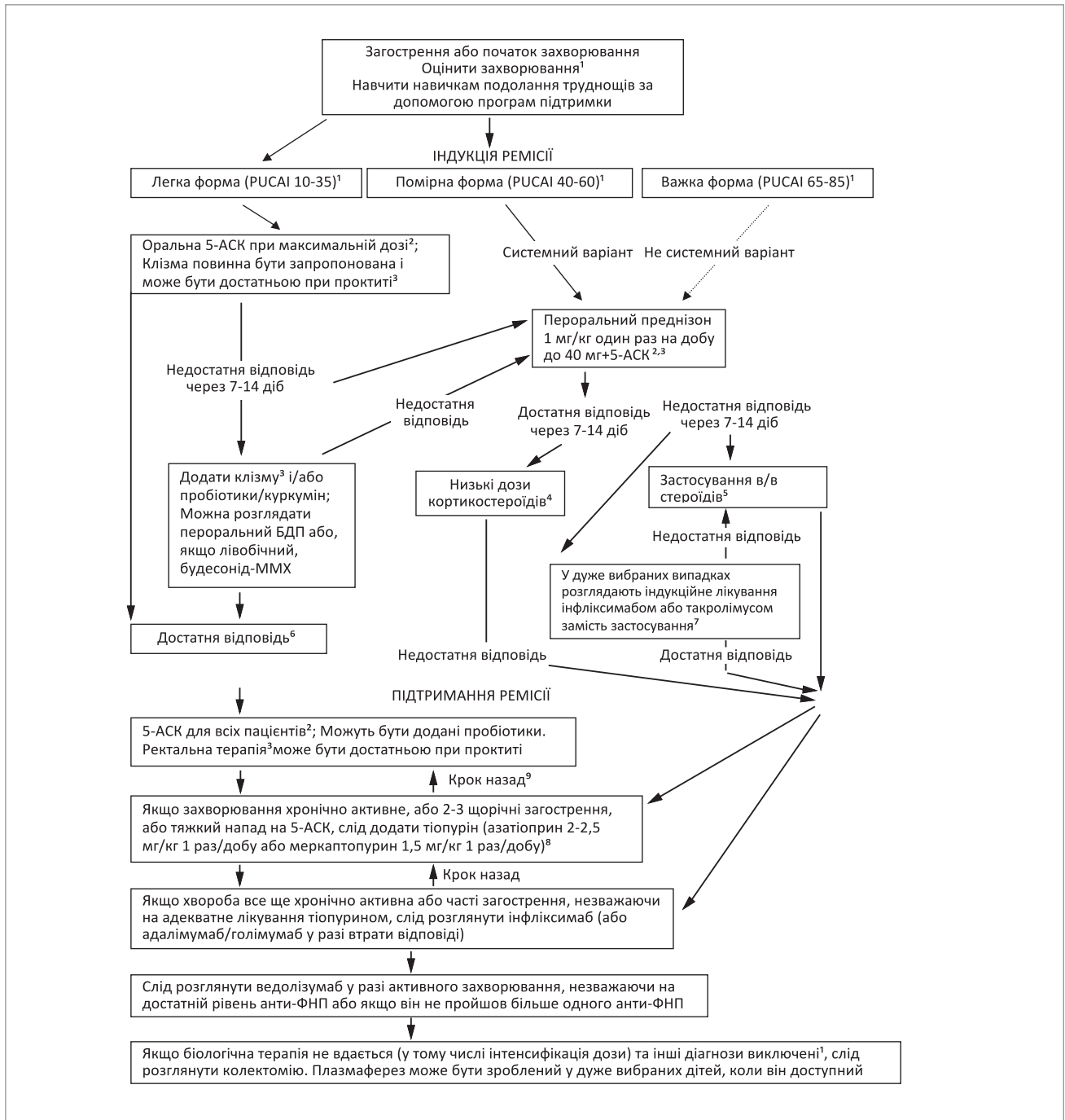
2. Поглиблене алергологічне обстеження у зв'язку з виявленою еозинофільною інфільтрацією товстого кишечника — **ALEX-сенсibiliзацію не знайдено**.

3. Виключено можливу целиацію іншими тестами **IgA до дезамінованих пептидів глутаміну і трансглутамінази в нормі**.

На підставі обстеження та з використанням сучасних критеріїв діагностики РІВД-класів встановлено діагноз «Виразковий коліт, помірної тяжкості (PUCAI=35 балів), прогресуючий перебіг; анемія змішаного генезу I ступеня (Hb — 112 г/л); тріщина прямої кишки; ювенільний поліп шлунка».

Після першого курсу лікування зменшилася частота дефекацій і виразність больового абдомінального синдрому, однак повної клінічної ремісії не досягнуто, оскільки месалазин у монотерапії індукує ремісію у 35–55% дітей. На початку лікування терапія месалазином була ефективною, але ремісія — нетривкою і тільки за клінічними ознаками, тому після розширення дієти виникло загострення. Це характерно саме дітям, які мають ВК із раннім початком.

Відповідно до Керівництва із ведення дітей з виразковим колітом від ЕССО і ESPGHAN у дітей, стратегія лікування переважно залежить від тяжкості захворювання (рис. 2). Месалазинові препарати є першою лінією для індукції й підтримки ремісії легкої та помірної форми ВК. Відсутність відповіді на пероральний месалазин є приводом поєднання ентеральних форм із месалазиновими клізмами і/або стероїдними (будесонідом-ММХ тільки при лівобічному коліті). У дітей із середньотяжким і тяжким перебігом ВК, у яких не вдалося отримати стійкого позитивного ефекту на терапію месалазином, слід використовувати пероральні стероїди, але



Примітки: Медичну терапію при ВК слід розділити на таку, яка індукує ремісію (5-АСК, кортикостероїди, терапія протиухлинного фактора (ФНП), інгібітори кальциневрину), і ту, що підтримує ремісію (5-АСК, тіопурин, анти-ФНП, ведолізумаб і вибрані пробіотики).

¹При гострому захворюванні слід виключити таке: інфекційний коліт (у тому числі ЦМВ і *C. difficile*), коліт, пов'язаний з 5-АСК, непереносимість лактози, синдром подразненої кишки, целиакія. У разі невідповідності між PUCAI і ендоскопічною класифікацією коліту, превалує ендоскопія.

²5-АСК дозується 60–80 мг/кг/добу до 4,8 г на добу. Одноразове щоденне введення може бути настільки ж ефективним, як дозування двічі на день.

³5-АСК клізми (1 г щодня настільки ж ефективні, як вищі за високі дози) ефективніші за стероїди. Клізми мають вводитися в позиції лежачи на лівому боці. Рідкі клізми важче переносяться, ніж піни і супозиторії, але більш придатні для поширеного коліту.

⁴Якщо відсутність поліпшення (тобто зменшення PUCAI <20 балів) через 7–10 днів, або збільшення PUCAI – 20 балів у будь-який час, розглянути ескалацію лікування. Слід уникати стероїдної залежності.

⁵Дивись пункти рекомендацій щодо стероїдної терапії.

⁶Позитивна відповідь на лікування вважається як падіння PUCAI щонайменше на 20 пунктів. Однак метою індукційної терапії є, зрештою, повна ремісія.

⁷Наприклад попередньої непереносимості або резистентності до стероїдів, або коли інфліксимаб призначається в будь-якому випадку для підтримувального лікування після невдачі тіопурину.

⁸Вимірювання ТРМТ (Thiopurine methyltransferase) (генотипування або ферментативної активності) на початковому рівні та рівні 6-ТТ (тіогуанін) і 6-ММР (метил-меркаптопурин) через 2–3 місяці, можливо, для оптимізації дозування тіопурину.

⁹Якщо інфліксимаб застосовувався при захворюванні без прийому тіопурину, додають тіопурини і припиняють застосування інфліксимабу через 4–8 місяців, якщо досягнута повна ремісія. В окремих випадках може бути розглянутий Крок Назад до 5-АСК, якщо 5-АСК не призначались раніше, і після періоду стійкої глибокої ремісії.

тільки як індукційні агенти. Якщо пацієнт нечітко реагує на пероральні стероїди протягом 1–2 тиж, тільки тоді слід розглянути призначення внутрішньовенних кортикостероїдів. У рефрактерних нетяжких випадках альтернативою може стати лікування IFX (особливо в тих, хто не відповів на тіопурин і месалазин); у окремих пацієнтів можна розглянути пероральний такролімус.

Враховуючи відсутність ремісії, відповідно до цього керівництва рекомендовано посилити терапію:

1. Месалазин 1000 мг (60 мг/кг) 1 раз/добу упродовж 3 міс.
2. Будесонід 3 мг 1 раз/добу упродовж 3 міс.
3. Кальцію цитрат 250 мг, вітамін Д₃ 2000 МО по 1 таб. 1 раз/добу.
4. Оперативне планове видалення поліпа шлунка після досягнення стійкої ремісії.
5. Місцеве лікування тріщини ануса — ректально свічки реліф 1/2 — 2 рази/добу 2 тиж з подальшою консультацією дитячого хірурга за місцем проживання.
6. Дієта індивідуальна з виключенням продуктів, які погано переносять дитина.
7. Контроль загального аналізу крові та сечі, біохімії крові (печінкові і ниркові проби) кожні 2–3 тиж, амбулаторно.
8. Наступна госпіталізація через 3 міс.

Через 2 міс стан дитини поліпшився за рахунок зменшення кількості випорожнень (до 3–4 разів/добу без домішок крові), поліпшення апетиту, загальної активності; Нв — 115 г/л, ШОЕ — 8 мм/год, СРБ — негативний, кальпротектин — 122 мкг/г, PUSAI=20 балів; збільшилася вага дитини на 1 кг. Рекомендовано продовжити розпочате лікування.

Висновки

За нашим спостереженням перебігу хвороби у дитини з ВК із раннім стартом захворювання можна зробити такі висновки.

1. Рекомендації ECCO і ESPGHAN допомагають оптимізувати і індивідуалізувати лікування дітей з ВК.
2. Клінічний перебіг ВК із раннім початком є більш торпідним, що обумовлено тривалим збереження ендоскопічних і гістологічних порушень.
3. Особливості перебігу ВК із раннім початком примушує лікаря ретельніше спостерігати за пацієнтом, включаючи інвазивні методи обстеження.
4. Для індукції ремісії в дітей дошкільного віку уже на початку захворювання можна використовувати стероїдну терапію.
5. У дітей молодшого віку для індукції ремісії слід дотримуватися стероїд-щадної тактики лікування.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abdelrazeq AS, Kandiyil N, Botterill ID et al. (2008). Predictors for acute and chronic pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis.* 10: 805–813.
2. Alexandre B, Vandermeeren Y, Dewit O et al. (2016). Optic neuritis associated or not with TNF antagonists in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 10: 541–548.
3. Barabino A, Torrente F, Ventura A et al. (2002). Azathioprine in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian multicentre survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 16: 1125–1130.
4. Baud O, Goulet O, Canioni D et al. (2001). Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 344: 1758–1762.
5. Beattie RM, Nicholls SW, Domizio P et al. (1996). Endoscopic assessment of the colonic response to corticosteroids in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 22: 373–379.
6. Begue B, Verdier J, Rieux Laucat F et al. (2011). Defective IL10 signaling defining a subgroup of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 106: 1544–1555.
7. Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC et al. (2014). Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 147: 803–813.
8. Bigorgne AE, Farin HF, Lemoine R et al. (2013). TTC7A mutations disrupt intestinal epithelial apicobasal polarity. *J Clin Invest.* 124: 328–337.
9. Cakir M, Ozgenc F, Yusekkaya HA et al. (2011). Steroid response in moderate to severe pediatric ulcerative colitis: a single center's experience. *World J Pediatr.* 7: 50–53.
10. Carter MJ, Di Giovine FS, Cox A et al. (2001). The interleukin 1 receptor antagonist gene allele 2 as a predictor of pouchitis following colectomy and IPAA in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 121: 805–811.
11. Cohen RD, Dalal SR. (2015). Systematic review: rectal therapies for the treatment of distal forms of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 21: 1719–1736.
12. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK et al. (1993). Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut.* 34: 1081–1085.
13. Connolly MP, Poole CD, Currie CJ et al. (2009). Quality of life improvements attributed to combination therapy with oral and topical mesalazine in mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Digestion.* 80: 241–246.
14. Damen GM, van Krieken JH, Hoppenreijns E et al. (2010). Overlap, common features, and essential differences in pediatric granulomatous inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 51: 690–697.
15. Dharmaraj R, Dasgupta M, Simpson P et al. (2016). Predictors of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 63: e58–62.
16. Dhillon SS, Fattouh R, Elkadri A et al. (2014). Variants in nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase complex components determine susceptibility to very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 147: 680–689.
17. Dignass A, Eliakim R, Magro F et al. (2012). Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 6: 965–990.
18. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J et al. (2010). Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 51: 140–145.
19. Fabre A, Charroux B, Martinez Vinson C et al. (2012). SKIV2L mutations cause syndromic diarrhea, or trichohepatoenteric syndrome. *Am J Hum Genet.* 90: 689–692.

20. Fabre A, Martinez Vinson C, Roquelaure B et al. (2011). Novel mutations in TTC37 associated with tricho-hepato-enteric syndrome. *Hum Mutat.* 32: 277–281.
21. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. (2013). Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. *Inflamm Bowel Dis.* 19: 2031–2040.
22. Fernandez I, Patey N, Marchand V et al. (2014). Multiple intestinal atresia with combined immune deficiency related to TTC7A defect is a multi-organ pathology: study of a French-Canadian-based cohort. *Medicine (Baltimore).* 93: e327.
23. Ferry GD, Kirschner BS, Grand RJ et al. (1993). Olsalazine versus sulfasalazine in mild to moderate childhood ulcerative colitis: results of the Pediatric Gastroenterology Collaborative Research Group Clinical Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 17: 32–38.
24. Fuentes D, Torrente F, Keady S et al. (2003). High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 17: 913–921.
25. Glocker EO, Frede N, Perro M et al. (2010). Infant colitis — it's in the genes. *Lancet.* 376: 1272.
26. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K et al. (2009). Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* 361: 2033–2045.
27. Green TJ, Issenman RM, Jacobson K. (1998). Patients' diets and preferences in a pediatric population with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol.* 12: 544–549.
28. Hanai HIT, Takeuchi K et al. (2006). Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 4: 1502–1506.
29. Hata K, Watanabe T, Shinozaki M et al. (2003). Patients with extraintestinal manifestations have a higher risk of developing pouchitis in ulcerative colitis: multivariate analysis. *Scand J Gastroenterol.* 38: 1055–1058.
30. Henker J, Muller S, Laass MW et al. (2008). Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study. *Z Gastroenterol.* 46: 874–875.
31. Heyman MB, Kierkus J, Spenard J et al. (2010). Efficacy and safety of mesalamine suppositories for treatment of ulcerative proctitis in children and adolescents. *Inflamm Bowel Dis.* 16: 1931–1939.
32. Huynh HQ, deBruyn J, Guan L et al. (2009). Probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 15: 760–768.
33. Hyams J, Markowitz J, Lerer T et al. (2006). The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 4: 1118–1123.
34. Ikeda H, Ishimaru Y, Takayasu H et al. (2006). Efficacy of granulocyte apheresis in pediatric patients with ulcerative colitis: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 43: 592–596.
35. Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS et al. (2005). Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium. *Inflamm Bowel Dis.* 11: 442–446.
36. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E et al. (2009). Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 15: 63–68.
37. Kader HA, Mascarenhas MR, Piccoli DA et al. (1999). Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 28: 54–58.
38. Kammermeier J, Dziubak R, Pescarin M et al. (2017). Phenotypic and genotypic characterisation of inflammatory bowel disease presenting before the age of 2 years. *J Crohns Colitis.* 11: 60–69.
39. Kellermayer R, Nagy Szakal D, Harris RA et al. (2015). Serial fecal microbiota transplantation alters mucosal gene expression in pediatric ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 110: 604–606.
40. Kennedy NA, Rhatigan E, Arnott ID et al. (2013). A trial of mercaptopurine is a safe strategy in patients with inflammatory bowel disease intolerant to azathioprine: an observational study, systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 38: 1255–1266.
41. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC et al. (2011). Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 106: 661–673.
42. Kirschner BS. (1998). Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 115: 813–821.
43. Knod JL, Holder M, Cortez AR et al. (2016). Surgical outcomes, bowel habits and quality of life in young patients after ileoanal anastomosis for ulcerative colitis. *J Pediatr Surg.* 51: 1246–1250.
44. Koivusalo A, Pakarinen MP, Rintala RJ. (2007). Surgical complications in relation to functional outcomes after ileoanal anastomosis in pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Surg.* 42: 290–295.
45. Koletzko S, Niggemann B, Arato A et al. (2012). Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 55: 221–229.
46. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J et al. (2004). Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut.* 53: 1617–1623.
47. Kruis W, Schutz E, Fric P et al. (1997). Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 11: 853–858.
48. Kunde S, Pham A, Bonczyk S et al. (2013). Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 56: 597–601.
49. Lahdenne P, Wikstrom AM, Aalto K et al. (2010). Prevention of acute adverse events related to infliximab infusions in pediatric patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 62: 785–790.
50. Lamet M. (2011). A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg Twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Sci.* 56: 513–522.
51. Lang A, Salomon N, Wu JC et al. (2015). Curcumin in combination with mesalamine induces remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 13: 1444–1449.
52. Langhorst J, Wulfert H, Lauche R et al. (2015). Systematic review of complementary and alternative medicine treatments in inflammatory bowel diseases. *J Crohn Colitis.* 9: 86–106.
53. Langmead L, Feakins RM, Goldthorpe S et al. (2004). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral aloe vera gel for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 19: 739–747.
54. Lawrance IC, Baird A, Lightower D et al. (2017). Efficacy of rectal tacrolimus for induction therapy in patients with resistant ulcerative proctitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 15: 1248–1255.
55. Lawrance IC, Copeland TS. (2008). Rectal tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 28: 1214–1220.
56. Lee CH, Tasker N, La Hei E et al. (2014). Raised tacrolimus level and acute renal injury associated with acute gastroenteritis in a child receiving local rectal tacrolimus. *Clin J Gastroenterol.* 7: 238–242.
57. Lemoine R, Pachlopnik Schmid J, Farin HF et al. (2014). Immune deficiency-related enteropathy-lymphocytopenia-aloppecia syndrome results from tetratricopeptide repeat domain 7A deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 134: 1354–1364.
58. Lewis JD, Abreu MT. (2017). Diet as a trigger or therapy for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 152: 398–414.
59. Lipman JM, Kiran RP, Shen B et al. (2011). Perioperative factors during ileal pouch-anal anastomosis predict pouchitis. *Dis Colon Rectum.* 54: 311–317.
60. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH et al. (2010). Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 1: CD004115.
61. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH et al. (2012). Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 11: CD004118.
62. Marteau P, Probert CS, Lindgren S et al. (2005). Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut.* 54: 960–965.
63. Martin de Carpi J, Vilar P, Prieto G et al. (2008). Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in paediatric inflammatory bowel disease: a prospective pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 46: 386–391.
64. Meier CB, Hegazi RA, Aisenberg J et al. (2005). Innate immune receptor genetic polymorphisms in pouchitis: is CARD15 a susceptibility factor? *Inflamm Bowel Dis.* 11: 965–971.
65. Merklej SA, Beaulieu DB, Horst S et al. (2015). Use of intravenous immunoglobulin for patients with inflammatory bowel disease with contraindications or who are unresponsive to conventional treatments. *Inflamm Bowel Dis.* 21: 1854–1859.
66. Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell M et al. (1996). Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut.* 38: 362–364.

67. Miele E, Shamir R, Aloi M et al. (2018). Nutrition in paediatric inflammatory bowel disease: a position paper on behalf of The Porto IBD Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 66: 687–708.
68. Moes N, Rieux Laucat F, Begue B et al. (2010). Reduced expression of FOXP3 and regulatory T-cell function in severe forms of early-onset autoimmune enteropathy. *Gastroenterology.* 139: 770–778.
69. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO et al. (2011). Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 12: CD007443.
70. Nanau RM, Cohen LE, Neuman MG. (2014). Risk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease. *J Pharm Pharm Sci.* 17: 485–531.
71. Ng SC, Lam YT, Tsoi KK et al. (2013). Systematic review: the efficacy of herbal therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 38: 854–863.
72. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A et al. (2009). A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 54: 1157–1170.
73. Okhotnikova OM, Tkacheva TM, Romanchuk AA, Grishchenko OM, Voronyak DS. (2019). Modern algorithm for the diagnosis of ulcerative colitis in children according to the latest recommendations of the European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 7 (103): 3343. doi: 10.15574/SP.2019.103.33.
74. Oliva Hemker M, Hutfless S, Al Kazzi ES et al. (2015). Clinical presentation and five-year therapeutic management of very early-onset inflammatory bowel disease in a large North American cohort. *J Pediatr.* 167: 527–532.
75. Orlanski Meyer E, Topf Olivestone C, Ledder O et al. (2017). Pouchitis in paediatric UC: a multicentre longitudinal cohort study from the Porto IBD working group of ESPGHAN. *ESPGHAN Annual Meeting, Prague; Abstr G-O-038.*
76. Ozdemir Y, Kiran RP, Erem HH et al. (2014). Functional outcomes and complications after restorative proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis in the pediatric population. *J Am Coll Surg.* 218: 328–335.
77. Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D et al. (2011). Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood.* 117: 1522–1529.
78. Pakarinen MP, Natunen J, Ashorn M et al. (2009). Long-term outcomes of restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis. *Pediatrics.* 123: 1377–1382.
79. Patton D, Gupta N, Wojcicki JM et al. (2010). Postoperative outcome of colectomy for pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 51: 151–154.
80. Polites SF, Potter DD, Moir CR et al. (2015). Long-term outcomes of ileal pouch-anal anastomosis for pediatric chronic ulcerative colitis. *J Pediatr Surg.* 50: 1625–1629.
81. Pozler O, Chladek J, Maly J et al. (2010). Steady-state of azathioprine during initiation treatment of pediatric inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 4: 623–628.
82. Prenzel F, Uhlig HH. (2009). Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD—a metaanalysis. *J Crohns Colitis.* 3: 277–281.
83. Probert CS, Dignass AU, Lindgren S et al. (2014). Combined oral and rectal mesalazine for the treatment of mild-to-moderately active ulcerative colitis: rapid symptom resolution and improvements in quality of life. *J Crohns Colitis.* 8: 200–207.
84. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM et al. (1999). Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet.* 354: 635–639.
85. Ruuska T, Wewer V, Lindgren F et al. (2009). Granulocyte-monocyte adsorptive apheresis in pediatric inflammatory bowel disease: results, practical issues, safety, and future perspectives. *Inflamm Bowel Dis.* 15: 1049–1054.
86. Sandborn WJ, Landers CJ, Tremaine WJ et al. (1995). Antineutrophil cytoplasmic antibody correlates with chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol.* 90: 740–747.
87. Sandborn WJ. (1996). A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol.* 91: 423–433.
88. Seetharamaiah R, West BT, Ignash SJ et al. (2009). Outcomes in pediatric patients undergoing straight vs J pouch ileoanal anastomosis: a multicenter analysis. *J Pediatr Surg.* 44: 1410–1417.
89. Shannon A, Eng K, Kay M et al. (2016). Long-term follow up of ileal pouch anal anastomosis in a large cohort of pediatric and young adult patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Surg.* 51: 1181–1186.
90. Suskind DL, Singh N, Nielson H et al. (2015). Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 60: 27–29.
91. Suskind DL, Wahbeh G, Burpee T et al. (2013). Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: a forced-dose titration study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 56: 277–279.
92. Tajiri H, Tomomasa T, Yoden A et al. (2008). Efficacy and safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis: a survey of the Japanese Society for Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Digestion.* 77: 150–154.
93. Tanaka T, Okanobu H, Kuga Y et al. (2010). Clinical and endoscopic features of responders and non-responders to adsorptive leucocytapheresis: a report based on 120 patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol.* 34: 687–695.
94. Tomomasa T, Kobayashi A, Kaneko H et al. (2003). Granulocyte adsorptive apheresis for pediatric patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 48: 750–754.
95. Tomomasa T, Tajiri H, Kagimoto S et al. (2011). Leukocytapheresis in pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 53: 34–39.
96. Torgerson TR, Linane A, Moes N et al. (2007). Severe food allergy as a variant of IPEX syndrome caused by a deletion in a noncoding region of the FOXP3 gene. *Gastroenterology.* 132: 1705–1717.
97. Tung J, Loftus EV Jr, Freese DK et al. (2006). A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 12: 1093–1100.
98. Turner D, Yerushalmi B, Kori M et al. (2017). Once-versus twice-daily mesalazine to induce remission in paediatric ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *J Crohns Colitis.* 11: 527–533.
99. Tyler AD, Milgrom R, Xu W et al. (2012). Antimicrobial antibodies are associated with a Crohn's disease-like phenotype after ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 10: 507–512.
100. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S et al. (2014). The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 147: 990–1007.
101. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE et al. (2008). Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 135: 1114–1122.
102. Verhave M, Winter HS, Grand RJ. (1990). Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr.* 117: 809–814.
103. Wang SL, Wang ZR, Yang CQ. (2012). Meta-analysis of broad-spectrum antibiotic therapy in patients with active inflammatory bowel disease. *Exp Ther Med.* 4: 1051–1056.
104. Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y et al. (2013). Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation—a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 38: 264–273.
105. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J et al. (2001). X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet.* 27: 18–20.
106. Winter HS, Krzeski P, Heyman MB et al. (2014). High- and low-dose oral delayed-release mesalamine in children with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 59: 767–772.
107. Wu XR, Ashburn J, Remzi FH et al. (2016). Male gender is associated with a high risk for chronic antibiotic-refractory pouchitis and ileal pouch anastomotic sinus. *J Gastrointest Surg.* 20: 631–639.

Відомості про авторів:

Охотнікова Олена Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 236-21-97.
Ткачева Тетяна Миколаївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6. <http://orcid.org/0000-0001-8951-7767>.
Романчук Анастасія Анатоліївна — аспірант каф. педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6.
Грищенко Оксана Миколаївна — зав. відділенням дітей старшого віку НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 236-59-71.
Семененко Лариса Вікторівна — лікар відділення дітей старшого віку НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1.

Стаття надійшла до редакції 17.11.2020 р., прийнята до друку 09.03.2021 р.