

А.Е. Щиголева¹, П.В. Шумилов¹, А.П. Шумилов²

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА С ОЧЕНЬ РАННИМ НАЧАЛОМ

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, ²ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Смоленск, РФ



Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие язвенный колит (ЯК), болезнь Крона (БК) и недифференцированный колит, представляют серьезную проблему педиатрической гастроэнтерологии ввиду роста заболеваемости, в первую очередь в группе детей до 6 лет. Для данной возрастной группы характерны преимущественное поражение толстой кишки, низкая прогностическая ценность ANCA, ASCA, затруднена дифференциальная диагностика ЯК и БК. Большинство детей с ранним началом заболевания имеют нетяжелое течение ВЗК, однако процент пациентов, нуждающихся в иммуносупрессивной терапии, выше. При дебюте до 6 лет наиболее высока частота моногенных ВЗК-подобных заболеваний, к которым относятся первичные иммунодефициты и врожденные дефекты эпителия, протекающие с ВЗК-подобной клинической картиной.

Ключевые слова: дети, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, моногенные ВЗК-подобные заболевания, воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом.

Цит.: А.Е. Щиголева, П.В. Шумилов, А.П. Шумилов. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом. *Педиатрия*. 2018; 97 (6): 141–146.

A.E. Shchigoleva¹, P.V. Shumilov¹, A.P. Shumilov²

INFLAMMATORY BOWEL DISEASES WITH VERY EARLY ONSET

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, ²Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Inflammatory bowel diseases (IBD), including ulcerative colitis, Crohn's disease and undifferentiated colitis, present a serious problem for pediatric gastroenterology due to the increase in the incidence, especially in children under 6 years of age. This age group is characterized by predominant bowel disease, low predictive value of ANCA, ASCA; differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease is difficult. Most children with an early onset of the disease have mild IBD course, but the percentage of patients who need immunosuppressive therapy is higher. At the debut of up to 6 years of age, the frequency of monogenic IBD-like diseases is the highest, which include the primary immunodeficiencies and birth epithelium defects that occur with an IBD-like clinical picture.

Keywords: pediatrics, inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, monogenic IBD-like diseases, inflammatory bowel diseases with a very early onset.

Quote: A.E. Shchigoleva, P.V. Shumilov, A.P. Shumilov. Inflammatory bowel diseases with very early onset. *Pediatrics*. 2018; 97 (6): 141–146.

Контактная информация:

Щиголева Анастасия Евгеньевна – асп.
 каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, обособленное структурное подразделение Российская детская клиническая больница, отделение гастроэнтерологии
Адрес: Россия, 119571, г. Москва, Ленинский пр-т, 117
Тел.: (495) 936-91-38,
E-mail: a.shchigoleva@yandex.ru
 Статья поступила 25.06.18,
 принята к печати 31.08.18.

Contact Information:

Shchigoleva Anastasia Evgenievna – graduate student of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University, separate structural unit Russian Children's Clinical Hospital, Department of Gastroenterology
Address: Russia, 119571, Moscow, Leninsky Prospect, 117
Tel.: (495) 936-91-38,
E-mail: a.shchigoleva@yandex.ru
 Received on Jun. 25, 2018,
 submitted for publication on Aug. 31, 2018.

Роль воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), включающих язвенный колит (ЯК), болезнь Крона (БК) и недифференцированный колит, в педиатрической гастроэнтерологии возрастает с каждым годом. Повышенное внимание к этой области обусловлено повсеместным ростом детской заболеваемости [1], преимущественно среди детей до 6 лет [2]. В детском возрасте диагностируется 25–30% от всех ВЗК [3], при этом до 6 лет манифестируют до 15% всех педиатрических случаев [4].

ЯК и БК у детей раннего возраста имеют характерные черты, включающие, как правило, тотальное вовлечение толстой кишки, отсутствие антител (АТ) ANCA и ASCA и частое назначение иммуносупрессивной терапии [5–7]. Часть исследователей отмечает более агрессивное течение заболевания в данной возрастной группе [8, 9], в то время как другие авторы говорят о большей частоте легких форм [6, 7].

Ввиду выявленной зависимости клинических и лабораторно-инструментальных данных от возраста манифестации в Парижской классификации ВЗК (2010) отдельно выделена группа с началом ВЗК до 10 лет. Дополнительно принято выделять ВЗК с очень ранним началом (манифестация заболевания до 5–6 лет), ВЗК с инфантильным началом (до 2 лет) и младенческие формы ВЗК (дебют на 1-м месяце жизни) [10].

Пересмотр классификации ВЗК относительно возраста дебюта обусловлен не только особенностями течения заболевания у детей разных возрастов, но и обратно пропорциональной зависимостью возраста от роли генетических факторов в патогенезе [11] (см. рисунок). В литературе описано более 60 генов [12], мутации в которых приводят к клинике, подобной ВЗК, большую часть этих заболеваний составляют первичные иммунодефициты (ПИД). В группе детей с дебютом ВЗК до 2 лет моногенные формы могут составлять до 30% [8]. Данная статья представляет собой обзор литературы, опубликованной в базах данных PubMed и Google Scholar за период с 2005 по 2018 гг., по теме «воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом».

Цель работы – повышение настороженности врачей относительно ВЗК у детей дошкольного возраста, углубление знаний о характерных особенностях ВЗК с возрастом дебюта до 6 лет.

Распространенность ВЗК среди детей за последние 10 лет выросла как в большинстве стран Восточной [13] и Западной Европы [14, 15], так и в странах с традиционно низкой частотой встречаемости этой патологии (страны Азии и Африки) [16]. В исследовании Benchimol et al. получены тревожные данные о приросте заболеваемости ВЗК в группе детей до 6 лет, составляющем до 7% ежегодно [2]. Средняя заболеваемость ВЗК среди детей до 6 лет составляет 4,37 случаев на 100 000 детей, а частота встречаемости – 14 на 100 000 детей [17], на нее приходится 6–11% случаев от всех педиатрических ВЗК [18]. Интересно, что в первую очередь отмечается рост заболеваемости БК, в то время как показатели заболеваемости ЯК остаются относительно стабильными [19].

Классификация ВЗК у детей

Классификация по возрасту согласно Парижскому пересмотру Монреальской классификации ВЗК представлена в таблице [20]. Основываясь на особенностях течения заболевания, ответа на терапию и роли генетических факторов у разных возрастных групп, на сегодняшний день принято дополнительно выделять следующие группы: очень раннее начало (с манифестацией до 6 лет), инфантильное начало (до 2 лет) и неонатальное начало (до 1-го месяца жизни) [10]. Как правило, в группе до 6 лет преобладает ЯК [7], однако в группе ВЗК с инфантильным началом соотношения равны или преобладает БК [16, 21].

Клинические особенности

Фенотип ВЗК с очень ранним началом достаточно гетерогенен и может включать как неосложненные случаи, так и тяжелое течение с развитием осложнений [5]. Ассоциация раннего начала заболевания с тяжестью течения и высокой смертностью в первую очередь наблюдается в группе с инфантильным началом и обусловлена большой частотой моногенных форм [22]. В то же время тяжесть течения у большинства детей с манифестацией ВЗК до 6 лет не отличается от таковой у подростков [6]. Кроме того, в данной возрастной группе достаточно редко встречаются пенетрирующая и стриктурирующая формы БК [23].

Таблица

Классификация педиатрических ВЗК в зависимости от возраста

Парижская классификация ВЗК	Возрастная классификация по Н. Uhlig [11]
A1: до 17 лет	С ранним началом: 0–<10 лет
	С очень ранним началом: 0–<6 лет
A1a: 0–<10 лет	Младенческое: 0–<2 года
A1b: 10–<17 лет	Неонатальное: 0–<28 дней жизни

Особенностью ВЗК с очень ранним началом является преимущественное тотальное поражение толстой кишки, как при ЯК, так и при БК [5, 7]. Такая локализация процесса объясняет наиболее частые симптомы в данной возрастной группе: кровь в стуле (72–81%), диарея (60–76%), боль в животе (до 50%), слизь в стуле (40%) [7, 18]. Перианальное поражение, включающее анальные трещины, кондиломы и свищи, при БК с ранней манифестацией описывается некоторыми авторами [18, 23], однако чаще всего ассоциировано с моногенной природой заболевания.

Отставание в физическом развитии наблюдается у 44% пациентов, преимущественно при БК, чаще у мальчиков [24, 25]. Задержка линейного роста является следствием недостаточного контроля над воспалительным процессом в кишечнике [3].

Частота экстраинтестинальных проявлений, включающих артралгии или артропатии, а также поражение кожи и глаз, в группе ВЗК с очень ранним началом не отличается от старших возрастных групп и составляет 28% [18].

Моногенные ВЗК-подобные заболевания

В последние 10 лет в структуре педиатрических ВЗК была выделена отдельная группа пациентов, развитие заболевания у которых обусловлено мутацией в одном конкретном гене. Большею частью группа представлена ПИД (дефекты фагоцитоза, T- и B-клеточного звена иммунитета, дефекты сигнальных путей, аутовоспалительные синдромы и др.), также в эту группу входят наследственные дефекты эпителиального барьера и некоторые другие заболевания [11, 12].

Как правило, большинство моногенных заболеваний манифестирует в возрасте до 2 лет [4], однако встречаются случаи поздней манифестации. Характерные особенности включают семейный анамнез (близкородственный брак, гибель детей в семье), мужской пол [16], раннее появление перианальных осложнений, тяжелое течение и высокий риск оперативного вмешательства, а также наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний, лимфопролиферацию, частые или аномально протекающие инфекции [10]. Дети с моногенной природой заболевания резистентны к стандартной терапии ВЗК (преднизолон, азатиоприн, препараты 5-аминосалициловой кислоты, препараты анти-ФНО). Некоторые формы ПИД (XIAP, дефект сигнального пути IL10 и др.) требуют проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Диагностика ВЗК-подобных моногенных заболеваний основывается на данных семейного анамнеза, характерной клинической картине, нетипичных эндоскопических и морфологических данных. В России доступны методы молекулярно-генетической диагностики – панели таргетного секвенирования нового

поколения (NGS), для некоторых заболеваний (X-сцепленный лимфопролиферативный синдром II типа, IPЕХ-синдром, хроническая гранулематозная болезнь и др.) существуют скрининговые функциональные тесты (анализ экспрессии XIAP, FOXP3, burst-тест). Своевременная диагностика моногенных заболеваний является ключевым моментом успешности лечебного процесса и сокращения процента инвалидизации и смертности в данной группе пациентов.

Особенности диагностики ВЗК с очень ранним началом

Как при БК, так и при ЯК для детей до 6 лет характерно тотальное поражение толстой кишки. По данным Aloï et al., до 50% детей с манифестацией БК до 5 лет имеют изолированное поражение толстой кишки (L2), при этом у 30% детей младшего возраста отмечается вовлечение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Для ранней манифестации ЯК характерен панколит, частота ретроградного илеита не превышает частоту у взрослых и составляет 10% [26]. Таким образом, всем детям с подозрением на ВЗК рекомендовано проведение илеоколоноскопии и эзофагогастродуоденоскопии с поэтажной биопсией [27].

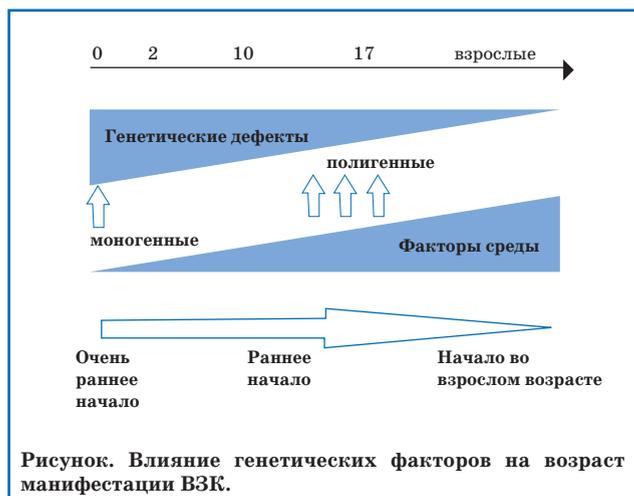
Для группы ВЗК с очень ранним началом характерна низкая информативность ANCA (АТ к цитоплазме нейтрофилов) и ASCA (АТ к сахаромицетам), использующихся для дифференциальной диагностики ЯК и БК [20]. Уровни маркеров воспаления (СРБ, СОЭ) в данной группе не отличаются от старших детей [6]. Исследование фекального кальпротектина не обладает достаточной специфичностью у маленьких детей: до 18 месяцев он может быть повышен и у здоровых детей [28]. Для повышения специфичности теста рекомендовано ориентироваться на уровень фекального кальпротектина выше 200 мкг/г [29–31].

Таким образом, в данной возрастной группе дифференциальный диагноз между БК и ЯК затруднен, ввиду отсутствия четкой клинической картины, в 10–18% случаев диагностируется недифференцированный колит [18]. В исследовании Hemker et al. из 176 детей у 18,2% с недифференцированным колитом диагноз впоследствии был изменен на БК, и у 41,3% – на ЯК [6].

Подходы к терапии

Основными задачами терапии в данной возрастной группе являются индукция ремиссии и ее поддержание с целью обеспечить нормальный рост и развитие ребенка. Врач должен уметь объяснить родителям, что хронический характер заболевания требует проведения длительной поддерживающей терапии.

Диета. Полное энтеральное питание лечебной смесью с умеренным содержанием жирового компонента успешно используется для индук-



ции ремиссии при БК у детей, однако в России данный метод лечения имеет ограниченное применение. Частичное энтеральное питание может использоваться для коррекции нутритивного статуса ребенка. Показанием к использованию лечебных смесей на основе гидролизата коровьего молока является верифицированное наличие сенсибилизации к белку коровьего молока, в остальных случаях оно не показано. В период обострения рекомендуется использование продуктов с низким содержанием лактозы. Применение элиминационных диет не рекомендуется ввиду недоказанной эффективности, а также риска недостаточного поступления макро- и микронутриентов в организм ребенка [32].

Медикаментозная терапия. Выбор лечебной тактики у детей с ранней манифестацией ВЗК ограничен по причине возраста. Препараты месалазина используются как для индукции ремиссии при легком и среднетяжелом течении ЯК и БК с поражением толстой кишки, так и для ее поддержания [33]. У детей младшего возраста рекомендовано назначение месалазина в форме гранул или саше ввиду удобства применения в стандартной дозе (60–80 мг/кг в сут) [34].

Препаратами первой линии для индукции ремиссии ЯК и БК средней и тяжелой степени тяжести в данной возрастной группе остаются глюкокортикостероидные гормоны (ГКС). Стандартная дозировка преднизолона 1 мг/кг в 1–2 приема, максимально 40 мг/сут [35], при тяжелом течении возможно парентеральное введение в той же дозировке [24]. Назначение ГКС на срок, превышающий 12 недель, не рекомендуется.

Иммуномодуляторы тиопуринового ряда применяются в качестве поддерживающей терапии, рекомендуемая доза азатиоприна у детей младшего возраста 2,5–2,7 мг/кг/сут, несколько выше стандартной ввиду более быстрого метаболизма препарата у детей младшего возраста [36], доза 6-меркаптопурина 1–1,5 мг/кг/сут [24]. Процент детей, получающих иммуномодуляторы, достоверно выше среди детей с манифестацией ВЗК до 6 лет, что может служить косвенным доказательством более частой гормонозависимо-

сти и гормонорезистентности в данной возрастной группе [6].

Использование биологической терапии у детей младшего возраста ограничивается препаратами анти-ФНО: инфликсимаб и адалимумаб могут применяться у детей до 6 лет офф-лейбл при гормонорезистентном и гормонозависимом течении ЯК и БК. Частота их использования в данной группе пациентов не отличается от старших детей [6]. Индукционный курс и поддерживающая терапия препаратами анти-ФНО у детей до 6 лет проводятся по стандартной схеме. При неэффективности или ускользании эффекта от терапии инфликсимабом возможно увеличение дозы препарата до 10 мг/кг на введение и кратности введения до 1 раз в 4 недели. При неэффективности терапии адалимумабом возможно увеличение кратности введений до 1 раза в 7 дней [24].

В литературе также описаны случаи применения других иммуносупрессивных препаратов при неэффективности стандартной терапии: метотрексат, такролимус, сиролимус, талидомид и др. [34, 37]. Резистентность к адекватной стандартной терапии требует исключения моногенного характера заболевания [10].

Имеющиеся данные относительно хирургического лечения ВЗК с очень ранней манифестацией ограничены; как правило, частота операций соответствует другим возрастным группам. Риск оперативного вмешательства достоверно выше у детей с моногенным характером заболевания. Вопрос об оперативном лечении при ЯК и БК ставится при отсутствии эффекта от адекватной консервативной терапии. Длительность течения ЯК повышает риск тотальной колэктомии, тем самым включая детей с ранней манифестацией ВЗК в группу риска [38]. Учитывая трудность дифференциальной диагностики между БК и ЯК, некоторые авторы рекомендуют позднее проведение реконструктивного этапа операции при тотальной колэктомии, ввиду большего числа осложнений у детей, которым впоследствии была диагностирована БК [25].

Прогноз

Литературные данные относительно прогноза у детей с ранней манифестацией ВЗК ограничены. Тем не менее, дебют ВЗК в возрасте до 6 лет ассоциирован с более высокой частотой назначения иммуномодулирующей терапии, а, следовательно, длительной иммуносупрессией. Длительное течение заболевания повышает риск развития онкологических заболеваний, в первую очередь колоректального рака, лимфомы и рака кожи. Риск развития онкологической патологии обусловлен плохим контролем над воспалительным процессом в кишке и особенностями терапии. В исследовании 2017 г. [39] показана ассоциация развития онкологической патологии с длительной комбинированной терапией препаратами анти-ФНО и тиопуринами, в то время как монотерапия препара-

тами анти-ФНО не была ассоциирована в повышенным риском рака [40]. Учитывая преимущественное поражение толстой кишки у детей, заболевших ВЗК до 6 лет, эта группа пациентов имеет высокий риск развития колоректального рака впоследствии.

В литературе представлены противоречивые данные относительно связи возраста манифестации ВЗК и смертности, однако смертность среди пациентов с ранней манифестацией ВЗК достоверно выше, чем среди пожилых пациентов [41].

Заключение

Ежегодный рост заболеваемости ВЗК среди детей дошкольного возраста приводит к тому, что на сегодняшний день ЯК и БК уже не являются редкой патологией в данной возрастной группе. Особенности клинической картины и лабораторно-инструментальных данных позволяют рассматривать ВЗК с очень ранней манифестацией как отдельную группу в составе педиатрических ВЗК. Несмотря на ограниченные данные о долгосрочном прогнозе для данных пациентов, своевременная диагностика и лечение позволяют успешно контролировать воспалительный процесс, обеспечить нормальные темпы физического развития и улучшить качество жизни маленьких пациентов.

Моногенные ВЗК-подобные заболевания следует рассматривать как самостоятельную нозологическую единицу ввиду отличного генеза заболевания и подходов к лечению. Использование критериев диагностики моногенных заболеваний позволяет выделять пациентов, нуждающихся в проведении молекулярно-генетического исследования.

Дальнейшее исследование необходимо для лучшего понимания этиологии и патогенеза ВЗК с очень ранним началом, а также долгосрочного прогноза при раннем дебюте заболевания. Несмотря на безусловную эффективность современных подходов к терапии, в т.ч. назначения препаратов анти-ФНО, накопление данных о безопасности применения более новых препаратов биологической терапии у детей младше 6 лет позволит расширить терапевтический спектр и тем самым снизить процент случаев, резистентных к терапии.

Финансирование и конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить.
Shchigoleva A.E.  0000-0003-2104-6406
Shumilov P.V.  0000-0002-9567-6761
Shumilov A.P.  0000-0002-1653-9444

Литература

- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017; 6736: 1–10.
- Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Carroll MW, Singh H, Otley AR, Vutcovici M, El-Matary W, Nguyen GC, Griffiths AM, Mack DR, Jacobson K, Mojaverian N, Tanyingoh D, Cui Y, Nugent ZJ, Coulombe J, Targownik LE, Jones JL, Leddin D, Murthy SK, Kaplan GG. Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases. *Am. J. Gastroenterol*. 2017; 112: 1120–1134.
- Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural History of Pediatric-onset Inflammatory Bowel Disease. *J. Clin. Gastroenterol*. 2012; 46: 581–589.
- Kelsen JR, Baldassano RN. The role of monogenic disease in children with very early onset inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Pediatr*. 2017; 29: 566–571.
- Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, Winter HS, Fain P, King C, Smith T, El-Serag HB. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): Analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J. Pediatr*. 2005; 146: 35–40.
- Oliva-Hemker M, Hutflless S, Kazzi ESA, Lerer T, Mack D, Leleiko N, Griffiths A, Cabrera J, Otley A, Rick J, Bousvaros A, Rosh J, Grossman A, Saeed S, Kay M, Carvalho R, Keljo D, Pfeifferkorn M, Faubion W, Kappelman M, Sudel, B, Schaefer ME, Markowitz J, Hyams JS. Clinical Presentation and Five-Year Therapeutic Management of Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease in a Large North American Cohort. *J. Pediatr*. 2015; 167: 527–532.
- Bequet E, Sarter H, Fumery M, Vasseur F, Armengol-Debeir L, Pariente B, Ley D, Spycykerelle C, Coevoet H, Laberrenne JE, Peyrin-Biroulet L, Savoye G, Turck D, Gower-Rousseau C. Incidence and Phenotype at Diagnosis of Very-early-onset Compared with Later-onset Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study [1988–2011]. *J. Crohn's Colitis*. 2017; 11: 519–526.
- Kammermeier J, Dziubak R, Pescarin M, Drury S, Godwin H, Reeve K, Chadokufa S, Huggett B, Sider S, James C, Acton N, Cernat E, Gasparetto M, Noble-Jamieson G, Kiparissi F, Elawad M, Beales PL, Sebire NJ, Gilmour K, Uhlig HH, Bacchelli C, Shah N. Phenotypic and Genotypic Characterisation of Inflammatory Bowel Disease Presenting Before the Age of 2 years. *J. Crohn's Colitis*. 2017; 11: 60–69.
- Ledder O, Catto-Smith AG, Oliver MR, Alex G, Cameron DJS, Hardikar W. Clinical patterns and outcome of early-onset inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2014; 59: 562–564.
- Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, Ouahed J, Wilson DC, Travis SP, Turner D, Klein C, Snapper SB, Muise AM. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014; 147: 990–1007.
- Uhlig HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013; 62: 1795–1805.
- Schwerd Tobias U. Chronisch-entzündliche Darmerkrankung und. *Monatsschr. Kinderheilkd*. 2017; 165: 1092–1101.
- Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, Pandur T, Erdelyi Z, Balogh M, Szpocs I, Vegh Z, Veres G, Müller KE, Golovics PA, Kiss LS, Mandel MD, Lakatos PL. Incidence rates and disease course of paediatric inflammatory bowel diseases in Western Hungary between 1977 and 2011. *Dig. Liver Dis*. 2014; 46 (5): 405–411.
- Martin-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez M. J, Medina E, SPIRIT-IBD Working Group of Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutricion Pediátrica Increasing Incidence of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Spain (1996–2009). *Inflamm. Bowel. Dis*. 2013; 19: 73–80.
- Barnes EL, Kappelman MD. Editorial: Increasing Incidence of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in France: Implications for Etiology, Diagnosis, Prognosis and Treatment. *Am. J. Gastroenterol*. 2018; 113: 273–275.
- Fang Y-H, Luo Y-Y, Yu, J-D, Lou J-G, Chen J. Phenotypic and genotypic characterization of inflammatory bowel disease in children under six years of age in China. *World J. Gastroenterol*. 2018; 24: 1035–1045.
- Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Heuvel M, Van Den, Limbergen J. Van, Griffiths AM. Epidemiology of

Pediatric Inflammatory Bowel Disease : A Systematic Review of International Trends. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2011; 17: 423–439.

18. Aloï M, Lionetti P, Barabino A, Guariso G, Costa S, Fontana M, Romano C, Lombardi G, Miele E, Alvisi P, Diaferia P, Baldi M, Romagnoli V, Gasparetto M, Di Paola M, Muraca M, Pellegrino S, Cucchiara S, Martelossi S. Phenotype and Disease Course of Early-onset Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2014; 20: 597–605.

19. Duricova D, Burisch J, Jess T, Gower-Rousseau C, Lakatos PL. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: An update on the population-based literature. *J. Crohn's Colitis.* 2014; 8: 1351–1361.

20. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M, Dubinsky M, Hyams JS. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2011; 17: 1314–1321.

21. Eric I, Benchimol, Douglas G, Manuel, Astrid Guttman, Geoffrey C, Nguyen, Nassim Mojaverian, Pauline Quach DRM. Changing Age Demographics of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2014; 20: 1761–1769.

22. Kim KY, Lee EJ, Kim JW, Moon JS, Jang JY, Yang HR, Ko JS. Higher Morbidity of Monogenic Inflammatory Bowel Disease Compared to the Adolescent Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2018; 21: 34–42.

23. Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, Brown KA, Russo PA, Piccoli DA, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 2005–2010.

24. Ashton JJ, Ennis S, Beattie RM. Review Early-onset paediatric inflammatory bowel disease. *Lancet Child Adolesc. Heal.* 2017; 4642: 1–12.

25. Rialon KL, Crowley E, Seemann NM, Muise A, Langer JC. Long-term outcomes for children with very early-onset colitis: Implications for surgical management. *J. Pediatr. Surg.* 2018; 53 (5): 964–967.

26. Jevon GP, Madhur R. Endoscopic and histologic findings in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Hepatol. (N.Y.)* 2010; 6: 174–180.

27. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, De Ridder L, Kolho KL, Veres G, Russell RK, Paerregaard A, Buderus S, Greer MLC, Dias JA, Veereman-Wauters G, Lionetti P, Sladek M, Martin De Carpi J, Staiano A, Ruemmele FM, Wilson DC. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014; 58: 795–806.

28. Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Liu J, Zhang J, Sheng X. Fecal Calprotectin Concentrations in Healthy Children Aged 1–18 Months. *PLoS One.* 2015; 10 (3): e0119574.

29. Lawrence SJ, Henderson P, Casey A, Kingstone K, Rogers P, Gillett PM, Wilson DC. The value of faecal calprotectin in the investigation of suspected early-onset inflammatory bowel disease. *Gut.* 2011; 60: A149–A150. doi: 10.1136/gut.2011.239301.317.

30. Oord T, Hornung N. Fecal calprotectin in healthy children. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2014; 74: 254–258.

31. Davidson F, Lock RJ. Paediatric reference ranges for faecal calprotectin: a UK study. *Ann. Clin. Biochem.* 2017; 54: 214–218.

32. Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, de Ridder L, Escher JC, Hojsak I, Kolaček S, Koletzko S, Levine A, Lionetti P, Martinelli M, Ruemmele F, Russell RK, Boneh RS, van Limbergen J, Veereman G, Staiano A. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 66: 687–708.

33. Snapper SB. Very-Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol. Hepatol. (N.Y.)* 2015; 11: 554–556.

34. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, Dias JA, Bronsky J, Braegger CP, Cucchiara S, de Ridder L, Fagerberg UL, Hussey S, Hugot J-P, Kolacek S, Kolho KL, Lionetti P, Paerregaard A, Potapov A, Rintala R, Serban DE, Staiano A, Sweeny B, Veerman G, Veres G, Wilson D. C, Ruemmele, F. M, European Crohn's and Colitis Organization; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Management of Pediatric Ulcerative Colitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 55: 340–361.

35. Ruemmele FM, Turner D. Differences in the management of pediatric and adult onset ulcerative colitis — lessons from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis. *J. Crohn's Colitis.* 2014; 8: 1–4.

36. Stocco G, Martelossi S, Arrigo S, Barabino A, Aloï M, Martinelli M, Miele E, Knafelz D, Romano C, Naviglio S, Favretto D, Cuzzoni E, Franca R, Decorti G, Ventura A. Multicentric Case-Control Study on Azathioprine Dose and Pharmacokinetics in Early-onset Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017; 23: 628–634.

37. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martin-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D; European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis.* 2014; 8: 1179–1207.

38. Nasiri S, Kuenzig ME, Benchimol EI. Long-term outcomes of pediatric inflammatory bowel disease. *Semin. Pediatr. Surg.* 2017; 26: 398–404.

39. Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, Colletti RB, Cucchiara S, Escher J, Faubion W, Fell J, Gold BD, Griffiths A, Koletzko S, Kugathasan S, Markowitz J, Ruemmele FM, Veereman G, Winter H, Masel N, Shin CR, Tang KL, Thayu M. Infliximab Is Not Associated With Increased Risk of Malignancy or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017; 152: 1901–1914.e3.

40. Yang C, Huang J, Huang X, Huang S, Cheng J, Liao W, Chen X, Wang X, Dai S. Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Anti-tumour Necrosis Factor Alpha Agents: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Crohn's Colitis.* 2018. Doi: 10.1093 / ecco-jcc / jyy065

41. Jess T, Frisch M, Simonsen J. Trends in Overall and Cause-Specific Mortality Among Patients With Inflammatory Bowel Disease From 1982 to 2010. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11: 43–48.