

Кроме этих общих черт, существуют и некоторые различия в нервной регуляции актов мочеиспускания и дефекации.

Хотя мочеиспускание и является автоматическим рефлекторным процессом, на него оказывают влияния вышележащие отделы головного мозга, включая кору больших полушарий. Эти влияния носят преимущественно тормозной характер, обеспечивающий осуществление акта мочеиспускания только в надлежащих условиях окружающей обстановки. Именно наружному сфинктеру уретры принадлежит ключевая роль в процессе произвольного удержания мочи. В норме постоянная тоническая активность этой мышцы ответственна за рефлекторное сжатие уретры и предотвращает ее открытие при сокращении волокон *m. levator ani* во время напряжения. Рефлекторные сокращения леватора обеспечивают эффективное предотвращение опущения шейки МП и повышают внутриуретральное давление во время резкого подъема внутрибрюшного давления.

Известно, что перистальтику и функцию запирающего аппарата прямой кишки регулируют, главным образом, три центра: ганглионы стенки прямой кишки и нижнее подчревное сплетение; спинно-мозговой центр на уровне $S_2—S_4$; кора головного мозга [33].

Нормальные микционный и дефекационный циклы невозможны без адекватного синхронного сокращения и расслабления мышц ТД, которое представляет собой сложное мышечно-соединительнотканное образование [34]. ТД активно участвует в волевом и рефлекторном удержании и эвакуации мочи и кала.

Патология ТД часто проявляется двумя синдромами — относительной недостаточности выхода и относительной обструкции выхода. Без сокращения или расслабления ТД невозможно оптимальное функционирование тазовых органов (ТО). Расслабляясь и сокращаясь, мышцы ТД регулируют опущение и подъем ТД и степень контакта выводящих каналов (уретры и анального канала) с абдоминальным давлением (АД), то есть обеспечивает оптимальную трансмиссию АД на резервуар и каналы, что и является основным механизмом в удержании и эвакуации мочи и кала. Хотя НМ и НК имеют различные причины возникновения, с патогенетической точки зрения эти расстройства родственны между собой, поскольку в их основе лежит одно и то же нарушение — дисфункция мускулатуры ТД [35, 36].

Таким образом, в детской практике преобладают функциональные нарушения нижних мочевых путей и ДОТК, что обусловлено у детей до 5—7 лет относительной морфофункциональной незрелостью [15, 16, 27].

Причем, с каждым годом отмечается увеличение числа больных с дисфункциями ТО и сопровождающими их воспалительными изменениями.

Учитывая, что не ясны многие причины и патофизиологические механизмы формирования патологии, необходима дальнейшая разработка данной темы, тем более что огромную сложность представляет подбор оптимальной терапии, которая не может осуществляться без точного представления этиопатогенеза в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 5/2006, приложение № 15.

Коллектив авторов, 2006

*Е.А. Яблокова, А.В. Горелов, М.А. Ратникова, И.В. Сичинава,
М.И. Грамматопуло, Е.Ю. Плотнянко, Е.В. Борисова*

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

Клиника детских болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), представляют собой хронически текущее, рецидивирующее воспалительное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (чаще кишечника), приводящее к необратимому нарушению его структуры и функции, инвалидизируя больного. Примерно у $1/3$ пациентов первая манифестация ВЗК происходит до достижения ими 18-летнего возраста [1]. В детском возрасте ВЗК часто имеют отличное от

взрослых течение, влияют на рост и половое созревание ребенка. Раннее начало, поздняя диагностика ВЗК у детей ведут к большему числу опасных для жизни осложнений.

Эпидемиология. Распространенность ВЗК в различных регионах мира имеет широкие колебания: частота ЯК колеблется от 30 до 240 на 100 тыс населения, а БК — от 10 до 150 на 100 тыс населения. Ежегодный прирост ЯК составляет 5—30 случаев на 100 тыс населения, а БК — 5—20 случаев на

100 тыс населения [2—6]. При этом максимальные показатели зарегистрированы в северных регионах — странах Скандинавии, Северной Америки, Канаде и Израиле [5, 7]. Первые эпидемиологические исследования ВЗК в России свидетельствуют о частоте, соответствующей средним показателям Центральной Европы: распространенность ЯК составляет 22,3 на 100 тыс населения, БК — 3,5 на 100 тыс населения; заболеваемость ЯК — 1,7 на 100 тыс населения, БК — 0,3 на 100 тыс населения [2, 8]. БК чаще встречается у женщин (1:1,2), ЯК — одинаково часто у мужчин и женщин (1:1).

Значительно меньшее число эпидемических исследований посвящено ВЗК у детей. Распространенность ВЗК у детей в мире в настоящее время составляет 2,2—6,8 на 100 тыс детей [9—11]. В Великобритании и Ирландии регистрируют до 700 новых случаев ежегодно [12], в Германии — в среднем 5 на 100 тыс первичных случаев ВЗК у детей до 18 лет, т. е. 800 детей ежегодно [1]. Отдельные российские данные о распространенности ВЗК у детей подтверждают общую мировую тенденцию к росту ВЗК. При этом ЯК одинаково часто болеют мальчики и девочки, хотя в раннем возрасте мальчики преобладают, а БК на 20—30% чаще болеют мальчики. У детей младше 10 лет чаще встречается ЯК, чем БК [13—16].

Большинство особенно ранних эпидемиологических исследований носило и часто до сих пор носит ретроспективный характер. Современное состояние проблемы ВЗК у детей диктует необходимость проспективных исследований, а именно создание базы данных педиатрического Регистра больных ВЗК. Подобные базы данных созданы в Европе [17] и США [18]. Предложение по созданию Российского педиатрического Регистра больных ВЗК было выдвинуто и на 6-м съезде Научного общества гастроэнтерологов России (2006).

Этиология. До настоящего времени этиологический фактор развития ВЗК остается неизвестным. Среди большого спектра претендентов на эту роль целесообразно выделить предрасполагающие и триггерные факторы.

Генетические факторы (предрасполагающие). Примерно у 20% больных ВЗК близкие родственники также страдают ВЗК (семейные случаи заболевания) [19]. Родственники первой степени родства имеют риск развития БК в 10—35 раз выше, а риск развития ЯК — в 8—10 раз выше, чем в общей популяции [20, 21]. В большинстве случаев развивается такой же вариант ВЗК [1]. Если БК или ЯК страдают оба родителя, то риск развития у ребенка к 20-летнему возрасту ВЗК составит 52% [21, 22].

Локусы, предположительно ответственные за развитие ВЗК, обнаружены на хромосомах 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 16, 19 (IBD 1—8). Самым изученным можно считать локус IBD1 (NOD2/CARD15), расположенный перичентромерно на хромосоме 16. NOD2/CARD15 экспрессируется на моноцитах и активирует нуклеарный $\kappa\beta$ фактор (NF- $\kappa\beta$), запускающий иммунный ответ на воспалительную реакцию. Мутации хотя бы в одном из

3 генов данного локуса определяют развитие семейного варианта БК, ранний дебют и внекишечные проявления заболевания [23—25]. Сильные ассоциации (положительные и отрицательные) найдены с HLA-антигенами I и II класса, ответственными за регуляцию иммунного ответа как при ЯК, так и при БК [2, 26, 27].

Факторы внешней среды (триггерные), способствующие возникновению и прогрессированию ЯК и БК. У детей выступают на первый план такие особенности раннего анамнеза, как неблагоприятный акушерский анамнез у матери, искусственное вскармливание, кишечные и детские инфекции, проведение профилактических прививок, а также хирургические вмешательства на органах ЖКТ (аппендэктомия), стресс, нарушения питания [2, 22].

Согласно иммунологической концепции, патогенетический каскад воспаления начинается с внедрения в кишечник антигена. Неизвестные антигены могут быть пищевыми компонентами или инфекционными агентами. Инфекционная теория происхождения ВЗК давно дискутируется. Последовательно отвергнуты *Mycobacterium paratuberculosis*, вирус кори и *Listeria monocytogenus*, как возможные этиологические факторы БК [28, 29]. Положительный клинический эффект коррекции дисбиотических изменений при ЯК и БК [27, 30] объясняет энтузиазм по поводу применения пробиотиков, содержащих *E. coli* штамма Nissle 1917, *Lactobacillus GG*, *Sacharomyces boulardii* [31, 32].

Возможным фактором в развитии ЯК и БК являются такие особенности диеты, как избыток легкоусваиваемых углеводов, недостаток пищевых волокон, дефицит полиненасыщенных жирных кислот [33, 34]; отмечается значительная бóльшая заболеваемость в индустриально-развитых странах [27].

Несмотря на значительное количество факторов, ни один из них не может считаться единственной причиной развития ВЗК. По современным представлениям, ВЗК считаются многофакторными заболеваниями с генетической предрасположенностью, которая позволяет реализоваться неизвестным пока экзогенным повреждающим агентам с последующей трансформацией в хроническое воспаление слизистой оболочки кишечника.

Клиническая картина ЯК и БК, несмотря на разницу в патогенезе заболевания, имеет много общего. Одним из ведущих клинических симптомов у больных ВЗК являются постоянные боли в животе, однако сходные жалобы могут наблюдаться у 10—15% детей и подростков, не имеющих каких-либо органических заболеваний ЖКТ [35].

Традиционно все симптомы, сопутствующие проявлениям ЯК и БК, разделяют на кишечные и внекишечные. К *кишечным проявлениям* относят учащение стула или запор, нарушение его консистенции, патологические примеси в стуле, боли в животе, снижение массы тела, перианальные поражения при БК.

При сравнении клинических симптомов ЯК и БК у детей [36] боли в животе отмечались чаще при БК

(80%), чем при ЯК (69%), а диарея и стул преобладали в клинике ЯК (93% и 95% соответственно), нежели чем при БК (78% и 49%). Снижение массы тела характерно и для БК и для ЯК, но при БК гораздо чаще встречается задержка роста и полового созревания [16]. Детей чаще, по сравнению с взрослыми, беспокоят боли в животе (81% детей и 55—72% взрослых), лихорадка (39% детей и только 10—20% взрослых), потеря массы тела (75% детей и 12—35% взрослых). Сравнима со взрослыми частота диареи (77% детей и 75—100% взрослых), анальных кровотечений (40% детей и 8—46% взрослых), перианальных поражений (40% детей и 9—38% взрослых соответственно) [14, 37].

Клиническая картина как ЯК, так и БК зависит от локализации поражения ЖКТ [38]. Локализация поражений при ЯК у детей (в 75% случаев тотальный или субтотальный колит) [1] отличается от таковой у взрослых, у которых преобладают левостороннее поражение и проктосигмоидит (80%) [22]. При БК у детей наблюдалась схожая со взрослыми локализация поражения ЖКТ: тонкая и толстая кишка — в 50% случаев, только толстая кишка — в 33%, только тонкая кишка — в 7%, кишечник и верхние отделы ЖКТ — в 10% [1]; у взрослых — соответственно тонкая и толстая кишка — у 50%, только толстая кишка — у 25% больных [22]. Г. Адлер отмечает, что у молодых больных чаще встречается илеоколит или илеит, тогда как у пациентов старше 60 лет — поражение толстой кишки [22].

При отсутствии лечения обструкция кишки является естественным течением БК — вначале вследствие отека и болевого спазма, затем происходит фиброзное замещение тканей стенки кишки с формированием стойкого органического сужения просвета [39].

Латентный период до постановки диагноза играет большую роль для дальнейшего прогноза. Латентный период до постановки диагноза при ЯК колеблется от 2 недель до 2 лет (6—7 мес в среднем); при БК он значительно дольше и составляет от 1 мес до 7 лет (9—22 мес в среднем) [40].

Диагностика. Методы, позволяющие поставить диагноз ВЗК у детей, идентичны таковым у взрослых. Сбор анамнеза и физикальное обследование обязательно включают, помимо развития симптомов основного заболевания, антропометрические данные родителей для исключения случаев семейной низкорослости, определение роста и массы тела ребенка (по процентильным шкалам), построение соматограмм для выявления задержки роста, потери массы тела; обязательно определение полового развития по Таннеру [1].

Решающую роль в диагностике ВЗК играют различные инструментальные методы, включающие ультразвуковые, эндоскопические, гистологические и рентгенологические методы исследования. Все методы широко применяются в педиатрии и не имеют возрастных ограничений.

Значение *ультразвукового исследования* стенки кишки и его точность в диагностике ВЗК остаются

противоречивыми [41—43], хотя эхография кишки в педиатрии является хорошей неинвазивной альтернативой для мониторинга эффективности лечения. *Рентгенологическая диагностика* в последнее время употребляется реже [1], но, несмотря на лучевую нагрузку, до настоящего времени является практически незаменимым исследованием для определения не только органических, но и функциональных изменений при ВЗК. В настоящее время появившиеся новые методы исследования — *видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ)*, *магнитно-резонансная томография (МРТ)* — значительно расширяют диагностические возможности [43, 44]. Применение стандартных методов эндоскопического исследования является обязательным в плане обследования больных с ВЗК. Эндоскопическое исследование ребенка с жалобами на примесь крови в стуле может начаться с проведения ориентировочной *ректороманоскопии*. Если ее результаты оказываются нормальными у ребенка, не получавшего противовоспалительной терапии, то вероятность отсутствия ЯК очень высока [1]. Однако если при ректоскопии обнаруживаются патологические изменения, то показана обязательная *колоноскопия* для уточнения распространенности поражения и взятия биопсии слизистой оболочки, как только позволит состояние ребенка. При БК, учитывая что илеоцекальная локализация поражения является самой частой (50%), колоноскопия становится единственным рутинным методом визуализации поражения. Поскольку характерной чертой БК является прерывистый характер поражения, а поражаться может любой отдел ЖКТ, обязательным является включение *эзофагогастродуоденоскопии* в план обследования таких больных [45]. Любое эндоскопическое исследование при ВЗК должно сопровождаться взятием биопсии слизистой оболочки из всех отделов кишки (ступенчатая, или лестничная биопсия) с последующим *гистологическим исследованием биоптата* [46]. Гистологические критерии ЯК у детей соответствуют таковым у взрослых, хотя, по данным Л.Л. Капуллера, дети до 5 лет имеют морфологически менее выраженные изменения — реже встречаются эрозии, крипт-абсцессы, часто отмечается расхождение клинико-эндоскопических и морфологических критериев. Отмечено, что даже при клинико-эндоскопической ремиссии очень часто сохраняется морфологическая активность [37]. Число взятых биоптатов при БК прямо коррелирует с частотой обнаружения гранулем, подтверждающих диагноз. Трудность обнаружения гранулем в биоптате объясняется ее подслизистым расположением; частота обнаружения гранулем у детей выше — 50% по сравнению с 15—30% у взрослых, эпителиоидно-клеточные гранулемы у детей обнаруживаются на более ранних стадиях заболевания, чем у взрослых [1, 47]. Проведение дифференциальной диагностики между БК толстой кишки и ЯК на основании морфологических изменений не всегда возможно, у 10—20% больных ВЗК не удается уточнить диагноз [48].

Методы определения активности ВЗК. Индексы активности служат для объективизации стадии заболевания и его течения прежде всего для назначения адекватной терапии. В 1955 г. S.C. Truelove и L.J. Witts предложили *клиническую классификацию активности ЯК*, согласно которой активность разделяется по 3 степеням: низкая—средняя—высокая, либо низкая—высокая—фульминантная (в разных редакциях). Индекс до настоящего времени используется в клинической практике в связи с простотой и удобством применения. При проведении клинических исследований были разработаны *балльные шкалы оценки*. Большинство из них включают только клиничко-эндоскопические изменения: индексы Truelove и Witts, Rachmilewitz, Schroeder, клиники Mayo для ЯК; CDAI по Best и PCDAI для БК [2]. Некоторые исследователи предлагают применять гистологический индекс активности при ЯК, оцененный по степеням (Truelove и Richards) [22] или в баллах (В.Ю. Голофеевский и соавт.) [49]. Интересно применение метода морфометрии для определения гистологической активности ВЗК [50]. Для детей специальные индексы активности ЯК не разработаны, потому в клинических исследованиях используются вышеуказанные. При БК чаще всего употребляется *педиатрический индекс активности БК* — PCDAI, предложенный Н.К. Harms (1994) [1]. Также заслуживает внимания *определение активности болезни с помощью доплер-исследования нисходящей аорты и ее ветвей* (верхней и нижней брыжеечной артерии) вследствие простоты и быстроты исследования — при увеличении степени активности и протяженности поражения скорость кровотока нарастает [51]. Несмотря на растущий интерес к этому исследованию, метод находится в стадии разработки.

Системные внекишечные проявления характерны как для ЯК, так и для БК, встречаются в 25—60% случаев (более чем у 40% больных БК и существенно ниже у больных ЯК) [1, 22, 52, 53]. У 8,4% детей внекишечные проявления являются первыми симптомами заболевания [53]. Наиболее частыми органами-мишенями являются кожа, суставы, глаза, печень и костная система. Среди внекишечных проявлений различают проявления, связанные и не связанные с активностью болезни. К первым относят поражения кожи и слизистых оболочек (афтозный стоматит, узловатая эритема, гангренозная пиодермия), глаз (эписклерит, увеит), суставов (ревматоидный артрит), тромбозы, остеопороз. К не связанным с активностью болезни проявлениям относят следующие: сакроилеит, анкилозирующий спондилоартрит, первичный склерозирующий холангит, метастатическая форма поражения при БК. Также выделяют последствия воспаления и мальабсорбции: стеатогепатит, анемия, желчнокаменная болезнь, мочекаменная болезнь, задержка физического и полового развития у детей [2, 52].

При сравнении частоты внекишечных проявле-

ний ЯК и БК у детей и взрослых оказалось, что у детей реже встречались поражения суставов (13% при БК и 7% при ЯК против 28% и 26% у взрослых), глаз (менее 1% при БК и ЯК против 4% ЯК у взрослых), кожи (7% при БК и 1% при ЯК против 14% и 19% у взрослых), тогда как нарушения роста не встречались у взрослых пациентов и отмечены у 21% детей с БК и у 7% детей с ЯК [1].

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) наблюдается примерно у 2—7,5% больных с ВЗК. С другой стороны, от 70 до 90% больных ПСХ страдают ВЗК (в 50—70% случаев ПСХ сочетается с ЯК, в 10—12% случаев — с БК, в 10—25% случаев встречается изолированный ПСХ) [53]. Несмотря на то что ПСХ считается редким проявлением в педиатрической практике, его частота достигает 13% у больных ВЗК детей [37, 54]. Тяжесть и прогноз течения ПСХ не зависят от активности и протяженности исходного ВЗК. Прием препаратов урсодооксихолевой кислоты — единственный способ замедлить прогрессирования ПСХ и развитие холангиогенной карциномы [1, 53, 55].

Нарушение физического и полового развития — специфическое проявление для детского контингента больных ВЗК. Известно, что отставание в физическом и половом развитии прежде всего затрагивает больных БК [56], может за несколько лет предшествовать болезни [57], при отсутствии адекватной терапии стать необратимым [1]. Частота нарушений физического развития достигает 22% на момент установления диагноза [1, 58]. При наблюдении молодых людей с ВЗК отмечается, что 19% из них не достигли предполагаемого роста [59]. При этом примерно $\frac{2}{3}$ детей с нарушениями роста при проведении адекватной терапии достигают средних показателей, тогда как $\frac{1}{3}$ пациентов продолжают отставать в физическом развитии [1]. Причины нарушения роста до конца неизвестны, являются, по-видимому, многофакторными и тесно коррелируют со степенью нарушения питания и активностью основного заболевания, применением глюкокортикостероидов [59]. Один из 5 пациентов с ВЗК отстает в половом развитии, больные БК мальчики отстают на 1 год в половом развитии, девочки — на 1,5 года [1, 60].

Таким образом, ВЗК являются системным заболеванием с крайне разнообразной клинической картиной поражения кишечника и большим спектром возможных внекишечных проявлений, что крайне затрудняет первичную диагностику. 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. Вышеуказанные особенности, а также неуклонный рост заболеваемости ВЗК среди детей и взрослых, «омоложение» болезни диктуют необходимость тесного контакта врачей детской и взрослой практики и создания педиатрического Регистра больных с ВЗК.

ЛИТЕРАТУРА

**Е.А. Яблокова, А.В. Горелов, М.А. Ратникова, И.В. Сичинава,
М.И. Грамматопуло, Е.Ю. Полотнянко, Е.В. Борисова**

ЛИТЕРАТУРА

1. Behrens R. // Practice Manual. — Dr.Falk pharma GmbH, 2003.
2. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона.— Тверь, 2002.— 128 с.
3. Ekblom A., Helmick C. et al. // Gastroenterol.— 1991.— Vol.100.— P. 350 — 358.
4. Langholz E., Munkholm P. et al. // Scand. J. Gastroenterol.— 1997.— Vol. 324.— P. 84 — 88.
5. Mendelof A.I. // Inflamm. Bowel Dis. / Ed. G. Jarnerot. — N. Y., 1992. — P. 15 — 34.
6. Shivananda S., Lennard-Jones J., Logan R. // Gut. — 1996.— Vol. 3.— P. 690 — 697.
7. Molinie F. // Gut. — 2003.— Vol. 52.— Suppl. 6.— A 78.
8. Никулина И.В., Златкина А.Р., Белоусова Е.А. и др. // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 1997.— № 2.— С. 67—70.
9. Buller H., Chin S., Kirshchner B. et al. // J. Ped. Gastroenerol. Nutr.— 2002.— Vol. 35.— P. 151 — 158.
10. Urne F.U. et al. // Gut.— 2003.— Vol. 52.— Suppl. 6.— A 39.
11. Vind I. et al. // Gut.— 2005.— Vol. 54.— Suppl. 7.— A 5.
12. Jenkins H.R. // Arch. Dis. Child.— 2001.— Vol. 85.— P. 435 — 437.
13. Алиева Э.И. Дифференциальная диагностика заболеваний толстой кишки у детей: Автореф. ...дисс. ... докт. мед. наук.— М., 2003. — 50 с.
14. Водилова О.В. Клинические особенности болезни Крона у детей и принципы диагностики: Автореф. ...дисс. ... канд. мед. наук.— М., 2004.— 31 с.
15. Каншина О.А., Каншин Н.Н. Неспецифический язвенный колит у детей и взрослых.— М., 2002.— 212 с.
16. Мазанкова О.Н., Водилова О.В., Курохтина И.С., Лебедева С.В. // Рус. мед. журнал.— 2005.— Т. 13, № 3.— С. 1— 4.
17. Escher J.C. et al. // Gut.— 2005.— Vol. 54.— Suppl. 7.— A 170.
18. Melvin B. Heyman et al. // J. Pediat.— 2005.— Vol. 146.— P. 35 — 40.
19. Binder V. // Dig. Dis.— 1999.— Vol. 16.— P. 351— 355.
20. Kuster W., Pascoe L., Purmann J. et al. // Am. J. Med. Genet. — 1989. — Vol. 32. — P. 105 —108.
21. Orholm M., Munkholm P., Langholz E. et al. // N. Engl. J. Med.— 1991.— Vol. 324.— P. 84 — 88.
22. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит: Пер. с нем.— М., 2001.— 500 с.
23. Brant S.R., Picco M.F. et al. // Inflamm. Bowel Dis.— 2003.— № 9.— P. 281 — 289.
24. Dobrowolska-Zachwieja A. et al. // Gut.— 2005.— Vol. 54.— Suppl 7.— A 157.
25. Ogura Y., Bonen DK, Inohara N. et al. // Nature.— 2001.— Vol. 411.— P. 603 — 606.
26. Лоранская И.Д., Халиф И.Л., Долбин А.Г., Яздовский В.В. // Рос. мед. вести.— 2001.— № 2.— С. 43—46.
27. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. – Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение.— М., 2004. — 88 с.
28. Мазанкова Л.Н., Халиф И.Л., Запруднов А.М. // Дет. инфекции.— 2003.— № 1.— С. 51 — 53.

29. Sartor RB. // Inflammatory Bowel Disease – from bench to bedside (Falk symp. 96).— 1997.— P. 69 — 78.
30. Van de Merwe JP., Shroder A.M. et al. // Scand. J. Gastroenterol.— 1988.— Vol. 23.— P. 1125 —1131.
31. Gionchetti P., Ribello F. et al. // Gastroenterol.— 2000.— Vol. 119.— P. 1305 —1309.
32. Kruis W., Schütz E. et al. // Alim. Pharmacol. Ther.— 1997.— Vol. 11.— P. 853 — 858.
33. Cook S.I., Selline J.H. // Alim. Pharmacol. Ther.— 1998.— Vol. 12, № 6.— P. 499 — 507.
34. Hunter J.O. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 1998.— Vol. 10, № 3.— P. 235 — 237.
35. Apley J. The child with abdominal pain.— Blackwell Scientific Publications Ltd., London, 1975.
36. Griffiths A.M. // Best Prac. Res. Clin. Gastroenterol.— 2004.— Vol. 18, № 3.— P. 509 — 523.
37. Цимбалова Е.Г. Клинико-лабораторные проявления и критерии активности воспалительных заболеваний кишечника у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.— М., 2005.— 24 с.
38. Griffiths A.M. // Inflamm. Bowel Dis.— 2005.— Vol. 11, № 2.— P. 185 — 196.
39. Holsten S. // Am. J. Gastroenterol.— 1997.— Vol. 97, № 1.— P. 11— 12.
40. Raine P.A. // J. Pediatr. Surg.— 1984.— Vol. 19.— P. 18 — 23.
41. Абрамов С.А., Копейкин В.Н. и др. Метод ультразвуковой диагностики воспалительных заболеваний толстой кишки у детей. Методические рекомендации.— Н.Новгород, 2005.— 20 с.
42. Faure C., Belarbi N. et al. // J. Pediatr.— 1997.— Vol. 130.— P. 147— 151.
43. Баранов А.А., Щербаков П.Л., Лохматов М.М., Шавров А.А. // Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии».— М., 2003.— С. 30.
44. Eliakim R. et al. // Gut.— 2003.— Vol. 52.—Suppl. 7.— A 106.
45. Cameron D.J.S. // J. Gastroenterol. Hepatol.— 1991.— Vol. 6.— P. 355 — 358.
46. Щербаков П.Л. // Дет. доктор.— 2000.— № 4.— С. 22 — 26.
47. Schmitz-Moormann P., Himmelmann G.W., Malchow H. // Z. Gastroenterol.— 1988.— Vol. 26. — P. 404 — 408.
48. Головенко О.В., Михайлова Т.Л., Капуллер Л.Л. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.— 2003.— № 3.— С. 56 — 61.
49. Голофеевский В.Ю., Герасимова А.В., Ситкин С.И., Асанин Ю.Ю. // Гастроэнтерология.— 2004.— № 1.— С. 14 — 15.
50. Новикова А.В., Щербаков И.Т., Левитан М.Х. и др. // Архив патологии.— 1982.— Т. 35, № 9.— С. 32 — 38.
51. Kalantzis N., Rouvella P. et al. // Hepatogastroenterol.— 2002.— Vol. 49.— P. 168 — 171.
52. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю., Репина И.Б. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона: диагностика и лечение осложненных форм. <http://www.gastro.ru>.
53. Флеркемайер В. Холестатические заболевания печени. Практическое руководство. / Под ред. В.Ю. Голофеевского, С.И. Ситкина: Пер. с нем.— Dr.Falk pharma GmbH, 2004.— 96 с.
54. Hyams J.S. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.— 1994.— Vol. 19.— P. 7— 21.
55. Beuers U., Spengler U., Kruis W. et al. // Hepatology.— 1992.— Vol. 16.— P. 707— 714.
56. Hildebrand H., Karlberg J., Kristiansson B. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.— 1994.— Vol. 18.— P. 165 — 173.

57. McCaffery T.D., Nasr K. et al. // *Pediatrics*.— 1970.— Vol. 45.— P. 386 — 393.
58. Markowitz J., Grancher R. et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*—1993.— Vol. 16.— P. 373—380.
59. Allen D.B. // *Endocrinology*.— 1998.— Vol.8.— P. 21 — 30.
60. Brain C.E., Savage M.O. // *Bailliere's Clinical Gastroenterology. Chronic Inflammatory Bowel Disease in Childhood.* / Eds. Walker-Smith J.A., MacDonald T.T.— Bailliere Tindall, London; Philadelphia; Sydney, 1994. — P. 83 — 100.