

Э.Н. Федулова, О.А. Тутина, О.В. Федорова, П.П. Потехин, В.Н. Копейкин

Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Росмедтехнологий

Варианты течения неспецифического язвенного колита у детей: поиск прогностических критериев

Контактная информация:

Федулова Эльвира Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом «Клиника патологии толстой кишки» ФГУ «Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Росмедтехнологий»

Адрес: 603005, Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22, тел.: (831) 436-67-06, e-mail: fedulova04@mail.ru

Статья поступила: 16.12.2008 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

Неспецифический язвенный колит имеет различные маски, затрудняющие его своевременную диагностику. Даже при установлении правильного диагноза, течение заболевания неоднозначно, имеют место разные его варианты в зависимости от эффективности той или иной терапии. Прогнозирование течения неспецифического язвенного колита имеет важное значение для определения долгосрочной тактики лечения с целью повышения эффективности терапии, улучшения качества жизни.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, детский возраст, прогнозирование течения заболевания, медикаментозная терапия.

Проблема неспецифического язвенного колита (НЯК) у детей до настоящего времени представляется сложной из-за неоднозначности его этиологии и патогенеза, трудностей своевременной диагностики [1–5]. Неспецифический язвенный колит имеет различные маски как манифестации болезни, так и последующего течения [6–11]. Возможны два клинических варианта его течения: благоприятное или рецидивирующее — с отчетливой положительной динамикой на базисной терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и неблагоприятное или непрерывно-рецидивирующее — требующее применения гормонального или хирургического методов лечения [12–17].

До сих пор нет единых методик раннего прогноза течения болезни. В связи с этим нами предпринята попытка уже при первичной госпитализации детей найти возможность прогнозирования течения язвенного колита с целью определения долгосрочной тактики лечения [18]. Для решения этой задачи проведен анализ течения болезни у 71 ребенка с НЯК, находившихся на лечении в Нижегородском НИИ детской гастроэнтерологии. Был оценен характер возникновения и развития патологического процесса и объем проводимых лечебных мероприятий. В зависимости от разного эффекта при-

E.N. Fedulova, O.A. Tutina, O.V. Fiodorova, P.P. Potekhin, V.N. Kopeykin

Nizhny Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology, Russian Medical Technologies

Variants of nonspecific ulcerative colitis course in children: prediction and treatment

Nonspecific ulcerative colitis has different masks, which make it hard for diagnostics. The course of the disease has many variants depending on the kind of therapy, its efficiency. prediction the course of the ulcerative colitis is very important to define the long-term treatment management in order to increase the therapy efficiency and improve life quality.

Key words: nonspecific ulcerative colitis, prediction the course of the disease, therapy, children.

менения базисной терапии препаратами 5-АСК нами были выделены 2 группы больных: 1-я группа — 26 детей, у которых получен хороший клинический эффект на препаратах 5-АСК — сульфасалазин, салофальк; 2-я группа — 45 детей, у которых этого эффекта достигнуто не было, среди которых 20 больным (подгруппа 2А) были назначены гормоны (преднизолон) и 25 пациентам было проведено оперативное лечение (подгруппа 2Б).

В результате проведенного анализа было выявлено, что два клинических варианта течения НЯК — благоприятное и неблагоприятное — имеют клинико-анамнестические особенности, которые были зафиксированы уже при первичной госпитализации до назначения адекватного лечения.

Установлено, что одним из важных условий более благоприятного течения заболевания является сохранение грудного вскармливания на 1 году жизни ребенка: при его наличии отмечается положительный эффект на применение менее агрессивных методов лечения (препаратов 5-АСК). При искусственном вскармливании процент детей с НЯК, которым была проведена операция, значительно выше (20%, $p_{2Б-1} < 0,05$, $p_{2Б-2А} < 0,05$) (рис. 1). Этот факт можно объяснить тем, что ранняя сенсibilизация детского организма белками коровьего молока при недостатке факторов защиты, которые поступают в желу-

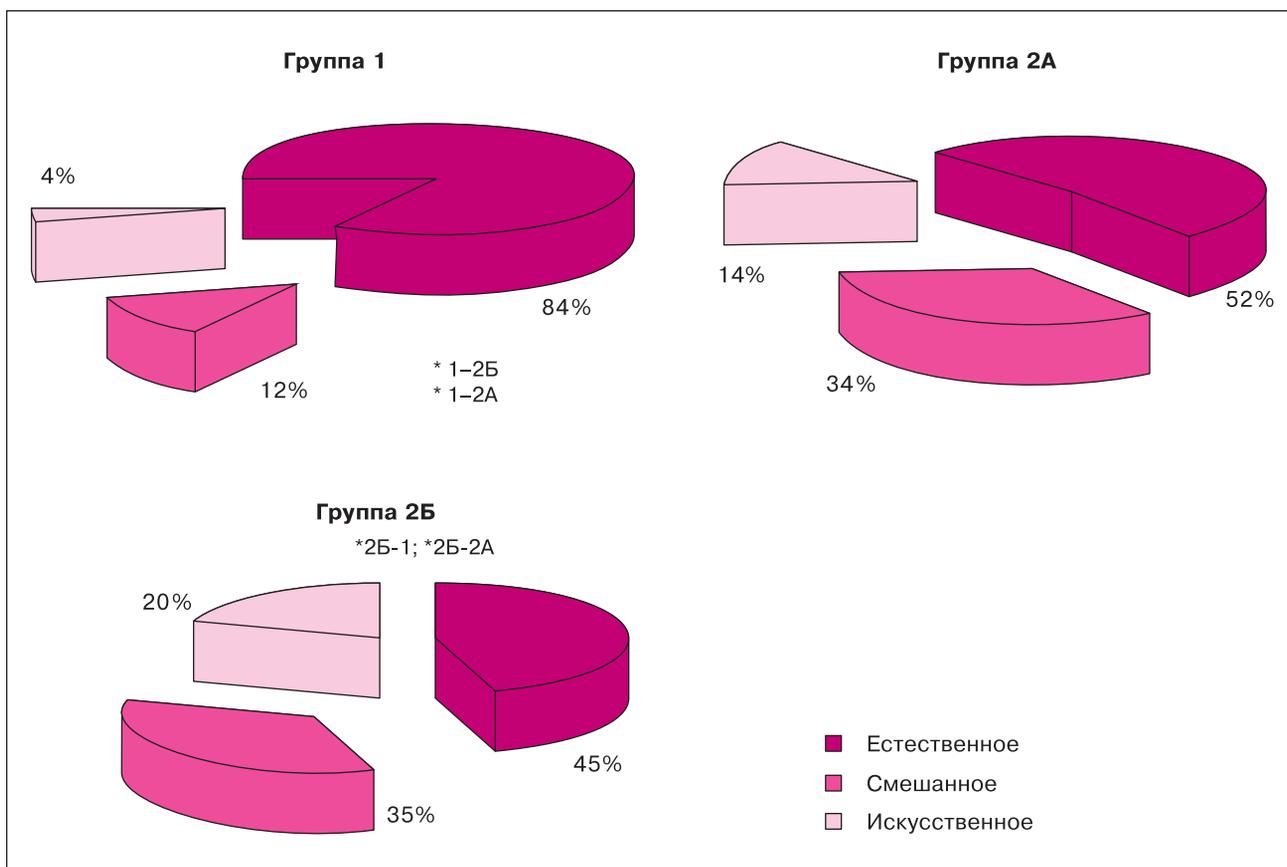
дочно-кишечный тракт ребенка с грудным молоком, приводит к неблагоприятному течению болезни и, в конечном итоге, к оперативному лечению. Кроме того, аллергия к белкам коровьего молока давно рассматривается многими авторами как возможный этиологический фактор язвенного колита [19–21], а искусственное вскармливание является неблагоприятным фактором течения и многих других заболеваний [22–25].

Выявлено, что кишечные инфекции в анамнезе оказывают неблагоприятное влияние на течение болезни: при наличии этогоотягощающего фактора у детей с НЯК потребовалось назначение гормонов, либо проведение оперативного лечения ($p_{2А-1} < 0,05$, $p_{2Б-1} < 0,02$) (рис. 2). Возможно, именно инфекции, тропные к слизистой оболочке кишечника, в том числе, и толстой кишки, наиболее сильно ослабляют местную защиту. Кроме того, согласно одной из гипотез патогенеза язвенного колита [26, 27], кишечные инфекции способствуют выработке аутоантител к слизистой оболочке толстой кишки, что, возможно, и приводит к неблагоприятному течению болезни.

Отмечено, что НЯК чаще возникает в подростковом возрасте, что согласуется с данными других авторов, изучавших язвенный колит у детей [28, 29].

Нами были выявлены некоторые особенности клинической манифестации НЯК, характерные для того или

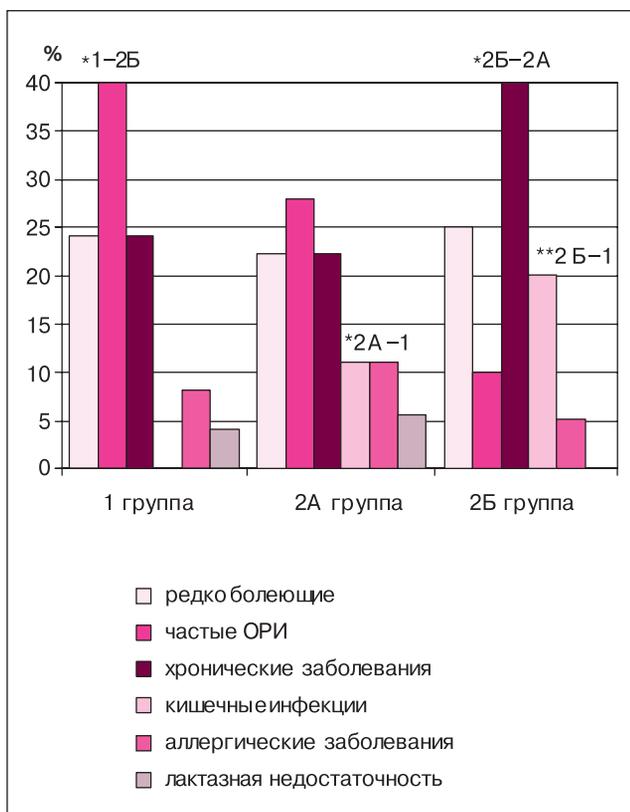
Рис. 1. Характер вскармливания детей на 1 году жизни в изучаемых группах



Примечание.

* — значимость различий между группами $p < 0,05$.

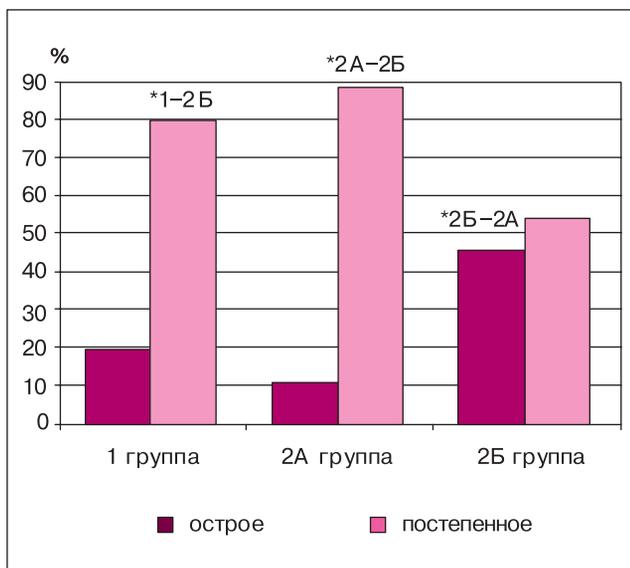
Рис. 2. Преморбидный фон у детей в наблюдаемых группах



Примечание.

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,02$.

Рис. 3. Характер начала НЯК в наблюдаемых группах



Примечание.

* — $p < 0,05$.

инного течения болезни. Так, у детей, которым потребовалось проведение операции, начало заболевания достоверно чаще было острым (46%, $p_{2Б-2А} < 0,05$) (рис. 3). Диарея, как первый симптом НЯК, была у большего про-

цента больных с благоприятным течением (76%, $p_{1-2А} < 0,05$, $p_{1-2Б} < 0,01$), тогда как появление крови поверх оформленного стула в дебюте болезни оказалось неблагоприятным признаком и чаще имело место у детей, которым потребовалось назначение гормонов. Наиболее яркое начало болезни, описанное как дизентериеподобное, выявлено у больных, которым была проведена операция (19%, $p_{2Б-1} < 0,05$, $p_{2Б-2А} < 0,05$) (рис. 4).

Важным фактором, определяющим течение болезни, явилась длительность периода от появления первых симптомов до поступления в специализированное лечебное учреждение и назначения адекватного лечения. Чем этот период был больше, тем чаще применение препаратов 5-АСК оказывалось неэффективным (рис. 5). Этому аспекту в литературе также уделено особое внимание [30].

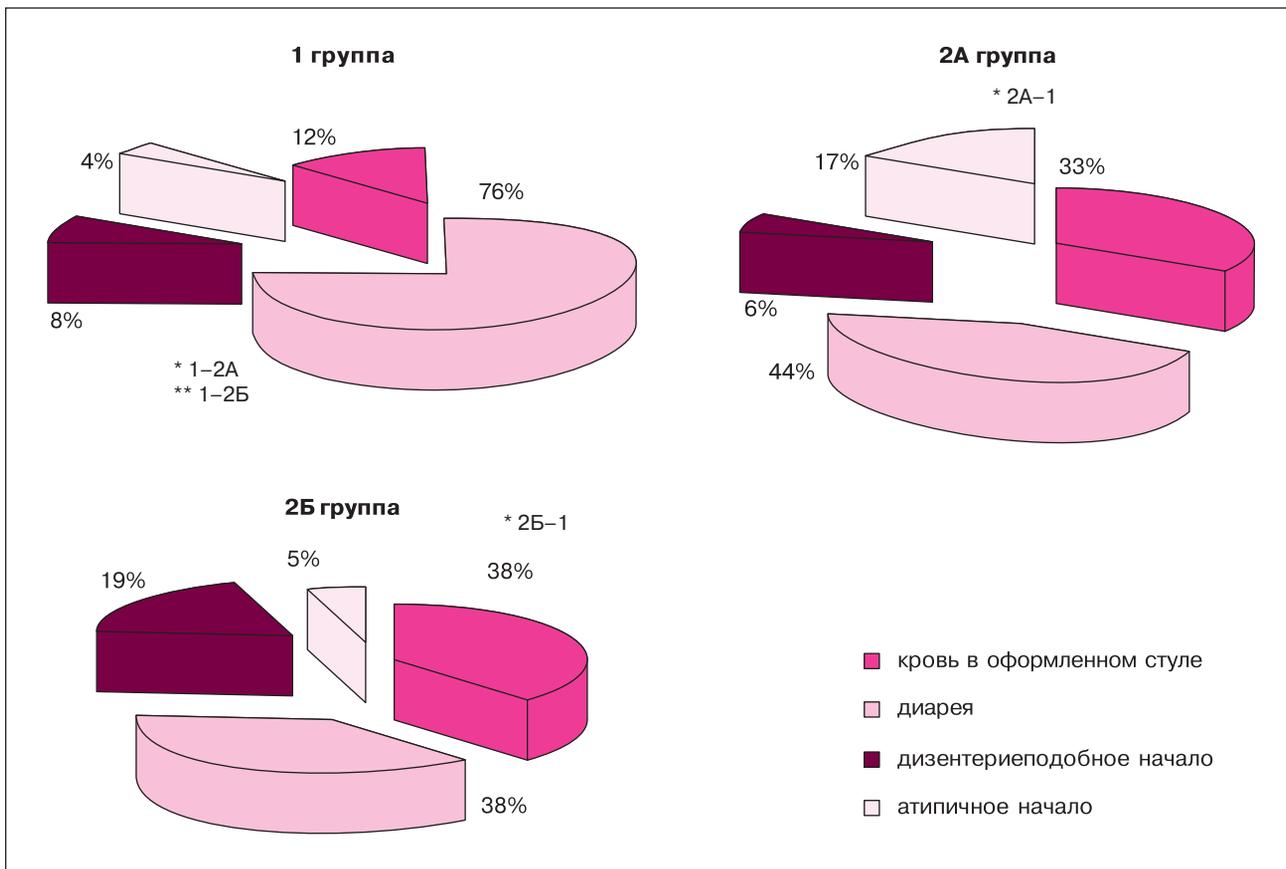
В развернутой клинической картине НЯК нами были отмечены черты, свойственные определенному течению болезни. У детей, которым потребовалось назначение гормонов, оказались более выраженными общетоксические синдромы, такие как: астенический, диспептический, синдром трофических нарушений. Тогда как у больных 2Б группы преобладали местные симптомы, свидетельствующие о поражении толстой кишки: увеличение кратности стула с наличием ночных дефекаций, выделение большого количества крови со слизью, гноем.

При проведении лабораторного обследования в группе с благоприятным течением болезни при первичном поступлении в анализы крови были выявлены незначительные изменения воспалительного характера и легкие признаки анемии. Тогда как у детей, находящихся на гормональной терапии отмечался высокий лейкоцитоз (38%, $p_{2А-1} < 0,05$, $p_{2А-2Б} < 0,02$), а у больных хирургической группы было выявлено выраженное повышение СОЭ (31%, $p_{2Б-1} < 0,02$), палочкоядерный сдвиг в лейкоцитарной формуле и признаки тяжелой анемии. Наиболее значительные изменения в копрограмме (по типу дистально-колитического в сочетании с энтеритным синдромом) достоверно чаще имели место у детей, которым потребовалось проведение оперативного лечения (86%, $p_{2Б-1} < 0,05$).

Низкие показатели альбуминов (57%, $p_{2А-1} < 0,01$), повышенный уровень трансаминаз (67%, $p_{2А-1} < 0,05$) и тимоловой пробы (29%, $p_{2А-1} < 0,01$) имели дети, получавшие в дальнейшем гормональную терапию. Это дало возможность думать, что у пациентов этой группы имела место большая вовлеченность в патологический процесс печени. Также в этой группе больных при анализе иммунограммы достоверно чаще отмечались снижение клеточного и активизация гуморального иммунитета, у 100% пациентов выявлялось повышенное количество циркулирующих иммунных комплексов ($p_{2А-2Б} < 0,05$).

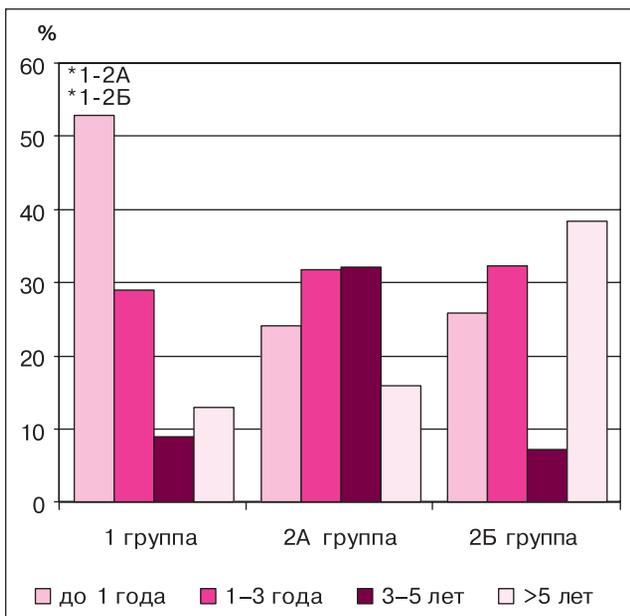
По результатам эндоскопического исследования толстой кишки неблагоприятное течение НЯК уже при первичной госпитализации было отмечено более выраженными воспалительными изменениями (92%, $p_{2А-1} < 0,05$, $p_{2А-2Б} < 0,05$), а наличие признаков хронизации имело место у детей, которым в дальнейшем потребовалась операция (50%, $p_{2Б-1} < 0,001$, $p_{2Б-2А} < 0,02$).

Рис. 4. Клинические особенности манифестации НЯК в изучаемых группах



Примечание.
* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,02$.

Рис. 5. Длительность заболевания до первичного поступления в стационар



Примечание.
* — значимая разница между группами $p < 0,05$;
** — значимая разница между группами $p < 0,01$.

С целью наибольшей объективизации полученных данных нами была определена информативность клиничко-анамнестических и лабораторно-инструментальных признаков и уровень их прогностических коэффициентов в отношении того или иного прогноза течения НЯК по методике Кульбака.

Для неблагоприятного прогноза НЯК, согласно убывающей информативности, клиничко-анамнестические и лабораторно-инструментальные данные расположились в следующем порядке: кишечные инфекции в анамнезе (прогностический коэффициент (ПК) = -6,0), возникновение НЯК в препубертатном возрасте (ПК = -6,7), манифестация болезни в виде появления крови в оформленном стуле (ПК = -5,1), искусственное вскармливание на 1 году жизни (ПК = -6,8), длительность болезни от первых признаков до госпитализации в институт более 5 лет (ПК = -3,5). Прогностически неблагоприятными были следующие признаки: выраженное проявление при первичной госпитализации таких синдромов, как трофические расстройства (ПК = -4,4), астенический (ПК = -3,8), болевой (ПК = -4,8), синдром гемоколита (ПК = -2,6); увеличение кратности стула более 6 раз в сут (ПК = -6,8), отставание в физическом развитии (ПК = -3,0). Неблагоприятными в отношении прогноза оказались следующие лабораторные показатели: значительное

Таблица 1. Прогностическая таблица течения неспецифического язвенного колита по клинико-анамнестическим данным

Признак	Градации признака	ПК	Инф.
Заболевания в анамнезе	практически отсутствуют	4,0	2,8
	хронические заболевания	-2,0	
	кишечные инфекции	-6,0	
	дисахаридазная недостаточность	-1,2	
	аллергические заболевания	2,1	
Синдром трофических нарушений	отсутствует	6,7	2,4
	легкой степени	5,9	
	средней степени	-3,3	
	выраженный	-4,4	
Частота стула	1–2 раза	2,9	1,5
	3–6 раз	0,3	
	> 6 раз	-6,8	
Девочки	1–3 года	-0,2	1,4
	4–7 лет	-0,2	
	8–11 лет	-6,7	
	12–15 лет	2,3	
	16–20 лет	2,8	
Физическое развитие	нормальное	6,2	1,4
	группа риска	-1,8	
	отклонение в физ. разв.	-3,0	
	резкое отклонение	-3,0	
Астенический синдром	отсутствует	5,0	1,3
	легкой степени	5,0	
	средней степени	0,1	
	выраженный	-3,8	
Характер манифестации	появление крови в оформленном стуле	-5,1	1,2
	диарейный синдром	2,4	
	дизентериеподобное начало	-2,3	
	с внекишечных проявлений	-4,4	
Консистенция стула	оформленный	3,4	1,0
	кашицеобразный	0	
	жидкий	-3,2	
Характер вскармливания на 1 году жизни	естественное	1,5	0,8
	смешанное	-2,6	
	искусственное	-6,8	
Длительность заболевания до поступления в специализированное медицинское учреждение	до 1 года	3,1	0,8
	1–3 года	-0,8	
	3–5 лет	-2,8	
	> 5 лет	-3,5	
Болевой синдром	отсутствует	2,3	0,8
	легкой степени	0,8	
	средней степени	-1,1	
	выраженный	-4,8	
Провоцирующие факторы	не ясны	0,3	0,7
	кишечная инфекция	1,4	
	нервно-психическая травма	3,3	
	интеркуррентная инфекция	-5,0	
Синдром гемоколита	отсутствует	4,0	0,6
	следы крови	0,3	
	кровь до 5 мл	-1,1	
	кровь > 5 мл, слизь, гной	-2,6	
Внекишечные проявления	отсутствуют	1,3	0,6
	реактивные изменения	-0,5	
	хронические неактивные	-2,7	
	хронические активные	-3,5	
	сочетанное поражение нескольких органов	-5,7	

Примечание.

ПК — прогностический коэффициент; инф. — информативность признака.

Таблица 2. Прогностическая таблица течения неспецифического язвенного колита по лабораторно-инструментальным данным

Признак	Градации признака	ПК	Инф.
α1-глобулины	4–6%	-2,8	2,2
	< 4%	7,2	
	> 6%	-3,1	
Физиологические изгибы толстой кишки	норма	4,8	1,9
	сглажены	-2,2	
	отсутствуют	-3,7	
Уровень трансаминаз	норма	3,6	1,7
	увеличен < чем в 2 раза	-4,0	
	увеличен в 2–4 раза	-4,7	
Уровень общего белка	норма	2,1	1,6
	> нормы	-6,5	
	< нормы	-8,0	
Тимоловая проба	0–4 ед	4,5	1,6
	5–10 ед	-2,2	
	11–15 ед	-2,5	
	> 16 ед	-6,1	
Укорочение толстой кишки	нет	2,4	1,6
	небольшое	-0,6	
	значительное	-8,7	
Уровень альбуминов крови	норма	1,4	1,5
	51–60%	2,3	
	41–50%	-5,2	
	< 40%	-8,2	
Скорость оседания эритроцитов	норма	5,6	1,2
	11–20 мм/ч	1,0	
	21–40мм/ч	-1,1	
	> 41 мм/ч	-7,1	
Кровоточивость слизистой оболочки толстой кишки	нет	5,6	1,1
	контактная	0,5	
	спонтанная	-3,9	
Сосудистый рисунок слизистой оболочки толстой кишки	норма	4,2	0,8
	размыт	4,2	
	отсутствует	-1,5	
Уровень гемоглобина	норма	1,1	0,5
	83–110 г/л	0,5	
	66–82 г/л	-3,2	
	< 66 г/л	-6,2	

Примечание.

ПК — прогностический коэффициент;
инф. — информативность признака.

увеличение СОЭ (ПК = -7,1), снижение гемоглобина (ПК = -6,2), гипер-α1-глобулинемия (ПК = -3,1), увеличение трансаминаз (ПК = -5,2), тимоловой пробы (ПК = -6,1), снижение уровня альбуминов (ПК = -8,2), повышение уровня холестерина (ПК = -6,5).

При проведении эндоскопического исследования выявление таких признаков, как отсутствие физиологических изгибов (ПК = -3,7), значительное укорочение толстой кишки (ПК = -8,7), спонтанная кровоточивость слизистой оболочки толстой кишки (ПК = -3,9) уже при первичной госпитализации свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе течения язвенного колита.

Благоприятный преморбидный фон (ПК = 2,8), возникновение НЯК старше 16 лет (ПК = 2,8), манифестация болезни с диарейного синдрома (ПК = 2,4), естественное вскармливание на 1 году жизни (ПК = 1,5), длительность заболевания до назначения адекватного лечения менее 1 года (ПК = 3,1); невыраженность клинических симптомов болезни, нормальные показатели клинических и биохимических анализов крови и эндоскопических признаков при первичной госпитализации — явились прогностически благоприятными в отношении течения НЯК. По результатам полученных данных нами были составлены дифференциально-прогностические таблицы, соответствующие 2 этапам диагностики: по клинико-анамнестическим признакам (табл. 1) и по данным лабораторно-инструментального обследования (табл. 2). Для определения прогноза необходимо суммировать прогностические коэффициенты имеющих у больного признаков в порядке убывающей информативности для каждой таблицы. Сумма, равная или большая «+13,0», свидетельствует с достоверностью 95% о более благоприятном, а сумма, равная или меньшая «-13,0», — о неблагоприятном прогнозе течения с той же достоверностью. При нахождении суммы в интервале от «-13,0» до «+13,0» прогноз является сомнительным, что требует уточнения его с помощью дополнительного обследования.

Клинические данные врач может получить в наиболее короткий срок, не дожидаясь результатов трудоемких исследований, однако, изменения на клеточном уровне, происходящие в слизистой оболочке толстой кишки в начале заболевания оказались более информативными в отношении прогноза течения заболевания.

Нами впервые выявлено, что слизистая оболочка толстой кишки при НЯК разного течения имеет свои морфологические особенности. Полученные данные позволяют при первой госпитализации уточнить клинический вариант язвенного колита.

На основании проведенного анализа были определены наиболее информативные в отношении прогноза течения НЯК морфологические признаки, характеризующие эпителиально-стромальные взаимодействия, такие как: состояние поверхностного эпителия (информативность (Инф.) = 6,4), характер и состав инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки (Инф. = 6,4, Инф. = 6,2), состояние базальной мембраны (Инф. = 6,1), конфигурация крипт (Инф. = 3,2).

Выявлено, что наибольшим уровнем прогностического коэффициента в отношении неблагоприятного прогноза обладают морфологические признаки, свидетельствующие о выраженном дезинтегративном процессе эпителиально-стромальных взаимодействий, такие как: деформация крипт с наличием крипт-абсцессов в них (ПК = -7,9); наличие эпителиальных аркад вне связи с экстрацеллюлярным матриксом (ПК = -6,1); микрополиповидные образования в криптах (ПК = -3,1); неравномерное распределение инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки (ПК = -6,1) с наличием фокусов фиброза (ПК = -6,1); плазмочитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки (ПК = -7,6); наличие участков склероза базальной мембраны (ПК = -10,2); появление признаков атрофии

Таблица 3. Прогностические морфологические критерии НЯК разного течения

Морфологический признак	Характеристика морфологического признака	ПК	Инф
Крипт-абсцессы	• без изменения конфигурации крипт	12,1	7,9
	• в деформированных криптах	-7,9	
Поверхностный эпителий	• микрополиповидные образования поверхностного эпителия	11,6	6,4
	• эпителиальные аркады поверхностного эпителия	-6,1	
Собственная пластинка слизистой оболочки (количественный состав инфильтрата, характер распределения)	• равномерное распределение инфильтрата, высокая клеточная плотность	11,6	6,4
	• неравномерное распределение инфильтрата, фокусы фиброза	-6,1	
Состав инфильтрата собственной пластинки СО (в порядке убывающей частоты встречаемости)	• лимфоциты, плазмocyты, эозинофильные гранулоциты, макрофаги, нейтрофильные гранулоциты	9,1	6,2
	• плазмocyты, лимфоциты, эозинофильные гранулоциты, макрофаги, нейтрофильные гранулоциты	-7,6	
Базальная мембрана эпителия	• чередование участков контурирующей с участками разрыхления	6,6	6,1
	• участки склероза	-10,2	
Конфигурация крипт	• сохранена	10,1	3,2
	• деформирована, микрополиповидные образования в криптах	-3,1	
Инфильтрация эпителия	• преимущественно эозинофилами	3,4	3,1
	• микроабсцессы из эозинофильных гранулоцитов	-8,7	
Наложения на эпителий слизистой оболочки толстой кишки	• преимущественно слизь, лимфоциты, эозинофилы	4,0	3,1
	• преимущественно слизь, эозинофилы, лимфоциты	-7,7	
Атрофия слизистой оболочки 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
	• множественные	-2,9	

Примечание.

ПК — прогностический коэффициент; инф. — информативность признака.

слизистой оболочки толстой кишки хотя бы в одном из биоптатов (ПК = -6,5).

Наличие микрополиповидных образований в поверхностном эпителии (ПК = 11,6); равномерное распределение инфильтрата, состоящего преимущественно из лимфоцитов (ПК = 11,6); утолщение базальной мембраны без признаков ее склерозирования (ПК = 6,6); сохранение конфигурации крипт в большинстве биоптатов (ПК = 10,1); отсутствие признаков атрофии слизистой оболочки толстой кишки (ПК = 4,8) — являются признаками более благоприятного течения НЯК.

Нами была составлена прогностическая таблица 3 этапа обследования больного — на основании данных морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки. Информативность морфологических признаков в отношении прогноза значительно превышает информативность клинических данных и может быть использована на окончательном этапе для решения вопроса о выборе тактики ведения больного. Для определения прогноза необходимо также суммировать прогностические коэффициенты имеющихся у больного признаков в порядке убывающей информативности. Сумма, равная или большая «+13,0», свидетельствует с достоверностью 95% о более благоприятном, а сумма, равная или меньшая «-13,0», — о неблагоприятном прогнозе течения с той же достоверностью. При нахождении суммы в интервале от «-13,0» до «+13,0» прогноз являет-

ся сомнительным, что требует уточнения его с помощью дополнительного обследования.

Эта информация позволяет назначать индивидуальные схемы лечения в каждом конкретном случае.

Наши данные согласуются с закономерностями эпителиально-стромальных взаимодействий при эрозивно-язвенном процессе [31]. Чем выраженнее дезинтегративный процесс, тем менее благоприятное течение НЯК. Этот феномен, вероятно, можно объяснить более глубокими нарушениями в эпителиально-стромальных взаимодействиях, что не позволяет репаративной регенерации перейти в физиологическую. Поэтому общепринятые схемы терапии назначения лечебных доз препаратов 5-АСК в течение 3 нед (то есть, 18 дней, которые необходимы для перехода репаративной регенерации в физиологическую) с последующей постепенной отменой препарата в условиях глубокого нарушения пространственно-временного гомеостаза оказываются неэффективными, эрозивно-язвенный процесс в слизистой толстой кишки как бы «тлеет», не достигая ремиссии. В результате НЯК приобретает неблагоприятное течение, что влечет за собой необходимость более агрессивных методов лечения: гормонального или хирургического. Длительно текущий воспалительный процесс в слизистой оболочке толстой кишки без адекватного и своевременного лечения поддерживает и усугубляет дезинтегративный процесс в стромально-эпителиальных взаимодействиях. Этот факт помогает в понимании того,

почему длительность заболевания (от первых признаков до назначения адекватного лечения) оказывает влияние на течение НЯК в дальнейшем: чем этот период больше, тем более вероятно, что препараты 5-АСК окажутся неэффективными.

Таким образом, уже при первичной госпитализации можно прогнозировать тот или иной вариант течения болезни.

Полученные данные позволяют повысить эффективность лечения НЯК у детей путем индивидуализации тактики назначения препаратов при прогнозировании течения заболевания на основе оценки информативности клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных показателей, увеличив стойкость ремиссии, повысив качество жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Никитина Н.В., Белоусова Е.А., Пугачев К.К. Тканевые эмбриональные антигены при язвенном колите / *Материалы 2-й Гастроэнтерологической Недели, 1996* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1996. — № 4. — С. 133.
2. Филин В.А., Салмова В.С., Вартапетова Е.Е. Лечение неспецифического язвенного колита у детей // *Педиатрия*. — 2000. — № 5. — С. 91–96.
3. Binder V. Epidemiology in IBD // *Infl. Bowel Disease: abstracts*. — Freiburg, 1996. — Part II. — P. 9.
4. Levenstein S., Prantera C., Varvo V. et al. Psychological stress and disease activity in ulcerative colitis: a multidimensional cross-sectional study // *Am. J. Gastroenterol.* — 1994. — V. 89. — P. 1219–1225.
5. Sugimura K., Asakura H., Mizuki N. et al. Analysis of genes within the HLA region affecting susceptibility to ulcerative colitis // *Hum. Immunol.* — 1993. — V. 36. — P. 112–118.
6. Богданович Н.Е. Ошибки диагностики неспецифического язвенного колита у детей и тактика врача в его распознавании // «Новое в диагностике и лечении хронических заболеваний тонкой и толстой кишок у детей»: Сборник научных трудов. — Горький, 1986. — С. 64–70.
7. Богомолов А.Р., Волков А.И., Копейкин В.Н. и соавт. Современные особенности клиники неспецифического язвенного колита у детей // *Материалы VII Конгресса педиатров России «Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее»*. — 2002. — С. 39.
8. Казюлин А.Н., Воробьев Л.П., Вальцова Е.Д. Особенности абдоминально-кардиального синдрома у больных хроническими воспалительными заболеваниями толстой кишки / *Материалы 2-й Гастроэнтерологической Недели, 1996* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1996. — № 4. — С. 110.
9. Крылов А.А., Козлович И.В., Столов С.В. Внекишечные проявления неспецифического язвенного колита // *Тер. архив*. — 1993. — № 2. — С. 80–82.
10. Лунянов А.С. Атипичное течение НЯК // *Сборник научных трудов*. — Рязанский медицинский институт. — 1986. — Т. 88. — С. 60–64.
11. Татаровский А.И., Будзулак Я.В., Шейниман Е.В. и соавт. Случай атипичного течения НЯК // *Врачебное дело*. — 1988. — № 12. — С. 44–45.
12. Гастроэнтерология-3. Толстая кишка: Пер с англ. / Под ред. Дж. Александра — Вильямса, Х. Дж. Биндера. — М.: Медицина, 1985. — 320 с.
13. Детская гастроэнтерология (избранные главы) / Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук — М., 2002. — 592 с.
14. Каншина О.А. Двадцатипятилетний опыт лечения неспецифического язвенного колита у детей, подростков и взрослых // 4 Всесоюзный съезд гастроэнтерологов: Тез. Докл. — М.-Л. 1990. — Т. 2. — С. 459–460.
15. Шеина О.П., Чередниченко А.М. Опыт наблюдения за больными неспецифическим язвенным колитом // *Материалы VII Конгресса педиатров России «Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее»*. — 2002. — С. 341.
16. Щиголева Н.Е., Карпина Л.М., Румянцова В.Г. Особенности течения неспецифического язвенного колита у детей // «Актуальные проблемы абдоминальной патологии». Сборник научных работ 5-й конференции. — М., 1998. — С.102–105.
17. Assonov B., Kopeikin V., Saralov S. Late diagnosis of Infl. Bowel Diseases in children // *Infl. Bowel Disease: abstracts*. — Freiburg, 1996. — Part II. — P. 71.
18. Федулова Э.Н. Прогноз течения и оценка эффективности лечения неспецифического язвенного колита у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Нижний Новгород. — 2003. — 177 с.
19. Кнорринг Г.Ю., Немировский В.С. Роль пищевой аллергии в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника // *Материалы 4-й Гастроэнтерологической Недели, 1998* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 5. — С. 27.
20. Копейкин В.Н. Механизмы формирования и система оптимизации лечения неспецифического язвенного колита у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Нижний Новгород. — 1996. — 189 с.
21. Копейкин В.Н. Патогенез и лечение неспецифических воспалительных заболеваний толстой кишки — современные аспекты // *Материалы VII Конгресса педиатров России «Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее»*. — 2002. — С. 140.
22. Балаболкин И.И. Проблема аллергии в педиатрии // *Российский педиатрический журнал*. — 1998. — № 2. — С. 49–52.
23. Бахна С.Л., Хейнер Д.К. Аллергия к молоку: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1985. — 208 с.
24. Гмошинский И.В., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А. и соавт. Иммунохимические методы в диагностике и обосновании элиминационной диетотерапии пищевой непереносимости у детей // *Педиатрия*. — 1998. — № 5. — С. 50–56.
25. Hill D., Ball G., Hosking C.S. Clinical manifestations of cows milk allergy in childhood // *Clin. Allergy*. — 1988. — V. 18, № 5. — P. 469–479.
26. Khoo U.Y., Bjarnason I., Donaghy A. et al. Antibodies to colonic epithelial cells from the serum and colonic mucosal washings in ulcerative colitis // *Gut*. — 1995. — V. 37. — P. 63–70.
27. Sachar D.B. Present and Future Treatments: facts, hopes and fantasies // *Infl. Bowel Disease: abstracts*. — Freiburg. — 1996. — Part II. — P. 105.
28. Абрамов С.А. Клинико-эзографические критерии заболевания толстой кишки у детей (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, функциональные нарушения толстой кишки, полипозные поражения толстой кишки): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Нижний Новгород. — 2002. — 175 с.
29. Гришина М.В. Димефосфон в комплексной терапии неспецифического язвенного колита у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 25 с.
30. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит: Пер. с нем. — М.: Издат. дом «Геотар-Мед», 2001. — 527 с.
31. Потехин П.П. Закономерности эпителиально-стромальных взаимодействий в условиях эрозивно-язвенного процесса при различных нозологических формах у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Нижний Новгород. — 1999. — 189 с.