

НОВЫЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА У ДЕТЕЙ

УДК 616.348-002.44-053.2-037-08

Поступила 21.11.2011 г.



Э.Н. Федулова, к.м.н., зав. отделом «Клиника патологии толстой кишки»;
П.П. Потехин, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лабораторно-диагностического отдела;
О.В. Федорова, к.м.н., старший научный сотрудник отдела «Клиника патологии толстой кишки»;
О.А. Тутина, к.м.н., научный сотрудник отдела «Клиника патологии толстой кишки»;
О.В. Шумилова, младший научный сотрудник отдела «Клиника патологии толстой кишки»

Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Минздравсоцразвития России, Н. Новгород, 603095, ул. Семашко, 22

Цель исследования — определить структурные критерии прогнозирования течения язвенного колита и эффективности терапии на основе анализа клеточно-тканевых взаимодействий в слизистой оболочке кишечника.

Материалы и методы. С целью выявления прогностических критериев болезни ретроспективно исследованы биоптаты у 26 детей с рецидивирующим течением и у 25 — с непрерывно-рецидивирующим течением язвенного колита. Для определения морфологических критериев, отражающих необходимость хирургического лечения, ретроспективно исследованы биоптаты у 26 прооперированных больных язвенным колитом.

Результаты. Главным критерием благоприятного прогноза язвенного колита является отсутствие резких нарушений межтканевых взаимодействий в системе слизистой оболочки. Язвенный колит непрерывно-рецидивирующего течения характеризуется появлением новых структурных признаков на тканевом уровне и в системе двух взаимодействующих тканей органного уровня — эпителиальной и рыхлой неоформленной соединительной ткани собственной пластинки. При распространении процесса на соседние органы или на всю стенку толстой кишки можно констатировать органосистемные проявления болезни, т.е. агрессивный вариант патоморфоза.

Заключение. Структурные показатели клеточных и тканевых элементов, составляющих слизистую оболочку толстой кишки, обуславливают возможность прогнозирования течения язвенного колита у детей. К таким показателям относятся качественно новые признаки регенерационного гистогенеза клеточного, тканевого и межтканевого уровней в эпителиальном пласте, собственной пластинке, значимое нарушение межтканевых взаимодействий в системе органа.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, морфологическое исследование, прогнозирование язвенного колита.

English

New criteria for prediction and the assessment of effective therapy of ulcerative colitis in children

E.N. Fedulova, PhD, Head of the Department "Large Bowel Pathology Clinic";
P.P. Potekhin, D.Med.Sc., Professor, Chief Research Worker, the Laboratory and Diagnostic Department;
O.V. Fedorova, PhD, Senior Research Worker of the Department "Large Bowel Pathology Clinic";
O.A. Tutina, PhD, Research Worker of the Department "Large Bowel Pathology Clinic";
O.V. Shumilova, Junior Research Worker of the Department "Large Bowel Pathology Clinic"

Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Children Gastroenterology of the Ministry of Public Health and Social Development, Semashko St., 22, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603095

The aim of the investigation is to determine the structural criteria of ulcerative colitis prediction and the efficacy of therapy based on the analysis of cell-tissue relations in intestinal mucosa.

Materials and methods. In order to reveal the prognostic indices of the disease there have been retrospectively studied the bioplates of 26 children with recurrent ulcerative colitis and 25 children — with continuously recurrent ulcerative colitis. To determine the morphological criteria reflecting the need for surgery, the bioplates of 26 children operated for ulcerative colitis have been retrospectively studied.

Results. The main factor of favourable prognosis for ulcerative colitis is the absence of changes of tissue relations in the organ system. Continuously recurrent ulcerative colitis is characterized by the appearance of new structural features on tissue level and in the system of two interacting tissues of organ level — epithelial and areolar tissue of lamina propria. If the disease progresses involving the neighbouring organs or the entire wall of the large intestine, an aggressive variant of pathomorphosis can be diagnosed.

Для контактов: Федулова Эльвира Николаевна, тел. раб. 8(831)436-67-06, тел. моб. +7 910-395-24-85; e-mail: fedulova04@mail.ru

Conclusion. Structural indices of cell and tissue elements composing large intestine mucosa are responsible for the predictability of ulcerative colitis course in children. The indices are quite new features of regeneration histogenesis of cellular, tissue and inter-tissue levels in epithelial layer, lamina propria, and significant disorder of inter-tissue relations in organ system.

Key words: intestinal inflammatory diseases, ulcerative colitis, morphological study, ulcerative colitis prediction.

В основе язвенного колита (ЯК) лежит воспалительно-деструктивное поражение слизистой оболочки (СО) толстой кишки аутоиммунной природы с развитием геморрагий, эрозий и язв, формированием внекишечных проявлений, а также местных и системных осложнений [1]. Первые описания морфологической картины и выделение болезни в самостоятельную нозологическую форму относятся к сороковым годам XIX в. [2]. Первые упоминания о ЯК в детском возрасте проявились в 20-х годах XX столетия [3], но до настоящего времени его лечение остается проблемой из-за неоднозначности этиологии и патогенеза, сложности своевременной диагностики. Это заболевание имеет различные маски как манифестации, так и последующего течения [4]. Выделяют два основных клинических варианта болезни: благоприятное, или рецидивирующее, и неблагоприятное, или непрерывно-рецидивирующее [5].

Одним из важных вопросов клинической медицины является прогнозирование течения заболевания, так как от этого зависит долгосрочная тактика лечения с целью предупреждения осложнений и ранней инвалидизации ребенка. До сих пор нет единых методик раннего прогноза ЯК. Предлагается использовать либо клинические признаки, достоверность которых зачастую зависит от опыта врача и контактности пациента [6], либо отслеживать в динамике некоторые объективные показатели, например трансформацию структурных изменений в слизистой оболочке толстой кишки, что требует длительного наблюдения за больным [7].

Предпринятое авторами углубленное гистологическое исследование биоптатов толстой кишки позволяет уже при первичной госпитализации детей прогнозировать течение язвенного колита с целью определения долгосрочной тактики лечения [8–14].

Морфологические критерии диагностики болезней относятся к объективным методам, прижизненный анализ биоптатов позволяет найти общие закономерности хронизации патологического процесса. Характер и выраженность структурных изменений СО толстой кишки у больных ЯК в клинико-морфологических сопоставлениях являются ведущими признаками заболевания [15]. Однако хотя морфологическое исследование СО толстой и тонкой кишки и включено в стандарты диагностики воспалительных заболеваний кишечника, трактовка биопсийного материала ограничивается выявлением диагностических критериев и оценкой активности воспалительного процесса [16]. Недостаточно исследованы структурные изменения, не используются закономерности восстановления многокомпонентной системы СО толстой кишки для прогнозирования течения и оценки эффективности лечебных мероприятий.

Ориентировка на эндоскопическое и гистологическое заключение у больных ЯК путем оценки активности

воспаления по степеням (лимфо-плазмоцитарная, нейтрофильная и эозинофильная инфильтрация, крипт-абсцессы, эрозии) оставляет неучтенными особенности течения регенераторного процесса.

Цель исследования — определить структурные критерии прогнозирования течения язвенного колита и эффективности терапии на основе анализа клеточно-тканевых взаимодействий в слизистой оболочке кишечника.

Материалы и методы. С целью выявления прогностических критериев болезни ретроспективно были исследованы колоно- и илеобиоптаты у 26 детей с рецидивирующим течением и у 25 детей — с непрерывно-рецидивирующим течением ЯК при первичном обращении пациентов в Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии. При этом учитывались те показатели эпителиального пласта и собственной пластинки (а также характер их взаимодействия в СО толстой кишки), которые манифестировались новыми структурными признаками независимо от активности воспаления.

С целью определения морфологических критериев, отражающих необходимость хирургического лечения, ретроспективно были исследованы колоно- и илеобиоптаты у 26 больных ЯК, прооперированных по поводу осложнений или вследствие неэффективности терапии.

Полученные данные были статистически обработаны непараметрическим методом — с применением точного критерия Фишера, для выявления уровня информативности и прогностической значимости морфологических признаков — по методике Кульбака.

Результаты. ЯК рецидивирующего течения даже при высокой степени активности, определяемой наличием крипт-абсцессов (рис. 1), характеризуется мономорфным эпителием и отсутствием резких нарушений межтканевых взаимодействий в системе СО, что и поз-

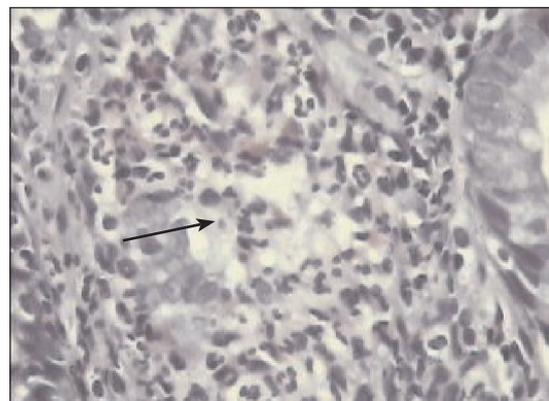


Рис. 1. Язвенный колит, рецидивирующее течение. Формирующийся крипт-абсцесс. Окраска гематоксилином и эозином; ок. $\times 10$, об. $\times 40$

Таблица 1

Частота выявления основных морфологических критериев прогнозирования клинических вариантов язвенного колита у детей, абс. число/%

Морфологический признак	Характеристика морфологического признака	Рецидивирующее течение (n=26)	Непрерывно-рецидивирующее течение (n=25)	p
Интраэпителиальные гранулоциты	Преимущественно эозинофильные гранулоциты	26/100	10/40	0,005
	Микроабсцессы из эозинофильных гранулоцитов	0/0	15/60	0,005
Базальная мембрана эпителия	Чередование участков контурирующей базальной мембраны с участками разрыхления или ее отсутствие	23/88,5	4/16	0,001
	Нахождение участков склероза	3/11,5	12/48	0,001
Эпителиальный пласт	Аркады мономорфного поверхностного эпителия	5/19,2	15/60	0,02
	Микрополиповидные образования в поверхностном эпителии и в криптах	8/30,8	14/44	0,07
Конфигурация крипт	Сохранена	17/65,4	5/20	0,001
	Деформирована	9/34,6	20/80	0,001
Крипт-абсцессы	Без изменения конфигурации крипт	22/84,6	7/28	0,001
	В деформированных криптах	4/15,4	18/72	0,001
Крипта в крипте	Единичные	17/65,4	3/12	0,005
	Множественные	9/34,6	23/88	0,005
	В деформированной крипте	0/0	2/8	0,1
Характер распределения инфильтрата в собственной пластинке СО	Равномерное распределение инфильтрата	21/80,7	1/4	0,001
	Неравномерное распределение инфильтрата, высокая клеточная плотность	5/19,3	24/96	0,001
Фокусы фибробластической активности в собственной пластинке СО	Присутствуют	5/19,2	14/56	0,007
Микроочаговый липоматоз в собственной пластинке СО	Присутствует	1/3,8	8/32	0,05
Микроциркуляторное русло	Полнокровие, вазоэктазии, стаз эритроцитов	23/88,5	24/96	0,2
	Полнокровие, лейкодиapedез, лимфостаз	3/11,5	1/4	0,2
Локализация лимфоидных узелков	В толще СО	10/38,5	7/28	0,2
	В подслизистой основе, диссоциация мышечной пластинки	16/61,5	18/74	0,2
Атрофия СО толстой кишки	Не определяется	21/80,8	8/32	0,05
	Появление участков атрофии СО хотя бы в одном из биоптатов	5/19,2	17/68	0,05

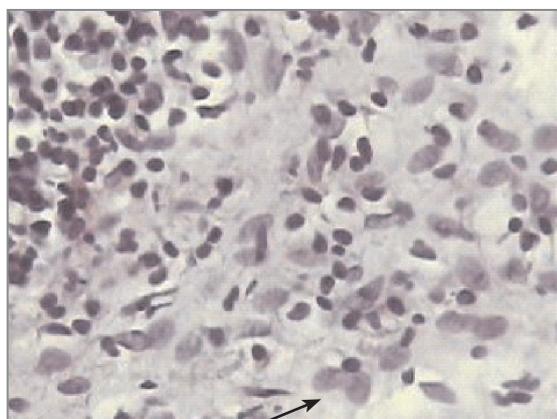


Рис. 2. Повышенное содержание фибробластов в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки. Окраска гематоксилином и эозином; ок. $\times 10$, об. $\times 40$

воляет определять возможность благоприятного прогноза, так как главным критерием является отсутствие деструкции межтканевого уровня (табл. 1).

Язвенный колит непрерывно-рецидивирующего течения характеризуется появлением новых структурных признаков на тканевом уровне и в системе двух взаимодействующих тканей органного уровня — эпителиальной и рыхлой неоформленной соединительной ткани собственной пластинки (см. табл. 1). При этом всегда определяются деформированные крипты, крипт-абсцессы в деформированных криптах, микрополиповидные образования эпителиального пласта, фокусы фибробластической активности в собственной пластинке СО (рис. 2) и микроочаговый липоматоз.

При непрерывно рецидивирующем течении заболевания регенерация эпителия нарушается из-за

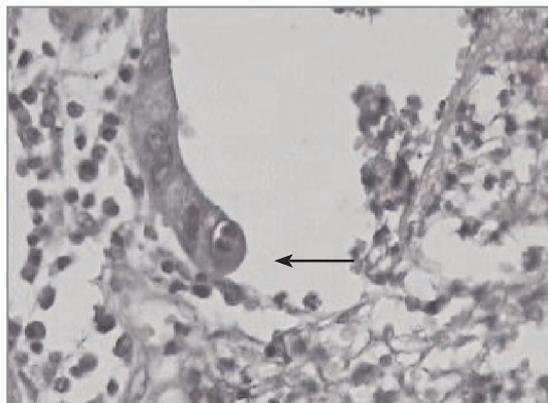


Рис. 3. Эозинофильный гранулоцит в эпителиальном пласте по краю эрозии. Окраска гематоксилином и эозином; ок. $\times 10$, об. $\times 100$

присутствия в нем многочисленных эозинофильных гранулоцитов, что характерно и для эрозий в стадии заживления (рис. 3).

Результаты анализа биоптатов при первичной госпитализации представлены в табл. 1. С учетом выявленной информативности и прогностической значимости морфологических признаков составлена табл. 2. Из нее следует, что наиболее информативными морфологическими признаками, свидетельствующими о неблагоприятном прогнозе в отношении течения за-

болевания, являются: образование крипт-абсцессов в деформированных криптах, высокая клеточная плотность инфильтрата с фокусами фиброза и образование эпителиальных аркад мноморфного эпителия вне связи с экстрацеллюлярным матриксом. При сложении прогностических коэффициентов выявленных изменений в порядке убывающей информативности до достижения суммы «+13» прогнозируется рецидивирующее течение, до достижения суммы «-13» — непрерывно рецидивирующее.

При исследовании колоно- и илеобиоптатов у 26 больных ЯК, прооперированных по поводу осложнений или вследствие неэффективности терапии, обнаружено появление качественно новых признаков в СО органосистемного уровня, что можно охарактеризовать как агрессивный вариант патоморфоза ЯК. В подвздошной кишке у этих детей определялись участки со структурно-функциональными показателями, свойственными толстой кишке — атрофия ворсинок и «столообразный» вид СО. При гистохимическом анализе в этих участках тонкой кишки максимально проявлялась альцианофилия цитоплазмы бокаловидных клеток и преобладание кислых муцинов в наложениях на СО, что указывает на вовлечение в патологический процесс прилегающего к толстой кишке сегмента тонкой кишки (рис. 4).

Этот феномен является свидетельством заместительной функции подвздошной кишки, снижения функции СО толстой кишки, наиболее проявляющихся при

Таблица 2

Прогностические морфологические критерии язвенного колита разного течения

Морфологический признак	Характеристика морфологического признака	ПК	Инф
Крипт-абсцессы	Без изменения конфигурации крипт	12,1	7,9
	В деформированных криптах	-7,9	
Характер распределения инфильтрата собственной пластинки СО	Равномерное распределение инфильтрата	11,6	6,4
	Неравномерное распределение инфильтрата, высокая клеточная плотность	-6,1	
Эпителиальный пласт	Микрополиповидные образования поверхностного эпителия	11,6	6,4
	Аркады мноморфного поверхностного эпителия и крипт	-6,1	
Базальная мембрана эпителия	Чередование участков контурирующей базальной мембраны с участками разрыхления или их отсутствие	6,6	6,1
	Участки склероза	-10,2	
Конфигурация крипт	Сохранена	10,1	3,2
	Деформирована	-3,1	
Интраэпителиальные гранулоциты	Преимущественно эозинофильные гранулоциты	3,4	3,1
	Микроабсцессы из эозинофильных гранулоцитов	-8,7	
Атрофия СО толстой кишки	Отсутствует	4,8	2,8
	Появление участков атрофии хотя бы в одном биоптате	-6,5	
Крипта в крипте	Единичные	7,1	2,2
	В деформированной крипте	-2,9	
Локализация лимфоидных узелков	В толще СО	2,4	0,4
	В подслизистой основе. Диссоциация мышечной пластинки	-1,4	

Примечание: ПК — прогностический коэффициент, Инф — информативность признака.

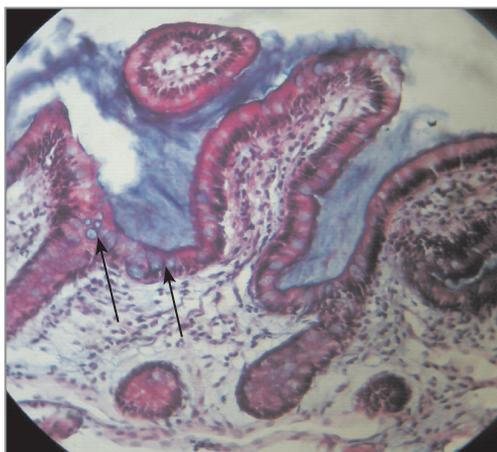


Рис. 4. Слизистая оболочка подвздошной кишки: альцианофилия цитоплазмы бокаловидных клеток и преобладание кислых муцинов в наложениях на слизистой оболочке (стрелки). Окраска альциановым синим и реактивом Шиффа; ок. $\times 100$, об. $\times 100$

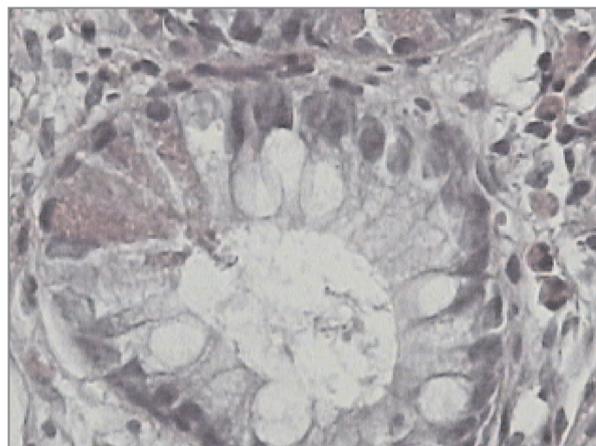


Рис. 5. Клетки Панета в криптах слизистой оболочки сигмовидной кишки. Окраска гематоксилином и эозином; ок. $\times 10$, об. $\times 100$

Таблица 3

Морфологические признаки для дифференциальной диагностики непрерывно-рецидивирующего течения и агрессивного патоморфоза язвенного колита, абс. число/%

Уровень поражения	Характеристика морфологического признака	Непрерывно-рецидивирующее течение (n=25)	Агрессивный вариант патоморфоза (n=26)	p
Тканевый уровень (эпителий)	Мономорфный эпителий	15/60	24/98	0,001
	Склероз базальной мембраны	12/48	22/84,6	0,006
	Формирование микрополипидных образований	14/56	20/76,9	0,1
Тканевый уровень (собственная пластинка СО)	Фокусы фибробластической активности	14/56	20/76,9	0,01
	Мелкоочаговый липоматоз	8/32	18/69,2	0,001
Межтканевый уровень (конфигурация крипт)	Деформированные крипты	20/80	23/88,5	0,07
	Крипта в крипте в деформированной крипте	2/8	16/61,5	0,001
Органосистемный уровень	Атрофический колит	17/68	23/88,5	0,04
	Тонкокишечная метаплазия участков СО толстой кишки дистальнее селезеночной кривизны	5/20	20/76,9	0,01
	Закрепление структурно-функциональных признаков СО толстой кишки в подвздошной кишке	2/8	21/80,8	0,001

агрессивном варианте патоморфоза ЯК. Параллельно с этим определялось нарушение дифференцировки в эпителиальном пласте толстой кишки с формированием фокусов апикально-зернистых клеток в нисходящем и сигмовидном отделах — тех отделах, где названные клетки в норме отсутствуют (рис. 5).

Наличие морфологических признаков, характерных для агрессивного варианта патоморфоза (табл. 3), и распределение их согласно уровню информативности и диагностической значимости (табл. 4) наглядно показывают, что наиболее информативными в отношении агрессивного патоморфоза ЯК являются признаки органосистемного уровня. При сложении диагностических коэффициентов выявленных изменений в порядке убывающей информативности до достижения суммы «+13» диагностируется непрерывно-рецидивирующее течение болезни, при

достижении суммы «-13» — агрессивный вариант патоморфоза язвенного колита.

Обсуждение. Морфологическое исследование при ЯК позволяет оценивать не только активность воспаления, но и структурно-функциональное состояние СО. Структурные показатели клеточных и тканевых элементов, составляющих СО, дают возможность прогнозировать течение заболевания. К таким показателям относятся качественно новые признаки регенерационного гистогенеза клеточного, тканевого и межтканевого уровней в эпителиальном пласте, собственной пластинке, значимое нарушение межтканевых взаимодействий в системе органа.

При первичной госпитализации для ЯК непрерывно-рецидивирующего течения характерны морфологические показатели, свидетельствующие о наложении начальных стадий воспаления на стадию пролифера-

Таблица 4

Дифференциально-диагностическая таблица непрерывно-рецидивирующего течения и агрессивного варианта патоморфоза язвенного колита по морфологическим признакам

Характеристика морфологического признака	Наличие признака	ДК	Инф
Закрепление структурно-функциональных признаков СО толстой кишки в подвздошной кишке	Есть	-10,4	6,1
	Нет	6,8	
Тонкокишечная метаплазия участков СО толстой кишки дистальнее селезеночной кривизны	Есть	-5,9	4
	Нет	5,4	
Крипта в крипте в деформированной крипте	Есть	-9,2	3,2
	Нет	4,4	
Мономорфный эпителий	Есть	-5,6	2,8
	Нет	4,7	
Липоматоз в собственной пластинке СО	Есть	-4,1	1,7
	Нет	3,8	
Склероз базальной мембраны	Есть	-2,5	1,4
	Нет	5,3	
Фокусы фибробластической активности в собственной пластинке СО	Есть	-2,4	1
	Нет	3,8	
Атрофический колит	Есть	-1,4	0,8
	Нет	4,9	
Деформированные крипты	Есть	-0,8	0,6
	Нет	6,8	

Примечание: ДК — диагностический коэффициент, Инф — информативность признака.

ции, что определяется в СО органного уровня. Гистоархитектоника СО толстой кишки характеризуется наличием феноменов «крипта в крипте» и «крипт-абсцесс» в деформированной крипте. Этому способствует фокальная фибробластическая активность и микроочаговый липоматоз собственной пластинки СО.

При распространении патологического процесса за пределы СО толстой кишки — на соседние органы (тонкую кишку) или на всю стенку толстой кишки — можно констатировать органосистемные проявления болезни, т.е. агрессивный вариант патоморфоза ЯК. Если проанализировать уже имеющиеся показания к хирургическому лечению ЯК, то их можно разделить на абсолютные — кровотечение, токсическая дилатация, перфорация, пенетрация, стеноз и относительные — неэффективность консервативной терапии. И первые и вторые — ничто иное как показатели агрессивного варианта патоморфоза ЯК, поскольку все абсолютные показания возникают лишь тогда, когда патологический процесс «вырывается» за пределы СО, тогда как «неэффективность» терапии проявляется вовлечением соседних отделов — с компенсаторным перераспределением функции кишечника. При этом в подвздошной кишке наблюдается атрофия ворсинок, СО характеризуется столообразной поверхностью, иногда даже появляется гаустрация по типу толстокишечной — при эндоскопическом исследовании, а при морфологическом — параллельно определяются признаки активности хронического воспаления. В толстой кишке появляется тонкокишечная метаплазия эпителия крипт дистальнее селезеночной кривизны, свидетельствующая о нарушении свойственных ей функций.

И в первом, и во втором случаях констатируется

неэффективность терапевтических мероприятий, и до недавнего времени единственным методом лечения в этих ситуациях была операция. В настоящий период развития медицины альтернативой хирургическому лечению является антицитокиновая терапия.

Заключение. Уже при первичной госпитализации детей с язвенным колитом морфологическое исследование биоптатов одновременно с постановкой диагноза позволяет прогнозировать течение заболевания, а значит, и определять долгосрочную тактику ведения пациентов. Те дети, у которых имеются признаки неблагоприятного прогноза болезни в отношении достижения стойкой ремиссии (а именно: непрерывно-рецидивирующее течение характеризуется отсутствием стойкой ремиссии при приеме препаратов 5-аминосалициловой кислоты), являются претендентами на лечение гормонами, цитостатиками, а при их неэффективности — антицитокинами. При констатации агрессивного варианта патоморфоза язвенного колита показано оперативное лечение и, как альтернатива, антицитокиновая терапия.

Литература

1. Баранов А.А., Володин Н.Н., Самсыгина Г.А. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Т. 2. М: Литера; 2007.
2. Язвенный неспецифический колит. В кн.: Большая медицинская энциклопедия. Т. 38. М: Советская энциклопедия; 1986; с. 480–486.
3. Helmholz E. Chronic ulcerative colitis in childhood. Amer J Diss Child 1923; 26: 418–430.
4. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М: ГЭОТАР-Мед; 2001; 527 с.
5. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2002; 128 с.

6. Румянцев В.Г., Шиголева Н.Е. Неспецифический язвенный колит у детей. *Consilium Medicum* 2002; 2: 20–23.

7. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М: Миклош; 2008; 400 с.

8. Потехин П.П., Федулова Э.Н., Копейкин В.Н., Богомолов А.Р., Лукоянова Г.М., Тутина О.А. Способ прогнозирования течения неспецифического язвенного колита у детей. Патент РФ №2287817. 2006.

9. Потехин П.П., Федулова Э.Н., Копейкин В.Н., Богомолов А.Р., Тутина О.А., Кузнецова Т.А. Способ определения тактики лечения детей с неспецифическим язвенным колитом. Патент РФ №2319450. 2008.

10. Потехин П.П., Федулова Э.Н., Богомолов А.Р., Кузнецова Т.А., Тутина О.А., Лукоянова Г.М. Способ определения степени тяжести неспецифического язвенного колита у детей. Патент РФ №2383890. 2010.

11. Маянская И.В., Потехин П.П., Ашкинази В.И., Толкачева Н.И., Тутина О.А., Федулова Э.Н. Способ определения степени активности неспецифического язвенного колита у детей. Патент РФ №2391669. 2010.

12. Потехин П.П., Обрядов В.П., Лукоянова Г.М., Рожденкин Е.А., Федулова Э.Н., Богомолов А.Р., Кузнецова Т.А., Медянцева Г.В. Роль морфологического исследования в диагностике неспецифического язвенного колита у детей. *Соврем технол мед* 2010; 2: 45–49.

13. Федулова Э.Н., Тутина О.А., Федорова О.В., Потехин П.П., Копейкин В.Н. Варианты течения неспецифического язвенного колита у детей: прогнозирование и определение тактики лечения. *Педиатрическая фармакология* 2009; 3(6): 111–119.

14. Федулова Э.Н., Тутина О.А., Федорова О.В., Потехин П.П., Копейкин В.Н. Неспецифический язвенный колит у детей: прогнозирование течения. *Медицинский альманах* 2009; 1(6): 81–84.

15. Потехин П.П. Закономерности эпителиально-стромальных соотношений в пато- и морфогенезе эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М; 1999.

16. Детская гастроэнтерология (избранные главы). Под ред. Баранова А.А., Климанской Е.В., Римарчук Г.В. М; 2002; 592 с.

References

1. Baranov A.A., Volodin N.N., Samsygina G.A. *Ratsional'naya farmakoterapiya detskikh zabolevaniy*. Т. 2 [Rational pharmacotherapy of children diseases. Vol. 2]. Moscow: Litera; 2007.

2. *Yazvennyy nespetsificheskiy kolit*. V kn.: *Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya*. Т. 38 [Ulcerative nonspecific colitis. In: Great Medical Encyclopedia. Vol. 38]. Moscow: Sovetskaya entsiklopediya; 1986; p. 480–486.

3. Helmholtz E. Chronic ulcerative colitis in childhood. *Amer J Diss Child* 1923; 26: 418–430.

4. Adler G. *Bolezn' Krona i yazvennyy kolit* [Crohn's disease and ulcerative colitis]. Moscow: GEOTAR-Med; 2001; 527 p.

5. Belousova E.A. *Yazvennyy kolit i bolezn' Krona* [Ulcerative colitis and Crohn's disease]. Tver: ООО «Izdate'l'stvo "Triada"»; 2002; 128 p.

6. Rumyantsev V.G., Shchigoleva N.E. *Consilium Medicum* 2002; 2: 20–23.

7. Vorob'ev G.I., Khalif I.L. *Nespetsificheskie vospalitel'nye zabol-evaniya kishechnika* [Nonspecific inflammatory intestinal diseases]. Moscow: Miklosh; 2008; 400 p.

8. Potekhin P.P., Fedulova E.N., Kopeykin V.N., Bogomolov A.R., Lukoyanova G.M., Tutina O.A. *Sposob prognozirovaniya techeniya nespetsificheskogo yazvennogo kolita u detey* [The prediction technique of the course of nonspecific ulcerative colitis in children]. Patent RF No.2287817. 2006.

9. Potekhin P.P., Fedulova E.N., Kopeykin V.N., Bogomolov A.R., Tutina O.A., Kuznetsova T.A. *Sposob opredeleniya takтики lecheniya detey s nespetsificheskim yazvennym kolitom* [The method of determination of the management of children with nonspecific ulcerative colitis]. Patent RF No.2319450. 2008.

10. Potekhin P.P., Fedulova E.N., Kopeykin V.N., Bogomolov A.R., Tutina O.A., Kuznetsova T.A. *Sposob opredeleniya stepeni tyazhesti nespetsificheskogo yazvennogo kolita u detey* [The method of determination of the severity of nonspecific ulcerative colitis in children]. Patent RF No.2383890. 2010.

11. Mayanskaya I.V., Potekhin P.P., Ashkinazi V.I., Tolkacheva N.I., Tutina O.A., Fedulova E.N. *Sposob opredeleniya stepeni aktivnosti nespetsificheskogo yazvennogo kolita u detey* [The method of determination of the degree of activity of nonspecific ulcerative colitis in children]. Patent RF No.2391669. 2010.

12. Potekhin P.P., Obryadov V.P., Lukoyanova G.M., Rozhdyonkin E.A., Fedulova E.N., Bogomolov A.R., Kuznetsova T.A., Medyantseva G.V. *Sovrem Tehnol Med — Modern Technologies in Medicine* 2010; 2: 45–49.

13. Fedulova E.N., Tutina O.A., Fedorova O.V., Potekhin P.P., Kopeykin V.N. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology* 2009; 3(6): 111–119.

14. Fedulova E.N., Tutina O.A., Fedorova O.V., Potekhin P.P., Kopeykin V.N. *Med Al'm — Medical Almanac* 2009; 1(6): 81–84.

15. Potekhin P.P. *Zakonomernosti epiteliya'no-stromal'nykh sootnosheniy v pato- i morfogeneze erozivno-yazvennykh porazheniy zheludochno-kishechnogo trakta u detey*. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [The regularities of epithelial and stromal ratio in patho- and morphogenesis of erosive and ulcerative diseases of gastrointestinal tract in children. Abstract of Dissertation for the degree of Doctor of Medical Science]. Moscow; 1999.

16. *Detskaya gastroenterologiya (izbrannye glavy)* [Children gastroenterology (selected chapters)]. Pod red. Baranova A.A., Klimanskoy E.V., Rimarchuk G.V. [Baranov A.A., Klimanskaya E.V., Rimarchuk G.V. (editors)]. Moscow; 2002; 592 p.