

Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов Научное общество гастроэнтерологов России

ПРОЕКТ РОССИЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ

1. Введение

Во всем мире наблюдается рост частоты воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей, в частности - болезни Крона (БК), заболеваемость которой варьирует от 1,5 до 11,4 на 100000 [1, 2], при этом расчетное значение распространенности БК составляет 58/100000. Точных данных о распространенности БК у детей в России нет, но отдельные региональные наблюдения указывают на аналогичную тенденцию. Так, в Санкт-Петербурге заболеваемость БК возросла за последние 10 лет более чем в 10 раз и составила 5,5 на 100000, а распространенность – 20 на 100000 детей и подростков [3]. Примерно у 25% больных БК впервые манифестирует в возрасте до 18 лет, за последние 10 лет ВЗК с началом в детском возрасте возросли в 3 раза [4].

В детском возрасте ВЗК характеризуются более агрессивным течением, чем у взрослых, процесс имеет более распространенный характер, склонен к прогрессирующему нарастанию тяжести. Заболевание сопряжено с высоким риском развития осложнений и требует интенсивной терапии, в частности, назначения глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров и антицитокиновых препаратов [5,6]. У пациентов с дебютом БК в детском возрасте также более высока вероятность осложнений, требующих хирургического вмешательства. Риск резекции части кишки при данной патологии к 30 годам составляет $48 \pm 5\%$ по сравнению с $14 \pm 2\%$ у взрослых [7].

Своевременная диагностика и адекватная терапия способны существенно повлиять на течение БК. Выбор терапии должен осуществляться с учетом локализации и активности процесса, индивидуальных особенности пациента (возраст и имеющиеся факторы риска).

1.1. Термины и определение

Болезнь Крона (БК) - хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений.

Обострение (рецидив, атака) БК – это появление типичных симптомов заболевания впервые или у больных БК в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой.

Ремиссия БК - исчезновение типичных проявлений заболевания:

клиническая - отсутствие симптомов БК (соответствует значению Педиатрического Индекса активности БК (PCDAI) <10 (см. ниже);

эндоскопическая - отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании [8].

1.2. Этиология и патогенез

Этиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе БК, точно не установлена. Заболевание развивается в результате сочетанного влияния нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, нарушение состояния микробиоты и влияние неблагоприятных факторы окружающей среды. Кишечная микробиота у всех больных с БК характеризуются уменьшением видового разнообразия, уменьшением числа толерогенных видов (например, *Faecalibacteriumprausnitzii*, *Bacteroidesthetaiotaomicron*), увеличением жгутиковых бактерий и микробов, пенетрирующих слизистый слой, изменением виroma, усилением проницаемости слизистой. [9].

Выявлено более 100 генов, предрасполагающих к ВЗК, большинство из которых контролирует взаимодействие иммунной системы с внешними антигенами. С большей частотой встречаются мутации *NOD2*, *IL23R*, *ATG16L1*, *IRGM*, *NKX2-3*, *1q24*, *5p13*, *HERC2*, *CCNY*, *10q21*. Более 50% генов, определяющих риск к развитию ВЗК, ассоциированы и с другими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, что может объяснить развитие внекишечных проявлений ВЗК [10]. При этом каких-либо специфических генетических особенностей, свойственных детям (за исключением детей раннего возраста) обнаружено не было.

Хроническое воспаление при ВЗК является следствием аномальной и пролонгированной активации иммунной системы кишечника. Многочисленные исследования продемонстрировали, что нарушения имеют место практически во всех звеньях иммунного ответа [11], начиная от барьерных функций эпителия и распознавания антигена паттерн-распознающими рецепторами, передачи сигнала дендритными клетками и сигнальными молекулами, презентации антигена HLA, и заканчивая функциями моноцитов-макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. Образование инфламмасом, активация каспазы-1 и секреции провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-17, IL-23, IL-6, TNF-а обуславливают развитие трансмуральной воспалительной инфильтрации стенки кишки. Младенческие формы ВЗК могут быть обусловлены нарушением формирования иммунологической толерантности к собственной микробиоте кишечника вследствие мутации отдельных генов, например, *IL-10*, *FOXP3*, *XIAP* и др [12].

Каскад гуморальных и клеточных реакций при БК приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки с образованием характерных для БК саркоидных гранулем, состоящих из эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток.

При БК могут поражаться любые отделы желудочно-кишечного тракта - от полости рта до ануса. Тем не менее, в подавляющем большинстве случаев у детей доминирует поражение илеоцекального отдела (70%), изолированное поражение толстой кишки встречается в 30%, аноректальной области – у 20%, поражение верхних отделов ЖКТ – у 5-15% [3].

1.3. Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1. Гастроэнтерологи
2. Врачи педиатры
3. Врачи общей практики (семейные врачи)
4. Колопроктологи
5. Детские хирурги
6. Эндоскописты
7. Медицинские работники со средним медицинским образованием
8. Организаторы здравоохранения
9. Врачи-эксперты медицинских страховых организаций (в том числе при проведении медико-экономической экспертизы).

1.4. Методология составления клинических рекомендаций

Рекомендации составлены на основании: данных Европейского доказательного консенсуса по диагностике и лечению БК у детей [2], представленного совместнос Европейским обществом по изучению язвенного колита и болезни Крона и Европейским обществом педиатров гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, 2014), рекомендаций Всемирной Организации Здравоохранения по воспалительным заболеваниям кишечника (2015г) [4] данных литературы и Российских рекомендаций по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых пациентов (2017г) [8].

Клинические рекомендации отражают мнение экспертов по ключевым вопросам. В клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных

рекомендаций, поэтому окончательное решение о тактике ведения каждого пациента должен принимать лечащий врач, на котором лежит ответственность за адекватность проводимого лечения.

Таблица 1. Уровни достоверности доказательств (Оксфордский центр доказательной медицины) [95]

Уровень	Диагностическое исследование	Терапевтическое исследование
1a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований 1 уровня	Систематический обзор гомогенных РКИ
1b	Валидизирующее когортное исследование с качественным «золотым» стандартом	Отдельное РКИ (с узким ДИ)
1c	Специфичность или чувствительность столь высоки, что положительный или отрицательный результата позволяет исключить/установить диагноз	Исследование «Все или ничего»
2a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований >2 уровня	Систематический обзор (гомогенных) когортных исследований
2b	Разведочное когортное исследование с качественным «золотым» стандартом	Отдельное когортное исследование (включая РКИ низкого качества; т.е. с <80% пациентов, прошедших контрольное наблюдение)
2c	нет	Исследование «исходов»; экологические исследования
3a	Систематический обзор гомогенных исследований уровня 3b и выше	Систематический обзор гомогенных исследований «случай-контроль»
3b	Исследование с непоследовательным набором или без проведения исследования «золотого стандарта у всех испытуемых	Отдельное исследование «случай-контроль»
4	Исследование случай-контроль или исследование с некачественным или не независимым «золотым» стандартом	Серия случаев (и когортные исследования или исследования «случай-контроль» низкого качества)
5	Мнение экспертов без тщательной критической оценки или основанное на физиологии, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»	Мнение экспертов без тщательной критической оценки, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»

2. Классификация

В педиатрической практике рекомендуется использовать международную классификацию болезни Крона, принятую в 2010г в Париже.

Таблица 2. Классификация Болезни Крона

Критерий	Градации	Сочетания
Возраст	До 16л – A1 A1a – до 10 лет A1b – от 10 до 17 лет 17-40л – A2 Старше 40л – A3	G0 – нет нарушений роста, G1 – есть нарушения роста
Локализация	Терминальный илеит – L1 Изолированный колит – L2 Илеит и колит – L3 Верхние отделы – L4: L4a – поражение выше связки Трейца	L1+L4 L2+L4 L3+L4 L4ab

	L4b – поражение ниже связки Трейца, но выше дистальной 1/3 подвздошной кишки Перианальные изменения - р	
Форма	Нестенозирующая и Непенетрирующая (воспалительная) – В1 Стенозирующая – В2 Пенетрирующая – В3	В2В3 – сочетание стеноза и пенетрации Сочетание с перианальным поражением В1р, В2р, В3р

Для верификации периода заболевания (обострение или ремиссия), оценки тяжести обострения, а также для динамической оценки эффективности лечения рекомендуется расчет Педиатрического индекса активности болезни Крона (PCDAI) [2].

Таблица 3. Педиатрический индекс активности болезни Крона PCDAI

Критерии		балл
Боли в животе	нет	0
	Малой интенсивности	5
	Сильной интенсивности	10
Стул, частота, консистенция	0-1 раза в день, жидкий без примесей крови	0
	2-5 раза в день, с небольшой примесью крови	5
	Более 6 раз в день	10
Самочувствие, активность	Нет ограничения активности	0
	Умеренное ограничение активности	5
	Значительное ограничение активности	10
Масса тела	Нет снижения массы тела	0
	Снижение массы тела на 1-9%	5
	Снижение массы тела более 10%	10
Рост	Ниже одного центеля	0
	От 1-2 центелей	5
	Ниже двух центелей	10
Болезненность в животе	Нет болезненности	0
	Болезненность, отмечается уплотнение	5
	Выраженная болезненность	10
Параректальные проявления	нет	0
	Активная фистула, болезненность, абсцесс	10
Внекишечные проявления	нет	0
	одно	5
	Более двух	10
Гематокрит у детей до 10 лет	>33	0
	28-32	2,5
	<28	5
Гематокрит (девочки 11-18 лет)	>34	0
	29-34	2.5
	<29	5
Гематокрит	>35	0

(мальчики 11-14 лет)	30-34	2,5
	<30	5
Гематокрит (мальчики 15-18 лет)	>37	0
	32-36	2,5
	<32	5
СОЭ (мм/час)	<20	0
	20-50	2,5
	>50	5
Альбумин (г/дл)	>3.5	0
	3.1-3.4	5
	<3.0	10

Интерпретация PCDAI:

- <10 : отсутствие активности (ремиссия)
- 11-30 : легкая или среднетяжелая форма
- 30-100 : тяжелая форма
- Клинический ответ на лечение:
 - Снижение индекса PCDAI ≥ 15 баллов по сравнению с исходным; суммарный индекс PCDAI ≤ 30 баллов
- Клиническая ремиссия:
 - PCDAI ≤ 10 баллов
- Утрата ответа на лечение:
 - Увеличение PCDAI ≥ 15 баллов или PCDAI > 30 баллов

3. Диагностика

Однозначных диагностических критериев БК не существует, и диагноз ставится на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений [13, 14].

Существуют критерии достоверного диагноза БК по Lennard-Jones, включающие определение шести ключевых признаков заболевания [15].

1. Поражение любого отдела ЖКТ от полости рта до анального канала: хроническое гранулематозное поражение слизистой оболочки губ или щек; пилородуоденальное поражение, поражение тонкой кишки, хроническое перианальное поражение;
2. Прерывистый характер поражения ЖКТ;
3. Трансмуральный характер поражения: афтозные язвы, язвы-трещины, абсцессы, свищи;
4. Фиброз: стриктуры;
5. Лимфоидное: трансмуральное воспаление, лимфоидные скопления;
6. Муцин: нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки;
7. Обнаружение неказеозной гранулемы.

Диагноз БК считается достоверным при наличии 3 любых признаков или при обнаружении гранулемы в сочетании с любым другим признаком.

3.1. Клиника

К наиболее частым клиническим симптомам БК у детей относятся [2]:

- длительная хроническая диарея (более 6 нед), чаще без примеси крови,
- боль в животе упорного характера с четкой локализацией,
- потеря массы, значительный дефицит массы тела, отставание в росте
- длительная лихорадка неясного генеза
- анемия, чаще железодефицитная

- перианальные осложнения (хронические анальные трещины, парапроктит, свищи прямой кишки).

Положение 1

Наличие даже одного из этих симптомов является показанием для дальнейшего обследования ребенка, прежде всего – определения уровня *фекального кальпротектина*, как показателя активности воспаления в кишечнике. При повышении уровня фекального кальпротектина более чем в 5 раз (выше 250 мг/г) ребенок должен быть направлен в гастроэнтерологическое отделение для углубленного обследования (УДД5).

Практические аспекты:

Клиническая картина на ранних этапах развития БК может быть стертой, симптоматика неспецифичной, что затрудняет своевременную диагностику. Иногда БК протекает латентно, проявляясь лишь задержкой физического развития ребенка, иногда первыми симптомами могут быть осложнения. К осложнениям БК относят: наружные свищи (кишечно-кожные), внутренние свищи (межкишечные, кишечнопузырные, ректо-вагинальные), инфильтрат брюшной полости, межкишечные или интраабдоминальные абсцессы, стриктуры ЖКТ (с нарушением кишечной проходимости и без таковой), анальные трещины, парапроктит (при аноректальном поражении), кишечное кровотечение (редко).

Примерно у четверти детей с БК обнаруживаются внекишечные проявления болезни [2] (табл.4).

Таблица 4. Внекишечные проявления болезни Крона

Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания:	Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания:	Обусловленные длительным воспалением иметаболическими нарушениями:
Артропатии (артралгии, артриты) Поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия) Поражение слизистых (афтозный стоматит) Поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит)	Анкилозирующий спондилит (сacroилеит) Первичный склерозирующий холангит (редко) Остеопороз, остеомалация Псориаз	Холелитиаз Стеатоз печени, стеатогепатит Тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии Амилоидоз

Аутоиммунные проявления, связанные с активностью воспалительного процесса, появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения. Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью процесса (сопутствующими аутоиммунными заболеваниями), имеют тенденцию к прогрессированию независимо от фазы основного заболевания (обострение или ремиссия) и часто определяют неблагоприятный прогноз болезни.

Положение 2

Объективное обследование ребенка должно включать оценку физического и полового развития, полный осмотр, включая осмотр перианальной области (УДД5). При осмотре могут быть обнаружены различные проявления болезни, включая отставание в росте и половом развитии, дефицит питания, афты слизистой рта, наличие инфильтрата

брюшной полости, наружных кишечных свищей, перианальных проявлений (трещин, свищей), а также внекишечные проявления.

3.2. Лабораторная диагностика

Положение 3

Обязательными диагностическими исследованиями при подозрении на БК являются клинические и биохимические анализы крови (общий анализ крови, гематокрит, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок, коагулограмма, общий белок, протеинограмма, печеночные пробы, электролиты, сывороточное железо (УДД 2b). Чувствительным маркером воспаления является фекальный кальпротектин, применяемый также в качестве способа мониторинга активности заболевания.

Практические аспекты:

Изменения в лабораторных данных при БК имеют неспецифический характер. В общем анализе крови могут быть обнаружены анемия (чаще железодефицитная или анемии хронического заболевания, реже В-12- или фолиеводефицитная), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления, при наличии абсцесса или на фоне стероидной терапии), ускорение СОЭ. Биохимическое исследование позволяет выявить повышение С-реактивного белка (СРБ), диспротеинемию (в частности, гипоальбуминемию и повышение α_2 - и γ -глобулинов). При поражении печени может быть повышен уровень АЛТ, АСТ, ГГТП, билирубина. При остром начале диареи выполняется анализ кала для исключения острой кишечной инфекции, исследование токсинов А и В *Cl.difficile* (при недавно проведенном курсе антибиотикотерапии или пребывании в стационаре для исключения псевдомембранозного колита). Исключаются паразитарные инвазии.

Положение 4

Всем детям с подозрением на БК необходимо исследование в крови иммунологических маркеров ВЗК: ASCA и ANCA (УДД5). Для БК свойственно повышение ASCA (антитела к *Saccharomyces cerevisiae*), что косвенно подтверждает диагноз БК, но выявляются ASCA лишь у 20% детей с БК. Возможно определение и других информативных иммунологических маркеров: антител к *CBir1*, *FlaX*, *Fla 2*, *OmpC*. ASCA, особенно IgA, анти-*CBir1*, анти-*Fla* являются прогностически неблагоприятным фактором, при их наличии более вероятно развитие стенозирующей и пенетрирующей формы заболевания.

3.3. Инструментальная диагностика

Положение 5

Окончательный диагноз БК устанавливают по результатам эндоскопического и гистологического исследований. Всем детям с подозрением на БК проводятся:

- колоноскопия с илеоскопией (УДД 2a);
- эзофагогастродуоденоскопия (УДД 3a);
- ступенчатая биопсия слизистой оболочки всех осмотренных отделов (УДД 2);

Положение 6

При подозрении на поражение тонкой кишки при БК показаны:

- МРТ-энтерография (гидро-МРТ) или КТ-энтерография (гидро-КТ), первая предпочтительна в связи с отсутствием лучевой нагрузки.
- при невозможности провести МРТ или КТ допустимо рентгеноконтрастное исследование тонкой кишки с бариевой взвесью (после исключения признаков непроходимости) (УДД 5);
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства,

- малого таза имеет ограниченные возможности в диагностике поражений кишечника, но позволяет установить некоторые осложнения БК – инфильтрат, абсцесс брюшной полости, поражение печени, желчного пузыря и поджелудочной железы (УДД 5);
- трансректальное ультразвуковое или МР-исследование прямой кишки и анального канала показано при перианальных поражениях (УДД 5).
 - фистулография показана при наружных свищах (УДД5).

Положение 7

Если после проведения эндоскопического исследования и современных методов визуализации диагноз остается не ясен, но сохраняется подозрение на БК тонкой кишки или осложнения, рекомендуются:

- капсульная эндоскопия (при подозрении на поражение тонкой кишки и при отсутствии стриктур). При БК перед проведением капсульной эндоскопии рекомендуется выполнять рентгенологические исследования (пассаж бария по кишечнику, КТ-энтерография) или МР-энтерографию для исключения стриктур тонкой кишки.
- баллонная энтероскопия с биопсией (УДД5).

Макро- и микроскопическими признаками БК в соответствии с обновленными Порто критериями [16] являются следующие (табл.5):

Таблица 5. Макро- и микроскопические признаки болезни Крона у детей

Макроскопические	Микроскопические
Специфические: <ul style="list-style-type: none"> • Афтозные язвы • Щелевидные линейные или извитые язвы • Буллезная мостовая в терминальном илеуме • Стеноз с престенотической дилатацией • Утолщение стенки кишки с сужением просвета • Перианальные поражения (свищи, абсцессы, язвы или стеноз анального канала) • Язвы в тощей или подвздошной кишках 	Специфические: <ul style="list-style-type: none"> • Неказеозные гранулемы на расстоянии от крипт • Очаговость и неравномерность воспаления • Трансмуральный характер инфильтрата • Подслизистый фиброз
Неспецифические: <ul style="list-style-type: none"> • Отек • Гиперемия • Ранимость • Гранулярность • Локальная потеря сосудистого рисунка 	Неспецифические: <ul style="list-style-type: none"> • Гранулема, прилежащая к разрыву крипты • Слабый воспалительный инфильтрат в собственной пластинке СОК • Эрозии и поверхностные язвы СОК • Нрушение архитектоники крипт, уменьшение бокаловидных клеток, метаплазия клеток Панета

3.4. Иная диагностика

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования выполняются

преимущественно с целью проведения *дифференциальной диагностики* с рядом заболеваний. К ним относят: язвенный колит, острые кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, йерсиниоз, амебиаз, паразитозы), *Cl. difficile*-ассоциированная диарея, цитомегаловирусный колит, туберкулез кишечника, системные васкулиты, неоплазии толстой и тонкой кишки, болезнь Бехчета, аппендицит, синдром раздраженного кишечника, целиакия, эозинофильные поражения, первичные иммунодефицитные состояния.

4. Лечение

4.1. Цель лечения БК у детей – это:

- Максимально быстрое достижение «глубокой» ремиссии, под которой подразумевается не только клиническая, но и морфологическая (эндоскопическая и гистологическая) ремиссия.
- Как можно более длительное поддержание ремиссии.
- Профилактика осложнений.
- Улучшение качества жизни.
- Обеспечение нормальных темпов роста и развития ребенка.

Выбор терапии должен проводиться с учетом *факторов риска* неблагоприятного течения БК. По мнению экспертов ESPGHAN [2], это:

- глубокое язвенное поражение толстой кишки при эндоскопическом исследовании
- сохраняющееся тяжелое течение заболевания, несмотря на адекватную индукционную терапию
- распространенное поражение (тотальное поражение тонкой кишки)
- значительное замедление линейного роста (показатель отклонения роста $Z > -2,5$)
- тяжелый остеопороз
- стенозирующее и (или) пенетрирующее течение на момент дебюта заболевания (течение заболевания В2 и/или В3)
- тяжелое поражение перианальной области.

Наличие даже одного из этих факторов позволяет предположить неблагоприятный исход заболевания, что должно послужить основанием для оптимизации проводимой терапии и применения препаратов, которые, как было установлено, изменяют естественное течение заболевания, таких как иммуносупрессоры и биологические препараты, а при осложнениях - соответствующей операции.

4.2. Индукция ремиссии

4.2.1. Лечебное питание

Положение 8

- Полное энтеральное питание (ПЭП) рекомендуется в качестве терапии первой линии для индукции ремиссии у детей с обострением воспалительной формы болезни Крона или при первично выявленном заболевании. Специальное энтеральное питание является эффективным методом на первом этапе лечения при заболеваниях тонкого и толстого кишечника, вызывая ремиссию в 60-80% случаях (GPP). Факторы, которые влияют на использование специального энтерального питания включают: выбор пациента и его родителей, характер осложнений, вкусовые предпочтения больного, отсутствие осложнений при использовании

кортикостероидов, потенциальная польза, в виде улучшения трофического статуса и темпа роста ребенка [УДД1b]

Положение 9

Частичное энтеральное питание НЕ следует использовать для индукции ремиссии, но оно способствует пролонгированию достигнутой ремиссии на фоне специализированной диеты. [УДД2a]

Практические аспекты:

1. При лечении всех детей с воспалительным поражением кишечника, включая поражение толстой кишки, для достижения заживления слизистой оболочки, нормализации минеральной плотности костной ткани и роста должно отдаваться предпочтение ПЭП, а НЕ глюкокортикостероидам. Однако в отношении эффективности ПЭП у пациентов с тяжелым изолированным панколитом при болезни Крона достоверные данные отсутствуют. Также отсутствуют данные о пользе применения ПЭП при изолированном поражении ротовой полости или перианальной области.
2. Продолжительность ПЭП при его применении для индукции ремиссии обычно составляет 6-10 недель. Большинство детей нуждается в среднем в 120% от нормы потребности поступления нутриентов, тем не менее, содержание пищевых веществ в рационе должно учитывать индивидуальные особенности ребенка. Обычные продукты питания могут быть осторожно повторно применены во время первой и третьей недели курса лечебного питания. Это зависит от симптомов заболевания и состояния пациента в данный период времени
3. Выбор смеси для ПЭП осуществляется между специализированными полимерными, содержащими специальные противовоспалительные факторы (например, ModulenIBD с противовосполительным трансформирующим фактором роста β -2), полимерными, полуэлементными (например, Пептамен Юниор) или элементными (EO28 и др.) видами смесей в зависимости от степени и уровня поражения.

Питательные смеси следует вводить через рот (сиппинг), дробно в течение дня. Предпочтительны специализированные для данной патологии смеси, содержащие противовосполительный трансформирующий фактор роста. Полуэлементные и элементные смеси имеют преимущество при непереносимости белка коровьего молока.

Кормление через назогастральный зонд **или гастротому, в том числе и в режиме ночной алиментации**, может применяться **при непереносимости вкуса или невозможности достижения адекватного объема смеси при ее введении через рот**. Однако решение о применении данного пути введения или альтернативных методов лечения следует принимать индивидуально с учетом качества жизни пациента.

4. Если клинически ответ при использовании ПЭП в течение 2 недель отсутствует, следует решить вопрос о применении альтернативных методов лечения.
5. Доказательная база в отношении перехода к обычному питанию после завершения применения ПЭП отсутствует. Эксперты ESPGHAN предлагают постепенное введение обычной пищи одновременно с уменьшением объема питательной смеси каждые 2-3 дня в течение 2-3 недель.

4.2.1.1. Эффективность ПЭП

До настоящего времени не было проведено ни одного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РКИ) полного энтерального питания (ПЭП) с использованием только жидких питательных смесей у детей, страдающих БК, однако было проведено несколько РКИ, в которых сравнивали ПЭП со стандартным лечением. Анализ результатов этих исследований был проведен в трех мета-анализах [17-19] при этом суммарная частота достижения ремиссии составила 73% (относительный риск (ОР) 0,95, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,67-1,34²⁸ и ОР 0,97, 95% ДИ 0,7–1,4). В последний мета-анализ было включено семь РКИ с общим количеством пациентов, равным 204 (100 в группе глюкокортикостероидов, 104 в группе энтерального питания; возраст от 4 до 18,6 лет), в которых проводилось сравнительное применение элементных (аминокислотных) [20-22], полуэлементных (гидролизированных) [23-24] или полимерных жидких смесей [25] и терапии глюкокортикостероидами. В данных исследованиях наблюдались существенные различия в отношении продолжительности лечения (варьировала от 3 до 10 недель), локализации и продолжительности заболевания (впервые выявленное заболевание или рецидив заболевания), а также в отношении сопутствующей терапии. Тем не менее, общий вывод заключался в том, что ПЭП и глюкокортикостероиды обладают примерно равной эффективностью в достижении индукции ремиссии у детей с БК [18, 19].

Информация о продолжительности ремиссии после применения ПЭП, представленная в литературных источниках, противоречива, при этом в некоторых исследованиях период времени до возникновения рецидива был более коротким [20,22], по сравнению с глюкокортикостероидами, а в некоторых – более продолжительным [34]. В течение 10 месяцев после ПЭП у 39% пациентов наблюдался рецидив заболевания.

Помимо индукции ремиссии, отмечено влияние ПЭП на заживление слизистой оболочки кишечника, восстановление минерализации костной ткани и улучшений показателей роста и массы тела без характерных для кортикостероидов побочных эффектов терапии [234].

Исследовательская группа Европейского общества энтерального и парентерального питания (ESPEN), Porto IBD Group, провела анализ 7 исследований, из которых 3 были проведены на разных полимерных продуктах [235, 236, 34], а 4 были выполнены на специализированной полимерной формуле с трансформирующим фактором роста β -2 (ТФР β -2, Modulen® IBD) [231, 232, 36, 233]. Во всех исследованиях показано улучшение состояния слизистой, показатели полного заживления варьировались от 19 до 87% [234]. В одном исследовании, помимо полного трансмурального заживления слизистой у 21% детей (3 из 14), было показано ранний эндоскопический результат ПЭП (полное или практически полное заживление слизистой оболочки), с которым были связаны уменьшение обострений, госпитализаций и потребности в противо-TNF лечении на протяжении года наблюдения [234, 235]. ECCO/ESPGHAN особенно отметили рандомизированное контролируемое исследование, в котором сравнивали ПЭП полимерной формулой с трансформирующим фактором роста β -2 (ТФР β -2, Modulen® IBD) и кортикостероиды. Исследование показало явное преимущество ПЭП после 10 недель применения в отношении заживления слизистой (74% vs. 33%, соответственно) [36, 234]

Важным практическим выводом, сделанным ECCO/ESPGHAN в результате анализа имеющихся на сегодня результатов исследований, стало заключение о том, что благодаря положительному влиянию на заживление слизистой оболочки кишечника, восстановлению минерализации костной ткани и улучшения роста, ПЭП должно иметь преимущества перед кортикостероидами для всех детей с воспалительными заболеваниями кишечника [234].

4.2.1.2 Варианты лечения

При проведении РКИ [26-28], открытых исследований у детей [29] и мета-анализов данных, полученных в исследованиях у взрослых, не было доказано, что источник белка (т.е. полимерные или элементные смеси) оказывает влияние на эффективность. Кроме того, полимерные смеси лучше переносятся, более экономичны, и реже возникает необходимость их введения через назогастральный зонд [29]. Введение смесей для ПЭП через рот, по-видимому, так же эффективно, как и непрерывное их введение через назогастральный зонд. По этой причине лечение следует начинать с введения через рот полимерных смесей, а переходить к введению смеси через назогастральный зонд нужно только в случае невозможности достижения достаточной энергетической ценности потребляемой смеси, которая должна составлять примерно 120% от суточной потребности [30]. Сравнительных исследований для оценки сроков применения ПЭП не проводилось, но чаще использовались сроки 6-8 недель [31].

4.2.1.3. Эффективность в зависимости от локализации и течения заболевания

По данным мета-анализа, подтверждена эффективность применения ПЭП для индукции ремиссии у всех пациентов с *воспалительной формой заболевания* независимо от зоны поражения [17, 32, 33]. Тем не менее, сравнительного исследования с эффективностью глюкокортикостероидов в случае изолированного тяжелого колита у пациентов с болезнью Крона не проводилось. Отсутствуют также данные, подтверждающие эффективность применения ПЭП при активном артрите и других внекишечных проявлениях заболевания, а также при пенетрирующем течении заболевания.

4.2.2. Глюкокортикостероиды

Положение 10

Глюкокортикостероиды рекомендуется для индукции ремиссии у детей со среднетяжелым и тяжелым обострением воспалительной формы БК при повторном обострении, а также при первой атаке, если применение ПЭП невозможно [УДД2а].

Положение 11

У детей с легким и среднетяжелым поражением илеоцекальной области при болезни Крона в качестве альтернативы системным глюкокортикостероидам для индукции ремиссии может использоваться будесонид [УДД2а].

Положение 12

Не следует использовать глюкокортикостероиды в качестве поддерживающей терапии [УДД4].

Практические аспекты

1. Рекомендуемая доза преднизолона (или аналогичного препарата) для приема внутрь при обострении БК для большинства пациентов детского возраста составляет 1 мг/кг (максимальная доза 40 мг/сутки) однократно в сутки утром. При недостаточном эффекте может потребоваться увеличение дозы до 1,5 мг/кг (максимальная доза 60 мг/сутки).
2. При отсутствии эффекта от перорального применения глюкокортикостероидов у некоторых пациентов может быть эффективным внутривенное введение глюкокортикостероидов.
3. Начальная доза будесонида – 9 мг, препарат в дозе до 12 мг используется у детей в течение первых 4-х недель для индукции ремиссии. Постепенное уменьшение дозы будесонида можно проводить в течение 10-12 недель.

4. Рекомендуется назначение первоначальной дозы в течение 2 недель с последующим постепенным снижением и отменой не позднее 12 недель. Схема снижения дозы преднизолона приведена в таблице 6.

Таблица 6 Схема снижения дозы преднизолона при проведении индукционной терапии БК у детей (в соответствии с рекомендациями ESPGHAN, 2014) [2]

Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4	Неделя 5	Неделя 6	Неделя 7	Неделя 8	Неделя 9	Неделя 10	Неделя 11
40	40	30	30	25	25	20	15	10	5	0
35	35	30	30	25	20	15	15	10	5	0
30	30	30	25	20	15	15	10	10	5	0
25	25	25	20	20	15	15	10	5	5	0
20	20	20	15	15	12,5	10	7,5	5	2,5	0
15	15	15	12,5	10	10	7,5	7,5	5	2,5	0

4.2.2.1. Эффективность глюкокортикостероидов

В связи с тем, что только в нескольких исследованиях сообщалось о применении глюкокортикостероидов у детей, страдающих ВЗК, стратегия лечения у детей в основном основана на опыте лечения взрослых пациентов [37]. Было проведено два РКИ у детей [38,39], в которых проводилось сравнение преднизолона и будесонида, и одно исследование [40], в котором проводилось сравнение преднизолона и комбинации преднизолон с 6-меркаптопурином у детей с впервые установленным диагнозом БК. Кроме того, дополнительные данные были получены из регистров детей, страдающих ВЗК, и из популяционных исследований. Значения частоты достижения ремиссии в течение тридцати дней после начала лечения для преднизолона в исследованиях у детей колебались от 57% [34] до 79% [40] в РКИ и 62% в популяционном исследовании [41]. В исследованиях использовалась схема снижения дозы глюкокортикостероидов продолжительностью от восьми до 12 недель. В клинической практике начало применения и снижение дозы глюкокортикостероидов не стандартизировано и осуществляется на основании опыта врача. Однократный прием суточной дозы в утреннее время уменьшает потенциальное негативное влияние препаратов, связанное с замедлением роста [42]. Внутривенное введение глюкокортикостероидов применяется только для лечения тяжелого обострения заболевания.

4.2.2.2. Глюкокортикостероиды и заживление слизистой оболочки

Клинический ответ при лечении болезни Крона не коррелирует с эндоскопическим улучшением [43], а оценка эндоскопического ответа на применение глюкокортикостероидов у детей, страдающих БК, была проведена только в двух исследованиях: Verni Canani [34] установил, что эндоскопическое улучшение наблюдалось у 4 из 10 пациентов, однако ни у одного пациента не было зарегистрировано заживления слизистой оболочки через 8 недель после начала лечения. В исследовании, проведенном Borgelli и соавт.[36], наблюдалось частичное заживление слизистой оболочки у 6 из 18 (33%) пациентов, получавших глюкокортикостероиды, на 10 неделе. В исследовании поддерживающей терапии в течение года полное заживление слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании было достигнуто при монотерапии будесонидом у 24% пациентов, а при его комбинации с азатиоприном – у 83% пациентов [44].

4.2.2.3. Варианты лечения и эффективность в зависимости от локализации и течения заболевания

У пациентов с легкой или среднетяжелой формой БК с локализацией патологического процесса в подвздошной кишке или восходящей ободочной кишке применение будесонид предпочтителен [38,39, 45]. В исследовании, проведенным Levine и соавт. [46], были зарегистрированы лучшие показатели достижения ремиссии и ответа в течение 7 недель при использовании дозы 12 мг, по сравнению со стандартной дозой 9 мг

(66% и 74% по сравнению с 42% и 51% соответственно) через 7 недель. При поражении дистальных отделов толстой кишки, также, как и у взрослых пациентов, могут быть использованы клизмы с глюкокортикостероидами. У маленьких детей доза будесонида должна подбираться в соответствии с возрастом и массой тела.

Поддержание ремиссии с использованием глюкокортикостероидов не рекомендуется, а в случае развития стероидозависимости обязателен переход на другую терапию (иммуносупрессоры, биологическая терапия).

4.2.2.4. Безопасность глюкокортикостероидов и нежелательные эффекты

Подавление функции надпочечников может развиваться даже через одну неделю после начала лечения системными глюкокортикостероидами [47]. Риски развития нежелательных эффектов зависят от дозы и продолжительности лечения [48], однако чувствительность у различных пациентов может существенно различаться. Одной из важнейших проблем, возникающих при лечении глюкокортикостероидами детей с БК, является замедление роста. В связи с этим, длительные курсы глюкокортикостероидов у детей не допустимы.

На фоне лечения глюкокортикостероидами рекомендуется назначение препаратов кальция и витамина Д для снижения риска остеопороза.

4.2.3. Антибиотики

Положение 13

Рекомендуется использовать антибиотики, такие как метронидазол или цiproфлоксацин, для лечения БК с формированием свищей в перианальной области (УДД3а)

Положение 14

При более тяжелом течении заболевания, протекающего с формированием свищей, антибиотики следует использовать в качестве дополнительной терапии (УДД3а).

Практические аспекты

1. При поражении перианальной области наблюдается хороший кратковременный эффект от лечения метронидазолом/ цiproфлоксацином, которое может служить переходным этапом к дальнейшему назначению иммуносупрессивной или биологической терапии.
2. Стандартная суточная доза метронидазола составляет 10-20 мг/кг, а цiproфлоксацина – 20 мг/кг.
3. Азитромицин и рифаксимин могут использоваться для индукции ремиссии у детей с воспалительной формой болезни Крона легкой или средней тяжести.

4.2.3.1. Эффективность антибиотиков

4.2.3.1.1 Пенетрирующая форма заболевания. До настоящего времени не было проведено ни одного исследования у детей по оценке эффективности антибиотиков при пенетрирующей форме БК. Мета-анализ трех исследований, включавших 123 взрослых пациента, страдающих БК, с наличием свища в перианальной области [49] продемонстрировал статистически значимый эффект в отношении уменьшения количества отделяемого из свища после курса цiproфлоксацина или метронидазола (ОР=0,8; 95% ДИ=0,66-0,98).

Монотерапия антибиотиками при наличии абсцессов брюшной полости у больных БК эффективна при небольших абсцессах, но лишь у пациентов, ранее не получавших

иммуносупрессоры. Во всех остальных случаях более эффективно хирургическое лечение, хотя у некоторых пациентов чрескожное дренирование абсцесса может позволить избежать оперативного вмешательства. Vermejo и соавт. [50] наблюдали 128 взрослых пациентов, страдающих БК, с абсцессами в брюшной полости. Максимальная эффективность в течение 1 года наблюдалась при использовании хирургического лечения (91%) по сравнению с применением только антибактериальной терапии (63%) и антибиотиков в комбинации с чрескожным дренированием (30%). Неэффективность первоначальной антибиотикотерапии была связана с использованием иммуносупрессоров на момент постановки диагноза (ОР 8,45; 95% ДИ 1,16-61,5; P=0,03), наличием свища (ОР 5,43; 95% ДИ 1,18-24,8; P=0,02) и размерами абсцесса (ОР 1,65; 95% ДИ 1,07-2,54; P=0,02).

4.2.3.1.2. Воспалительная форма заболевания.

К сожалению, РКИ эффективности антибиотиков у детей для контроля активности воспалительного процесса в кишечнике при БК отсутствуют. Мета-анализ 10 РКИ у взрослых (1160 пациентов) [49] показал статистически значимое превосходство эффективности антибиотиков по сравнению с плацебо (ОР =0,85, при 95% ДИ 0,73-0,99, P = 0,03). Применялись различные антибиотики (противотуберкулезные препараты, макролиды, фторхинолоны, 5-нитроимидазол и рифаксимин) в виде монотерапии или в комбинации. Было установлено, что применение производных рифамицина в виде монотерапии и в комбинации с другими антибиотиками оказывало статистически значимый эффект в отношении индукции ремиссии при обострении БК.

Levine и Turner [51] провели ретроспективный анализ данных о 32 детей с обострением БК, которые получали 8-недельный курс комбинации азитромицина и метронидазола. Азитромицин назначался в дозе 7,5-10 мг/кг однократно в сутки (максимальная доза: 500 мг) 5 дней в неделю в течение 4-х недель, а затем 3 раза в неделю в течение последующих 4-х недель совместно с метронидазолом. Через 8 недель после начала лечения у 21/32 (66%) пациентов была достигнута полная клиническая ремиссия, а у 54% из них наблюдалась нормализация концентрации С-реактивного белка (СРБ). Эффект был более выраженным при легкой степени тяжести заболевания. При проведении ретроспективного анализа данных у 23 детей с ВЗК (12 с БК) было установлено, что у 12 пациентов (60%) наблюдалось улучшение симптомов при применении рифаксимицина в дозе 10-30 мг/кг в течение 4-х недель.

4.3. Поддерживающая терапия

4.3.1. Тиопурины

Положение 15

Тиопурины (азатиоприн или 6-меркаптопурин) рекомендованы в качестве лечения для поддержания ремиссии у детей, получающих глюкокортикостероиды, а также детей из группы риска неблагоприятного исхода заболевания [УДД2b].

Положение 16

Не рекомендуется применение тиопуринов для индукции ремиссии (УДД3).

Практические аспекты

1. Тиопурины эффективны в поддержании ремиссии БК, достигнутой на фоне глюкокортикостероидов. Для получения максимального эффекта от тиопуринов может потребоваться от 8 до 14 недель, поэтому начинать терапию ими следует на фоне снижения дозы преднизолона.

2. У пациентов без нарушений метаболизма тиопуринов рекомендуется применение азатиоприна в дозе 2,0-2,5 мг/кг или 6-меркаптопурина в дозе 1,0-1,5 мг/кг в сутки.
3. Исследование активности тиопуринметилтрансферазы (ТПМТ) перед началом терапии тиопуринами (норма 230-450 ед/мл) позволяет выявить пациентов с высоким риском миелосупрессии. Если проведение этого исследования невозможно, в начале лечения может быть назначена половинная доза тиопурина с контролем общего анализа крови еженедельно в течение 2 недель [4], если миелосупрессии не отмечается, рекомендуется постепенное увеличения дозы тиопурина до полной. Снижение дозы тиопурина в 2 раза рекомендуется при снижении лейкоцитов в крови ниже 3000/мм³, тиопурины противопоказаны в редких случаях, когда абсолютное количество лейкоцитов снижается ниже 1500/мм³.
4. В течение первого месяца после начала лечения обязателен контроль общего анализа крови и активности печеночных ферментов, первоначально – каждые 1-2 недели с последующим уменьшением частоты; а в дальнейшем на протяжении всего лечения тиопуринами необходим контроль этих показателей каждые 3 месяца у всех пациентов (независимо от активности ТПМТ).
6. Панкреатит может развиваться независимо от дозы в ранние сроки после начала применения тиопуринов, при его развитии обычно требуется отмена препарата. Необходимо уделить особое внимание дифференциальной диагностике истинной токсичности, связанной с применением тиопуринов, и внекишечными проявлениями ВЗК в форме панкреатита.
7. Решение о переводе с азатиоприна (AZA) на 6-меркаптопурин (6-МР) и наоборот может быть принято у пациентов с гриппоподобным синдромом или острыми симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта.
8. Увеличение активности трансаминаз более двух норм может носить транзиторный характер или потребовать снижения дозы препарата или его отмены. При повышении активности ТПМТ и уровня трансаминаз рекомендуется снижение дозы тиопурина и назначение аллопуринола.
9. При добавлении к лечению аллопуринола доза тиопурина должна быть снижена до 25-33% от первоначальной дозы. Стандартная доза аллопуринола для взрослых составляет 100 мг/сутки, доза аллопуринола для детей должна быть уменьшена (50-75 мг в зависимости от массы тела).
11. Всем пациентам, которые применяют или ранее применяли тиопурины, рекомендуется избегать воздействия солнечных лучей в течение всей жизни, а также проходить регулярное дерматологическое обследование в связи с повышенным риском опухолей кожи.

4.3.1.1 Эффективность тиопуринов

У детей с БК проведено одно плацебо-контролируемое и семь наблюдательных исследований, в которых оценивалось применение тиопуринов для поддержания ремиссии. В РКИ, проведенном Markowitz [40], частота рецидивов составила 4 и 9% в группе 6-меркаптопурина (n = 27 пациентов) и 26 и 47% в группе плацебо (n = 28 пациентов) через 6 и 18 месяцев соответственно после индукции ремиссии с использованием преднизолона у пациентов с впервые диагностированной среднетяжелой и тяжелой БК. В ретроспективных исследованиях серий случаев при использовании азатиоприна наблюдался более длительный период поддержания ремиссии, более низкая частота госпитализаций, повторного назначения глюкокортикостероидов и выполнения хирургических

вмешательств [52, 53]. Применение азатиоприна в более высокой дозе 2,5 мг/кг/сутки было более эффективным по сравнению с более низкими дозами 1,0 или 2,0 мг/кг/сутки. При проведении наблюдательных исследований у взрослых было отмечено уменьшение необходимости в выполнении хирургических вмешательств, а также профилактический эффект в отношении поражения перианальной области, в особенности в случае раннего начала лечения [54, 55], однако в более поздних исследованиях эффективность тиопуринов в отношении поддержания ремиссии была поставлена под сомнение [56, 57]. В исследовании SONIC были получены данные проспективного анализа заживления слизистой оболочки, проведенного у максимального количества взрослых пациентов с БК; из 115 пациентов, получавших азатиоприн, заживление слизистой оболочки (заживление язв) наблюдалось у 16,5% [58]. В случае применения азатиоприна в дозе 3 мг/кг наблюдалась стабилизация или улучшение значения показателя отклонения роста (Z-показателя) у 36% детей, страдающих БК [59].

3.1.2 Безопасность и побочные эффекты тиопуринов

Побочные реакции при применении тиопуринов были зарегистрированы у 15-46% пациентов [60-62]. В 8%–28% случаев они стали причиной снижения дозы препарата, а в 18%–43% случаев лечение было прекращено. Применение азатиоприна в более высокой дозе 3 мг/кг/сутки у детей, страдающих ВЗК, приводит к отмене препарата у 30% пациентов [59]. Дозозависимая токсичность может проявиться как спустя несколько недель, так и несколько лет после начала лечения и включает в себя гепатотоксичность и миелосупрессию. При применении препаратов в стандартных дозах гематологическая токсичность наблюдается у 1,8%-13,7% пациентов [60-62]. Риск развития инфекций составляет ~ 8% [62], однако при анализе данных, полученных из последних крупных регистров детей DEVELOP и взрослых TREAT, было установлено что применение иммуносупрессоров не было связано с повышенным риском инфекций, в то время как применение биологических препаратов более чем удваивало риск инфекций [63, 64].

Токсичность, не зависящая от дозы препарата, обычно проявляется в течение первых недель после начала лечения. Панкреатит относится к наиболее частым проявлениям реакции гиперчувствительности и наблюдается у 3-4% пациентов. Другие нежелательные лекарственные реакции, не зависящие от дозы препарата, включают диспепсические расстройства (5-8%), лихорадку, гриппоподобные симптомы, миалгию, артралгию и сыпь (наблюдается ~ 9% пациентов). Замена препарата на 6- меркаптопурин может быть успешной примерно у 50% пациентов с непереносимостью азатиоприна, в особенности при миалгии или артралгии, но также может быть эффективной в случае гепатотоксичности, симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, гриппоподобных проявлений и сыпи [61]. Результаты недавнего небольшого исследования серии случаев позволяют предположить, что попытка применения 6-меркаптопурина может быть успешной и безопасной у некоторых пациентов с панкреатитом, индуцированным применением азатиоприна [65]. Примерно 9% пациентов с ВЗК не отвечают на применение тиопуринов [66], а у пациентов с высокой активностью ТПМТ (>14 Ед/мл эритроцитов) наблюдается меньшая эффективность лечения [67].

На основании долгосрочных наблюдений было установлено, что риск развития лимфомы у пациентов с ВЗК, получающих тиопурины, особенно у мужчин, увеличивается примерно в четыре раза, однако абсолютный риск у детей и подростков был меньшим [68, 69]. Было рассчитано, что у детей риск составляет 4,5 случаев/10000 пациенто-лет [70], он был задокументирован в детском регистре DEVELOP [71]. Кроме того, примерно у 40 подростков и взрослых пациентов, страдающих ВЗК, была зарегистрирована Т-клеточная лимфома печени и селезенки с летальным исходом; практически все пациенты были мужского пола, и у 50% пациентов опухоль возникла в возрасте до 20 лет. Примерно половина этих пациентов получала в течение длительного времени только тиопурины, а

другая половина получала длительное время тиопурины в комбинации с препаратами антител к фактору некроза опухоли, длительность экспозиции анти-ФНО терапии при этом существенно варьировала [72]. Применение тиопуринов также было связано с 4-5 кратным увеличением риска развития немеланомного рака кожи даже в возрасте до 50 лет [73,74]. Интересно отметить, что в недавних исследованиях было выявлено, что применение тиопуринов приводит к снижению риска развития новообразований колоректальной области, как у пациентов с БК, так и с ЯК, и данный профилактический эффект, по-видимому, более выражен, чем у препаратов 5-АСК [75]. Следует избегать назначения тиопуринов во время инфекции, вызванной вирусом Эпштейн-Барр (ВЭБ), в связи с риском развития лимфом, ассоциированных с ВЭБ.

4.3.2. Метотрексат

Положение 17

Метотрексат рекомендуется в качестве одного из вариантов поддержания ремиссии у детей с высоким риском неблагоприятного исхода заболевания (УДД4).

Положение 18

Метотрексат может использоваться в качестве препарата первой линии для поддержания ремиссии или при неэффективности или непереносимости тиопуринов (УДД 4).

Практические аспекты:

1. Метотрексат следует назначать в дозе 15 мг/м² 1 раз в неделю; максимальная доза – 25 мг.
2. Если у пациента в течение нескольких месяцев наблюдается стойкая полная ремиссия с нормальными значениями маркеров воспаления, может быть предпринята попытка снижения дозы до 10 мг/м² один раз в неделю (максимальная доза – 15 мг).
3. Метотрексат обычно назначается в виде подкожных инъекций, эффективность которых аналогична эффективности внутримышечных инъекций.
4. На фоне терапии метотрексатом рекомендуется прием внутрь фолиевой кислоты (5 мг через 25-72 часа после введения метотрексата или 1 мг однократно в сутки 5 дней в неделю).
5. У пациентов со стойкой ремиссией необходим периодический контроль общего анализа крови и активности АЛТ.
6. Метотрексат строго противопоказан при беременности, а также его применение противопоказано половым партнерам женщины при планировании беременности, при необходимости следует использовать эффективный метод контрацепции.
7. При плохой переносимости метотрексата (тошнота) рекомендуется введение ондансетрона за час до инъекции в начале курса лечения.

4.3.2.1. Эффективность метотрексата

Результаты, полученные в 7 ретроспективных когортных исследованиях у детей, позволяют предположить, что эффективность метотрексата у детей, у которых лечение тиопуринами было неэффективным или наблюдалась их плохая переносимость, составляет от 50 до 80% [76-82]; при этом частота ремиссии через 6 и 12 месяцев составила 37–62% и 25–33% соответственно, а частота ремиссии в течение всего первого года - 15-35%. В двух небольших исследованиях (n=50) не было выявлено различий между метотрексатом и 6-меркаптопурином в отношении поддержания ремиссии БК (ОР 2,63; 95%ДИ 0,74-9,37; P=0,14). У детей, ответивших на лечение [76], отмечена нормализация линейного роста, что может быть косвенным признаком эффективного контроля воспаления слизистой оболочки. Оценка эффективности метотрексата заживлять слизистую оболочку не проводилась, за исключением одного исследования у взрослых, в котором оно достигнуто у 2 из 11 пациентов, получавших метотрексат, 8 из 18, получавших азатиоприн (p = 0,011

по сравнению с метотрексатом) и 9 из 16 пациентов, получавших инфликсимаб ($p = 0,008$ по сравнению с метотрексатом) [83].

4.3.2.2. Безопасность и нежелательные эффекты метотрексата

Побочные реакции сдерживают широкое применение метотрексата. К ним относятся тошнота/рвота, гриппоподобные симптомы, поражение печени и, значительно реже, миелосупрессия. Проблема тошноты и рвоты может быть особенно неприятной, и данные явления часто становятся причиной прекращения применения препарата [84]; в исследовании, проведенном Uhlen и соавт.[77], тошнота/рвота наблюдалась у 7/61 (11%) пациентов, а в исследовании, проведенном Turner и соавт.[76], у 4/17 (24%) детей, принимавших препарат внутрь, и у 6/39 (15%) пациентов из группы, получавшей препарат подкожно. Появление тошноты и рвоты можно предотвратить путем превентивного применения антагониста рецептора 5-гидрокситриптамина (НТ)3 типа ондансетрона [85]. Токсическое влияние на органы дыхания относится к очень серьезным, но крайне редким осложнениям применения метотрексата; ни одного случая данного явления у детей с БК зарегистрировано не было. Повышение активности печеночных ферментов может наблюдаться у 30% пациентов и обычно проходит после временного прекращения применения метотрексата и/или снижения дозы.

4.3.3. Лечение биологическими препаратами (антитела к фактору некроза опухолей (анти-ФНО))

Положение 19

Анти- ФНО (инфликсимаб или адалимумаб) рекомендуются для индукции и поддержания ремиссии у детей с воспалительной формой БК в случае сохраняющейся активности, несмотря на предшествующую терапию иммуносупрессорами (УДД2а).

Положение 20

Анти- ФНО (инфликсимаб или адалимумаб) рекомендуются для индукции ремиссии у детей с активной БК при гормонорезистентности (УДД2а).

Положение 21

Анти- ФНО (инфликсимаб или адалимумаб) рекомендуются в качестве препаратов первой линии для индукции и поддержания ремиссии активной болезни Крона у детей при наличии свищей в перианальной области (вместе с соответствующим хирургическим лечением) [УДД2а].

Положение 22

Анти- ФНО (инфликсимаб или адалимумаб) рекомендуются для поддержания ремиссии у пациентов, ответивших на индукционную терапию анти-ФНО, следует применять схему лечения с регулярным, а не эпизодическим введением препарата [УДД2б].

Практические аспекты:

1. Решение о применении анти- ФНО в качестве препарата первой линии для индукции ремиссии может быть принято у отдельных пациентов детского возраста при наличии факторов риска неблагоприятного исхода заболевания (см. выше).
3. Решение о раннем начале применения анти-ФНО должно быть принято у пациентов с тяжелыми внекишечными проявлениями заболевания (например, тяжелый артрит, гангренозная пиодермия).
4. Оценка первоначальной эффективности лечения ингибитором ФНО должна проводиться после введения второй или третьей дозы препарата, и при отсутствии

значимого эффекта к 12-14 неделе лечения применение препарата должно быть прекращено (первичная неэффективность лечения).

5. У пациентов, ранее не получавших анти-ФНО (наивные к анти-ФНО терапии), инфликсимаб и адалимумаб имеют равную эффективность и профиль побочных реакций. Выбор препарата проводят в соответствии с доступностью, способом введения, предпочтением пациента, стоимостью и местными нормативными требованиями.
6. Данных для оценки риска/пользы комбинированной или монотерапии детей с БК недостаточно. По-видимому, комбинированная терапия в течение первых 6 месяцев может снижать образование антител и обусловленную ими утрату ответа на лечение. Но это преимущество следует оценивать с учетом увеличения со временем риска развития лимфомы на фоне тиопуринов, поэтому данный вопрос следует решать индивидуально (учитывая факторы неблагоприятного прогноза заболевания). Одновременное применение метотрексата в низких дозах может быть более безопасным, чем тиопуринов, но эта комбинация имеет меньшую доказательную базу.
7. Рутинная премедикация ацетаминофеном, глюкокортикостероидами или антигистаминными препаратами перед введением анти-ФНО не показана.
8. Перед началом анти-ФНО терапии обязательно проведение исследования на туберкулез: рентгенография органов грудной клетки, кожная проба с очищенным туберкулином и/или тест с высвобождением гамма-интерферона лимфоцитами (квантифероновый тест).
9. Для индукции ремиссии инфликсимаб назначают в дозе 5 мг/кг, 3 дозы в течение 6 недель (недели 0-2-6) с последующей поддерживающей терапией с введением препарата в дозе 5 мг/кг каждые 8 недель. У больных, у которых наблюдается уменьшение эффективности препарата или при низкой концентрации препарата может потребоваться применение более высоких доз препарата до 10 мг/кг и/или сокращение продолжительности интервалов между введениями до 4-х недель. Уменьшение дозы инфликсимаба показано, если его остаточная концентрация превышает 8-10 мкг/мл.
10. Для индукции ремиссии адалимумаб назначают в дозе 2,4 мг/кг (максимальная доза 160 мг) на первую инъекцию, 1,2 мг/кг (максимальная доза 80 мг) через 2 недели, с последующим введением препарата в дозе 0,6 мг/кг (максимальная доза 40 мг) каждые 2 недели. В качестве альтернативы можно использовать следующую схему: у пациентов с массой тела до 40 кг была предложена схема 80-40-20 мг, а для пациентов с массой тела более 40 кг – 160-80-40 мг. Еженедельное введение показано при снижении эффективности и низкой остаточной концентрацией препарата.
11. В случае недостаточного ответа или снижения эффективности лечения для установления причины целесообразно определение остаточной концентрации инфликсимаба и адалимумаба, а также антител к ним в сыворотке крови.
12. Переход с одного анти-ФНО препарата на другой возможен у пациента при непереносимости одного препарата или утратой его эффекта; однако вероятность хорошего ответа на лечение в этом случае ниже, чем у больных, ранее не получавших анти-ФНО терапии.
13. Биосимиляры являются последующими версиями оригинальных биофармацевтических препаратов, произведенных другой компанией после

истечения срока действия патента на оригинальный препарат. Стремительно разрабатываются биосимиляры таких препаратов, как инфликсимаб и адалимумаб, и начинают регистрироваться в МЗ России для лечения ВЗК. В настоящее время, однако, имеются данные по оценке эффективности биосимиляров только в ревматологии.

4.3.3.1. Эффективность анти-ФНО терапии

4.3.3.1.1. Воспалительная форма заболевания.

Эффективность инфликсимаба для индукции и поддержания ремиссии у детей с БК доказана в нескольких РКИ. В рандомизированном исследовании REACH [86] дети в возрасте от 6 до 17 лет с активной БК после предшествующего недостаточно эффективного лечения глюкокортикостероидами и иммуносупрессорами получали инфликсимаб по схеме 0, 2 и 6 недель. У 98 (88%) из 112 пациентов был достигнут ответ на лечение, у 59% через 10 недель наблюдалась клиническая ремиссия. Пациенты, ответившие на лечение через 10 недель, были рандомизированы для дальнейшего лечения инфликсимабом (5 мг/кг) каждые 8 недель или каждые 12 недель при продолжающемся лечении иммуносупрессорами (обычно тиопурином). Введение препарата с интервалом 8 недель было более эффективным. Применение инфликсимаба на ранних стадиях заболевания может привести к лучшим результатам у отдельных пациентов из группы высокого риска [87].

Исследование IMaGINE было первым двойным слепым рандомизированным исследованием [88], в котором была проведена оценка эффективности адалимумаба у 192 детей в возрасте 6-17 лет с умеренно тяжелой и тяжелой активной БК (PCDAI>30), несмотря на применение пероральных глюкокортикостероидов и/или иммуносупрессоров. В исследование включались пациенты, ранее отвечавшие на лечение инфликсимабом, у которых эффективность данного препарата была утрачена, и пациенты, которые не переносили данный препарат. После открытой фазы индукции дети были рандомизированы для лечения высокой или низкой дозой адалимумаба. Через 54 недели у 31/93 детей (33,3%), получавших высокую дозу препарата, наблюдалась клиническая ремиссия. В ретроспективном многоцентровом исследовании, проведенном у 115 пациентов детского возраста, страдающих БК, которые получили, как минимум, 1 дозу адалимумаба (95% из них ранее получали инфликсимаб), частота без-стероидной ремиссии в течение 1 года составила 42% [89]. Данные, полученные у детей, были сравнимы с данными, полученными в исследованиях адалимумаба у взрослых.

4.3.3.1.2. Пенетрирующая форма заболевания.

Данные, подтверждающие эффективность инфликсимаба у детей с БК, протекающей с формированием свищей, малочисленны. При ретроспективном анализе эффективности инфликсимаба при сопутствующем поражении перианальной области в у 31 пациента в исследовании REACH (28%), было установлено, что через 2 недели после однократной инфузии препарата у 41% было достигнуто частичное или полное закрытие свища [90]. В недавнем исследовании серии случаев у детей GETAID [91] было установлено, что частота ответа на лечение инфликсимабом через 12 месяцев составила 75% (75/101 пациента с БК), при этом у 54% наблюдалось полное закрытие свища.

Данные, касающиеся закрытия свищей у детей с БК, получавших адалимумаб, ограничены. При проведении анализа подгрупп в исследовании IMaGINE было установлено, что закрытие свища было достигнуто через 52 недели у 23,8% пациентов (5/21) в группе, получавшей низкую дозу препарата, и у 40% - высокую дозу. У взрослых было установлено существенное преимущество инфликсимаба перед плацебо (55% пациентов с закрытием всех свищей по сравнению с 13% в группе плацебо) (P=0,002) [92]. Медиана времени до получения ответа на лечение инфликсимабом составила 14 дней. Что

касается адалимумаба, частота закрытия свищей через 12 недель составила 48% у пациентов, ранее не получавших анти- ФНО, и 26% у пациентов, ранее получавших инфликсимаб [93]. На 24 неделе частота закрытия свищей была значительно выше в группе пациентов, ранее не получавших анти- ФНО (60% и 20%, $P < 0,01$). В недавнем рандомизированном исследовании у взрослых (ADAFI) было установлено, что при применении адалимумаба в комбинации с ципрофлоксацином была достигнута более высокая частота закрытия свищей перианальной области, чем при применении адалимумаба в комбинации с плацебо, через 12 недель соответственно 65% и 33% [94].

4.3.3.2. Внекишечные проявления БК

У взрослых показано, что инфликсимаб может быть эффективным для лечения внекишечных проявлений БК [95]. Применение инфликсимаба у детей с внекишечными проявлениями было описано в исследовании серии случаев пациентов с гангренозной пиодермией, поражением лица и полости рта, эритемой, метастатическим поражением кожи полового члена и кожи мошонки при БК, увеитом, первичным поражением легких, первичным склерозирующим холангитом в сочетании с панкреатитом и остеомиелитом [96-100].

4.3.3.3. Заживление слизистой оболочки

В недавнем исследовании, проведенном в Польше [101], наблюдалось полное заживление слизистой оболочки через 10 недель у 23% из 66 получавших лечение анти-ФНО детей с БК. Заживление слизистой оболочки сопряжено с увеличением скорости роста и формирования костной ткани. Malik и соавт. [102] описали когорту пациентов, в которой у 42%, получавших адалимумаб, наблюдалось улучшение линейного роста, в особенности у детей, у которых была достигнута ремиссия. При определении концентрации маркеров образования костной ткани в сыворотке крови наблюдалось быстрое их улучшение после лечения анти- ФНО как у детей, так и у взрослых с БК [103-106]. Применение анти-ФНО снижает необходимость выполнения хирургических вмешательств [55].

4.3.3.4. Оптимизация (интенсификация) лечения ингибиторами ФНО

Для достижения стойкой клинической ремиссии в детской гастроэнтерологической клинической практике иногда требуется оптимизация (интенсификация лечения анти-ФНО). Увеличивается доза препарата (с 5 мг/кг до 10 мг/кг инфликсимаба) и/или сокращаются интервалы между введениями (переход на введение каждые 4 недели для инфликсимаба и на еженедельное введение для адалимумаба). Оптимизацию проводят в случае неэффективности лечения или утраты ответа на лечение. Важно поддерживать минимальную остаточную концентрацию препарата в сыворотке крови на определяемом уровне (3-8 мкг/мл) [107].

4.3.3.5. Комбинированная терапия

Вопрос о том, следует ли применять ингибиторы ФНО в виде монотерапии или в комбинации с иммуносупрессором, вызывал особенно много споров в детской практике. В исследовании SONIC, проведенном у взрослых пациентов [108], ранее не получавших ни иммуносупрессоры, ни инфликсимаб, было выявлено умеренное увеличение эффективности инфликсимаба в случае его комбинации с азатиоприном. Однако в исследовании SONIC не рассматривался вопрос о преимуществе комбинированной терапии перед монотерапией инфликсимабом, если предшествующее лечение азатиоприном было неэффективным. Как в исследовании ACCENT I, так и в исследовании ACCENT II не было выявлено никаких различий в отношении достижения ремиссии и ответа на лечение между пациентами на монотерапии инфликсимабом и комбинированной терапии [109]. Сходные результаты были получены в отношении адалимумаба в исследовании CHARM [110]. Но было выявлено незначительное преимущество комбинированной терапии, в особенности в течение первых 6 месяцев лечения [111, 112]. Были зарегистрированы более высокие

значения концентрации антител к инфликсимабу и более низкие остаточные концентрации анти-ФНО препарата у больных, получавших монотерапию инфликсимабом, что сопровождалось большей частотой инфузионных реакций и менее благоприятным исходом лечения. В недавнем мета-анализе было установлено, что применение комбинированной терапии с использованием азатиоприна дает лучшие клинические результаты, чем монотерапия инфликсимабом, даже в случае отсутствия эффекта от азатиоприна в анамнезе.

Что касается адалимумаба, в исследовании IMAGINE не было выявлено достоверной разницы достижения клинического ответа и ремиссии у детей, получавших монотерапию адалимумабом по сравнению с комбинацией с иммуносупрессором на 4-й и 26-й неделях. Клинический ответ 79,5% vs 87,3%, клиническая ремиссия 26,5% vs 29,6% на 4-й и клинический ответ 59,0% vs 45,1%, клиническая ремиссия 35,9% vs 29,6% на 26-й неделе соответственно у детей, получавших и не получавших иммуносупрессоры, ни в одном случае разница не достигала статистической достоверности [88]. Также сопутствующее лечение иммуносупрессором не приводило к достоверному повышению средней остаточной концентрации адалимумаба на 26-й и 52-й неделе, концентрация была лишь нумерически выше у детей, получавших адалимумаб в комбинации с иммуносупрессором [229]. Однако в данное исследование включались пациенты, у которых уже отмечалась предшествующая неудача лечения иммуносупрессорами. В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном у взрослых пациентов с БК, наивных к лечению иммуносупрессорами, с адалимумабом по типу исследования SONIC, не было показано преимущества комбинированной терапии с азатиоприном по сравнению с монотерапией адалимумабом [230]. Частота клинической ремиссии к 26-й неделе составила 71,8% в группе монотерапии адалимумабом и 68,1% в группе комбинированной терапии с азатиоприном (разница недостоверна). Вероятно, в случае с адалимумабом комбинация с иммуносупрессором не имеет столь критического значения, как в случае с инфликсимабом, для достижения потенциала эффективности терапии.

Негативным моментом комбинированной терапии анти-ФНО и азатиоприном является повышенный риск развития лимфомы [113]. Комбинация с метотрексатом является более привлекательной в связи с отсутствием доказательств повышения риска развития лимфомы, и наличием данных, показавших пользу сочетания метотрексата и инфликсимаба у ревматологических больных. В клиническом исследовании COMMIT взрослые пациенты, страдающие БК в качестве индукционной терапии получали инфликсимаб и глюкокортикостероиды в сочетании с метотрексатом или плацебо [114]. Никаких различий в клиническом ответе выявлено не было, но назначение метотрексата сопровождалось более высокой концентрацией инфликсимаба и уменьшением частоты образования антител к нему. При проведении ретроспективного анализа в исследовании BSPGHAN у 70 детей, страдающих БК и получавших лечение адалимумабом [115], частота достижения ремиссии была выше у тех больных, которые одновременно получали иммуносупрессоры (34/46 (74%) против 9/24 (37%), $p=0,003$). С учетом этого, можно сделать вывод о допустимости одновременного применения азатиоприна в течение первых 6 месяцев терапии инфликсимабом, а затем лучше отменить азатиоприн, в особенности у мальчиков, однако тактика лечения должна быть индивидуальной и основываться на оценке прогностических факторов. Прекращение комбинированной терапии является обоснованным только у пациентов, у которых была достигнута глубокая ремиссия (заживление слизистой оболочки). Роль метотрексата в комбинированной терапии у детей с БК должна быть определена в клинических исследованиях.

4.3.3.6. Сравнение инфликсимаба и адалимумаба

В ретроспективном когортном исследовании [116] было проведено сравнение результатов, полученных у 100 взрослых пациентов, страдающих БК, получавших инфликсимаб, и 100 пациентов, получавших адалимумаб, не было выявлено никаких

различий в достижении клинического ответа; ответ на лечение через 1 и 2 года наблюдался у 62% и 41% пациентов, получавших адалимумаб, и 65% и 49% пациентов, получавших инфликсимаб, соответственно.

4.3.3.7. Безопасность анти-ФНО и нежелательные эффекты

Образование антител к анти- ФНО может привести к развитию острых инфузионных реакций, отсроченных реакций гиперчувствительности, снижению концентрации препаратов в сыворотке крови, а также потере ответа на лечение [117-119]. Нерегулярное введение препаратов может привести к увеличению риска образования антител [119]. В трех небольших исследованиях, проведенных у детей, антитела к инфликсимабу были выявлены у трети пациентов, страдающих БК [118, 119,120]. При проведении мета-анализа 18 исследований (включающих 3326 взрослых пациентов, страдающих БК и получавших инфликсимаб) [121] было установлено, что частота образования антител к инфликсимабу составила 45,8% при использовании эпизодических инфузий и 12,4% при проведении регулярной поддерживающей терапии. В исследовании IMAgINE только у 2,3% пациентов в группе, получающей высокую дозу препарата, и у 4,4% пациентов в группе, получающей низкую дозу препарата, обнаружены антитела к адалимумабу.

Наиболее распространенные симптомы *острой инфузионной реакции*: одышка, приливы, тошнота, головная боль, гипоксемия и тахикардия. Анализ 18 исследований у детей показал, что острая инфузионная реакция была зарегистрирована у 168 из 1100 пациентов, получавших инфликсимаб (15%) [2]. Большинство реакций были легкими, и наблюдался быстрый ответ на лечение в виде временного прекращения инфузии препарата или уменьшения скорости инфузии. Применение премедикации (антигистаминных, жаропонижающих препаратов или глюкокортикостероидов), по-видимому, не предотвращает развития острой инфузионной реакции [122-125]. Частота инфузионных реакций у детей была аналогичной таковой у взрослых [109, 126]. Тяжелые инфузионные реакции в виде гипоксии, гипотензии или затруднения дыхания являются противопоказанием для дальнейшего применения инфликсимаба.

Отсроченные реакции гиперчувствительности могут наблюдаться минимум через день после инфузии препарата и характеризуются развитием артралгии и отеком суставов, которые могут сопровождаться лихорадкой и/или сыпью. Частота возникновения данных реакций у детей, получающих инфликсимаб, достигает 8% [86], аналогичная ситуация наблюдается и у взрослых [109, 126]. У 20-29% детей при этом обнаружены антинуклеарные антитела (АНА). Клиническая значимость положительных АНА после лечения антагонистами ФНО- α до сих пор остается неясной.

Серьезные инфекции, таких как сепсис, менингит, пневмония, абсцессы, опоясывающий лишай или инфекция, вызванная вирусом ветряной оспы, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, обусловленный вирусом Эпштейн-Барр, дерматомикозы и оппортунистические грибковые инфекции, были зарегистрированы у 49 из 1483 пациентов, получавших инфликсимаб (3,3%) [127]. У детей, страдающих БК и получавших адалимумаб из когорты BSPGHN, частота зарегистрированных серьезных нежелательных явлений составила 6%, включая два случая смерти от сепсиса у пациентов, получавших также иммуносупрессоры и домашнее парентеральное питание [115].

Риск развития оппортунистических инфекций (инвазивные грибковые инфекции, реактивация латентного туберкулеза) увеличивается у пациентов, получающих комбинированную терапию с использованием иммуносупрессоров, а также у пациентов с недостаточностью питания [128]. Если пациент не болел ветряной оспой и у него отсутствуют антитела к данному вирусу, целесообразна вакцинация против ветряной оспы,

если возможна отсрочка начала лечения (так как необходим 4-6-недельный интервал между иммунизацией и началом иммуносупрессивной терапии).

При изучении долгосрочной безопасности схем лечения, включающих анти-ФНО, был выявлен повышенный риск *новообразований*: гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы - у 30 пациентов, страдающих ВЗК и получавших лечения с использованием анти-ФНО в комбинации с тиопуринами [129], что позволяет предположить, что развитие лимфомы связано с применением тиопуринов, а комбинация с инфликсимабом является катализатором [130].²⁰⁶ У детей, получавших биологические препараты, по данным FDA на апрель 2008 года было зарегистрировано 48 случаев злокачественных новообразований, включая лимфому и злокачественные новообразования кожи, в том числе меланому (31 случай после применения инфликсимаба, 2 случая после применения адалимумаба и 15 случаев после применения этанерцепта) [131].

Появление симптомов *со стороны кожи*, таких как экзема или псориазоподобные поражения, было зарегистрировано у 20% взрослых пациентов, страдающих ВЗК [126], увеличивается их частота и у детей с ВЗК. Псориаз, индуцированный применением инфликсимаба, наблюдался у 8% (6/73) пациентов детского возраста, страдающих ВЗК [132].

4.3.3.8. Утрата ответа на лечение

Первичное отсутствие ответа на лечение – это отсутствие ответа на индукционный курс в течение первых 6 месяцев после начала лечения. Утрата ответа на лечение - это ситуация, когда у пациента, который ранее отвечал на лечение биологическим препаратом, ухудшилось течение заболевания или возник рецидив, несмотря на регулярное введение биологического препарата, что сопровождается укорочением интервала времени ремиссии после инфузии. Определение минимальной остаточной концентрации препарата может помочь выяснить причину утраты ответа на лечение и решить вопрос о дальнейшей тактике лечения в случае сохранения утраты ответа на лечение.

Неиммунные факторы, ведущие к утрате ответа на лечение, включают усиление воспаления, возникновение воспалительных процессов, на которые не могут подействовать применяемые препараты, осложнения заболевания (стеноз или пенетрация). Возможны проблемы, связанные с приверженностью, субоптимальные схемы лечения и уменьшение концентрации препарата или его метаболитов. Часто встречаются факторы, не связанные с ВЗК, такие как оппортунистические и другие инфекции или синдром раздраженного кишечника, не связанный с воспалительными изменениями. Таким образом, всегда необходимо проводить повторное обследование пациента в случае утраты эффективности лечения, и убедиться в том, что симптомы действительно обусловлены активностью данного заболевания. В настоящее время для лечения пациентов с утратой ответа используется тактика увеличения дозы препарата, которая заключается в применении удвоенной дозы или укорочения интервала между инфузиями /инъекциями, которая может быть эффективной у детей с низкой остаточной концентрацией препарата даже при наличии антител в невысоких титрах. При проведении ретроспективных исследований в Израиле [133] и Бельгии [134] не было выявлено преимуществ использования удвоенной дозы инфликсимаба по сравнению с укорочением интервала между введениями, но по причинам, связанным с затратами на лечение и удобством пациента, предпочтительнее первоначально использовать удвоение дозы препарата. В целом, у 47% пациентов наблюдался устойчивый ответ в течение 1 года после увеличения дозы или укорочения интервала между введениями [133]. У десяти пациентов с наличием антител к инфликсимабу использовалась более интенсивная схема лечения, при этом клинический ответ наблюдался у 6 (60%) пациентов. После применения более интенсивной схемы лечения концентрация антител к инфликсимабу снизилась у пяти пациентов.

В последнее время появились доказательства, позволяющие предположить, что добавление тиопуринов или метотрексата к схеме лечения пациентов, получавших инфликсимаб в виде монотерапии и утративших ответ на лечение по причине образования антител к инфликсимабу, может привести к исчезновению антител и восстановлению уровня остаточной концентрации, а также клинического ответа [135]. При выявлении соответствующих титров антител к инфликсимабу может быть как назначена более интенсивная схема, так и добавлен иммуносупрессор. При отсутствии эффекта от использования более интенсивной схемы лечения и комбинированной терапии или при высоком титре антител к инфликсимабу может быть принято решение о переходе на другой биологический препарат. Karmiris и соавт. [136] провели анализ 168 пациентов, которые начали получать адалимумаб по причине утраты ответа на лечение, обусловленной образованием антител к инфликсимабу. Клинический ответ был достигнут у 93% пациентов и был устойчивым у 62% пациентов; медиана периода наблюдения составила 20 месяцев. Такая тактика не будет успешной у пациентов с активным заболеванием и достаточной концентрацией препарата в крови; в данном случае показан переход на биологическую терапию молекулами другого класса.

4.3.5. Аминосалицилаты

Положение 23

Применение препаратов 5-АСК в виде монотерапии рекомендуется только у отдельных пациентов с легким течением заболевания (УДДЗ).

Практические аспекты:

1. Препараты 5-АСК могут использоваться для индукции ремиссии БК у детей с локализацией в толстой кишке и легкой тяжестью воспалительного процесса, при этом может быть использован сульфасалазин или месалазин в гранулах.
2. Выбор препарата 5-АСК зависит от локализации процесса: при легкой БК илеальной локализации (L1) показано назначение месалазина в таблетках с рН-зависимым покрытием; при локализации в тонкой кишке (L4b) – в капсулах с рН-независимым механизмом раскрытия.
3. Доза 5-АСК для приема внутрь детям с БК аналогична таковой для пациентов детского возраста с ЯК и составляет 40-80 мг/кг/сутки до 4 г в сутки.
4. Доказательства того, что применение 5-АСК индуцирует заживление слизистой оболочки, отсутствуют, и в связи с этим данные препараты должны использоваться при легких формах при отсутствии глубоких язвенных дефектов. Для подтверждения полной ремиссии необходим тщательный контроль таких показателей, как концентрация СРБ, СОЭ и концентрация фекального кальпротектина, а также должен быть установлен низкий порог для необходимости усиления терапии.

4.3.5.1. Эффективность 5-АСК

Хотя эффективность 5-АСК при лечении ЯК четко задокументирована, роль аминосалицилатов в лечении БК остается спорной. Данные, основанные на принципах доказательной медицины, указывающие на четкие преимущества использования 5-АСК в качестве индукционной терапии у пациентов с БК, отсутствуют [137]. В единственном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании, проведенном у детей [138], не было выявлено преимуществ применения 5-АСК для индукции ремиссии у 14 детей с активной БК с поражением тонкой кишки. В единственном клиническом исследовании поддерживающей терапии у 122 детей с БК в стадии ремиссии выявлено двукратное уменьшение риска рецидива на фоне приема месалазина [139].

4.3.6. Пробиотики

Положение 24

Не рекомендуется использовать пробиотики для поддержания ремиссии БК у детей [УДД4].

Имеющиеся доказательства позволяют предположить, что пробиотики могут быть эффективны для уменьшения воспаления в экспериментальных моделях колита и могут оказывать положительное влияние при некоторых клинических ситуациях, таких как pouchitis и ЯК. Мета-анализ результатов 7 небольших исследований у пациентов с БК, которые различались в зависимости от исследуемого пробиотика, качества методики и схемы применения препарата не обнаружил статистически значимого преимущества применения пробиотиков в отношении уменьшения риска рецидива по сравнению со стандартной поддерживающей терапией [2].

5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ

Прогрессирующее течение заболевания приводит к развитию кишечных осложнений у каждого второго больного за десятилетний период наблюдения, кроме того до 90% пациентов с БК подвергаются в течение жизни одной или нескольким операциям [140]. Невозможность радикального излечения БК нередко приводит к повторным вмешательствам, увеличивая риск синдрома короткой кишки [141]. Современная стратегия хирургического лечения БК направлена на выполнение экономных резекций кишки, применение малоинвазивных методик и органосохраняющих вмешательств [142]. Оперативное вмешательство может изменить течение заболевания у детей с БК, которые растут физически и интеллектуально, поэтому решение о хирургическом лечении должно быть принято после тщательного рассмотрения показаний и оценки целесообразности операции.

5.1. Показания к хирургическому лечению БК

Данный раздел подготовлен на основе данных литературы, доказательного консенсуса по лечению детей с БК и клинических рекомендаций международных и национальных Обществ детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов - Европейского [2], Британского [143] и Североамериканского [144], а также на основе доказательного консенсуса Всемирной Организации Здравоохранения по лечению ВЗК [4] и лечению перианальной формы БК [145]; клинических рекомендаций по лечению взрослых пациентов с БК - Европейских [146, 147] и Российских Ассоциаций колопроктологов и гастроэнтерологов [8].

Показаниями к хирургическому лечению являются острые и хронические кишечные осложнения БК, а также неэффективность консервативной терапии с задержкой физического развития [148, 149, 150, 151].

5.1.1. Острые кишечные осложнения

К ним относят кишечное кровотечение, перфорацию кишки и токсическую дилатацию ободочной кишки.

При *кишечном кровотечении* экстренное хирургическое вмешательство показано в случае массивной кровопотери, на фоне проведения адекватной медикаментозной терапии БК, при ухудшении состояния или отсутствии положительной динамики в течение 24-48 часов, несмотря на интенсивную гемостатическую терапию и заместительные гемотрансфузии эритроцитарной массы (у детей важными критериями продолжающегося кишечного кровотечения являются - учащенный более 6 раз в сутки стул с примесью крови, примесь крови в стуле более 10-15% объема циркулирующей крови, тахикардия, снижение гемоглобина менее 80 г/л) [152]. В случае кишечного кровотечения при БК выполняют экономную резекцию кишки с наложением анастомоза и/или формированием кишечной

стомы; кроме того, с целью выявления дополнительных источников кровотечения, желательна проведение интраоперационной колоно- и энтероскопии [153].

Перфорация тонкой кишки в свободную брюшную полость является достаточно редким осложнением и обычно возникает в области патологического участка кишки со стриктурой [154]. При клинико-рентгенологических признаках перитонита (абдоминальный болевой синдром, положительные симптомы раздражения брюшины, свободный газ в брюшной полости - по данным обзорной R-графии органов брюшной полости) показано экстренное хирургическое вмешательство, которое в данной ситуации может быть ограничено резекцией пораженного отдела кишки с формированием стомы или анастомоза. В случае экстренной операции рекомендуется избегать формирования первичного кишечного анастомоза без наложения превентивной кишечной стомы. *Перфорация толстой кишки* при БК встречается крайне редко, операцией выбора является резекция ободочной кишки с формированием стомы [155].

Положение 25

У пациентов с БК свободная перфорация кишечника с перитонитом и массивное кишечное кровотечение при неэффективности терапии, являются показанием к экстренному хирургическому вмешательству [УДДЗ].

Токсическая дилатация ободочной кишки (токсический мегаколон) является редким осложнением при БК толстой кишки и представляет собой не связанное с обструкцией расширение кишки на фоне симптомов интоксикации [156]. По данным обзорной рентгенографии органов брюшной полости отмечают увеличение диаметра поперечно-ободочного отдела толстой кишки: у подростков и взрослых пациентов более 60мм, у детей старше 11 лет - более 55мм, младше 11 лет - более 40мм. К факторам риска токсической дилатации относятся гипокалиемия, гипوماгнемия, подготовка кишки к колоноскопии при помощи осмотических слабительных, применение антидиарейных препаратов. О развитии токсического мегаколona свидетельствует нарастание симптомов интоксикации (тахикардия, артериальная гипотония, фебрилитет), вздутие живота, резкое сокращение частоты стула (на фоне ранее имевшейся диареи) и уменьшение болей в животе [157]. При неэффективности интенсивной консервативной терапии в течении 24-48 часов, с применением эндоскопической декомпрессии кишечника, показано проведение экстренной операции с наложением илеостомы и отключением толстой кишки, либо экстренной субтотальной колэктомии с формированием терминальной илеостомы.

5.1.2. Хронические кишечные осложнения включают стриктуры кишки, внутрибрюшные инфильтраты и абсцессы, внутренние и наружные кишечные свищи, дисплазию эпителия высокой степени [8].

5.1.3. Неэффективность консервативной терапии и задержка физического развития

О *неэффективности консервативной терапии* свидетельствует наличие гормональной зависимости и резистентности; кроме того проявлением неадекватной лекарственной терапии также может являться задержка физического развития [2, 8, 158]. Отставание в росте имеется практически у каждого четвертого ребенка с БК [148]. Своевременность хирургического вмешательства при БК демонстрировало прибавку роста у детей [159]. У детей с рефрактерной БК задержка роста является основным показанием к хирургии, поскольку "окно возможностей" терапии может быть небольшим [2]. У детей с тяжелым течением БК, при неэффективности консервативного лечения, особенно в препубертатном или пубертатном возрасте, либо с задержкой роста и локальным поражением кишечника, может быть полезным выполнение резекции кишки для обеспечения практически здорового интервала в 2-3 года, и в этих случаях первичный кишечный анастомоз обычно безопасен [160].

Положение 26

Хирургическое лечение должно быть рассмотрено у детей с БК в препубертатном и пубертатном возрасте, если есть задержка физического развития (с задержкой костного возраста за 6-12-месячный период) после оптимизации медикаментозной терапии и нутритивной поддержки [УДД4].

5.2. Хирургическое лечение стриктурирующей и пенетрирующей БК

БК в детском возрасте часто представлена более тяжелыми осложненными формами, чем у взрослых, непредсказуемым прогнозом, и нередко приводит к необратимым изменениям не только в результате естественного течения заболевания, но и вследствие перенесенных хирургических вмешательств [161, 162, 163]. Вероятность повторной резекции кишечника у детей с БК составляет до 29% в течение 10 лет после первого вмешательства [164].

Положение 27

К факторам, достоверно повышающим необходимость в хирургическом лечении БК, относятся: курение [УДД1], пенетрирующий и стриктурирующий фенотип БК [УДД1], раннее использование гормональной терапии [УДД2], поражение подвздошной [УДД2] и тощей [УДД3] кишки и начало заболевания в раннем возрасте [УДД3].

5.2.1. Хирургическое лечение БК тонкой кишки и илеоцекальной зоны

При стриктурирующем фенотипе илеоцекальной БК формируется стриктура терминального отдела подвздошной кишки или илеоцекальной области [165]. Выявленное супрастенотическое расширение подвздошной кишки более чем на 3см в диаметре у детей с БК, значительно ассоциировано с необратимыми фиброзными изменениями кишки и может являться показанием к хирургическому вмешательству [166]. Операцией выбора является илеоцекальная резекция с формированием илео-асцендоанастомоза [160, 167]. Предпочтительной методикой формирования тонкокишечного анастомоза является наложение аппаратного анастомоза по типу «бок-в-бок», что уменьшает вероятность его несостоятельности и последующего развития стриктуры [168, 169].

Положение 28

Хирургическое лечение является предпочтительным вариантом для детей с ограниченной илеоцекальной БК, с симптомами кишечной непроходимости, но без значительно выраженного активного воспаления [УДД4]. Рекомендуются наложение широкого тонко-толстокишечного анастомоза по типу "бок-в-бок" (функциональный - "конец-в-конец") [УДД1].

При отсутствии инфильтрата и абсцесса предпочтительней выполнение хирургического вмешательства на тонкой кишке и илеоцекальной зоне лапароскопическим способом [170, 171, 172]. Лапароскопические вмешательства в последнее десятилетие получили большое распространение у детей и взрослых пациентов с БК, как минимальная инвазивная процедура, с хорошим косметическим результатом, более ранним восстановлением в послеоперационном периоде и коротким пребыванием в стационаре [173, 174]. После лапароскопических операций реже возникают такие осложнения, как спаечная непроходимость и раневая инфекция, однако частота послеоперационного рецидива БК сравнима с открытыми вмешательствами [175, 176 177, 178].

Положение 29

Лапароскопический доступ является предпочтительным для выполнения илеоцекальных резекций у детей с БК [УДД2]. При более сложных вариантах БК или при повторной

кишечной резекции, лапароскопическая хирургия, как метод первого выбора, может быть рекомендована только в специализированных учреждениях [УДДЗ].

При осложненном течении БК с образованием стриктур тощей или подвздошной кишки, включая стриктуры анастомоза после предшествовавшей операции, альтернативой кишечной резекции является выполнение органосохраняющих стриктуропластик или создание обходных анастомозов, позволяющих избежать синдрома короткого кишечника [147]. При коротких стриктурах менее 10 см длиной наиболее общепринятой методикой является стриктуропластика по Хайнеке-Микуличу (продольное рассечение кишки в области стриктуры с поперечным анастомозом), при стриктурах кишки длиной 10-25 см используют методику Финнея (наложение широкого анастомоза по типу "бок-в-бок" на петле кишки со стриктурой), а в случае более протяженного поражения - операцию Мичеласси (пересечение кишки проксимальнее стриктуры и создание кишечного анастомоза по типу "бок-в-бок" по всей длине измененного участка) [179]. Противопоказаниями к стриктуропластике являются инфильтраты, абсцессы, злокачественные новообразования кишки или активное кровотечение и выраженное воспаление в области пораженного участка [167].

Положение 30

Стриктуропластика является возможной альтернативой кишечной резекции при БК тощей и подвздошной кишки. При коротких стриктурах до 6-7см рекомендуется выполнение стриктуропластики по Хайнеке-Микуличу [УДД2]. При протяженных стриктурах, где резекция может привести к синдрому короткой тонкой кишки, могут быть предприняты другие варианты стриктуропластики [УДДЗ].

При БК осложненной формированием внутрибрюшного абсцесса требуется назначение антибактериальной терапии, а также проведение дренирования абсцесса или резекции пораженного участка кишки [180, 181]. Дополнительно к антибиотикам и дренированию абсцесса должна быть усилена специфическая противовоспалительная терапия БК, снижена доза глюкокортикоидных гормонов, проведена оптимизация энтерального питания. Внутрибрюшные абсцессы у детей с БК в 90% случаев могут быть успешно дренированы чрескожным доступом [162]. У пациентов с абсцессами, которые не могут быть дренированы (менее 2см в диаметре), должны использоваться максимальные дозы антибактериальных препаратов. Радикальное оперативное вмешательство показано в случае внутрибрюшных абсцессов, невосприимчивых к комбинации антимикробной и специфической терапии БК и невозможности проведения дренирования [182].

Положение 31

При выявлении внутрибрюшного абсцесса у детей с активной БК тонкой кишки лечение следует начинать с антибактериальной терапии, чрескожного или хирургического дренирования абсцесса, с последующей отсроченной резекцией кишки при необходимости [УДДЗ].

При выявлении межкишечных или кишечно-пузырных свищей у пациентов с БК основной целью является разобщение свища с ограниченной кишечной резекцией, сохраняющей длину кишки [142].

Положение 32

Пациенты с межкишечными и кишечно-пузырными свищами часто нуждаются в хирургическом лечении [УДД5]. Оперативное вмешательство настоятельно рекомендуется при межкишечных свищах, если они сочетаются с внутрибрюшным абсцессом и/или кишечной стриктурой, а также если у пациентов выражена диарея и синдром

мальабсорбции [УДД5].

5.2.2. Хирургическое лечение БК толстой кишки

Ограниченное поражение толстой кишки при БК (менее трети ободочной кишки) не требует проведения колэктомии [183]. В этом случае можно ограничиться резекцией пораженного сегмента с формированием кишечного анастомоза в пределах здоровых тканей [184]. При выявлении непротяженной стриктуры толстой кишки возможно выполнение эндоскопической дилатации стриктуры [185], однако данная манипуляция связана с более высоким риском рецидива заболевания по сравнению с резекцией пораженного участка кишечника [186].

Положение 33

При ограниченной стриктуре толстой кишки (с поражением менее одной трети длины) предпочтительно выполнить резекцию пораженного участка [УДД3]. У пациентов с поражением двух различных сегментов толстой кишки могут быть рекомендованы две сегментарные резекции толстой кишки [УДД3]. Стриктуропластика при поражении толстой кишки не рекомендуется [УДД3].

При выявлении стриктуры восходящей и/или поперечно-ободочной кишки возможно выполнение правосторонней гемиколэктомии с илео-асцендо- или илео-трансверзоанастомозом. При левостороннем поражении выполняется резекция левых отделов с формированием колоректального анастомоза. При вовлечении в патологический процесс всей ободочной кишки, при минимальной активности воспалительных изменений в прямой кишке, с адекватной функцией анального сфинктера и отсутствии перианальных поражений, возможно формирование илео-ректоанастомоза [161]. Операция «отключения» транзита кишечного содержимого по толстой кишке путем формирования илеостомы показана только у крайне истощенных пациентов на фоне тяжелого активного колита [170]. Данный вид хирургического лечения является временным. Хирургическое вмешательство возможно безопасно выполнить с использованием лапароскопической техники [171, 187].

Положение 34

У пациентов с тяжелым активным колитом и неэффективностью медикаментозного лечения, рекомендовано наложение отводящей илеостомы [УДД5]. После стабилизации состояния выполняется колэктомия с созданием илео-ректального анастомоза [УДД5]. Проведение колэктомии в пубертатном периоде улучшает физическое развитие подростков с тяжелой рефрактерной БК толстой кишки [УДД4].

Возможность формирования тонкокишечного резервуарного анастомоза при БК толстой кишки является спорной, учитывая высокий риск осложнений и частую необходимость удаления резервуара в связи с развитием перианальных поражений и БК резервуара [188].

Положение 35

При впервые выявленной БК в послеоперационном периоде (после формирования тонкокишечного резервуара с резервуарно-анальным анастомозом) отмечается значительно высокий риск осложнений и несостоятельности анастомоза [УДД4].

У пациентов с длительным анамнезом БК толстой кишки (хотя в большей степени это касается язвенного колита) существенно повышается *риск колоректального рака* [189]. Важными факторами развития рака являются начало ВЗК в детском и подростковом возрасте и длительность анамнеза. Так, 10-тилетний анамнез заболевания повышает риск развития рака до 2%; а 20-летний анамнез - уже до 8% [190]. Скрининг колоректального

рака должен быть обязательным у пациентов с длительным анамнезом БК. Показанием к тотальной колэктомии является дисплазия эпителия высокой степени, выявленная в неизменной слизистой оболочке, либо выявленные участки неоплазии.

5.2.3. Хирургическое лечение БК с поражением верхних отделов ЖКТ.

Вовлечение в воспалительный процесс верхних отделов ЖКТ у детей с БК встречается чаще, чем у взрослых (до 30%), и является хорошо известной фенотипической особенностью детского возраста [16,191] и обуславливает неблагоприятный прогноз, особенно при стриктурирующей фенотипе [147].

Положение 36

Поражение верхних отделов ЖКТ при БК встречается чаще у детей, чем у взрослых, но потребность в хирургическом вмешательстве не увеличивается [УДД2].

В качестве хирургического лечения возможно проведение эндоскопической баллонной дилатации стриктуры, формирование обходного анастомоза, выполнение стриктуропластики или резекция пораженного участка [165]. Прибегать к формированию обходного тонкокишечного анастомоза на изолированной петле следует лишь в исключительных случаях (например, при стриктурах двенадцатиперстной кишки) из-за высокого риска развития синдрома избыточного бактериального роста в отключенной части тонкой кишки и малигнизации. Стриктуры гастродуоденальной зоны (как правило, 12-перстной кишки) поддаются баллонной дилатации. Также эффективным является выполнение стриктуропластики [179]. Обширные резекции способствуют формированию синдрома короткой тонкой кишки [146]. При наличии единичных или множественных непротяженных стриктур тощей кишки операцией выбора может быть стриктуропластика [192].

5.2.4. Медикаментозная и нутритивная поддержка в периоперационный период.

В значительной степени изучено влияние *предоперационной консервативной терапии БК* на послеоперационные хирургические осложнения [193]. Преднизолон 20 мг ежедневно или его эквивалент в течение более шести недель до операции является значительным фактором риска для хирургических осложнений [194, 195]. Поэтому лечение стероидными гормонами рекомендуется прекратить, как только это возможно. Напротив, тиопурины можно безопасно использовать в периоперационный период, отмены препарата до операции не требуется [196, 197]. В то время как лечение анти-ФНО-препаратами до операции может увеличивать частоту послеоперационных осложнений. Недавние исследования и мета-анализы показали повышенный риск развития послеоперационного сепсиса, раневых инфекций, внутрибрюшных абсцессов и несостоятельности анастомоза у пациентов с БК [198, 199, 200, 201, 202]. Сочетание стероидов и анти-ФНО повышает риск осложнений.

Положение 37

Прием преднизолона в суточной дозе более 20 мг в течение более чем 6 недель повышает риск хирургических осложнений [УДД2]. Тиопурины можно безопасно продолжать в пред- и послеоперационном периоде [УДД2]. Анти-ФНО-терапия связана с более высоким риском послеоперационных септических осложнений после абдоминальных вмешательств у пациентов с БК [УДД3].

Недостаточное питание является значительным фактором риска послеоперационных осложнений, включая несостоятельность анастомоза, поскольку адекватное питание обеспечивает трофические свойства тканей, помогая заживлению ран

[203]. Потеря 10% массы тела или более в течение 3-месячного периода, считается выраженным дефицитом веса, сопровождается задержкой физического развития. Такие дети и подростки должны получать предоперационную нутритивную поддержку путем энтерального или сочетанного энтерально - парентерального питания [204, 205]. Уровень сывороточного альбумина не является основным маркером нарушения нутритивного статуса, так как уровень альбумина может зависеть от множества факторов, включая острый или хронический сепсис; в дополнение к уровню альбумина следует использовать другие показатели и инструментальные оценки [206].

Положение 38

Недостаточное питание является важным фактором риска послеоперационных осложнений. Нутритивный статус следует оптимизировать до операции назначением энтерального, парентерального или сочетанного энтерально-парентерального питания [УДД3].

5.3. Лечение БК с перианальными поражениями.

Перианальные поражения развиваются у 13-67% детей, могут встречаться при любой локализации БК [207] и представлены гипертрофированными кожными подвесками (воспаленными анальными бахромками), анальными трещинами, параректальными абсцессами и свищами, стенозами ануса и прямой кишки [145]. У 10-12% детей с БК перианальные поражения являются первыми проявлениями заболевания [208].

Положение 39

До настоящего времени нет консенсуса по классификации параректальных свищей при БК. В клинической практике большинство экспертов используют упрощенную классификацию параректальных свищей с разделением на простые или сложные [УДД5].

Во многих клинических рекомендациях по лечению перианальной БК отмечена важная роль мануальной ревизии промежности под наркозом ("exam under anesthesia"), которая является не только ценным диагностическим мероприятием (т.н. "золотым стандартом" в руках опытного хирурга), но и может сопровождаться хирургическим вмешательством - вскрытием и дренированием парапроктита, с проведением дренирующей непересекающей лигатуры, т.н. дренажа-сетона [209, 210, 211].

Положение 40

Рекомендуется визуализировать перианальные поражения перед началом хирургического вмешательства. Осмотр под анестезией с проведением дренирования абсцесса является обязательным в лечении сложных свищей [УДД4]. У пациентов со сложными параректальными свищами должно быть выполнено дренирование абсцесса с размещением дренажа-сетона [УДД4].

При БК с перианальными поражениями назначаются иммуносупрессоры и/или биологические анти-ФНО препараты, кроме того требуется проведение антибактериальной терапии общим курсом не менее 3 мес. Подход к хирургическому вмешательству на перианальной области должен быть индивидуален для каждого пациента [212, 213, 214]. При наличии трещин анального канала хирургическое вмешательство не рекомендуется, а отдается предпочтение местной противовоспалительной терапии и гигиеническому уходу [215].

В последние годы стратегию лечения пациентов с перианальными поражениями при БК были внесены изменения, сопряженные с новыми целями - 1) использовать простые эффективные процедуры; 2) минимизировать боль; 3) отдавать предпочтение паллиативной помощи против агрессивного хирургического вмешательства [145].

Простые свищи, не сопровождающиеся какими-либо симптомами, не требуют хирургического вмешательства. Показано динамическое наблюдение на фоне адекватной консервативной терапии. При наличии симптомов возможно проведение фистулотомии или адекватного дренирования свища при помощи дренажа-сетона [211].

Положение 41

При неосложненных простых параректальных свищах может быть обсуждено проведение фистулотомии [УДД5]. При наличии периаанального абсцесса должно быть выполнено его дренирование [УДД5].

Лечение сложных свищей включает установку дренажей-сетонов в комбинации с агрессивной медикаментозной терапией. Показанием к установке дренирующих лигатур в большинстве случаев является вовлечение части сфинктера в свищевой ход. Время удаления дренажа зависит от медикаментозной терапии [207].

Положение 42

Симптоматические простые периаанальные свищи требуют лечения. Размещение дренирующей лигатуры в сочетании с антибиотиками (метронидазол и/или ципрофлоксацин) является предпочтительной стратегией [УДД3]. При свищевой периаанальной БК, с неэффективностью антибактериальной терапии, тиопурины или анти-ФНО могут быть использованы в качестве терапии второй линии [УДД4].

Учитывая высокую эффективность биологической терапии при надлежащем дренировании сложных свищей оправдано раннее назначение анти-ФНО терапии [2].

Положение 43

При сложной периаанальной БК, после адекватного хирургического дренирования, инфликсимаб [УДД1] или адалимумаб [УДД2] можно использовать в качестве терапии первой линии. Комбинация ципрофлоксацина и анти-ФНО улучшает краткосрочные результаты [УДД1]. Для усиления эффекта в комплексном лечении сложной периаанальной БК можно использовать комбинацию анти-ФНО с тиопуринами [УДД5].

Тем не менее, сложные периаанальные свищи, особенно с активной БК прямой кишки, с высокой частотой приводящие к развитию гнойно-септических осложнений, являются показанием к отключению пассажа кишечного отделяемого по толстой кишке путем формирования двустольной илеостомы [171]. Однако, прекращение пассажа по кишечнику не приводит к заживлению свища (только уменьшает симптоматику), но позволяет с успехом оперировать в условиях "отключенной" толстой кишки.

При отсутствии воспаления в дистальном отделе толстой кишки возможно выполнение низведения слизисто-мышечного лоскута прямой кишки с пластикой внутреннего свищевого отверстия [183,216].

Положение 44

Тиопурины [УДД2], инфликсимаб [УДД1] или адалимумаб [УДД2] в комбинации с длительным дренированием [УДД3] должны использоваться в качестве поддерживающей терапии у детей с периаанальной БК. Удаление лигатуры возможно при отсутствии параректальных абсцессов, воспаления в прямой кишке и окружающих тканях, и отсутствии стеноза прямой кишки [УДД5]. Удалять лигатуру можно только после окончания индукционного курса анти-ФНО [УДД5].

Ректо-вестибулярные свищи у девочек с БК (ректо-вагинальные - у женщин) в подавляющем большинстве случаев требуют хирургического вмешательства. Лишь в отдельных ситуациях при наличии низкого свища между прямой кишкой и преддверием влагалища возможно проведение только консервативного лечения [217]. В остальных случаях показано оперативное лечение под прикрытием стомы [218]. Спонтанного закрытия ректо-вестибулярных свищей не происходит. При наличии активного воспаления в прямой кишке адекватная противовоспалительная терапия до операции увеличивает эффективность вмешательства.

Положение 45

Бессимптомные низкие ректо-вестибулярные свищи не нуждаются в хирургическом лечении [УДД5]. При рецидивирующей симптоматике операция обычно необходима, в том числе и наложение отводящей стомы [УДД5]. Активную БК прямой кишки следует лечить консервативно до и после операции [УДД5].

Наличие стриктуры ниже-ампулярного отдела прямой кишки или стеноза анального канала является наиболее неблагоприятным фактором, повышающим вероятность формирования постоянной кишечной стомы [219, 220]. Формирование постоянной стомы у детей с перианальными поражениями потребовалось в 10% случаев по данным ретроспективного объединенного обзора из двух центров [221]. В большинстве случаев данные осложнения требуют выполнения резекции прямой кишки [222].

Положение 46

Пациентам с БК с выраженной активностью воспалительного процесса в прямой кишке и неэффективностью консервативной терапии, рекомендуется наложение кишечной стомы с отсроченной резекцией прямой кишки, как крайней мерой оперативного лечения [УДД5].

В отдельных ситуациях, при отсутствии активного воспаления в вышележащих отделах кишки, возможно использование малоинвазивных способов коррекции дистальных стриктур, включающих инъекции стероидов и анти-ФНО-препаратов в область стриктуры, использование баллонной дилатации, бужирование стриктуры расширителями Гегара (при стриктуре анального канала до зубчатой линии), до более травматичных хирургических методов, таких как стриктуропластика или резекция прямой кишки [145, 223].

5.4. Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК

Даже при полном удалении всех макроскопически измененных отделов кишечника, хирургическое вмешательство не приводит к полному исцелению: в течение 5 лет клинически значимый рецидив отмечается у 28-45% пациентов, а в течение 10 лет - у 36-61%, что диктует необходимость проведения противорецидивной терапии после операции [164]. Потенциальными факторами риска послеоперационного рецидива у пациентов с БК являются курение, предшествующая резекция кишки, генетические маркеры, перфорирующее течение БК, протяженность поражения (>40см тонкой кишки), перианальные поражения, две и более резекции кишки в анамнезе и короткая продолжительность болезни перед первой операцией [175, 224, 225].

Положение 47

Факторами риска послеоперационного рецидива у пациентов с илеоцекальной БК являются курение, операции на кишечнике, отсутствие противорецидивного лечения [УДД1], перианальные поражения и перфорации кишечника, требующие проведения экстренного вмешательства [УДД2].

В детском возрасте послеоперационный рецидив выявляется в первые годы после операции до 38% наблюдений, а через 5 лет после резекции до 50% случаев, и его частота зависит от первичной локализации и распространенности БК [226].

Положение 48

У детей и подростков после хирургического вмешательства рекомендуется проведение поддерживающей терапии (УДД2). Тиопурины могут использоваться в качестве препаратов выбора для поддерживающей терапии после хирургического вмешательства (УДД3), при тяжелом активном течении БК показано энтеральное питание (УДД3) в сочетании с анти-ФНО (УДД3) и антибиотиками.

Противорецидивную терапию рекомендуется начинать через 2 недели после оперативного вмешательства. В течение 3 мес. после операции рекомендуется проводить антибактериальную терапию: метронидазол, ципрофлоксацин (возможна смена антибиотиков каждые 2 недели). Смена антибиотиков позволяет снизить риск периферической нейропатии, которая развивается при длительных курсах метронидазола.

Спустя 6-12 месяцев всем оперированным пациентам с БК показано проведение контрольного обследования, в первую очередь, эндоскопического с оценкой эндоскопической активности в области анастомоза по шкале Rutgeerts (Табл.7). При невозможности визуализировать зону анастомоза следует констатировать наличие или отсутствие рецидива, основываясь на сочетании данных рентгенологического обследования (как правило, КТ) и неинвазивных маркеров воспаления - С-реактивного белка, фекального кальпротектина и др.

Таблица 7. Шкала эндоскопической активности послеоперационного рецидива болезни Крона по Rutgeerts [227]

Оценка	Определение
0	Нет признаков воспаления
1	<5 афтозных язв
2	>5 афтозных язв с нормальной слизистой оболочкой между ними или протяженные участки здоровой слизистой оболочки между более выраженными изъязвлениями или поражения, ограниченные подвздошно-толстокишечным анастомозом.
3	Диффузный афтозный илеит с диффузно воспаленной слизистой оболочкой
4	Диффузное воспаление с крупными язвами, «булыжной мостовой» и/или сужением просвета.

При отсутствии признаков воспаления или обнаружении минимальных воспалительных изменений проводимая терапия должна быть продолжена. Наличие более выраженных воспалительных изменений (2-4) указывает на неэффективность проводимой терапии и должно служить показанием к усилению терапии: подключению иммуносупрессоров у пациентов, ранее их не получавших или к проведению биологической терапии анти-ФНО у пациентов, находящихся на поддерживающей терапии азатиоприном/6-меркаптопурином. В дальнейшем, вне зависимости от характера течения заболевания и клинической манифестации БК, следует не реже раза в 1-3 года выполнять контрольное эндоскопическое исследование, следуя этому же алгоритму выбора противорецидивного средства [228].

Положение 49

Илеоколоноскопия является золотым стандартом в диагностике послеоперационного

рецидива БК [УДД2] и должна быть проведена в течение первого года после резекции кишечника [УДД2].

Выбор терапии БК должен проводиться в соответствии с ее локализацией, распространенностью и тяжестью (табл.8). Недостаточная эффективность индукционной терапии требует интенсификации лечения. По достижении ремиссии проводится дальнейшая поддерживающая терапия.

Таблица 8. Выбор терапии в зависимости от фенотипа БК

Фенотип	Степень тяжести	Индукция ремиссии	Интенсификация при неэффективности	Поддержание ремиссии
L1 терминальный илеит	Легкая	Месалазин в таблетках с pH-зависимым высвобождением	Будесонид в таблетках (9 мг/сут)	Месалазин или тиопурины
	Средней тяжести	ПЭП или Будесонид в таблетках (9-12 мг/сут)	Преднизолон 1 мг/кг/с	Тиопурины
L2 – колит	Легкая	Сульфасалазин или месалазин в гранулах	Преднизолон 1 мг/кг/с	Месалазин или тиопурины
	Средней тяжести	ПЭП	Преднизолон 1 мг/кг/с	Тиопурины
	Тяжелая	Преднизолон 1-2 мг/кг/с	Анти-ФНО	Тиопурины или анти-ФНО
L2,3 -илеоколит (распространенный)	Средней тяжести	Преднизолон 1 мг/кг/с	Анти-ФНО или метотрексат	Тиопурины, метотрексат или анти-ФНО
	Тяжелая	Преднизолон 1-2 мг/кг peros или в/в + антибиотики	Анти-ФНО	Тиопурины или анти-ФНО
L2,3 +L4 (+верхние отделы)	Тяжелая	Преднизолон 1-2 мг/кг peros или в/в + антибиотики	Анти-ФНО	Тиопурины или анти-ФНО
+р (перианальная)	Средней тяжести	Антибиотики + местное лечение	Анти-ФНО	Тиопурины или анти-ФНО
	Тяжелая	Анти-ФНО + антибиотики + хирургическое лечение	Повышение дозы или сокращение интервалов между введением анти-ФНО	Анти-ФНО или комбинация с тиопуринами или метотрексатом
V3 – свищевая форма	Средней тяжести или тяжелая	Анти-ФНО + антибиотики + хирургическое лечение	Повышение дозы или сокращение интервалов между введением анти-ФНО	Комбинация анти-ФНО с тиопуринами или метотрексатом

6.ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В связи с прогрессирующим характером заболевания пациенты, страдающие БК, должны получать постоянную (пожизненную терапию) и проходить регулярный (пожизненный) мониторинг активности заболевания. Контроль активности заболевания позволяют не только инструментальные методы исследования, но и лабораторные методы анализа маркеров воспаления, в первую очередь, уровня фекального кальпротектина, концентрация которого в стуле коррелирует со степенью активности воспалительного процесса в кишечнике.

Периодичность и объем диспансерного наблюдения определяется индивидуально, но у большинства пациентов целесообразно:

Положение 50

Каждые 3 месяца необходим осмотр гастроэнтеролога с полным объективным исследованием, включая перианальную область, оценка физического и полового развития,

исследование уровня СРБ высокочувствительным методом, исследование уровня фекального кальпротектина; общий анализ крови.

Положение 51

Рутинное (ежегодное) эндоскопическое исследование при отсутствии клинических показаний (сомнений в диагнозе, необходимости исключения сопутствующих состояний, нарастания клинических проявлений, подозрений на осложнения) в большинстве случаев не требуется. При ухудшении состояния, нарастании уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка, фекального кальпротектина) рекомендуется выполнять (илео)колоноскопию для оценки активности заболевания.

Положение 52

Полное обследование, включая эндоскопическое, гистологическое, лабораторное, показано при переходе подростка с БК во взрослую сеть для дальнейшего наблюдения.

Положение 53

Дополнительная нутритивная поддержка к рациону за счет частичного энтерального питания более эффективно поддерживает ремиссию и улучшает параметры физического развития ребенка с БК.

Положение 54

В период ремиссии показана вакцинация генно-инженерными или убитыми вакцинами в соответствии с возрастом, но учитывая повышенный риск инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессивной и биологической терапии, показана также вакцинация против HBV, пневмококка, девочкам – против папилломавируса.

Литература:

1. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Vanden-Heuvel M, VanLimbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423-39.
2. Ruemmele F.M. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. – *J. Crohn's Colitis*, 2014, v.8, 1179-1207. doi:10.1016/j.crohns.2014.04.005.
3. Корниенко Е.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей - М., Прима Принт, 2014 – 208с.
4. Bernstein C. WHO global guidelines on Inflammatory Bowel Disease - Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Jan; 16:112–124. doi:10.1002/ibd.21048.
5. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135(4):1114-22.
6. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135(4):1106-13.
7. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugerie L, Girardet JP, et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(6):953-61.
8. Ивашкин В.Т. с соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. - 2017. - №2 (60). - С.7-29.
9. Maloy K.J., Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease – *Nature insight*, 2011, v.474, No7351, p.298-306
10. Franke A. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci – *Nature genet.*, 2010, v.42, p.1118-1125.
11. Strober W., Fuss I., Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease – *J. Clin. Investigation*, 2007, v.117 (3), p.514-521.
12. Langholz E., Munkholm P., Krasilnikoff P.A. Inflammatory bowel disease with onset in childhood. Clinical features, morbidity and mortality in a regional cohort. – *Scand.J. Gastroenterol.*, 1997, v.32, p.139-147.
13. Horsthuis K., Bipat S., Bennink R.J., Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: metaanalysis of prospective studies. *Radiology*. - 2008;247(1):64-79.
14. Чашкова Е.Ю., Владимирова А.А., Неустроев В.Г. Воспалительные заболевания толстой кишки - аспекты диагностики. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. - 2011. - № 4-2. - с.209-221.
15. Lennard-Jones J.E. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* - 1989; 170:2-6.
16. Levine A., Koletzko S., Turner D. ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents – *J. Pediatric Gastroenterol Nutr.*, 2014, v.58 (6), p.795-806.

17. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1 :Cd000542.
18. Heuschkel R.B., Menache C.C., Megerian J.T., Baird A.E. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(1):8-15.
19. Dziechciarz P., Horvath A., Shamir R., Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in inactive Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(6):795-806.
20. Thomas A.G., Taylor F., Miller V. Dietary intake and nutritional treatment in childhood Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17(1):75-81.
21. Sanderson I.R., Udeen S., Davies P.S., Savage M.O., Walker-Smith J.A. Remission induced by an elemental diet in small bowel Crohn's disease. *Arch Dis Child* 1987;62(2):123-7.
22. Seidman E., Lohoues M.J., Turgeon J., Bouthillier L., Morin C.L. Elemental diet versus prednisone as initial therapy in Crohn's disease: early and long term results. *Gastroenterology* 1991;100:A250.
23. Terrin G.C.R., Ambrosini A. A semielemental diet (Pregomin) as primary therapy for inducing remission in children with active Crohn's disease. *Ital J Pediatr* 2002;28:401-5.
24. Seidman E.G.A., Jones A., Issenman R. Semi-elemental (S-E) diet versus prednisone in pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993. *Gastroenterology* 1993;104:A778.
25. Ruuska T., Savilahti E., Maki M., Ormala T., Visakorpi J.K. Exclusive whole protein enteral diet versus prednisolone in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19(2):175-80.
26. Grogan J.L., Casson D.H., Terry A., Burdge G.C., El-Matary W., Dalzell A.M. Enteral feeding therapy for newly diagnosed pediatric Crohn's disease: a double-blind randomized controlled trial with two years follow-up. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(2):246-53.
27. Akobeng A.K., Miller V., Stanton J., Elbadri A.M., Thomas A.G. Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(1):78-84.
28. Ludvigsson J.F., Krantz M., Bodin L., Stenhammar L., Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2004;93(3):327-35 [Oslo, Norway : 1992].
29. Rodrigues A.F., Johnson T., Davies P., Murphy M.S. Does polymeric formula improve adherence to liquid diet therapy in children with active Crohn's disease? *Arch Dis Child* 2007;92(9):767-70.
30. Critch J., Day A.S., Otley A., King-Moore C., Teitelbaum J.E., Shashidhar H. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(2):298-305.
31. Whitten K.E., Rogers P., Ooi C.Y., Day A.S. International survey of enteral nutrition protocols used in children with Crohn's disease. *J Dig Dis* 2012; 13 (2):107-12.
32. Knight C., El-Matary W., Spray C., Sandhu B.K. Long-term outcome of nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Clin Nutr* 2005;24(5):775-9.
33. Day A.S., Whitten K.E., Lemberg D.A., Clarkson C., Vitug-Sales M., Jackson R. Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 (10):1609-14.
34. Berni Canani R., Terrin G., Borrelli O., Romano M.T., Manguso F., Coruzzo A. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006;38(6):381-7.
35. Beattie R.M., Schiffrin E.J., Donnet-Hughes A., Huggett A.C., Domizio P., MacDonald T.T. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8(6):609-15.
36. Borrelli O., Cordischi L., Cirulli M., Paganelli M., Labalestra V., Uccini S. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(6):744-53.
37. Ford A.C., Bernstein C.N., Khan K.J., Abreu M.T., Marshall J.K., Talley N.J. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):590-9 [quiz 600].
38. Escher J.C. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(1):47-54.
39. Levine A., Weizman Z., Broide E., Shamir R., Shaoul R., Pacht A. A comparison of budesonide and prednisone for the treatment of active pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(2):248-52.
40. Markowitz J., Grancher K., Kohn N., Lesser M., Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119(4):895-902.
41. Tung J., Loftus Jr. E.V., Freese D.K., El-Youssef M., Zinsmeister A.R., Melton III L.J. 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* 2006;12(12):1093-100.
42. Byron M.A., Jackson J., Ansell B.M. Effect of different corticosteroid regimens on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and growth in juvenile chronic arthritis. *J R Soc Med* 1983;76(6):452-7.
43. Modigliani R., Mary J.Y., Simon J.F., Cortot A., Soule J.C., Gendre J.P. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Groupe d'Etude Therapeutique des*

Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990;98(4):811-8.

44. Mantzaris G.J., Christidou A., Sfakianakis M., Roussos A., Koilakou S., Petraki K. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(3):375-82.
45. Jakobsen C., Munkholm P., Paerregaard A., Wewer V. Steroid dependency and pediatric inflammatory bowel disease in the era of immunomodulators—a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(8):1731-40.
46. Levine A., Kori M., Dinari G., Broide E., Shaoul R., Yerushalmi B. Comparison of two dosing methods for induction of response and remission with oral budesonide in active pediatric Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(7):1055-61.
47. Dilger K., Alberer M., Busch A., Enninger A., Behrens R., Koletzko S. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(3):387-96.
48. Huscher D., Thiele K., Gromnica-Ihle E., Hein G., Demary W., Dreher R. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1119-24.
49. Khan K.J., Ullman T.A., Ford A.C., Abreu M.T., Abadir A., Marshall J.K. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):661-73.
50. Bermejo F, Garrido E, Chaparro M, Gordillo J, Manosa M, Algaba A. Efficacy of different therapeutic options for spontaneous abdominal abscesses in Crohn's disease: are antibiotics enough? *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(8):1509-14.
51. Levine A, Turner D. Combined azithromycin and metronidazole therapy is effective in inducing remission in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2011;5(3):222-6.
52. Barabino A, Torrente F, Ventura A, Cucchiara S, Castro M, Barbera C. Azathioprine in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian multicentre survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(6):1125-30.
53. Jaspers GJ, Verkade HJ, Escher JC, de Ridder L, Taminiou JA, Rings EH. Azathioprine maintains first remission in newly diagnosed pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(9):831-6.
54. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010;59(9):1200-6.
55. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard MA. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut* 2011;60(7):930-6.
56. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013;145(4):758-65 [e2; quiz 14-5].
57. Panes J, Lopez-Sanroman A, Bermejo F, Garcia-Sanchez V, Esteve M, Torres Y. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145(4):766-74 [e1].
58. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15):1383-95.
59. Fuentes D, Torrente F, Keady S, Thirrupathy K, Thomson MA, Walker-Smith JA. High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(7):913-21.
60. Geary RB, Barclay ML, Burt MJ, Collett JA, Chapman BA. Thiopurine drug adverse effects in a population of New Zealand patients with inflammatory bowel disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13(8):563-7.
61. Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, Fagerberg U, Almer S. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(2):331-42.
62. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115(4):813-21.
63. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol* 2012;107(9):1409-22.
64. Baldassano R, Colletti RB, Cucchiara S, Dubinsky M, Escher JC, Faubion WA. 41 serious infections and associated risk factors in patients receiving infliximab and immunotherapies for children with inflammatory bowel disease: develop registry data. *Gastroenterology* 2013;144(5 Suppl 1):S-11.
65. Ledder OD, Lemberg DA, Ooi CY, Day AS. Are thiopurines always contraindicated after thiopurine-induced pancreatitis in inflammatory bowel disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(5):583-6.
66. Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122(4):904-15.
67. Ansari A, Hassan C, Duley J, Marinaki A, Shobowale-Bakre EM, Seed P, et al. Thiopurine methyltransferase activity and the use of azathioprine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(10):1743-50.
68. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among

- inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54(8):1121-5.
69. Camus M, Seksik P, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Baumer P, et al. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who respond to azathioprine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (4):389-94.
 70. Ashworth LA, Billett A, Mitchell P, Nuti F, Siegel C, Bousvaros A. Lymphoma risk in children and young adults with inflammatory bowel disease: analysis of a large single-center cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(5):838-43.
 71. Colletti RB, Cucchiara S, Dubinsky M, Escher JC, Faubion WA, Fell J. 833 malignancies in children receiving infliximab and other inflammatory bowel disease therapies: an inflammatory bowel disease multicenter, prospective, long-term registry of pediatric patients (develop) registry data. *Gastroenterology* 2013;144(5, Supplement 1):S-147.
 72. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(1):e1-e41.
 73. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141 (5):1621-8 [e1-5].
 74. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Bernstein CN. Increased risk of nonmelanoma skin cancers among individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141 (5):1612-20.
 75. van Schaik FD, van Oijen MG, Smeets HM, VanderHeijden GJ, Siersema PD, Oldenburg B. Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2012;61(2):235-40.
 76. Turner D, Grossman AB, Rosh J, Kugathasan S, Gilman AR, Baldassano R. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102(12):2804-12 [quiz 3, 13].
 77. Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, Goulet O, Schmitz J, Cezard JP, et al. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(11):1053-7.
 78. Boyle B, Mackner L, Ross C, Moses J, Kumar S, Crandall W. A single-center experience with methotrexate after thiopurine therapy in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(6):714-7.
 79. Mack DR, Young R, Kaufman SS, Ramey L, Vanderhoof JA. Methotrexate in patients with Crohn's disease after 6-mercaptopurine. *J Pediatr* 1998;132(5):830-5.
 80. Ravikumara M, Hinsberger A, Spray CH. Role of methotrexate in the management of Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(4):427-30.
 81. Weiss B, Lerner A, Shapiro R, Broide E, Levine A, Fradkin A, et al. Methotrexate treatment in pediatric Crohn disease patients intolerant or resistant to purine analogues. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(5):526-30.
 82. Willot S, Noble A, Deslandres C. Methotrexate in the treatment of inflammatory bowel disease: an 8-year retrospective study in a Canadian pediatric IBD center. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(12):2521-6.
 83. Laharie D, Reffet A, Belleanne G, Chabrun E, Subtil C, Razaire S. Mucosal healing with methotrexate in Crohn's disease: a prospective comparative study with azathioprine and infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(6):714-21.
 84. Hashkes PJ, Becker ML, Cabral DA, Laxer RM, Paller AS, Rabinovich CE. Methotrexate: new uses for an old drug. *J Pediatr* 2014;164:231-6.
 85. Kempinska A, Benchimol EI, Mack A, Barkey J, Boland M, Mack DR. Short-course ondansetron for the prevention of methotrexate-induced nausea in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(4):389-93.
 86. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132(3):863-73 [quiz 1165-6].
 87. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, Rivera MT, Heikenen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95(11): 3189-94.
 88. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion Jr WA, Colletti RB, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012; 143(2):365-74 [e2].
 89. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, Goli SR, Mamula P, Noe JD, et al. Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104(12):3042-9.
 90. Crandall W, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, Zrubek J, Olson A, et al. Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49(2):183-90.
 91. Teitelbaum JE, Saeed S, Triantafyllou M, Daum F. Infliximab in pediatric Crohn disease patients with enterovesicular fistulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(2):279-82.
 92. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340(18):1398-405.
 93. Panaccione R, Loftus Jr EV, Binion D, McHugh K, Alam S, Chen N. Efficacy and safety of adalimumab in Canadian patients with moderate to severe Crohn's disease: results of the Adalimumab in Canadian Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease (ACCESS) trial. *Can J Gastroenterol* 2011;25(8):419-25.
 94. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, Oldenburg B, Hommes DW, Pierik M. Adalimumab combined with

- ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut* 2014;63:292-9.
95. Barrie A, Regueiro M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13 (11):1424-9.
 96. Kugathasan S, Miranda A, Nocton J, Drolet BA, Raasch C, Binion DG. Dermatologic manifestations of Crohn disease in children: response to infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(2):150-4.
 97. Escher JC, Stoof TJ, van Deventer SJ, van Furth AM. Successful treatment of metastatic Crohn disease with infliximab. *JPediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(4):420-3.
 98. Krishnan S, Banquet A, Newman L, Katta U, Patil A, Dozor AJ. Lung lesions in children with Crohn's disease presenting as nonresolving pneumonias and response to infliximab therapy. *Pediatrics* 2006;117(4):1440-3.
 99. Silbermintz A, Krishnan S, Banquet A, Markowitz J. Granulomatous pneumonitis, sclerosing cholangitis, and pancreatitis in a child with Crohn disease: response to infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(3):324-6.
 100. Carpenter E, Jackson MA, Friesen CA, Scarbrough M, Roberts CC. Crohn's-associated chronic recurrent multifocal osteomyelitis responsive to infliximab. *J Pediatr* 2004;144(4):541-4.
 101. Kierkus J, Dadalski M, Szymanska E, Oracz G, Wegner A, Gorczewska M, et al. The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(5):495-500.
 102. Malik S, Ahmed SF, Wilson ML, Shah N, Loganathan S, Naik S. The effects of anti-TNF-alpha treatment with adalimumab on growth in children with Crohn's disease (CD). *J Crohns Colitis* 2012;6(3):337-44.
 103. Ryan BM, Russel MG, Schurgers L, Wichers M, Sijbrandij J, Stockbrugger RW. Effect of antitumor necrosis factor-alpha therapy on bone turnover in patients with active Crohn's disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(8):851-7.
 104. Franchimont N, Putzeys V, Collette J, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M. Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(6):607-14.
 105. Thayu M, Leonard MB, Hyams JS, Crandall WV, Kugathasan S, Otley AR. Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(12):1378-84.
 106. Miheller P, Kiss LS, Lorinczy K, Lakatos PL. Anti-TNF trough levels and detection of antibodies to anti-TNF in inflammatory bowel disease: are they ready for everyday clinical use? *Expert Opin Biol Ther* 2012;12(2):179-92.
 107. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014;63:919-27.
 108. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15):1383-95.
 109. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359(9317):1541-9.
 110. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(1):52-65.
 111. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, Rizzo G, Felice C, Marzo . Infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis: effectiveness and predictors of clinical and endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(5):1065-72.
 112. Sprakes MB, Ford AC, Warren L, Greer D, Hamlin J. Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience. *J Crohns Colitis* 2012;6(2):143-53.
 113. Cucchiara S, Escher JC, Hildebrand H, Amil-Dias J, Stronati L, Ruemmele FM. Pediatric inflammatory bowel diseases and the risk of lymphoma: should we revise our treatment strategies? *JPediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(3):257-67.
 114. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146:681-8.
 115. Russell RK, Wilson ML, Loganathan S, Bourke B, Kiparissi F, Mahdi G. A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(8):946-53.
 116. Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL, van Bodegraven AA, Dijkstra G, de Jong D. Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor-alpha agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (7):826-31.
 117. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, DHG, Carbonez A. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348(7):601-8.
 118. Miele E, Markowitz JE, Mamula P, Baldassano RN. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(5):502-8.
 119. Candon S, Mosca A, Ruemmele F, Goulet O, Chatenoud L, Cezard JP. Clinical and biological consequences of immunization to infliximab in pediatric Crohn's disease. *Clin Immunol* 2006; 118(1):11-9.
 120. Wynands J, Belbouab R, Candon S, Talbotec C, Mougnot JF, Chatenoud L. 12-month follow-up after

- successful infliximab therapy in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(3):293-8.
121. Lee LY, Sanderson JD, Irving PM. Anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence, infusion reactions, immunosuppression and response, a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(9):1078-85.
122. Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS, Ferry G, Cohen SA, Gold BD, et al. Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11 (5):442-6.
123. Lahdenne P, Wikstrom AM, Aalto K, Kolho KL. Prevention of acute adverse events related to infliximab infusions in pediatric patients. *Arthritis Care Res* 2010;62(6):785-90.
124. Kolho KL, Ruuska T, Savilahti E. Severe adverse reactions to infliximab therapy are common in young children with inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr* 2007;96(1):128-30 [Oslo, Norway : 1992].
125. Hamalainen A, Lahdenne P, Wikstrom A, Aalto K, Kolho KL. Prevention of infusion reactions to infliximab in paediatric patients with oral acetylsalicylic acid. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(4):590-1.
126. Fidler H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009;58(4):501-8.
127. de Bie CI, Escher JC, de Ridder L. Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(5):985-1002.
128. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3(2):47-91.
129. Mackey AC, Green L, Leptak C, Avigan M. Hepatosplenic T-cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(3):386-8.
130. Cucchiara S, Escher JC, Hildebrand H, Amil-Dias J, Stronati L, Ruemmele FM. Pediatric inflammatory bowel diseases and the risk of lymphoma: should we revise our treatment strategies? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(3):257-67.
131. Diak P, Siegel J, La Grenade L, Choi L, Lemery S, McMahon A. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2010;62(8):2517-24.
132. Hiremath G, Duffy L, Leibowitz I. Infliximab-induced psoriasis in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(2):230-2.
133. Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, Lin K, Steenholdt C, Mantzaris GJ. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion interval in Crohn's disease patients with loss of response. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(11):2026-33.
134. Vande Castele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(6):962-71.
135. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates anti-drug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (4):444-7.
136. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D. Influence of trough serum level and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 137(5):1628-40.
137. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010;4(1):28-62.
138. Griffiths A, Koletzko S, Sylvester F, Marcon M, Sherman P. Slow-release 5-aminosalicylic acid therapy in children with small intestinal Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17(2):186-92.
139. Cezard JP, Munck A, Mouterde O, Morali A, Lenaerts C, Lachaux A. Prevention of relapse by mesalazine (Pentasa) in pediatric Crohn's disease: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33(1Pt 1):31-40.
140. Lourenc R, Azevedo S, Lopes AI. Surgery in Pediatric Crohn Disease: Case Series from a Single Tertiary Referral Center. *GE Port J Gastroenterol*. 2016; 23(4):191-196. doi:10.1016/j.jpge.2016.03.007.
141. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, et al. Incidence of Stricture and Penetrating Complications of Crohn's Disease Diagnosed in Pediatric Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Apr; 16(4):638-644. doi:10.1002/ibd.21099.
142. Kim S. Surgery in Pediatric Crohn's Disease: Indications, Timing and Post-Operative Management. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2017 March 20(1):14-21. doi.org/10.5223/pghn.2017.20.1.14.
143. Kammermeier J, Morris MA, Garrick V, et al. Management of Crohn's disease. *Arch Dis Child*. 2016; 101:475-480. doi:10.1136/archdischild-2014-307217.
144. de Zoeten EF, Pasternak BA, Mattei P. Diagnosis and Treatment of Perianal Crohn Disease: NASPGHAN Clinical Report and Consensus Statement. *JPGN*. 2013 Sep; 57:401-412. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a025ee.

145. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut*. 2014; 63:1381–1392. doi:10.1136/gutjnl-2013-306709.
146. Gionchetti P, Dignass A, Danese S. 3rd European Evidence-Based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(2):135-149. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw169.
147. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 May 11. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx061.
148. Мазанкова Л.Н., Водилова О.В., Халиф И.Л. Осложнения болезни Крона у детей. *Колопроктология*. - 2004. - № 3 (9). - С. 30-35.
149. Щербак О.В. Практические рекомендации по хирургическому лечению осложненной болезни Крона у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. - 2015. - Т.1. - №113. - С.78-83.
150. Aloï M, Viola F, D'Arcangelo G, et al. Disease course and efficacy of medical therapy in stricturing paediatric Crohn's disease. *Digestive and Liver Disease*. 2013;45:464–468. doi:10.1016/j.dld.2013.01.020.
151. Baillie CT, Smith JA. Surgical strategies in paediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015 May; 21(20):6101–6116. doi:10.3748/wjg.v21.i20.6101.
152. Diefenbach KA, Breuer CK. Pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006 May;12(20): 3204–3212. doi:10.3748/wjg.v12.i20.3204.
153. Korzenik J.R. Massive lower gastrointestinal hemorrhage in Crohn's disease. *Curr. Treat Options Gastroenterol*. - 2000;3:211-6.
154. Werbin N., Haddad R., Greenberg R.. Free perforation in Crohn's disease. *Isr. Med. Assoc. J.* - 2003;5:175-7.
155. Joshi A, Bajwa R, Bhattacharjee N. Bowel Perforation Associated With Infliximab Use in a Pediatrics Patient. *WMJ*. 2016 Apr; 115(2):90-92.
156. Papi C., Festa V., Fagnani C. Evolution of clinical behaviour in Crohn's disease: predictive factors of penetrating complications. *Dig. Liver Dis.* - 2005;37:247-53.
157. Traa MX, Orkin BA, Flores A. Toxic colitis in a 10 year old girl with Crohn's disease. *J Ped Surg Case Reports*. 2013; 1:284-287. doi.org/10.1016/j.epsc.2013.08.003.
158. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural History of Pediatric-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Aug; 46(7):581–589. doi:10.1097/MCG.0b013e318247c32f.
159. Bishop J, Lemberg DA, Day AS. Managing inflammatory bowel disease in adolescent patients. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*. 2014; 5:1–13. doi:10.2147/AHMT.S37956.
160. Hojsak I, Kolacek S, Hansen LF. Long-term outcomes after elective ileocecal resection in children with active localized Crohn's disease - a multicenter European study. *J Pediatr Surg*. 2015 Oct; 50(10):1630-5. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.03.054.
161. Von Allmen D. Surgical management of Crohn's disease in children. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2005 Oct; 8(5):405-10.
162. Pfefferkorn MD, Marshalleck FE, Saeed SA. NASPGHAN Clinical Report on the Evaluation and Treatment of Pediatric Patients With Internal Penetrating Crohn Disease: Intraabdominal Abscess With and Without Fistula. *JPGN* 2013; 57:394–400. doi: 10.1097/MPG.0b013e31829ef850.
163. Blackburn SC, Wiskin AE, Barnes C, et al. Surgery for children with Crohn's disease: indications, complications and outcome. *Arch Dis Child* 2014; 99:420–426. doi:10.1136/archdischild-2013-305214.
164. Boualit M, Salleron J, Turck D, et al. Long-term outcome after first intestinal resection in paediatric-onset Crohn's disease: A population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jan; 19(1):7-14. doi:10.1002/ibd.23004.
165. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, et al. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut*. 2013; 62:1072–1084. doi:10.1136/gutjnl-2012-304353.
166. Barkmeier DT, Dillman JR, Al-Hawary M, et al. MR enterography-histology comparison in resected pediatric small bowel Crohn disease strictures: can imaging predict fibrosis? *Pediatr Radiol*. 2016 Apr;46(4):498-507. doi:10.1007/s00247-015-3506-6.
167. Bamford R, Hay A, Kumar D. Resection Leads to Less Recurrence Than Strictureplasty in a Paediatric Population with Obstructive Crohn's Disease. *Surg Res Pract*. 2014; 2014:709045. doi:10.1155/2014/709045.
168. Simillis C., Purkayastha S., Yamamoto T., et al. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis. Colon Rectum*. - 2007;50(10):1674-87.
169. Romeo E, Jasonni V, Caldaro T, et al. Strictureplasty and intestinal resection: different options in complicated pediatric-onset Crohn disease. *J Pediatr Surg*. 2012 May; 47(5):944-8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.01.054.
170. Воробьев Г.И., Болихов К.В., Варданян А.В. Место лапароскопической илеостомии в лечении болезни Крона толстой кишки (обзор литературы). *Колопроктология*. - 2009. - №3(29). - с. 52-58.
171. Варданян А.В., Кашников В.Н., Болихов К.В., et al. Лапароскопическая илеостомия при болезни Крона. *Журнал «Колопроктология»*. - 2011. - №3(37). - с. 20-23.
172. MahidaJB, AstiL, DeansKJ, et al. Laparoscopic bowel resection for pediatric inflammatory bowel disease. *J Surg Res*. 2015 Nov; 199(1):130-6. doi:10.1016/j.jss.2015.04.009.

173. Поддубный И. В., Алиева Э.И., Козлов М.Ю., Щербакова О.В. Лапароскопические резекции кишечника у детей с болезнью Крона. Педиатрия. Журнал им.Г.Н.Сперанского. - 2015. - Т.94. - №6. - С.79-81.
174. Diamond IR, Gerstle JT, Kim PC. Outcomes after laparoscopic surgery in children with inflammatory bowel disease. *Surg Endosc.* 2010 Nov; 24(11):2796-802. doi:10.1007/s00464-010-1050-x.
175. Bobanga ID, Bai S, Swanson MA. Factors influencing disease recurrence after ileocolic resection in adult and pediatric onset Crohn's disease. *Am J Surg.* 2014 Oct;208(4):591-6. doi:10.1016/j.amjsurg.2014.06.008.
176. Abdelaal K, Jaffray B. Colonic disease site and perioperative complications predict need for later intestinal interventions following intestinal resection in pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Surg.* 2016 Feb;51(2):272-6. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.10.078.
177. Page AE, Sashittal SG, Chatzizacharias NA. The Role of Laparoscopic Surgery in the Management of Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease. *Medicine.* 2015 May; 94(21):874-877. doi:10.1097/MD.0000000000000874.
178. Diederens K, de Ridder L, van Rheeën P, et al. Complications and Disease Recurrence After Primary Ileocecal Resection in Pediatric Crohn's Disease: A Multicenter Cohort Analysis. See comment in PubMed Commons below *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Feb;23(2):272-282. doi:10.1097/MIB.0000000000000999.
179. Yamamoto T., Fazio V.W., Tekkis P.P. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis. Colon Rectum.* - 2007;50:1968-86.
180. Clancy C, Boland T, Deasy J, et al. A meta-analysis of percutaneous drainage versus surgery as the initial treatment of Crohn's disease-related intra-abdominal abscess. *J Crohns Colitis.* 2016: 202-208. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv198.
181. Alkhouri RH, Bahia G, Smith AC, et al. Outcome of medical management of intraabdominal abscesses in children with Crohn's disease. *J Pediatr Surg.* 2017 Mar;S0022-3468(17):30208-7. doi:10.1016/j.jpedsurg.2017.03.059.
182. Dotson JL, Bashaw H, Nwomeh B, et al. Management of Intra-abdominal Abscesses in Children With Crohn's Disease: A 12-year, Retrospective Single-center Review. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 May; 21(5):1109-1114. doi:10.1097/MIB.0000000000000361.
183. Pini-Prato A, Faticato MG, Barabino A, et al. Minimally invasive surgery for paediatric inflammatory bowel disease: Personal experience and literature review. *World J Gastroenterol.* 2015 Oct; 21(40):11312-11320. doi:10.3748/wjg.v21.i40.11312.
184. Tekkis P.P., Purkayastha S., Lanitis S., et al. A comparison of segmental vs. subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. *Colorectal Dis.* - 2006;8:82-90.
185. Tichansky D., Cagir B., Yoo E., et al. Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:911-9.
186. Reese G.E., Purkayastha S., Tilney H.S., et al. Strictureplasty vs. resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal Dis.* - 2007;9:686-94.
187. Yamamoto T., Allan R.N., Keighley M.R. Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. *World J. Surg.* - 2000;24:1258-62.
188. Melton G.B., Fazio V.W., Kiran R.P., et al. Long-term outcomes with ileal pouch-anal anastomosis and Crohn's disease: pouch retention and implications of delayed diagnosis. *Ann. Surg.* - 2008;248:608-16.
189. Bergeron V., Vienne A., Sokol H., et al. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am. J. Gastroenterol.* - 2010 *Am J Gastroenterol.* 2010 Nov;105(11):2405-11. doi:10.1038/ajg.2010.248.
190. Jess T., Loftus Jr E.V., et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology.* - 2006; 130: 1039-46.
191. de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, et al. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2013;19(2):378-85.
192. Dietz D.W., Laureti S., Strong S.A., et al. Safety and longterm efficacy of strictureplasty in 314 patients with obstructing small bowel Crohn's disease. *J. Am. Coll. Surg.* - 2001;192:330-7.
193. Kumar A, Auron M, Aneja A, et al. Inflammatory bowel disease: perioperative pharmacological considerations. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86(8):748-757. doi:10.4065/mcp.2011.0074.
194. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology.* 2003;125(2):320-7.
195. Lake J.P., Firoozmand E., Kang J.C., et al. Effect of high-dose steroids on anastomotic complications after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. *J. Gastrointest. Surg.* - 2004; 8: 547-51.
196. Tay GS, Binion DG, Eastwood D, et al. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surgery.* 2003;134(4):565-72.
197. Subramanian V., Pollok R.C., Kang J.Y., et al. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *Br. J. Surg.* - 2006; 93: 793-9.
198. Pugliese D., Armuzzi A., Rizzo G. et al. Effect of anti-TNF-alpha treatment on short-term post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* - 2010; 59 (Suppl III):A13.

199. Kopylov U, Ben-Horin S, Zmora O, et al. Anti-tumor necrosis factor and postoperative complications in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012;18(12):2404-13.
200. Billioud V, Ford AC, Tedesco ED. Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2013;7:853–867. doi:10.1016/j.crohns.2013.01.014.
201. El-Hussuna A, Krag A, Olaison G, et al. The effect of anti-tumor necrosis factor alpha agents on postoperative anastomotic complications in Crohn's disease: a systematic review. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2013;56(12):1423-33.
202. Yang ZP, Hong L, Wu Q, et al. Preoperative infliximab use and postoperative complications in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *International Journal Of Surgery*. 2014;12(3):224-30.
203. Wagner IJ, Rombeau JL. Nutritional support of surgical patients with inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am*. 2011 Aug;91(4):787-803, viii. doi: 10.1016/j.suc.2011.04.013.
204. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009 June 7; 15(21):2570-2578. doi:10.3748/wjg.15.2570.
205. Jacobson S. Early postoperative complications in patients with Crohn's disease given and not given preoperative total parenteral nutrition. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(2):170-7.
206. Li Y, Zuo L, Zhu W, et al. Role of exclusive enteral nutrition in the preoperative optimization of patients with Crohn's disease following immunosuppressive therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(5):e478.
207. Keljo DJ, Markowitz J, Langton C, et al. Course and Treatment of Perianal Disease in Children Newly Diagnosed with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Mar; 15(3):383-387. doi:10.1002/ibd.20767.
208. Водилова О.В., Мазанкова Л.Н., Халиф И.Л. Особенности течения болезни Крона в детском возрасте. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. - 2003. - Т.11. - №6. - С.69-73.
209. RosenMJ, MoultonDE, KoyamaT, et al. Endoscopic Ultrasound to Guide the Combined Medical and Surgical Management of Pediatric Perianal Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Mar; 16(3):461–468. doi:10.1002/ibd.21067.
210. Hukkinen M, Pakarinen MP, Piekkala M et al. Treatment of complex perianal fistulas with seton and infliximab in adolescents with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014; 8:756–762. doi:10.1016/j.crohns.2014.01.001.
211. Seemann NM, Elkadri A, Walters TD, Langer JC. The role of surgery for children with perianal Crohn's disease. *J Pediatr Surg*. 2015 Jan; 50(1):140-3. doi:10.1016/j.jpedsurg.2014.10.034.
212. Шельгин Ю.А., Кашников В. Н., Болихов К. В. исоавт. Эффективность илеостомии при болезни Крона толстой кишки с перианальными поражениями. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. - 2011. - Т.21. - №6. - С.64-68.
213. Щербакова О.В., Ионов А.Л. Комплексное лечение детей с перианальными осложнениями болезни Крона. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. - 2013. - Т.III. - №4. - С.84-91.
214. ShortSS, DubinskyMC, RabizadehS, et al. Distinct phenotypes of children with perianal perforating Crohn's disease. *J Pediatr Surg*. 2013 Jun; 48(6):1301–1305. doi:10.1016/j.jpedsurg.2013.03.027.
215. Singer AAM, Gadepalli SK, Eder SJ, et al. Fistulizing Crohn's Disease Presenting After Surgery on a Perianal Lesion. *PEDIATRICS* 2016 Mar; 137(3): e2 0152878. DOI: 10.1542/peds.2015-2878.
216. Щербакова О.В., Врублевский С.Г., Ионова Л., исоавт. Современные подходы к лечению параректальных свищей у детей. *Колопроктология*. 2016. - №2 (56) (приложение). - С.51-52.
217. LovaszBD, LakatosL, HorvathA, et al. Evolution of disease phenotype in adult and pediatric onset Crohn's disease in a population-based cohort. *World J Gastroenterol*. 2013 Apr; 19(14):2217–2226. doi:10.3748/wjg.v19.i14.2217.
218. Al-Breiki S, Al-Faraidy N. A Crohn's disease rectovaginal fistula in a nine year old girl masquerading as a case of sexual abuse, and literature review. *Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery*. 2013;17:25–28. doi:10.1016/j.jssdds.2012.12.001.
219. Шельгин Ю.А., Кашников В. Н., Болихов К. В., Варданян А.В. Предикторы эффективности илеостомии при осложненных формах болезни Крона толстой кишки. *Анналы хирургии*. - 2012. - №3. - С.37-42.
220. GalandiukS, KimberlingJ, Al-MishlabTG, et al. Perianal Crohn Disease. Predictors of Need for Permanent Diversion. *Ann Surg*. 2005 May; 241(5):796–802. doi:10.1097/01.sla.0000161030.25860.c1.
221. Gasparetto M, Guariso G, Visona L, et al. Clinical course and outcomes of diagnosing Inflammatory Bowel Disease in children 10 years and under: retrospective cohort study from two tertiary centres in the United Kingdom and in Italy. *BMC Gastroenterology*. 2016; 16:35. doi:10.1186/s12876-016-0455-y.
222. Lawal TA, Frischer JS, Falcone RA, et al. The transanal approach with laparoscopy or laparotomy for the treatment of rectal strictures in Crohn's disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2010 Nov; 20(9):791-5. doi:10.1089/lap.2009.0470.
223. Tozer PJ, Burling D, Gupta A, et al. Review article: medical, surgical and radiological management of perianal Crohn's fistulas. *AlimentPharmacolTher*. 2011; 33:5–22.

224. Головенко А.О., Халиф И.Л., Головенко О.В. Профилактика послеоперационных рецидивов болезни Крона (обзор литературы). Колопроктология. - 2012. - № 4 (42). - С.40-48.
225. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk Factors for Surgery and Postoperative Recurrence in Crohn's Disease. *Ann Surg.* 2000 Jan; 231(1):38-45.
226. Gasparetto M, Guariso G. Highlights in Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology and Its Natural History in the Paediatric Age. *Gastroenterol Res Pract.* 2013; 829040:12. doi:10.1155/2013/829040.
227. Terdiman J.P., Prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2008. 6(6): p. 616-20.
228. Loly C., Belaiche J., Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.* - 2008;43:948-54.
229. D. Eckert, S.Mensing, S. Sharma et al. Pharmacokinetics of Adalimumab in Paediatric Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease. ECCO 2013 P411.
230. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial *J CrohnsColitis.* 2016 Nov;10(11):1259-1266
231. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengline H, et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(12):1332-1339
232. Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F, et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(3):281-289.
233. Afzal NA, Van Der Zaag-Loonen HJ, Arnaud-Battandier F, et al. Improvement in quality of life of children with acute Crohn's disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(2):167-172.
234. Miele E, Shamir R, Aloï M, et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(4):687-708.
235. Grover Z, Muir R, Lewindon P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2014;49(4):638-645.
236. Beattie RM, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A, et al. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8(6):609-615.