Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: д.м.н., доцент Панфилова В.Н.

Реферат

На тему: «Язвенный колит: современные аспекты ведение пациентов детского возраста»

Выполнила: врач-ординатор Моисеева А.М.

г. Красноярск, 2023 г.

**Список сокращений**

ВЗК – воспалительное заболевание кишечника

ИМТ – индекс массы тела

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ФНО – фактор некроза опухоли

ЦМВ - цитомегаловирус

ЯК – язвенный колит

PUCAI - Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index

FDA - Food and Drug Administration

5-АСК - 5-аминосалициловая кислота

**Введение в проблему**

Термином «воспалительные заболевания кишечника» (ВЗК) объединяют два заболевания - язвенный колит и болезнь Крона. Оба заболевания относятся к категории иммуно-воспалительных (аутоиммунных), характеризуются язвенно-деструктивными процессами в желудочно-кишечном тракте [1].

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением в ее слизистой оболочке на разном протяжении. Характерными особенностями ЯК являются диффузность воспаления в пределах пораженного участки толстой кишки и обязательное вовлечение в патологический процесс прямой кишки [1].

По современным представлениям язвенный колит является многофакторным заболеванием [1]. В патогенезе обсуждается генетическая детерминированность, нарушение кишечной микробиоты с сокращением популяции анаэробных бактерий и факторы внешней среды. В настоящее время известно более 100 генетических полиморфизмов ассоциированных в ВЗК. Симбиоз генетических и внешних факторов приводит к нарушению распознавая антиген-презентирующими клетками (дендритными и макрофагами) бактериальных молекулярных маркеров, что стимулирует активацию сигнальнх путей воспаления и нарушения иммунорегуляции. Вторичные эффекторные механизмы приводят к селективной активации иммунокомпетентных клеток, составляющих воспалительный инфильтрат и образованию обширного спектра медиаторов воспаления липидного происхождения, осуществляющих межклеточные взаимодействия в очаге поражения и вызывающих тканевую деструкцию.

В последние годы неспецифическим воспалительным заболеваниям кишечника, в первую очередь язвенному колиту, уделяется все большее внимание ввиду повсеместного неуклонного роста количества пациентов, страдающих данной патологией, приводящей не только к значительному ухудшению качества жизни, но и к увеличению числа случаев нетрудоспособности, а подчас и инвалидизации. Язвенный колит – это заболевание всей жизни, при котором наблюдается высокий процент рецидивов с тенденцией к прогрессированию и появлению осложнений [6].

Приблизительно у 12% пациентов с ЯК симптомы развиваются до 20 лет. Развитие ВЗК в раннем возрасте имеет последствия, не встречающиеся у взрослых. Клиницисты, ухаживающие за детьми и подростками с БК или ЯК, должны не только лечить основное заболевание и его осложнения, но также должны тщательно контролировать линейный рост, развитие скелета и половое созревание, а также то, как на взросление и психологическое здоровье ребенка влияет жизнь с хроническим заболеванием [2].

ЯК у детей в основном возникает в подростковом возрасте, но может возникать и в более раннем возрасте. Проявление у детей аналогично таковому у взрослых. Пациенты обычно имеют подострую форму заболевания, характеризующуюся диареей, часто содержащей кровь, слабостью, анемией, болью в животе и иногда потерей веса. У пациентов с более молниеносным течением (острый тяжелый НЯК) также могут быть сильные боли в животе, кровавая диарея, тенезмы, лихорадка, лейкоцитоз и гипоальбуминемия. У некоторых детей симптомы проявляются более незаметно, с диареей без крови и иногда плохой прибавкой в ​​весе до развития более явных симптомов или признаков [2]. У детей с язвенным колитом чаще, чем у взрослых, развивается панколит (примерно 80% у детей по сравнению с 40–50% у взрослых). У детей младшего возраста с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК, т. е. у детей до шестилетнего возраста) чаще встречается изолированное заболевание толстой кишки, и в этой возрастной группе может быть труднее отличить ЯК от болезни Крона (БК). У маленьких детей обычно наблюдаются ректальные кровотечения. У детей старшего возраста в дополнение к кровотечению чаще наблюдаются боли в животе, потеря веса и лихорадка [2].

Парижская классификация язвенного колита (таб 1) [5]:

|  |  |
| --- | --- |
| Критерий | Градации |
| Протяженность поражения        (по данным колоноскопии) | E1 – язвенный проктитE2 – левосторонний ЯК (ниже селезеночного изгиба)E3 – распространенный ЯК (ниже печеночного изгиба)E4 – панколит (выше печеночного изгиба) |
| Тяжесть | S0 – Отсутствие тяжелой атаки в анамнезе S1 – Наличие тяжелой атаки в анамнезе (PUCAI 65) |

Сейчас выделяют также ВЗК с очень ранним началом (ОРН ВЗК) – до 6 лет, а также младенческие ВЗК – с началом в первые 2 года жизни [4].

По характеру течения выделяют:

1. Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания);

2. Хроническое непрерывное течение (отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии);

3. Хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии).

В зависимости от ответа на гормональную терапию выделяют:

* стероидорезистентность (сохранение активности заболевания несмотря на пероральный прием адекватной дозы кортикостероидов системного действия в течение 7-14 дней).
* стероидозависимость (определяется при достижении клинической ремиссии на фоне терапии кортикостероидами системного действия и возобновлении симптомов при снижении дозы или в течение 3 месяцев после полной отмены, а также в случаях, если терапию кортикостероидами системного действия не удается прекратить в течение 14-16 недель).

Таблица 2: Возможные аутоиммунные внекишечные проявления при ЯК [1].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Симптом | Связанные с активность ЯК | Не связанные с активностью ЯК |
| Поражение суставов | Артралгии, артриты | Анкилозирующий спондилит, сакроилеит, псориатический артрит. |
| Поражение кожи | Узловатая эритема, гангренозная пиодермия, синдром Свита, гнойный гидраденит | Псориаз |
| Поражение слизистых | Афтозный стоматит |  |
| Поражение глаз | Увеит, иридоциклит, эписклерит |  |
| Поражение печени | Аутоиммунный гепатит | Первичный склерозирующий халангит,перихолангит (типичен для ЯК) |
| Поражение щитовидной железы |  | Аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз |
| Поражение других органов и систем | Интерстициальный нефрит. Гломерулонефрит, апластическая анемия, миелодиспластический синдром, саркоидоз, альвеолит, системный васкулит, периферическая полинейропатия и др. |

Для оценки активности заболевания был разработан педиатрический индекс активности ЯК (PUCAI). Численные баллы присваиваются симптомам боли в животе, ректальному кровотечению, консистенции стула, частоте стула, наличию ночного стула и уровню активности, что в сумме дает максимальный балл 85. Из этих компонентов ректальное кровотечение оказывает наибольшее влияние на балл, вклад до 30 баллов.

Таблица 2: Педиатрический индекс активности ЯК (PUCAI) [2,3]:

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Баллы |
| 1. Боль в животе
 |  |
| Нет боли | 0 |
| Боль можно игнорировать | 5 |
| Боль невозможно игнорировать | 10 |
| 1. Ректальное кровотечение
 |  |
| Нет | 0 |
| Только небольшое количество в менее чем 50% дефекаций | 10 |
| Небольшое количество в большинстве дефекаций | 20 |
| Большое количество (больше половины объема стула) | 30 |
| 1. Консистенция стула по большинству дефекаций
 |  |
| Оформленный | 0 |
| Частично оформленный | 5 |
| Полностью неоформленный | 10 |
| 1. Частота стула за 24 часа
 |  |
| 0-2 раза | 0 |
| 3-5 раз | 5 |
| 6-8 раз | 10 |
| Более 8 раз | 15 |
| 1. Ночной стул (любой эпизод, вызывающий пробуждение)
 |  |
| Нет | 0 |
| Да | 10 |
| 1. Уровень активности
 |  |
| Нет ограничения активности | 0 |
| Незначительное ограничение активности | 5 |
| Тяжелое ограничение активности | 10 |

Оценки PUCAI интерпретируются следующим образом:

от 0 до 9 – ремиссия

от 10 до 34 – легкое заболевание

от 35 до 64 – болезнь средней степени тяжести

от 65 до 85 – тяжелое заболевание.

В дополнение к клинической тяжести заболевания следует проводить эндоскопическую оценку, поскольку эндоскопические признаки воспаления могут предсказать возможность рецидива заболевания. Эндоскопическая тяжесть заболевания обычно оценивается по шкале Мейо (таб. 3) как у взрослых, так и у детей. У детей наблюдается умеренная корреляция между тяжестью эндоскопического заболевания (шкала Мейо) и клинической активностью заболевания (PUCAI) [2].

Таблица 3: Эндоскопическая оценка тяжести ЯК [1]:

|  |  |
| --- | --- |
| Критерий | Индекс (баллы) |
| 0 | 1 | 2 | 3 |
| Частота стула | Обычная | На 1-2/день больше обычной | На 3-4/день больше обычной | На 5/день больше обычной |
| Примесь крови в стуле | Нет | Прожилки | Видимая кровь | Много крови |
| Состояние слизистой оболочки | Норма | Минимальная активность (1 балл по шкале Schoeder) | Умеренная активность (2 балла по шкале Schoeder) | Выраженная активность (3 балла по шкале Schoeder) |
| Общая оценка состояния врачом | Норма | Удовлетворительное | Средней тяжести | Тяжелое |
| Среднетяжелая и тяжелая атака констатируется при значении индекса (сумма баллов по 4 параметрам) от 6 и выше |

Используемая в индексе Мейо эндоскопическая шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schoeder приведена в таблице 4 [1]:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 (минимальная активность) | 2 (умеренная активность) | 3 (выраженная активность) |
| Норма или неактивное заболевания | Легкая гиперемия, смазанный сосудистый рисунок. Легкая контактная ранимость | Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, умеренная контактная ранимость (кровоточивость), эрозии | Спонтанная ранимость (кровоточивость), язвы |

Долгосрочная цель лечения состоит в том, чтобы вызвать ремиссию, включая разрешение симптомов, нормализацию маркеров воспаления (С-реактивный белок и кальпротектин), нормализацию роста и заживление слизистой оболочки толстой кишки по оценке эндоскопии, как указано в руководстве группы STRIDE [2].

Соответственно, ответ на терапию обычно определяется комбинацией клинических симптомов (PUCAI) и лабораторных исследований, дополненных эндоскопией с биопсией при наличии показаний:

* Оценка PUCAI. Изменения клинических симптомов следует отслеживать, определяя оценку PUCAI при каждом наблюдении. Целью терапии является полное устранение симптомов, что отражается оценкой PUCAI <10. Для пациентов с умеренным или тяжелым ЯК - ответ определяется как снижение PUCAI не менее чем на 20 пунктов.
* Контроль общего анализа крови, альбумин и С-реактивный белок или скорость оседания эритроцитов.
* Дополнительные лабораторные тесты для мониторинга сопутствующих заболеваний или побочных эффектов лекарств обычно проводятся одновременно, включая аланинаминотрансферазу (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТП), а также терапевтический лекарственный мониторинг инфликсимаба, адалимумаба или тиопуринов.
* Фекальные маркеры воспаления, такие как лактоферрин и кальпротектин, также являются полезными биомаркерами клинического ответа и заживления слизистой. Для кальпротектина значения >250 мг/г обычно связаны со значительным воспалением слизистой оболочки, а значения <100 мг/г обычно отражают ремиссию, хотя «улучшение» кальпротектина может отставать от заживления слизистой оболочки на несколько месяцев.
* Эндоскопическая классификация тяжести заболевания все чаще используется для оценки ответа на терапию. Колоноскопия рекомендуется перед существенными изменениями в терапии или когда неясно, связаны ли симптомы с заболеванием. Колоноскопия обычно не показана при легких или умеренных рецидивах.

**Терапевтические аспекты**

Данные эпидемиологических исследований показывают, что диетические факторы могут играть роль в риске развития ВЗК [11]:

* Клетчатка. Высокое потребление пищевых волокон, особенно из фруктов и овощей семейства крестоцветных, связано со снижением риска развития болезни Крона, но не язвенного колита.
* Жиры. Повышенное потребление с пищей общего жира, животных жиров и полиненасыщенных жирных кислот коррелирует с увеличением частоты язвенного колита и болезни Крона и рецидивов у пациентов с язвенным колитом. Кроме того, более высокое потребление омега-3 жирных кислот и более низкое потребление омега-6 жирных кислот было связано с более низким риском развития болезни Крона.
* Витамин D. Данные свидетельствуют о том, что потребление витамина D обратно пропорционально риску болезни Крона и что дефицит витамина D распространен среди пациентов с ВЗК.

При ВЗК у детей преобладает недостаточность питания, в основном при активном заболевании. Поскольку пациенты с ВЗК составляют популяцию с высоким риском недостаточности питания, им необходим скрининг на недостаточность питания с последующей ее оценкой и лечением/ Нутритивная помощь, безусловно, важна при лечении пациентов с ВЗК и включает профилактику недоедания и дефицита питательных микроэлементов, профилактику остеопороза [9].

У пациентов с ВЗК наблюдается относительное снижение мышечной массы и увеличение ожирения с течением времени. Это может происходить из-за хронически плохого питания, повышенной скорости обмена белков и потери питательных веществ в кишечнике во время активной фазы заболевания или в результате лечения болезни. Кортикостероиды увеличивают чистую потерю белка у детей. Нет убедительных доказательств того, что суточная потребность в белке у пациентов с ВЗК в стадии ремиссии отличается от таковой у здоровых людей. Таким образом, прием 1 г белка на каждый килограмм массы тела является разумным. Однако при активном воспалении протеолитический, катаболический ответ оправдывает увеличение дозы до 1,2–1,5 г/кг массы тела [9].

Пациенты с ВЗК относятся к группе риска развития микронутриентной недостаточности вследствие диареи, недостаточности питания и анорексии, сопровождающих активное заболевание. Поэтому при назначении нутритивной поддержки следует рекомендовать поливитаминные и пищевые добавки [7].

Последствия нарушенного статуса микронутриентов включают анемию, нарушение линейного роста и плохое здоровье костей. Недавние исследования были сосредоточены на витамине D; он и его рецептор могут обладать некоторыми иммуномодулирующими свойствами, что еще раз подчеркивает необходимость особого внимания к статусу микронутриентов у пациентов с ВЗК.

Данные рандомизированных контролируемых исследований, касающихся эффективности экспериментальных диет, таких как специфическая углеводная, палеолитная, безглютеновая, с исключением низкоферментируемых олиго-, ди- и моносахаридов и полиолов (FODMAP) или диеты, обогащенные омега-3-ПНЖК, в настоящее время все еще отсутствуют. В настоящее время не существует единого мнения о статусе витамина D и необходимых действиях при его дефиците у детей и подростков с ВЗК. Факторами риска, развития низкой минеральной плотности кости детей и подростков являются кумулятивная доза кортикостероидов, показатели Z-скор роста к возрасту и Z-скор ИМТ. У взрослых и детей с активным ВЗК и у больных, получающих стероидную терапию, следует контролировать и восполнять дефицит сывороточного кальция и 25(ОН) витамина D [7].

**Терапия лекарственными препаратами**

Пациенты с заболеванием, ограниченным прямой кишкой (т.е. с воспалением, распространяющимся не более чем на 15 см проксимальнее анального отверстия), являются хорошими кандидатами на местную терапию [2]. Умеренно активное воспаление вначале лучше всего лечится местной клизмой с 5-аминосалицилатом (5-АСК; например, [месаламин](https://www.uptodate.com/contents/mesalamine-mesalazine-drug-information?search=ulcerative%20colitis%20in%20children&topicRef=5871&source=see_link) ) или препаратом в виде суппозиториев; местная ректальная клизма, пена или суппозиторий с гидрокортизоном или клизма с будесонидом. Комбинация местного и перорального месаламина также полезна для индукции ремиссии и может быть необходима, если только местная терапия неэффективна. У пациентов, которые не ответили на местные аминосалицилаты, для индукции ремиссии можно использовать местные препараты кортикостероидов, хотя данные педиатрических исследований отсутствуют. Местный будесонид может эффективно лечить проктосигмоидит и может иметь меньше побочных эффектов, чем обычные глюкокортикоиды. Если местное применение лекарств невозможно из-за отказа родителей или ребенка, разумной альтернативой является пероральное введение 5-АСК, хотя пероральное введение 5-АСК обычно требует более частого приема и, вероятно, менее эффективно, чем местное применение 5-АСК при проктите [2].

Реже при рефрактерном проктите требуется иммуносупрессивная терапия (с иммуномодуляторами или биологическими препаратами) или колэктомия. Большая часть такой терапии включает системную иммуносупрессию (например, анти-фактор некроза опухоли), но есть также сообщения о случаях, описывающих использование клизм с такролимусом у взрослых и детей. Как только симптомы пациента контролируются, пациенты должны быть переведены на поддерживающую терапию аминосалицилатом (ректально или перорально), чтобы можно было прекратить прием кортикостероидов, чтобы свести к минимуму долговременную токсичность кортикостероидов. Выбор препарата и пути введения зависит от предпочтений ребенка и семьи, а также от индивидуальной реакции пациента на лечение. У некоторых больных переход на пероральную терапию аминосалицилатом может привести к рецидиву проктита, что требует возобновления ректального лечения [2].

Для пациентов с колитом легкой или средней степени тяжести медикаментозная терапия обычно приводит к ремиссии и часто также поддерживает длительную ремиссию. Основные принципы медикаментозной терапии аналогичны таковым у взрослых с ЯК, хотя хроническое применение глюкокортикоидов у детей особенно проблематично из-за возможного нарушения линейного роста и деминерализации костей. Так, для индукции применяют аминосалицилаты или глюкокортикоиды в зависимости от тяжести проявления. Цель состоит в том, чтобы перевести пациентов на поддерживающую терапию аминосалицилатом [2].

Алгоритм диагностики и лечения язвенного колита у детей: индукция ремиссии [3,8]:

**Легкая форма (PUCAI 10-35):** пероральная 5-АСК в максимальной дозе; следует предложить клизмы. При проктитке клизмами можно ограничиться. Если не наблюдается ответ на 7-14 дневную терапию, добавить клизмы с 5-АСК или гидрокортизоном. При недостаточном ответе в терапии использовать преднизолон 1мг/кг на приём в день в дозе до 40 мг + 5-АСК. При достижении удовлетворительного ответа через 7-14 дней необходимо снижать дозу кортикостероидов в течение 10 недель.

**Среднетяжелая форма** **(PUCAI 36-65):** пероральная 5-АСК в максимальной дозе; следует предложить клизмы. При проктитке клизмами можно ограничиться. Если имеются системные проявления, в терапии использовать преднизолон 1мг/кг на приём в день в дозе до 40 мг + 5-АСК. При достижении удовлетворительного ответа через 7-14 дней необходимо снижать дозу кортикостероидов в течение 10 недель. В отсутствие ответа на 7-14 день терапии: в/в введение стероидов + азатиоприн, продолжить приём 5-АСК, если получал ранее.

**Тяжелая форма** **(PUCAI 65-85):** При отсутствии системных проявлений использовать преднизолон 1мг/кг на приём в день в дозе до 40 мг + 5-АСК. При достижении удовлетворительного ответа через 7-14 дней необходимо снижать дозу кортикостероидов в течение 10 недель. В отсутствие ответа на 7-14 день терапии: в/в введение стероидов + азатиоприн, продолжить приём 5-АСК, если получал ранее.

Алгоритм диагностики и лечения язвенного колита у детей: поддержание ремиссии (при сохранении хронически аткивного заболевания или при частых рецидивах (2-3 раза/год) [3,8]:

* 5-АСК у всех пациентов. При проктите можно ограничиться ректальной терапией;
* При сохранении хронически активного заболевания, или при частых рецидивах (2-3 раза/год), или тяжелой атаке на фоне 5-АСК добавить тиопурины (азатиоприн 2-2,5 мг/кг в один приём или меркаптопурин 1,5 мг/кг);
* При сохранении хронически активного заболевания, или при частых рецидивах несмотря на адекватную терапию тиопуринами, наличие гормонзависимости или гормонорезистентности, начать терапию инфликсимабом (или адалимумабом в случае неэффективности);
* При неэффективности биологической терапии (включая применение увеличенной дозы и уменьшенных интервалов между инфузиями) и при исключении остальных диагнозов выполнить колэктомию;

Пациентов с тяжелым или стероид-резистентным заболеванием (тяжелый колит, который не поддается быстрому лечению внутривенными глюкокортикоидами) следует обследовать на возможность наличия цитомегаловирусной (ЦМВ) болезни [10].

**Препараты используемые в лечении язвенного колита**

**Месаламин**– (также известный как месалазин или неконъюгированная 5-АСК) обычно назначается перорально в дозе от 60 до 80 мг/кг/день, разделенных на два или три раза в день. Некоторые клиницисты используют дозы месаламина до 100 мг/кг/день (максимум 4,8 г/день) для индукции ремиссии у детей, основываясь на данных, экстраполированных из исследований у взрослых [2].

**Сульфасалазин**  представляет собой пролекарство, состоящее из 5-АСК, связанного с сульфапиридином через азо-связь, которая расщепляется в толстой кишке. Он назначается в виде начальной дозы 25 мг/кг/сут, разделенной два или три раза в сутки, и в течение одной недели увеличивается до полной дозы от 60 до 80 мг/кг/сут, разделенной два или три раза в сутки (до максимальной дозы) 4 г в день). Детям старшего возраста и взрослым начальная доза составляет 1–2 г/сут, титруется до 4–6 г/сут, разделенная на 3–4 раза в сутки. Всем пациентам, принимающим сульфасалазин, следует дополнительно назначать фолиевую кислоту (1 мг/день). Преимущество сульфасалазина в том, что его можно смешать в жидкость и легко принимать детям. Тем не менее, месалазин и другие препараты 5-АСК имеют меньше побочных эффектов, чем сульфасалазин, включая уменьшение головной боли и кожной сыпи. Сульфасалазин содержит сульфапиридиновый компонент, который может вызывать аллергические реакции (включая редкие случаи синдрома Стивенса-Джонсона) у пациентов с гиперчувствительностью к сульфатам [2].

**Бальсалазид** –  расщепляется в толстой кишке кишечными бактериями, высвобождая месалазин. Типичные дозы для детей составляют от 75 до 100 мг/кг/день, разделенные три раза в день, до максимальной дозы 6,75 г, разделенной три раза в день для более крупных детей или взрослых. У взрослых начальную дозу обычно назначают в течение восьми недель, затем снижают до поддерживающей дозы 3–4 г в день, разделенной на два приема [2].

Клизмы с 5-АСК более эффективны, чем клизмы со стероидами [3].

**Пероральные глюкокортикоиды**. Пациентам с частым стулом и легкой или умеренной болью в животе мы реуомендуется пероральная терапия глюкокортикоидами. Преднизолон (от 1 до 1,5 мг/кг один раз в день, максимум от 40 до 60 мг/день) обычно вызывает ремиссию [2].  Пероральный будесонид был предложен в качестве альтернативы преднизолону, поскольку он имеет меньше побочных эффектов. Будесонид продлевает высвобождение лекарства в толстой кишке и, как было показано, эффективно лечит среднетяжелые заболевания. Хотя будесонид имеет меньше побочных эффектов, чем преднизолон, хроническое применение все же может привести к значительной токсичности, связанной со стероидами.  Полная доза перорального глюкокортикоида обычно принимается в течение двух-трех недель, а затем постепенно снижается в течение следующих 8-10 недель.

**Внутривенные глюкокортикоиды**. Для пациентов, которые не реагируют на пероральную терапию глюкокортикоидами в течение одной-двух недель, или для пациентов с плохим потреблением жидкости, сильной болью в животе, рвотой и/или плохим питанием рекомендована госпитализация и внутривенное введение глюкокортикоидов. Начинается лечение метилпреднизолоном (1 мг/кг на дозу каждые 12 часов до максимальной дозы от 40 до 60 мг/день) [2,10]. Для пациентов с отсутствием четкого ответа на лечение после пяти дней внутривенной терапии проводят оценку других потенциальных способствующих факторов и обсуждение терапии второй линии, включая колэктомию и медикаментозную терапию (инфликсимаб, ингибиторы кальциневрина) при стероидорефрактерной или острой форме.

**Тиопурины.** Пациентов с непереносимостью или отсутствием ремиссии при приеме одного препарата 5-АСК можно лечить меркаптопурином (также известным как 6-меркаптопурин) или азатиоприном. Однако преимущества использования этих иммунодепрессантов в качестве поддерживающей терапии необходимо сопоставлять с рисками (инфекция, лимфома) и сравнивать с преимуществами и рисками препаратов против фактора некроза опухоли (анти-ФНО) или колэктомии [2]. Доза может корректироваться приблизительно до 2,5 мг/кг для азатиоприна или 1-1,5 мг/кг для меркаптопурина и приниматься однократно.

**Биопрепараты** (особенно анти-ФНО агенты, такие как инфликсимаб и адалимумаб) все чаще вытесняют тиопурины в качестве поддерживающей терапии у детей с ВЗК легкой и средней степени тяжести, ремиссию которых невозможно поддерживать с помощью аминосалицилатов. Хотя биопрепараты намного дороже тиопуринов, они могут нести меньший риск развития лимфомы [2].

Инфликсимаб — высокоэффективный препарат против TNF, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения язвенного колита у детей шести лет и старше. Многие клиницисты используют его вместо иммуномодуляторов для лечения резистентного к кортикостероидам колита, поскольку данные свидетельствуют о том, что монотерапия инфликсимабом не увеличивает риск развития лимфомы. Обычная доза составляет 5 мг/кг на нулевой, второй и шестой неделе, а затем каждые восемь недель. Начальная частота ответа на инфликсимаб у детей с ЯК составляет примерно 70 % через восемь недель (три дозы терапии). Повышение дозы инфликсимаба (до 10 мг/кг/доза), сокращение интервалов инфузий инфликсимаба (до каждых четырех-шести недель) и терапевтический мониторинг препарата могут усилить ответ на инфликсимаб.

Было показано, что у взрослых комбинированная терапия азатиоприна и инфликсимабом более эффективна, чем использование любого из препаратов по отдельности. Преимущество этого подхода должно быть сопоставлено с редким риском развития лимфомы, включая гепатолиенальную Т-клеточную лимфому. Тем не менее, анти-ФНО агенты не безопасны. Их риски включают оппортунистическую инфекцию (особенно инфекции легких), инфузионные реакции, образование антилекарственных антител, потерю ответа, кожные осложнения, включая псориаз, и редкие неврологические состояния, такие как демиелинизация или слабость.

Адалимумаб также является препаратом первой линии для поддерживающей терапии у детей со стероидозависимыми заболеваниями. Он одобрен в терапии для детей от пяти лет и старше с ЯК. Рекомендуемые дозы:

Дети от 20 до 40 кг:

* Индукция – 80 мг в 1-й день, 40 мг в 8-й день и 40 мг в 15-й день.
* Поддерживающая терапия – 40 мг каждые две недели (или 20 мг еженедельно)

Дети ≥40 кг:

* Индукция — 160 мг (однократно или в течение двух последовательных дней) в 1-й день, 80 мг в 8-й день и 80 мг в 15-й день.
* Поддерживающая — 80 мг каждые две недели (или 40 мг еженедельно)

Ведолизумаб - кишечно-селективное антитело к интегрину альфа-4-бета-7, было одобрено FDA для взрослых с ЯК средней и тяжелой степени.. В одном обсервационном исследовании 80% пациентов, ранее не получавших анти-ФНО, достигли клинической ремиссии на 6-й неделе *(Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, et al. Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis 2016; 22:2121).* Эндоскопическая ремиссия наблюдалась у 59% пациентов, ранее не получавших анти-ФНО, по сравнению с 15% пациентов, получавших анти-ФНО.

Голимумаб - другой препарат против TNF, был одобрен FDA для индукции и поддерживающей терапии у взрослых с ЯК. Его удобно вводить подкожно (т. е. нет необходимости в инфузии) и вводить один раз в месяц. Педиатрические данные ограничены, хотя исследования продолжаются. Режим дозирования для взрослых составляет 200 мг для начальной дозы, 100 мг через две недели, затем по 100 мг каждые четыре недели. В исследовании фазы 1b наблюдались стабильные минимальные уровни голимумаба у педиатрических пациентов с ЯК при этих дозах.

**Колэктомия** должна обсуждаться как вариант и подходит для пациентов, которые хотят избежать приема иммуносупрессивных препаратов или у пациентов сос тероидзависимостью несмотря на терапию иммуномодуляторами или инфликсимабом.

Список литературы:

1.Избранные вопросы гастроэнтерологии. Под ред. Д.м.н, проф. Е.А. Белоусовой// Карманные рекомендации по гастроэнтерологии. Москва 2019г.-368с.

2.Athos Bousvaros, Mala Setty, Jess L Kaplan, Melvin B Heyman, Alison G Hoppin Management of mild to moderate ulcerative colitis in children and adolescents/ Literature review.2023. Источник: uptodate.com

3.Фармакотерапия в педиатрии/ под ред. Е.В. Ших, Е.И. Алексеевой, В.Н. Дроздова. – Москва: ГОЭТАР-Медиа, 2022.-680 с.

4. Корниенко Е. А. Воспалительные заболевания кишечника у детей / Корниенко Е.А. – М.: Прима Принт, 2019. – 228 с.: ил.– ISBN 978-5-6042241-1-3

5. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. Inflamm Bowel Dis 2011;17:1314–21

6. Стрелкова С.Д., Мурзина Г.З., Валетдинов Д.А., Стяжкина С.Н., Кирьянов Н.А., Тихомирова Г.И. Клинико-патологические особенности неспецифического язвенного колита и болезни Крона. Вестник медицинского института «Реавиз». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2021;3(51):20-27.

7. Камалова А.А., Сафина Э.Р., Гарина Г.А., Гайфутдинова А.Р. Практическое руководство ESPEN: клиническое питание при воспалительных заболеваниях кишечника. Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 5, С. 67-74.

8. Turner D, Levine А, Escher JC et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012; 55: 340–361. Источник:PubMed

9. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Forbes A. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr. 2020 Mar;39(3):632-653. Источник:PubMed

10. Athos Bousvaros, Mala Setty, Jess L Kaplan, Melvin B Heyman, Alison G Hoppin Management of severe or refractory ulcerative colitis in children and adolescents/ Literature review.2023. Источник: uptodate.com

11.Mark A Pepperecorn, Adam S Cheifetz, Sunanda V Kane, Kristen M Robson Definitions, epidemiology, and risk factors for inflammatory bowel disease/ Literature review.2023. Источник: uptodate.com