



Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии

А.И. Хавкин^{1,2,*}, А.В. Налетов³, Н.А. Марченко³

¹ ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Российская Федерация

Цель обзора литературы: осветить современные тенденции в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей.

Основные положения. Заболеваемость воспалительными заболеваниями кишечника среди детей значительно выросла за последние три десятилетия, причем эти болезни часто характеризуются тяжелым течением. В то же время совершенствуются стратегии диагностики и лечения пациентов с этими заболеваниями желудочно-кишечного тракта: в качестве методов диагностики применяют эндоскопию высокого разрешения и видеокапсульную эндоскопию, определение фекального кальпротектина, внедряется биологическая терапия (инфликсимаб, адалимумаб, ведолизумаб и устекинумаб) и лекарственный мониторинг. Особое внимание уделяется роли диетических рекомендаций.

Заключение. В настоящее время наблюдается значительный прогресс в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, фекальный кальпротектин, инфликсимаб, адалимумаб, ведолизумаб, устекинумаб.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15>

Inflammatory Bowel Diseases in Children: Modern Achievements in Diagnostics and Therapy

Anatoly I. Khavkin^{1,2,*}, Andrew V. Nalyotov³, Nataliya A. Marchenko³

¹ Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, Moscow, Russian Federation

² Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

³ Donetsk State Medical University name after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation

Aim: to highlight current trends in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases in children.

Key points. The incidence of inflammatory bowel disease among children has increased significantly over the past three decades. Moreover, these diseases are often characterized by a severe course. At the same time, strategies for diagnosing and treating these patients are being improved: doctors began using high definition endoscopy and video capsule endoscopy, the determination of fecal calprotectin, biological therapy (infliximab, adalimumab, vedolizumab, and ustekinumab) and drug monitoring. Particular attention is paid to the role of dietary recommendations.

Conclusion. Currently, there has been significant progress in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases in children.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, fecal calprotectin, infliximab, adalimumab, vedolizumab, ustekinumab.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Marchenko N.A. Inflammatory Bowel Diseases in Children: Modern Achievements in Diagnostics and Therapy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15>

Введение

За последние 25 лет отмечается значительный рост заболеваемости и распространенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей. Эта группа заболеваний является тяжелой патологией со сложным взаимодействием этиологических патогенетических механизмов, включающих генетические и эпигенетические, экологические и микробные факторы. Наряду со значительным прогрессом, достигнутым в инструментальной диагностике ВЗК за последние десятилетия, их лечение в большинстве случаев остается в значительной степени эмпирическим [1].

Тем не менее постоянно растущий спектр диагностических лабораторных и инструментальных исследований, расширение терапевтических возможностей позволяют улучшить долгосрочные результаты лечения.

В данном обзоре мы постарались сфокусировать внимание специалистов на недавних клинических разработках при ВЗК у детей и текущих исследованиях, результаты которых будут использованы в практической медицине в ближайшем будущем.

Эпидемиология ВЗК у детей

Важно отметить, что за последние 25 лет показатели заболеваемости и распространенности ВЗК у детей в Европе и Северной Америке резко выросли. Кроме того, результаты исследований, проведенных в странах Азии и Южной Америки, указывают на аналогичные тенденции и в данных регионах [2].

Самые высокие показатели заболеваемости ВЗК в мире отмечены в Северной Европе (Скандинавия — до 23,1 случая на 100 тыс. населения в год), Западной Европе (Шотландия — до 17,4 случая на 100 тыс. населения в год) и Канаде (до 15,4 случая на 100 тыс. населения в год) [2–5]. Как правило, болезнь Крона (БК) продолжает преобладать в данных популяциях с частотой примерно вдвое большей относительно язвенного колита (ЯК). ВЗК чаще встречаются среди мальчиков, а основная масса заболевших приходится на пациентов с БК в возрасте 11–17 лет [3]. Существуют противоречивые данные о тенденциях заболеваемости ВЗК с очень ранним и ранним началом (< 6 лет на момент постановки диагноза). Так, исследования, проведенные в Канаде, указывают на рост числа этих пациентов. Однако большинство исследований, проведенных в Европе, сообщают о заболеваемости ВЗК с очень ранним началом за последние 15 лет — 1–2 случая на 100 тыс. населения в год. Причина этого явления остается до конца не ясной, а среди теорий, объясняющих это явление, рассматриваются: уменьшение и/или нарушение воздействия микробиоты в рамках диады «микроорганизм/макроорганизм» в раннем детстве; изменение характера

питания («западная диета»); гигиеническая гипотеза. Влияние исключительно генетических факторов не объясняет в полной мере снижение возрастного порога дебюта заболевания, поскольку увеличение числа пациентов происходит слишком быстро, чтобы его можно было связать с какими-либо глубинными геномными изменениями. Также следует признать, что повышенная осведомленность о болезни и улучшение диагностических методов играют важную роль в повышении качества и своевременности диагностики ВЗК.

Фенотипические варианты ВЗК

Воспалительные заболевания кишечника традиционно разделяются на болезнь Крона и язвенный колит. Так же несомненно существование неклассифицируемых ВЗК. Для этой группы заболеваний больше характерны отличия в локализации патологического процесса, в меньшей степени — гистологические изменения. Достаточно часто в детском возрасте дифференциальная диагностика ВЗК остается довольно условной. В связи с этим использование термина «воспалительные заболевания кишечника» является более целесообразным, а персонализированная молекулярная диагностика в будущем поможет установить более точный диагноз для отдельных лиц с возможностью получения индивидуального прогноза и лечения [6, 7].

Стратегии диагностики и лечения

Установление диагноза в короткие сроки является залогом более качественного лечения ВЗК и обеспечения раннего терапевтического эффекта. К сожалению, зачастую большинство пациентов месяцами или даже годами не обращаются за специализированной помощью, тем самым усложняя и удлиняя диагностический процесс с проведением эндоскопического и гистологического исследований [7, 8]. Причины этого разнообразны, включая отсутствие выраженной или специфической клинической картины, превалирования стертой симптоматики наряду с не всегда повышенными маркерами воспаления [9].

Одним из самых важных достижений в скрининге пациентов на потенциальное наличие ВЗК является быстрое тестирование с определением уровня фекального кальпротектина (ФК). Данный димер, образованный двумя белковыми субъединицами (S100A8 и S100A9), высвобождается в просвет кишечника преимущественно нейтрофилами и может быть определен в кале. ФК — относительно стабильный биомаркер, однако если биоматериал не хранится при низких температурах, это может привести к распаду ФК, что является причиной получения ложно заниженных значений. Нормативные значения ФК описаны на уровне < 50 мкг/г, хотя нормальные значения зависят от возраста пациента, соблюдаемых им диеты и времени сбора биологического материала. Особое внимание следует уделить интерпретации

результатов у детей младшего возраста (< 6 лет), у которых значения ФК изначально более высокие (до 500 мкг/г в некоторых случаях) из-за активных процессов созревания иммунной системы кишечника [9, 10].

Как правило, дети с ВЗК имеют значения ФК в пределах 100–1000 мкг/г. В редких случаях пациенты могут иметь нормальные или незначительно повышенные показатели ФК, что, вероятно, может происходить при изолированном воспалении верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ограниченном поражении тонкой кишки или при неправильном сборе и хранении биоматериала [10]. Многие болезни (например, кишечные инфекции) или прием лекарственных средств могут также вызывать повышение уровня ФК. Определение ФК не должно проводиться при острой диарее. Данный анализ всегда должен сопровождаться проведением анализов кала на бактериальный и вирусный скрининг. Прием лекарственных препаратов (таких, как нестероидные противовоспалительные препараты), другая воспалительная патология ЖКТ, включая целиакию, доброкачественные полипы также могут привести к повышению уровня ФК [9–11].

Повторное определение ФК при незначительном повышении первичных значений поможет заподозрить ВЗК у пациента и направить его к специалисту для дальнейшего обследования. Однако при наличии симптомов тревоги у пациента обращение к специалисту не должно откладываться. ФК также обычно используется в качестве скрининга ответа на терапию и для мониторинга обострений у пациентов с установленным ВЗК [11–13].

Всем пациентам с ВЗК требуется последовательная гистологическая диагностика с применением модифицированных критериев Porto [14]. Стандартная практика включает эндоскопию верхних и нижних отделов ЖКТ с множественными биопсиями. Эндоскопия также используется для наблюдения за течением заболевания, ответом на проводимую терапию (в частности, биологическую), скрининг на колоректальный рак перед переходом из-под наблюдения педиатра к терапевту. Визуализация тонкой кишки является обязательной частью исследования для диагностики ВЗК и во время наблюдения за эффективностью проводимой терапии [15–17]. Как правило, магнитно-резонансная энтерография используется для оценки состояния тонкой кишки. Новым методом является УЗИ тонкой кишки, во время которого проводится измерение толщины стенки кишечника, что может помочь как в диагностике, так и в наблюдении за пациентами [15].

Стремление к лучшей визуализации и оценке распространенности патологического процесса у пациентов с ВЗК увеличило частоту использования видеокапсульной эндоскопии, применение которой возможно у детей старше 2 лет. Практика показывает, что предварительно перед введением

видеокапсулы возможно введение пустышки, чтобы убедиться, что ее прохождение не будет задержано в стриктурах. Важными аспектами в повышении диагностической значимости метода являются правильная интерпретация полученных изображений, качественная подготовка кишечника или тщательное соблюдение специальной диеты перед введением капсулы путем проглатывания или эндоскопического введения. Со временем при расширении использования данного метода он станет частью стартовой диагностической программы, особенно у пациентов с поражением тонкой кишки [16].

Генетическое тестирование

Новой областью исследований у детей с ВЗК является генетическое тестирование [17]. Как правило, в развитии ВЗК играет роль совокупность таких факторов, как первичные иммунодефициты, аутовоспалительные процессы, дисфункция эпителиального барьера кишечника, микробиотический кишечный дисбаланс на фоне генетических нарушений. В очень редких случаях ($< 0,5\%$) при дебюте ВЗК в детском возрасте заболевание обусловлено только генными нарушениями [17]. На сегодня установлено более 100 генов, ответственных за развитие ВЗК [18]. Генетическое тестирование целесообразно проводить всем пациентам с ВЗК младше 2 лет и некоторым другим лицам старше данного возраста (табл.) [19].

Генетическое консультирование по вопросам будущей беременности и генетический скрининг сопутствующих рисков (в том числе лимфопролиферативных заболеваний) являются важными аспектами в профилактике развития ВЗК. В зависимости от выявления конкретного генетического дефекта могут появляться дополнительные варианты лечения — например, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Стратегии мониторинга и курации детей с ВЗК

Оптимизация результатов лечения требует оптимальных стратегий управления. Это лучше всего осуществляется через сети клинической помощи пациентам с тщательным мониторингом результатов для того, чтобы процессы и методы лечения могли быть пересмотрены, обновлены и улучшены для оптимизации клинической помощи. На рисунке 1 обобщены современные аспекты лечения ВЗК у детей, наряду с недавними и будущими разработками.

ECCO-ESPGHAN (European Crohn's and Colitis Organisation — European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) представили Рекомендации по лечению БК и ЯК с акцентом на быстрый перевод пациента с резистентностью к проводимому лечению на биопрепараты с иммуномодуляторов или «top-down» терапию у пациентов с заболеванием с высоким риском развития осложнений [20]. Необходимой является разработка инструментов прогнозирования течения заболевания и ответа на проводимую терапию.

Table. Criteria for the appropriateness of genomic testing for patients with inflammatory bowel diseases

Когда следует проводить <i>When to test</i>	Дополнительные критерии <i>Additional criteria</i>
A. Дебют ВЗК в возрасте до 2 лет. B. Дебют ВЗК до 6 лет и наличие одного и более дополнительных критериев (1–6). C. Дети старше 6 лет только при подозрении на моногенный вариант ВЗК при наличии дополнительных критериев 1–6 <i>A. Onset of IBD before the age of 2 years. B. Onset of IBD before 6 years of age and the presence of one or more additional criteria (1–6). C. Children over 6 years of age only if a monogenic variant of IBD is suspected and additional criteria 1–6 are present</i>	1. Восприимчивость к инфекциям при отклонении лабораторных показателей от нормы — иммунодефицит. 2. Врожденные нарушения иммунитета (IPEX-синдром или гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз). 3. Врожденные множественные атрезии кишечника или врожденная диарея. 4. Злокачественное новообразование с ранним началом (до 25 лет). 5. Семейный анамнез с подозрением на моногенное ВЗК. 6. Перед проведением оперативного вмешательства и/или началом проведения терапии 1. <i>Susceptibility to infections when laboratory parameters deviate from the norm — immunodeficiency.</i> 2. <i>Congenital immune disorders (IPEX syndrome or hemophagocytic lymphohistiocytosis).</i> 3. <i>Congenital multiple intestinal atresia or congenital diarrhea.</i> 4. <i>Malignant neoplasm with early onset (before 25 years).</i> 5. <i>Family history of suspected monogenic IBD.</i> 6. <i>Before performing surgical interventions and/or starting therapy</i>

Note: IBD – inflammatory bowel diseases.

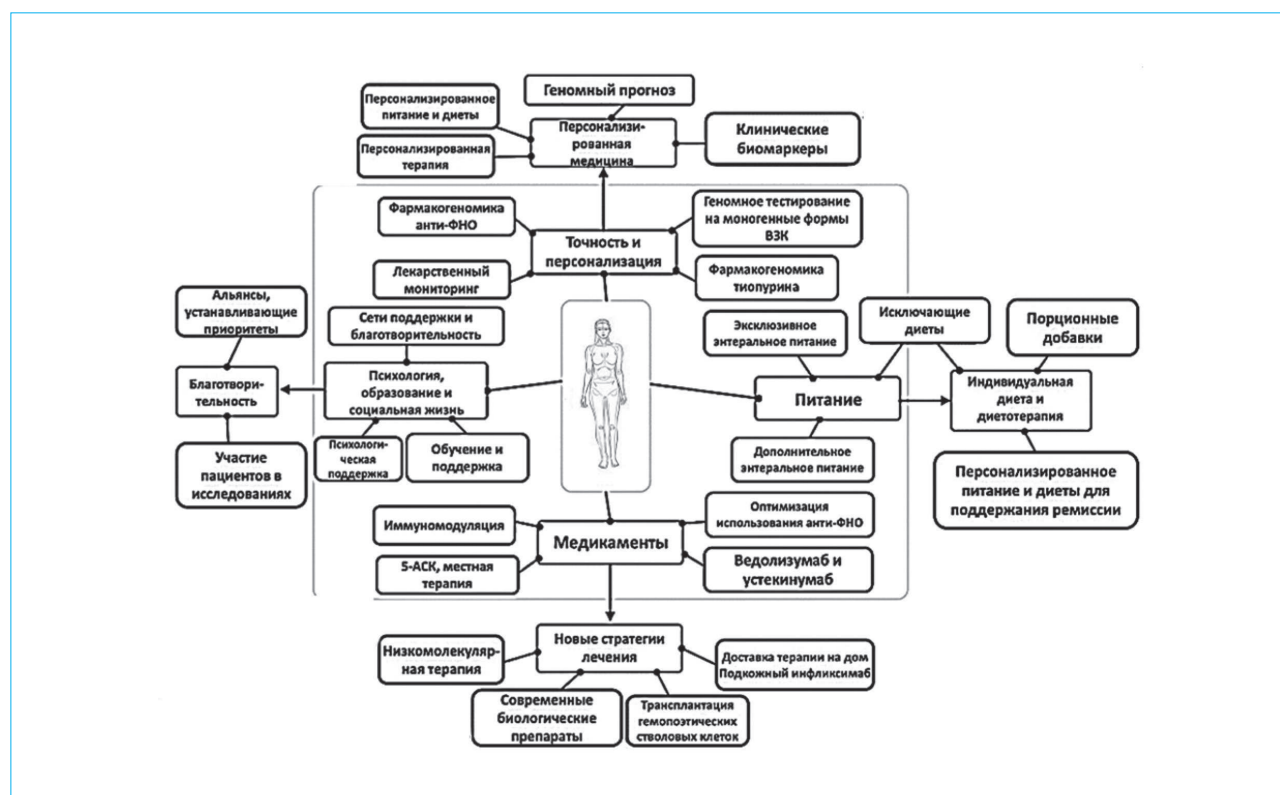


Figure 1. Current and future aspects of the treatment of inflammatory bowel diseases in children

За последние 20 лет произошла централизация медицинской помощи для пациентов с ВЗК. Аналогичная тенденция наблюдается со многими острыми и хроническими заболеваниями у детей, когда специализированные центры по лечению определенной патологии обеспечивают ведущую роль в их ведении [21]. Помощь предоставляется ближе к дому — после первичного обращения к педиатру общего профиля или гастроэнтерологу в амбулаторном звене здравоохранения пациент направляется в специализированный центр по лечению ВЗК или в местные больницы, где работают врачи с необходимыми компетенциями.

Необходимо подчеркнуть, что быстрый рост заболеваемости ВЗК у детей оказывает большое влияние на систему здравоохранения. Удвоение числа пациентов за короткое время обуславливает большую нагрузку на диагностические службы (включая врачей-эндоскопистов), требует быстрой подготовки соответствующих специалистов, смежных медицинских работников и расширения штата больниц. Немаловажным аспектом является и психологическая помощь ребенку. В будущем возможность доставки моноклональной терапии на дом (подкожный инфликсимаб) также должна быть учтена при лечении пациентов с ВЗК [22].

Стратификация пациентов с ВЗК

Концепция раннего использования биологической терапии БК, что приводит к более длительной ремиссии заболевания, остается на сегодняшний день в основном теоретической и редко применяется в практической медицине. Оптимизация терапии и предотвращение развития осложнений по-прежнему требуют быстрой диагностики заболевания и раннего обращения пациента за медицинской помощью. Не всем пациентам потребуется биологическая, иммуномодулирующая или терапия с использованием «малых молекул» для достижения долгосрочного эффекта, другим будет нужна индивидуальная терапия из-за лежащей в основе геномной изменчивости. Достижение индивидуального подхода окажет огромное влияние на результаты качества жизни пациентов.

Новые разработки в диетотерапии

Эксклюзивное энтеральное питание имеет значительную доказательную базу эффективности в индукции и поддержании ремиссии при БК. В работах установлено достижение индукции ремиссии более чем у 80 % детей с БК при использовании эксклюзивного энтерального питания. На сегодня все больше внимания уделяется изучению эффективности использования эксклюзивного энтерального питания у пациентов с ЯК.

Несмотря на интерес к применению различных диет и диетической коррекции при ВЗК, ни одна из них не имеет существенных доказательств эффективности в поддержании ремиссии, включая low-FODMAP (диета с низким содержанием

ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов), средиземноморскую, вегетарианскую и другие ограничительные диеты (безглютеновая или безмолочная) [23, 24]. Роль и эффективность частичного энтерального питания остаются на сегодня не полностью установленными [25]. На данный момент доказательства, позволяющие рекомендовать определенную диету, объем или процентное содержание калорий в качестве частичного энтерального питания или придерживаться исключений из рациона питания определенных групп продуктов в качестве направления лечения для индукции или поддержания ремиссии, являются противоречивыми или вообще отсутствуют. Однако это не означает, что диетотерапия является нежизнеспособным вариантом лечения в будущем. На сегодня накапливаются данные об эффективности новых диет с исключением определенных групп продуктов при БК. Кроме того, профилактика ожирения у детей с ВЗК в настоящее время так же важна, как профилактика длительного недоедания [26, 27].

Фармакотерапия

Фармакологические аспекты терапии ВЗК являются быстро развивающимся направлением. При этом новые препараты, применяемые у взрослых пациентов, постепенно начинают использоваться и в педиатрической практике. Несмотря на существенный сдвиг, появление в 2000-х годах препаратов на основе антител против фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) способствовало появлению дополнительных терапевтических возможностей. При этом разработка более эффективных способов использования современных лекарственных средств, включая лекарственный мониторинг (ЛМ), также оказывает положительное влияние на динамику ВЗК у пациентов. Выбор наилучшего препарата для каждого пациента на основании клинических и анамнестических данных будет способствовать дальнейшему повышению эффективности и улучшению результатов лечения. Краткое изложение различных современных методов лечения, нацеленных на патогенез основного заболевания, представлено на рисунке 2.

Информация об образовании антител против инфликсимаба накапливалась в течение десятилетий. Способность использовать данные знания и адаптировать терапию к пациенту через ЛМ увеличивается, что повышает эффективность терапии [28].

«Top-down»-терапия, особенно у пациентов с БК, достаточно широко распространена. При этом данные, полученные у детей с ВЗК, свидетельствуют о сопоставимых результатах через 1 год и потенциально меньшем количестве неудач лечения по сравнению с «step-up»-терапией [29]. Доказательств долгосрочного воздействия данной стратегии при БК все еще недостаточно, в том числе в педиатрической популяции; хотя показатели ранней ремиссии часто выше при биологической терапии

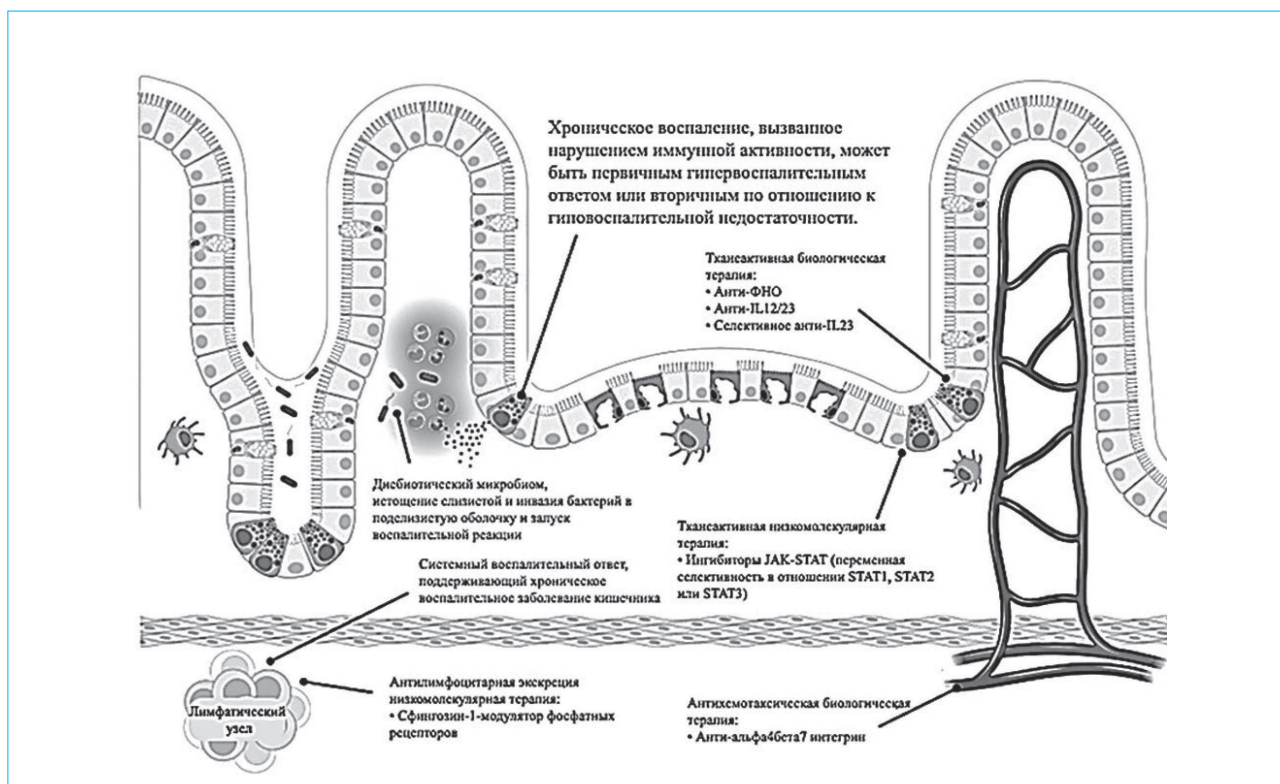


Рисунок 2. Механизм действия биологических препаратов и низкомолекулярных препаратов (этиопатогенез воспалительных заболеваний кишечника характеризуется гетерогенностью, обусловленной генетическими и эпигенетическими факторами, эпителиальной дисфункцией, кишечным дисбиозом и иммунологическими нарушениями; у каждого индивидуума действуют многочисленные механизмы, часто приводящие к сходным патогенным фенотипам)

Figure 2. Mechanism of action of biologics and small molecule drugs (the etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases is characterized by heterogeneity due to genetic and epigenetic factors, epithelial dysfunction, intestinal dysbiosis, and immunological disorders; multiple mechanisms operate within each individual, often leading to similar pathogenic phenotypes)

первой линии, эффект со временем, по-видимому, ослабевает [30]. Несмотря на это очень важно дифференцировать «top-down»-терапию от агрессивной терапии при умеренном и тяжелом течении ВЗК. При этом «top-down»-терапия фокусируется на лечении всех пациентов биологическими препаратами в начале заболевания для предотвращения осложнений и направлена на «выключение» воспалительного процесса [31]. Агрессивная терапия при рефрактерном или тяжелом заболевании также может потребовать введения биологической терапии при постановке диагноза.

Пути более эффективного использования моноклональных антител

Инфликсимаб и адалимумаб уже много лет разрешены к использованию в педиатрической практике. Однако мы только сейчас начинаем оптимизировать их использование, составлять персонализированные схемы лечения и понимать фармакодинамику у детей младшего возраста. Возможно, лучшим примером этого является дозирование инфликсимаба, поскольку моноклональные антитела

против ФНО-α были основой лечения ВЗК сначала при БК, а затем при ЯК.

Традиционная схема терапии инфликсимабом заключалась во введении препарата в дозировке 5 мг/кг однократно внутривенно на 0, 2 и 6-й неделях, а для поддержания ремиссии инфузии повторяли каждые 8 недель. Сегодня данная схема устарела. Часто сроки индукции ремиссии укорачиваются за счет сокращения интервала между введениями, а начальная доза может составлять 10 мг/кг [32]. В соответствии с ЛМ поддерживающая доза подбирается для пациентов индивидуально, чтобы обеспечить адекватный уровень препарата, снижения маркеров воспаления (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов) и свести к минимуму риск образования антилекарственных антител [33]. Одновременная иммуномодуляция тиопуринами или метотрексатом была основой терапии, направленной на снижение иммуногенности моноклональной терапии [20]. Однако рутинное использование данных препаратов широко обсуждается из-за потенциальной токсичности и риска возникновения лимфомы.

Адалимуаб является, по-видимому, менее иммуногенным, чем инфликсимаб. Однако неясно, влияет ли на это подкожный путь его введения. Современные генетические данные идентифицировали человеческий лейкоцитарный антиген (HLA) генотипа HLA DQA1*05 как основной фактор риска развития антилекарственных антител [23]. Поскольку введение препарата подкожным путем представляется менее иммуногенным, в педиатрической практике в дополнение к адалимумабу планируется использовать и подкожный инфликсимаб [22, 34].

Все чаще изучаются возможности более эффективного использования имеющихся препаратов и, таким образом, лучшей стратификации пациентов по риску потери ответа на лечение. При этом также появляются доказательства возможности отмены одновременной иммуномодуляции после 12 месяцев двойной анти-ФНО-терапии [35].

Новые моноклональные препараты и малые молекулы

В педиатрической практике начинают использоваться и доказывают свою эффективность и безопасность устекинумаб (анти-ИЛ-12/23) и ведолизумаб (анти- $\alpha 4\beta 7$). Препараты представляют собой альтернативу анти-ФНО-терапии с особыми преимуществами для лечения сопутствующих патологий, включая псориаз (устекинумаб) [36, 37]. Появляются новые препараты, включая рисанкизумаб (селективный анти-ИЛ-23), который, вероятно, будет доступен в течение ближайшего года для пациентов в возрасте 16 лет и старше. Дополнительные ингибиторы p19 (такие как мирикизумаб) также, возможно, перейдут в педиатрическую практику из взрослой медицины. Точно так же в педиатрический терапевтический арсенал проникает класс низкомолекулярных препаратов, при этом в определенных случаях, таких как острый тяжелый колит, в качестве сильнодействующих

пероральных вариантов появляются ингибиторы JAK-STAT (филготииниб, тофацитиниб, упадацитиниб) и ингибиторы сфингозин-1-фосфата (озанимод) [38]. Внедрение данных препаратов в повседневную клиническую практику, вероятно, займет некоторое время. Результаты оценки эффективности препаратов варьируют в зависимости от показаний [39].

Связь с опытом терапии взрослых

Изучение опыта лечения взрослых пациентов имеет большое положительное значение. В педиатрической практике имеется значительный опыт в области генетики и уделяется больше внимания вопросам питания пациентов с ВЗК. Расширение терапевтических возможностей, проведение сложных хирургических вмешательств, проблемы переходного возраста (первый сексуальный опыт, курение, употребление алкоголя) и генетическая диагностика требуют совместной работы врачей педиатрического и терапевтического профилей, которая выходит за рамки традиционной модели переходного периода. Хотя этот период остается очень важным этапом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что недостаток знаний и вовлеченности пациентов и клиницистов оказывают определяющее воздействие на долгосрочные результаты лечения [39, 40].

Выводы

Диагностика и лечение ВЗК у детей — развивающаяся область педиатрии, на которую большое влияние оказывают достижения фундаментальной и трансляционной науки. В данном обзоре рассмотрены некоторые значительные практические достижения последних лет, а также представлены перспективные будущие векторы в диагностике и лечении ВЗК у детей.

Литература / References

- Graham D.B., Xavier R.J. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2020;578(7796):527–39. DOI: 10.1038/s41586-020-2025-2
- Kuenzig M.E., Fung S.G., Marderfeld L., Mak J.W.Y., Kaplan G.G., Ng S.C., et al. Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: Systematic review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1147–59. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.282
- Ashton J.J., Barakat F.M., Barnes C., Coelho T.A.F., Batra A., Afzal N.A., et al. Incidence and prevalence of paediatric inflammatory bowel disease continues to increase in the south of England. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(2):e20–4. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003511
- Henderson P., Hansen R., Cameron F.L., Gerasimidis K., Rogers P., Bisset W.M., et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(6):999–1005. DOI: 10.1002/ibd.21797
- Jones G.R., Lyons M., Plevris N., Jenkinson P.W., Bisset C., Burgess C., et al. IBD prevalence in Lothian, Scotland, derived by capture-recapture methodology. *Gut*. 2019;68(11):1953–60. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318936
- Ashton J.J., Mossotto E., Ennis S., Beattie R.M. Personalising medicine in inflammatory bowel disease-current and future perspectives. *Transl Pediatr*. 2019;8(1):56–69. DOI: 10.21037/tp.2018.12.03
- Яблокова Е.А., Джабаров А.К., Лохматов М.М., Горелов А.В., Крутихина С.Б., Ерохина М.И. и др. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;209(1):165–77. [Yablokova E.A., Dzhabarova A.K., Lokhmatov M.M., Gorelov A.V., Krutikhina S.B., Erokhina M.I., et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases in children, a modern view of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;209(1):165–77. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177
- Ricciuto A., Fish J.R., Tomalty D.E., Carman N., Crowley E., Popalis C., et al. Diagnostic delay in Canadian children with inflammatory bowel disease is more common in Crohn's disease and associated with decreased height. *Arch Dis Child*. 2018;103(4):319–26. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313060

9. Будкина Т.Н., Лохматов М.М., Тупыленко А.В., Олдаковский В.И., Королёв Г.А., Яблокова Е.А. и др. Клинические рекомендации по эндоскопической диагностике и мониторингу болезни Крона у детей (проект). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;1(1):87–97. [Budkina T.N., Lokhmatov M.M., Tupylenko A.V., Oldakovskiy V.I., Korolev G.A., Yablokova E.A., et al. Clinical guidelines for endoscopic diagnosis and monitoring of Crohn's disease in children (Draft). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;1(1):87–97. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-87-97
10. Ashton J.J., Borca F., Mossotto E., Phan H.T.T., Ennis S., Beattie R.M. Analysis and hierarchical clustering of blood results before diagnosis in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(3):469–75. DOI: 10.1093/ibd/izy369
11. Saha A., Tighe M.P., Batra A. How to use faecal calprotectin in management of paediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2016;101(3):124–8. DOI: 10.1136/archdischild-2014-307941
12. Ситкин С.И., Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Воробьев С.Л., Павлова Е.Ю. и др. Роль бактериальных, грибковых и вирусных инфекций в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. *Инфекционные болезни*. 2023;21(2):64–81. [Sitkin S.I., Avalueva E.B., Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Vorobyev S.L., Pavlova E.Yu., et al. The role of bacterial, fungal, and viral infections in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Infektsionnye bolezni*. 2023;21(2):64–81. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2023-2-64-81
13. Stawczyk-Eder K., Eder P., Lykowska-Szuber L., Krela-Kazmierczak I., Klimczak K., Szymczak A., et al. Is faecal calprotectin equally useful in all Crohn's disease locations? A prospective, comparative study. *Arch Med Sci*. 2015;11(2):353–61. DOI: 10.5114/aoms.2014.43672
14. Levine A., Koletzko S., Turner D., Escher J.C., Cucchiara S., de Ridder L., et al. ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795–806. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000239
15. Radford S.J., Clarke C., Shinkins B., Leighton P., Taylor S., Moran G. Clinical utility of small bowel ultrasound assessment of Crohn's disease in adults: A systematic scoping review. *Frontline Gastroenterol*. 2022;13(4):280–6. DOI: 10.1136/flgastro-2021-101897
16. Cohen S.A., Oliva S. Capsule endoscopy in children. *Front Pediatr*. 2021;9:664722. DOI: 10.3389/fped.2021.664722
17. Uhlig H.H., Schveerdt T., Koletzko S., Shah N., Kammermeier J., Elkadri A., et al.; COLORS in IBD Study Group and NEOPICS. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(5):990–1007. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.023
18. Bolton C., Smillie C.S., Pandey S., Elmentaite R., Wei G., Argmann C., et al. An integrated taxonomy for monogenic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2022;162(3):859–76. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.11.014
19. Kammermeier J., Lamb C.A., Jones K.D.J., Anderson C.A., Baple E.L., Bolton C., et al. Genomic diagnosis and care co-ordination for monogenic inflammatory bowel disease in children and adults: Consensus guideline on behalf of the British Society of Gastroenterology and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(3):271–86. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00337-5
20. van Rhee P.F., Alois M., Assa A., Bronsky J., Escher J.C., Fagerberg U.L., et al. The medical management of paediatric Crohn's disease: An ECCO-ESPGHAN guideline update. *J Crohns Colitis*. 2020;jjaa161. Online ahead of print. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161
21. Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH), British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN). Quality standards for specialist paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/quality-standards-specialist-paediatric-gastroenterology-hepatology-nutrition>
22. Smith P.J., Critchley L., Storey D., Gregg B., Stenson J., Kneebone A., et al. Efficacy and safety of elective switching from intravenous to subcutaneous Infliximab [CT-P13]: A multicentre cohort study. *J Crohns Colitis*. 2022;16(9):1436–46. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac053
23. Ashton J.J., Gavin J., Beattie R.M. Exclusive enteral nutrition in Crohn's disease: Evidence and practicalities. *Clin Nutr*. 2019;38(1):80–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.01.020
24. Gkikas K., Gerasimidis K., Milling S., Ijaz U.Z., Hansen R., Russell R.K. Dietary strategies for maintenance of clinical remission in inflammatory bowel diseases: Are we there yet. *Nutrients*. 2020;12(7):2018. DOI: 10.3390/nu12072018
25. Sigall-Boneh R., Levine A., Lomer M., Wierdsma N., Allan P., Fiorino G., et al. Research gaps in diet and nutrition in inflammatory bowel disease. A topical review by D-EC-CO working group [Dietitians of ECCO]. *J Crohns Colitis*. 2017;11(12):1407–19. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx109
26. Marino L.V., Ashton J.J., Beattie R.M. The impact of national lockdown on nutritional status of children with inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet*. 2021;34(4):656–9. DOI: 10.1111/jhn.12862
27. Хавкин А.И., Завьялова А.Н., Новикова В.П., Яблокова Е.А., Чуракова И.Ю., Яковлева М.Н. и др. Особенности физического развития и нутритивного статуса детей с болезнью Крона. *Вопросы практической педиатрии*. 2023;18(1):72–9. [Khavkin A.I., Zavyalova A.N., Novikova V.P., Yablokova E.A., Churakova I.Yu., Yakovleva M.N., et al. Features of physical development and nutritional status of children with Crohn disease. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(1):72–9. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-72-79
28. Nguyen N.H., Solitano V., Vuylguru S.K., MacDonald J.K., Syversen S.W., Jørgensen K.K., et al. Proactive therapeutic drug monitoring versus conventional management for inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2022;163(4):937–49. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.052
29. Jongsma M.M.E., Aardoom M.A., Cozijnsen M.A., van Pieterse M., de Meij T., Groeneweg M., et al. First-line treatment with Infliximab versus conventional treatment in children with newly diagnosed moderate-to-severe Crohn's disease: An open-label multicentre randomised controlled trial. *Gut*. 2022;71(1):34–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322339
30. Tsui J.J., Huynh H.Q. Is top-down therapy a more effective alternative to conventional step-up therapy for Crohn's disease. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(4):413–24. DOI: 10.20524/aog.2018.0253
31. Boyapati R.K., Ho G.T., Satsangi J. Top-down in the long term in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(5):513–4. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy027
32. Papamichael K., Afif W., Drobne D., Dubinsky M.C., Ferrante M., Irving P.M., et al.; International Consortium for Therapeutic Drug Monitoring. Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease: Unmet needs and future perspectives. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(2):171–85. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00223-5
33. Hendy P., Hart A., Irving P. Anti-TNF drug and anti-drug antibody level monitoring in IBD: A practical guide. *Frontline Gastroenterol*. 2016;7(2):122–8. DOI: 10.1136/flgastro-2014-100527
34. Sazonovs A., Kennedy N.A., Moutsianas L., Heap G.A., Rice D.L., Reppell M., et al.; PANTS Consortium. HLA-Dqa1*05 carriage associated with development of anti-drug antibodies to infliximab and adalimumab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2020;158(1):189–99. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.041

35. Mahmoud R., Schultheiss H-P., Louwers J., van der Kaaij M., van Hellemond B., Mahmood N., et al. Immunomodulator withdrawal from anti-TNF therapy is not associated with loss of response in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(11):2577–87. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.019
36. Chavannes M., Martinez-Vinson C., Hart L., Kaniki N., Chao C.Y., Lawrence S., et al. Management of paediatric patients with medically refractory Crohn's disease using ustekinumab: A multi-centred cohort study. *J Crohns Colitis.* 2019;13(5):578–84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy206
37. Ledder O., Assa A., Levine A., Escher J.C., de Ridder L., Ruemmele F., et al. Vedolizumab in paediatric inflammatory bowel disease: A retrospective multi-centre experience from the paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis.* 2017;11(10):1230–7. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx082
38. Olivera P., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2017;66(2):199–209. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312912
39. Toskas A., Akbar A. IBD therapeutics: What is in the pipeline. *Frontline Gastroenterol.* 2022;13(e1):e35–43. DOI: 10.1136/flgastro-2022-102130
40. Шрайнер Е.В., Хавкин А.И., Новикова М.С., Тукунов А.Ю., Чечушков А.В., Харахорин Р.А. и др. Современные стратегии и перспективы лечения язвенного колита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023;209(1):149–57. [Shrayner E.V., Khavkin A.I., Novikova M.S., Tikunov A.Yu., Chechushkov A.V., Khara-khorin R.A., et al. Modern strategies and prospects for the treatment of ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;209(1):149–57. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-149-157

Сведения об авторах

Хавкин Анатолий Ильич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Контактная информация: khavkin@nikid.ru;
115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

Налетов Андрей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: nalyotov-a@mail.ru;
283003, г. Донецк, просп. Ильича, 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

Марченко Наталия Александровна — ассистент кафедры педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: natasha.svist168@gmail.com;
283003, г. Донецк, просп. Ильича, 16.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7203-3775>

Information about the authors

Anatoly I. Khavkin* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Dietetics named after A.V. Mazurin, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region; Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute, Belgorod National Research University.

Contact information: khavkin@nikid.ru;
115093, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 62.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

Andrew V. Nalyotov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 2, Donetsk State Medical University name after M. Gorky.

Contact information: nalyotov-a@mail.ru;
283003, Donetsk, Illicha ave., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

Nataliya A. Marchenko — Teaching Assistant of the Department of Pediatrics No. 2, Donetsk State Medical University name after M. Gorky.

Contact information: natasha.svist168@gmail.com;
283003, Donetsk, Illicha ave., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7203-3775>

Поступила: 01.09.2023 Принята: 30.10.2023 Опубликовано: 29.12.2023
Submitted: 01.09.2023 Accepted: 30.10.2023 Published: 29.12.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author