

# ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ:

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ

Статья посвящена одной из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии – проблеме воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). ВЗК представляют собой хронически текущее, рецидивирующее воспалительное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (чаще кишечника), приводящее к необратимому нарушению его структуры и функции, инвалидизируя больного. В детском возрасте чаще отмечаются большая распространенность поражения, но в то же время менее специфичная, стертая клиника заболевания, влияние болезни на физическое и половое развитие ребенка. В статье представлен обзор современных данных, касающихся эпидемиологии, этиологии и ключевых моментов современных представлений патогенеза, симптоматики и терапии. Назначение препаратов для коррекции микробиоценоза в комплексной терапии ВЗК положительно влияет на клиническую и эндоскопическую картину заболеваний, эффективно как в купировании обострений, так и в поддержании ремиссии, а также способствует повышению безопасности лечения и улучшению качества жизни пациентов. Высокую эффективность и безопасность в ряде исследований продемонстрировали препараты на основе *S. boulardii*, что связано с их пробиотической активностью в отношении условно-патогенных микроорганизмов и клостридий, а также с иммуномодулирующим действием.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, кишечная микробиота, диарея, *S. boulardii*.

A.V. GORELOV, Prof., Corresponding Member, RAS, E.V. KANNER, PhD in medicine

Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow

### INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN CHILDREN: PECULIARITIES OF THE DISEASE COURSE AND THERAPY

The article is devoted to one of the most serious and unsolved issues in current gastroenterology: the issue of inflammatory bowel diseases (IBD), which include ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). IBD is a chronic, relapsing inflammatory condition of the gastrointestinal tract (GIT) (often the intestine), resulting in irreversible disruption of its structure and functions, which disables the patient. At an early age, patients have a greater lesion site, but at the same time, less specific, inapparent clinical signs, the effect of the disease on the physical and sexual development of the child. This review presents current knowledge on the epidemiology, aetiology and key points of current concepts of pathogenesis, symptomatology and therapy. The prescription of drugs for the correction of microbiocenosis in the combination therapy of IBD positively affects the clinical and endoscopic course of the disease, effectively relieving exacerbations and maintaining remission. It also improves the safety of treatment and enhances the quality of life of patients. *S. boulardii*-based drugs showed high efficacy and safety in several studies, which is associated with their probiotic activity against opportunistic microorganisms and clostridia, and with immunomodulating action.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, intestinal microbiota, diarrhea, *S. boulardii*.

**В**оспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются одной из наиболее актуальных проблем в современной гастроэнтерологии. ВЗК – это иммунопатологические заболевания, характеризующиеся хроническим прогрессирующим воспалительно-деструктивным поражением желудочно-кишечного тракта. К этой группе относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). За последнее время в мире отмечается рост заболеваемости и распространенности ВЗК. По данным J. Burisch, N. Pedersen и соавт., в 2010 г. самый высокий уровень заболеваемости ВЗК зарегистрирован в Швеции (38,3 на 100 тыс. населения), Финляндии (26,2 на 100 тыс. населения) и Венгрии (23 на 100 тыс. населения); Россия занимает 10-е место по заболеваемости в Европе (5,1 на 100 тыс. населения) [1].

Частота воспалительных заболеваний кишечника в детском возрасте достаточно высока (табл. 1), прирост заболеваемости за десятилетие составляет 30% [2].

В настоящее время имеется ограниченное количество данных, касающихся возрастного распределения больных при первой манифестации воспалительных заболеваний кишечника у детей и подростков. Однако отмечено, что пик заболеваемости ВЗК приходится на 2–3-е десятилетие жизни, при этом 25–30% случаев диагностируют в детском возрасте [8]. Наибольшая распространенность характерна для стран Западной Европы и Северной Америки, причем уровень заболеваемости зависит от географической широты проживания: увеличивается по направлению от юга к северу [2].

Все чаще такие диагнозы ставятся детям раннего возраста, и все чаще наблюдаются тяжелые формы. Как отме-

**Таблица 1. Частота воспалительных заболеваний кишечника у детей и подростков в разных регионах мира (на 100 000 детского населения в год)**

	USA (WI)[3]	UK [4]	Norway [5]	Netherlands [6]	BC, Canada [7]	ON, Canada [2]
Период	2000–2001	1998–1999	1993–2004	2002–2003	1998–2000	1994–2005
Кол-во пациентов	199	739	48	188	473	3169
Возраст, лет	<18	<16	<16	<18	<20	<18
БК	4,6	3,0	2,8	2,1 – 4,1	5,4	6,2 – 7,0
НЯК	2,4	2,2	2,8	1,6 – 2,6	3,2	4,4 – 4,8

чают сами исследователи, такой стремительный рост заболеваемости связан не только с улучшением диагностики данной патологии, но и с факторами окружающей среды.

В структуре ВЗК зарегистрирован существенный прирост числа случаев БК: по результатам эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании, на долю БК в педиатрической практике приходилось 60% всех случаев ВЗК и только 29% – на долю ЯК [9, 10].

Очень актуальны, особенно в педиатрической практике, такие проблемы, как гормонорезистентность и гормонозависимость, а также развитие побочных эффектов на фоне требующейся агрессивной терапии. Все это диктует необходимость поисков путей оптимизации лечения, разработки новых стратегий ведения пациентов, что невозможно без глубокого понимания процессов, лежащих в основе указанных заболеваний.

Этиология ВЗК не установлена: заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, особенности кишечной микрофлоры и различные факторы окружающей среды. Генетический фон предрасполагает к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, эндоплазматического ретикулоцитарного стресса, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа. Ключевым дефектом иммунитета, приводящим к развитию ВЗК, является нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей [11]. Также при ВЗК отмечается снижение разнообразия кишечной микрофлоры за счет снижения доли анаэробных бактерий, преимущественно *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. При наличии указанных микробиологических и иммунологических изменений ВЗК развиваются под действием пусковых факторов, к которым относят курение, нервный стресс, дефицит витамина D, питание с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием животного белка, кишечные инфекции, особенно инфекцию *C. difficile*. Результатом взаимного влияния данных факторов риска является активация Th1- и Th17-клеток, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли-альфа,

интерлейкинов 13 и 23, молекул клеточной адгезии (*рис.*). 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 БК поражает илеоцекальный отдел. БК в отличие от ЯК не может быть излечена ни терапевтическими, ни хирургическими методами [12].

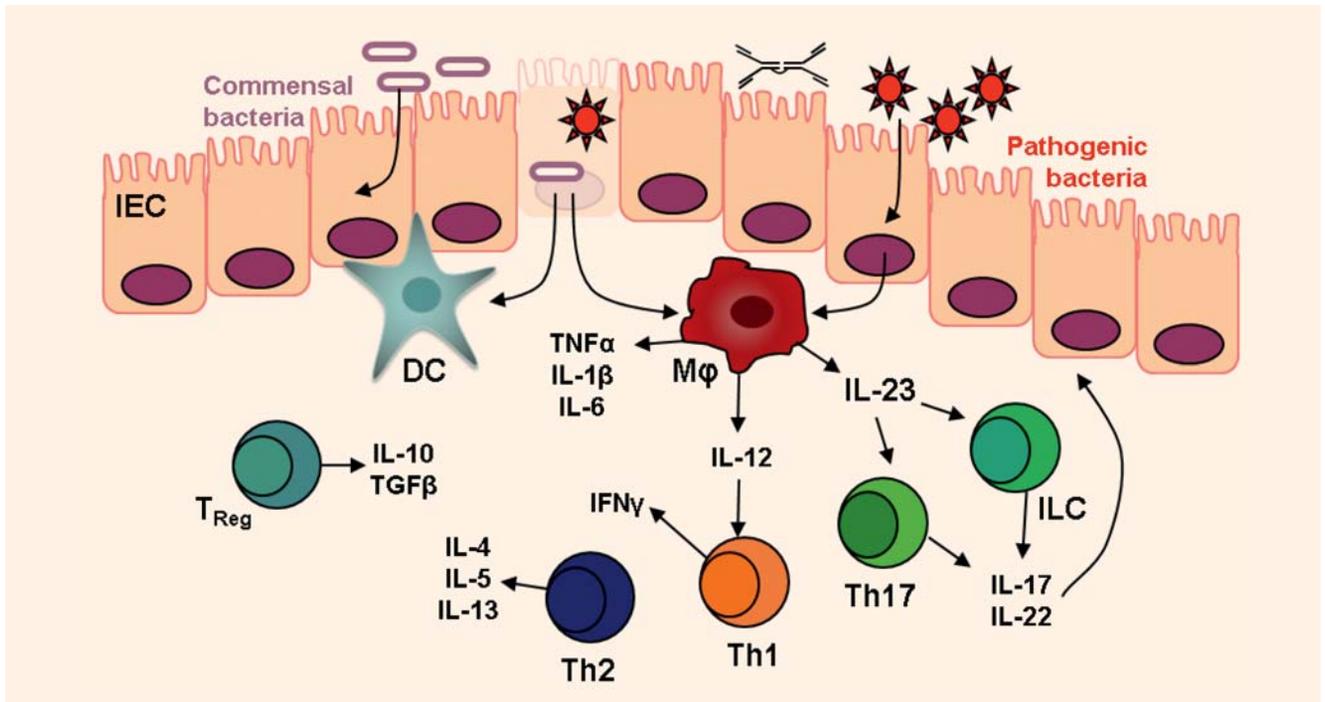
**В структуре ВЗК зарегистрирован существенный прирост числа случаев БК: по результатам эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании, на долю БК в педиатрической практике приходилось 60% всех случаев ВЗК и только 29% – на долю ЯК**

Течение ВЗК в детском возрасте имеет ряд особенностей, что вызывает определенные трудности в диагностике. Только 25% детей в дебюте заболевания имеют классическую триаду – боль в животе, диарейный синдром и снижение веса. ВЗК являются не только проблемой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но справедливо могут считаться системным заболеванием. Так, помимо описанной выше триады классических симптомов, язвенный колит и болезнь Крона включают такие внекишечные проявления, как поражение опорно-двигательного аппарата и гепатобилиарной системы, гематологические нарушения, кожные, офтальмологические изменения. В настоящий момент описано более 130 внекишечных проявлений ВЗК [10, 13].

Анемия – самое частое внекишечное проявление ВЗК, значительно ухудшающее качество жизни, когнитивные функции, а также увеличивающее число и продолжительность госпитализаций таких больных [10]. Этиология анемии при ВЗК многофакторная, а патогенез крайне сложен, чаще всего имеет место смешанный вариант анемии (сочетание анемии хронического заболевания и железодефицитной анемии) [10].

Кроме того, дети с ВЗК особенно подвержены нарушениям состояния костной ткани в связи с повышен-

**Рисунок. Патогенез ВЗК**



ным уровнем циркулирующих воспалительных цитокинов, недостаточностью питания, задержкой пубертата, сниженной физической активностью, применением ГК [14–16]. Тяжелую остеопению регистрируют у 3–6% детей с ЯК и у 12–18% пациентов с БК [14, 17–19]. Улучшению синтеза костной ткани способствуют соответствующая возрасту нутритивная поддержка, упражнения с весовыми нагрузками, а также адекватный контроль заболевания с преодолением гормональной зависимости [14, 16, 18, 20].

В детском возрасте ВЗК имеют ряд особенностей:

- 1) чаще регистрируются более распространенные формы БК и ЯК;
- 2) менее специфичная, стертая клиническая картина болезней;
- 3) влияние болезни на физическое половое развитие ребенка.

ВЗК, особенно БК, относятся к числу тех заболеваний, своевременное распознавание которых нередко вызывает у практических врачей значительные трудности. У многих пациентов с момента появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза проходит длительное время. Этот период, по данным европейских и американских исследований, составляет в среднем 9–16 мес., у детей моложе 10 лет – 22 мес.; по данным отечественных наблюдений – 5–7 лет [21–25].

Дифференциальный диагноз ВЗК в первую очередь проводят между ЯК и БК (табл. 2).

Кроме того, следует проводить дифференциальную диагностику с инфекционными заболеваниями, паразитарными поражениями, синдромом раздраженного кишечника; полипами, гемангиомами и трещинами тол-

стой кишки, а также рядом достаточно редких поражений кишечника (туберкулезом, дивертикулезом, болезнью Уиппла).

**К изменению состава кишечной микрофлоры может приводить нарушение взаимодействия бактериальных клеток с иммунной системой организма хозяина при генетически обусловленных или приобретенных дефектах последней**

В исследованиях, посвященных изучению состава кишечной микробиоты при ВЗК, обнаружены ее существенные изменения, каким бы методом (микробиологическим или молекулярно-генетическим) ни проводилась оценка [26]. Эти изменения принято называть дисбиозом. Состав микробиоты пациентов с ВЗК характеризовался сниженным количеством бактерий *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и увеличением количества *Proteobacteria*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, нормальных клостридий (*Clostridium leptum*), *Fecalobacterium prausnitzii*, *Subdoligranulum*, *Oschlospira*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*, а также повышением грамотрицательных энтеробактерий, в т. ч. *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, бацилл *Clostridium difficile* [27]. При этом изменения кишечной микробиоты не зависели от активности воспаления в исследуемом сегменте кишечника, указывая на то, что дисбиоз, вероятно, имеет первичный характер, а не является следствием воспаления.

Кроме того, к изменению состава кишечной микрофлоры может приводить нарушение взаимодействия бактериальных клеток с иммунной системой организма

хозяина при генетически обусловленных или приобретенных дефектах последней. Такой механизм изменения кишечной микрофлоры имеет место у пациентов с ВЗК, у которых определяется полиморфизм большого количества генов, ответственных за взаимодействие с бактериальными клетками [28]. Например, в исследовании D.N. Frank и соавт. (2011) отмечалось изменение состава микрофлоры у больных БК в зависимости от наличия мутации генов NOD2 и/или ATG16L1 [29]. Таким образом, в ряде случаев оказывается необходимым инструмент для поддержания и/или восстановления кишечного микробиома. В качестве такого инструмента могут рассматриваться пробиотики – живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных дозах способствуют улучшению здоровья макроорганизма.

Пробиотики оказывают влияние на качественный и количественный состав внутрипросветной микрофлоры за счет нескольких механизмов:

- 1) снижения *pH* в просвете кишечника вследствие образования летучих жирных кислот с короткой цепью (уксусной, пропионовой, масляной);
- 2) поддержания барьерной функции кишечного эпителия и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в результате подавления бактериальной адгезии патогенных микроорганизмов [30];
- 3) модулирования местного и/или системного иммунного ответа. Эти факторы в совокупности обеспечивают предотвращение колонизации патогенными микроорганизмами [31]. Значительным преимуществом пробиотиков является их способность восстанавливать нормальную популяцию микробиоты кишечника и его эпителиальный гомеостаз без развития существенных побочных эффектов [32].

В настоящее время получены многочисленные доказательства того, что пробиотики способны регулировать и снижать воспаление за счет комплекса присущих им

**Таблица 2. Дифференциально-диагностические признаки ЯК и БК у детей**

Показатели	Язвенный колит	Болезнь Крона
Возраст начала болезни	Любой	До 7–10 лет очень редко
Характер начала болезни	Острое у 5–7% больных, у остальных – 3–6 мес.	Острое – редко, чаще постепенное в течение нескольких лет
Кровотечения	Постоянно в период обострения	Редко, наблюдаются при поражении прямой кишки
Диарея	Стул частый, водянистый, нередко в ночное время	До 4–6 раз в день, стул кашицеобразный, обычно в дневное время
Запор	Встречается редко	Встречается чаще
Боль в животе	Чаще возникает перед актом дефекации и стихает после опорожнения кишечника	Типична, разной интенсивности
Пальпируемый инфильтрат в брюшной полости	Отсутствует в правой подвздошной области	Встречается часто, обычно пальпируется
Перфорации	Возникают только на фоне токсической дилатации толстой кишки	Типичны (прикрытые)
Внутренние свищи	Не встречаются	Типичны, возникают из язв/трещин
Наружные свищи	Не встречаются	Открываются на переднюю брюшную стенку, чаще всего в послеоперационных рубцах
Ремиссия	Характерна, возможно длительное отсутствие обострений с обратным развитием структурных изменений в кишечнике	Отмечаются улучшения; абсолютной ремиссии нет; структура кишечника не восстанавливается
Малигнизация	При длительности более 10 лет	Редко
Перианальные поражения	У 20% больных мацерация, трещины	У 75% больных перианальные свищи, абсцессы, язвы
Распространенность процесса	Только толстая кишка (начиная с прямой): непрерывное поражение	Любой отдел ЖКТ; прямая кишка может быть не поражена; воспаление сегментарное
Стриктуры	Нехарактерны	Встречаются часто
Гаустрация	Низкая, сглажена или отсутствует	Утолщены или нормальные складки
Эндоскопические признаки		
Поверхность слизистой	Зернистая	Гладкая
Микроабсцессы	Есть	Нет
Язвенные дефекты	Неправильной формы, без четких границ, поверхностные, с обширным поражением	Афтоподобные изъязвления с венчиком гиперемии или трещиноподобные продольные дефекты
Контактная кровоточивость	Есть	Нет
Псевдополипоз	При тяжелых обострениях	Нехарактерен
Рентгенологические различия		
Сужение просвета кишки	Равномерное, на значительном протяжении	Локальное, иногда непроходимость за счет стриктуры
Укорочение толстой кишки	Часто наблюдается в хронических случаях, связано с мышечным спазмом	Нехарактерно
Язвенные дефекты	В тяжелых случаях множественные, в пределах слизистой оболочки	Редкие, в виде глубоких трещин двойного контура и спиклообразных выступов
Эвакуация бария из толстой кишки	Нормальная или ускоренная	Замедленная
Контрактильная способность	Сохраняется	Снижена или полностью утрачена

эффектов. Однако эти эффекты – штаммоспецифичны, а способность различных пробиотиков к осуществлению этих функций отнюдь не равнозначна. Сегодня среди представленных на отечественном рынке пробиотиков *Saccharomyces boulardii* (Энтерол®) имеет богатую научную доказательную базу как один из мощных пробиотических препаратов, способных оказывать лечебное действие.

Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Plein K. и соавт. была оценена эффективность *S. boulardii* в поддержании ремиссии БК [33]. У пациентов основной группы (20), получавших *S. boulardii* в течение 7 недель, отметили уменьшение частоты стула и индекса активности. В исследовании Guslandi M. и соавт. на фоне приема *S. boulardii* в период ремиссии БК снижалась частота обострений с 37,5% (в группе месалазина) до 6,25% (в группе, получавшей комбинацию месалазина и *S. boulardii*) [34].

Е.А. Корниенко (2010) была проведена оценка эффективности *S. boulardii* (Энтерол®) в поддержании ремиссии БК у детей. Из 12 больных, получавших Энтерол® в сочетании с Салофальком в течение первых трех месяцев, обострений не наблюдалось ни у одного пациента [35].

*S. boulardii* относится к аскомицетам, которые обладают генетически детерминированной устойчивостью по отношению почти ко всем группам антибиотиков, сульфаниламидов и других антимикробных агентов. Это свойство принципиально отличает Энтерол® от других микробных пробиотиков на основе бактерий облигатной кишечной микрофлоры (содержащих бифидо- и лактобактерии, фекальный энтерококк) и позволяет использовать его одновременно с курсом антибактериальной терапии. *S. boulardii* не подавляют рост облигатных микроорганизмов в полости кишки [36].

**Среди представленных на отечественном рынке пробиотиков *Saccharomyces boulardii* (Энтерол®) имеет богатую научную доказательную базу как один из мощных пробиотических препаратов, способных оказывать лечебное действие**

В.М. Савво (2002) провел системный анализ наблюдений за детьми с дисбактериозом кишечника различной степени, получавшими *S. boulardii* (Энтерол®), и показал при этом раннюю ликвидацию диспептического и болевого синдрома, снижение метеоризма, нормализацию стула у 91% больных на 2–3-й день от начала лечения. Было доказано достоверное подавление роста стафилококков, грибов рода *Candida* с одновременным увеличением числа бифидо- и лактобактерий [37].

*S. boulardii* обладают природной устойчивостью к соляной кислоте, другим секретам и ферментам ЖКТ, что позволяет им беспрепятственно достигать любых отделов кишечника и активно функционировать в нем. Благодаря маннозе, присутствующей в высокой концентрации на клеточной мембране *S. boulardii*, патогенные

бактерии крепко прилипают к дрожжевой клетке, взаимодействуя с лектиновыми рецепторами (адгезинами), и выводятся из кишечника наружу. Этот механизм предотвращает адгезию патогенных бактерий к слизистой оболочке толстой кишки [38]. Кроме того, *S. boulardii* оказывают стимулирующее действие на местную иммунную систему кишечника, усиливая секрецию секреторного иммуноглобулина А, при этом подавляя митогенактивируемую белковую (МАР) киназу ядерного провоспалительного белка нуклеинового фактора (NF-κB), что снижает продукцию провоспалительных цитокинов [39].

**Использование пробиотического препарата Энтерол® на основе *S. boulardii* при лечении пациентов ВЗК способствует более быстрой регрессии симптомов заболевания, снижению клинической активности патологического процесса, улучшению состава микробиоценоза толстой кишки**

Доказана противовоспалительная активность этих микроорганизмов за счет снижения секреции интерлейкина-8 и продукции фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), ограничения инфильтрации Т-хелперов 1-го типа в воспаленную толстую кишку [40]. *S. boulardii* снижают также уровень NO-синтазы, вызывая ослабление синтеза NO из аргинина, снижая негативные эффекты воспалительного процесса. Кроме того, *S. boulardii* участвуют в метаболизме углеводов, увеличивая пул короткоцепочечных жирных кислот: уксусной, масляной и пропионовой, усиливая тем самым энергообеспечение и регенерацию эпителия и способствуя росту собственной индигенной бифидофлоры [41]. *S. boulardii* выделяют гормоноподобные субстанции, стимулирующие регенерацию кишечного эпителия [42, 43]. Комплексное воздействие *S. boulardii* на все звенья патогенеза воспалительных процессов в кишечнике объясняет высокую эффективность препарата.

Таким образом, несомненным преимуществом препарата Энтерол® является его «тройной механизм действия», а именно: препарат не только выводит патогенную микрофлору и инактивирует токсины, а также способствует восстановлению пищеварительной функции ЖКТ, в том числе восстановлению нормальной микрофлоры, и оказывает профилактическое действие (профилактика антибиотико-ассоциированной диареи при одновременном приеме с антибиотиками, диареи путешественников и т. п.), так как при диарее всегда нарушается количественный состав кишечной микрофлоры. Уникальный комплексный антидиарейный, антимикробный, антивирусный и антиоксидантный механизм действия препарата Энтерол® позволяет использовать его для комплексного лечения любой диареи. Трофическое, иммуномодулирующее и стимулирующее пищеварение действие препарата помогает преодолеть последствия тяжелых инфекций, а зачастую и предотвратить их возникновение.

В целом лечение ВЗК, как правило, направлено на изменение иммунологической реактивности макроорганизма [44]. Влияние на микробиоценоз ЖКТ путем использования пробиотиков рассматривается в качестве возможной терапевтической альтернативы [44–46]. Использование пробиотического препарата Энтерол® на основе *S. boulardii* при лечении пациентов ВЗК способ-

ствует более быстрой регрессии симптомов заболевания, снижению клинической активности патологического процесса, улучшению состава микробиоценоза толстой кишки. Использование пробиотического препарата на основе лиофилизированных дрожжей *S. boulardii* в схемах лечения ВЗК безопасно и совместимо с препаратами стандартной терапии.

Данный материал опубликован при поддержке ООО «БИОКОДЕКС». Мнение автора может не совпадать с точкой зрения ООО «БИОКОДЕКС».

ENT201801-RX-01

## ЛИТЕРАТУРА

- Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*, 2014, 63(4): 588–97.
- Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut*, 2009, 58: 1490–7.
- Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr*, 2003, 143: 525–31.
- Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*, 2003, 88: 995–1000.
- Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: Results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*, 2006, 41: 1037–43.
- Van der Zaag-Loonen HJ, Casparie M, Taminiau JA, Escher JC, Pereira RR, Derkx HH. The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999–2001. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004 Mar, 38(3): 302–7.
- Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 1559–1568.
- Fernandes A, Bacalhau S, Cabral J. Pediatric inflammatory bowel disease: is it still increasing? *Acta Med Port*, 2011, 24(Suppl 2): 333–338.
- Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50(8): 942–951. doi: 10.3109/00365521.2015.1014407.
- Анушенко А.О., Потапов А.С., Цимбалова Е.Г., Гордеева О.Б. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2016, 15(2): 128–140. doi: 10.15690/vsp.v15i2.1530.
- Khor V, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2011, 474: 307–17.
- Гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 754 с.
- Mamula P, Markowitz J, Baldassano R. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *New York, Springer*, 2008, 8: 88.
- Потапов А.С., Алиева Э.И., Габруская Т.В., Горелов А.В., Захарова И.Н., Корниенко Е.А., Панфилова В.Н., Печуров Д.В., Ратникова М.А., Ревнова М.О., Ситникова Е.П., Урсова Н.И., Федуллова Э.Н., Цимбалова Е.Г., Шумилова П.В., Щербак О.В., Щиголева Н.Е. Клиническая картина, диагностика и лечение язвенного колита у детей: российский педиатрический консенсус. *Вопросы современной педиатрии*, 2013, 12(3): 18–30.
- Bechtold S, Alberer M, Arenz T et al. Reduced muscle mass and bone size in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis*, 2010, 16: 216–225.
- Werkstetter KJ, Pozza SB, Filipiak-Pittroff B et al. Long-term development of bone geometry and muscle in pediatric inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106: 988–998.
- Gokhale R, Favus MJ, Karrison T et al. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1998, 114: 902–911.
- Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS et al. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2007, 13: 42–50.
- Walther F, Fusch C, Radke M et al. Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without steroid treatment. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2006, 43: 42–51.
- Pappa H, Thayu M, Sylvester F et al. Skeletal health of children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2011, 53: 11–25.
- Reese GE, Constantiniides VA, Simillis C et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101: 2410–2422.
- De Bie CI, Burderus S, Sandhu BK et al. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2012, 54: 374–380.
- Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Болезнь Крона. М.: Медицина, 2007. 184 с.
- Мазанкова Л.Н., Халиф И.Л., Водилова О.В. Болезнь Крона у детей: принципы диагностики и лечения. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 96 с.
- Федуллова Э.Н., Жукова Е.А., Федорова О.В., Тутина О.А., Шумилова О.В. Алгоритм дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона у детей на разных этапах медицинской помощи (на основе математической оценки клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных). *РМЖ*, 2014, 11: 848.
- Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature insight*, 2011, 474(7351): 298–30.
- Conte MP, Schippa S, Zamboni I. Gut-associated bacterial microbiota in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 2006, 55: 1760–67.
- Rogler G, Sandborn W. The keys to IBD 2010: treatment, diagnosis and pathophysiology. *Proceedings of Falk Symposium* 172. March 26–27, 2010. Miami, Florida, USA. *Dig Dis*, 2010, 28: 385–568.
- Frank DN, Robertson C E, Hamm CM, Kpadeh Z, Zhang TY, Chen HY, Zhu W, Sartor RB, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR, Li E. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17: 179–84.
- Lee BJ, Bak Y. T. Irritable bowel syndrome, Gut microbiota and probiotics. *J Neurogastroenterol*, 2011, 17: 252–66.
- Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol. Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298: 807–19.
- Khan MW, Kale AA, Bere P, Vajjala S, Gounaris E, Papanati KC. Microbes, intestinal inflammation and probiotics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 6: 81–94.
- Plein K, Hotz J. Therapeutic effects of *Saccharomyces boulardii* on mild residual symptoms in stable phase of Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea – a pilot study. *J Gastroenterol*, 1993, 31: 129–34.
- Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, et al. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*, 2000, 45: 1462–64.
- Корниенко Е.А., Ломаткина У.А., Залетовна Н.А., Фадинова С.А. Пробиотики в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Фарматека*, 2010, 15: 109–13.
- Шифрин О.С. Антибиотикоассоциированные поражения кишечника. *Справочник поликлинического врача*, 2005, 4(4): 38–41.
- Савво В.М. Лечение дисбактериоза у детей с применением препарата Энтерол-250. Материалы VIII конгресса педиатров России. Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее. М., 2002, 254.
- Gedek BR. Adherence of *E. coli* serogroup O-157 and the *Salmonella typhimurium* mutant DT 104 to the surface of *Saccharomyces boulardii*. *Mycoses*, 1999, 42(4): 261–64.
- Sougioultzis S, Simeonidis S, Bhaskar KR et al. *Saccharomyces boulardii* produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NF- $\kappa$ B-mediated IL-8 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 343(1): 69–76.
- Girard-Pipau F, Pompei A, Schneider S et al. Intestinal microflora, short chain and cellular fatty acids, influence of a probiotic *Saccharomyces boulardii*. *Microb Ecol In Health Dis*, 2002, 14: 220–7.
- Урсова Н.И. Антибиотико-ассоциированная диарея у детей: решенные и нерешенные проблемы. *Cons. Med. Педиатрия (Прил.)*, 2012, 1: 63–8.
- Buts JP, Bernasconi P, Van Craynest MP et al. Response of human and rat small intestinal mucosa to oral administration of *Saccharomyces boulardii*. *Pediatr Res*, 1986, 20: 192–6.
- Федуллова Э.Н. Разные аспекты терапии воспалительных заболеваний толстой кишки у детей на основе их этиопатогенетической модели. *Corsilium Medicum. Педиатрия. (Прил.)*, 2014, 01: 68–72.
- Shanahan F. Inflammatory bowel disease: Immunodiagnosics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. *Gastroenterology*, 2001, 120: 622–35.
- Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet*, 2002, 359: 62–69.
- Mutlu EA, Farhadi A, Keshavarzian A. New developments in the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002, 11: 365–85.