

Э.Н. Федулова, Е.А. Жукова, Т.А. Кузнецова, О.В. Шумилова, О.В. Федорова, О.А. Тутина

Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии, Российская Федерация

Прогностические морфологические критерии язвенного колита рецидивирующего и непрерывного течения у детей

32

Воспалительные заболевания кишечника — одна из самых сложных групп патологий в детской гастроэнтерологии, что обусловлено неуклонным ростом их распространенности, смещением дебюта на более ранний возраст, повышением частоты встречаемости тяжелых осложненных форм. Установленные клинические, генетические, серологические критерии прогрессирования язвенного колита противоречивы, а некоторые — недоступны большинству медицинских учреждений. **Цель исследования:** оценить прогностическую значимость морфологических признаков язвенного колита рецидивирующего и непрерывного течения. **Материалы и методы:** ретроспективно проведено гистологическое исследование колонобиоптатов 26 детей с рецидивирующим, 20 — с непрерывным течением язвенного колита при их первичном обращении в стационар; группу сравнения составили 50 детей без воспалительных заболеваний кишечника. **Результаты:** выявлены прогностические морфологические признаки рецидивирующего течения язвенного колита в виде выраженной эозинофильной инфильтрации эпителия, собственной пластинки слизистой оболочки. Для непрерывного течения характерными были высокая клеточная плотность инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки преимущественно под эпителием, представленного плазматическими, фибробластами; склероз базальной мембраны, наличие эпителиальных аркад, абсцессы в деформированных криптах. **Вывод:** расширенное исследование биопсийного материала, включающее оценку состава и расположения инфильтрата, фибробластического пула, эпителиально-соединительнотканых соотношений в слизистой оболочке толстой кишки у детей с язвенным колитом позволит не только оценить активность воспалительного процесса, но и прогнозировать течение болезни, тем самым определив долгосрочную тактику лечения.

Ключевые слова: дети, язвенный колит, прогнозирование течения, морфологическое исследование, слизистая оболочка толстой кишки. (Вестник РАМН. 2013; 10: 32–36)

Введение

Выделяют 2 основных клинических варианта язвенного колита (ЯК): рецидивирующий и непрерывный [1]. Если при рецидивирующем течении удастся достичь ремиссии на препаратах 5-аминосалициловой кислоты, то при непрерывном приходится назначать гормоны, цитостатики, биологическую терапию, а в некоторых случаях все попытки консервативного лечения терпят

неудачу, предопределяя необходимость хирургического вмешательства.

В случае, если существуют фенотипические особенности течения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), эта информация, вероятно, заложена в генетическом материале и может послужить долгосрочным критерием прогноза. В мире проводятся генетические исследования с целью определения таких прогностически значимых мутаций. Обнаружены полиморфные вариан-

E.N. Fedulova, E.A. Zhukova, T.A. Kuznetsova, O.V. Shumilova, O.V. Fedorova, O.A. Tutina

Nizhny Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology, Russian Federation

Forward-Morphological Criteria of Ulcerative Colitis Relapse and Continuous Flow in Children

Inflammatory bowel disease is one of the most difficult groups of pathologies in pediatric gastroenterology, due to the steady growth of their prevalence, offset debut at an earlier age, the increase in the incidence of severe complicated forms. Established clinical, genetic, serologic criteria for progression of ulcerative colitis are contradictory, and some — the reach of most medical institutions. **Purpose:** to evaluate the prognostic significance of morphological features of ulcerative colitis relapse and continuous flow. **Materials and methods:** a retrospective study conducted histological colonobiotatov 26 children with recurrent, 20 — with a continuous flow of ulcerative colitis during their primary treatment in a hospital, the comparison group consisted of 50 children without inflammatory bowel disease. **Results:** morphological characteristics identified predictors of recurrent ulcerative colitis in the form of severe eosinophilic infiltration of the epithelium, lamina propria of the mucosa. For a continuous flow was characterized: high density cell infiltration of the lamina propria mucosa epithelium predominantly under represented plasma cells, fibroblasts, sclerosis of the basal membrane, the presence of epithelial arcades deformed crypt abscesses. **Conclusion:** the extended study of biopsy material, including assessment of the composition and location of infiltration, fibroblast pool of epithelial- connective relationships in the colonic mucosa of children with ulcerative colitis will not only assess the inflammatory process, but also to predict the course of disease, thereby defining a long-term tactics treatment.

Key words: children, ulcerative colitis, forecasting flow, morphological examination, the mucous membrane of the colon. (Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 10: 32–36)

ты гена *NOD2/CARD15*, которые являются предикторами ранней манифестации ВЗК, внекишечных осложнений при ЯК у детей и высокой частоты оперативных вмешательств [2–4]. В 2010 г. была опубликована работа, в которой представлены прогностические полиморфные варианты мутаций генов *NOD2/CARD15*, *OCTN1*, *OCTN2*, *TLR4* и *IL-1RA* для разного течения болезни Крона и ЯК у детей [5]. Установлено, что носительство полиморфного аллеля *c-207 G/C* гена *OCTN2* ассоциировано с гормонозависимостью при болезни Крона ($RR = 1,34$; $p < 0,05$) и ЯК ($RR = 1,49$; $p < 0,05$). Повышенная вероятность необходимости хирургического лечения ассоциирована с полиморфизмами *R702W* гена *NOD2/CARD15* ($RR = 7,43$; $p < 0,05$) и *-308 g/a* гена *TNFA* ($RR = 4,08$; $p < 0,05$) у детей с ЯК [5].

Для оценки ближайшего прогноза — риска обострения — определены такие лабораторные маркеры, как СОЭ, С-реактивный белок, фекальный кальпротектин, лактоферрин [6, 7]. Серологические тесты ASCA и ANCA были признаны в качестве прогностических J.D. Lewis, S. Vermeire и соавт., M.C. Dubinsky и соавт. и D.K. Amre и соавт. [8–11]. Однако эта точка зрения поддерживается не всеми авторами. Кроме того, большинство исследований проводят в период развернутой клинической картины, и их результаты не могут стать показателями прогноза течения заболевания, поскольку серологические показатели изменяются в зависимости от периода заболевания [12].

Проведение колоноскопии у детей является более агрессивным методом диагностики, чем у взрослых, ввиду необходимости применения наркоза. Индексы активности, такие как PUCAI (педиатрический индекс активности ЯК) или PCDAI (индекс клинической активности при болезни Крона), не содержат сведений об эндоскопической характеристике слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта при ВЗК, однако являются высокоинформативными для оценки эффективности терапии и определения тактики лечения. При этом динамика изменений на фоне лечения может рассматриваться как предиктор течения болезни. Эндоскопическое исследование в педиатрической практике имеет ряд ограничений, связанных с субъективизацией оценки состояния СО. Было показано, что на фоне лечения эндоскопические изменения отстают во времени от клинического улучшения [7, 13].

Морфологические критерии диагностики болезней относят к объективным методам, а прижизненный анализ биоптатов позволяет установить общие закономерности хронизации патологического процесса. Характер и степень выраженности структурных изменений СО толстой кишки у больных ЯК в клинико-морфологических сопоставлениях являются ведущими. Морфологическое исследование СО толстой и тонкой кишки включено в стандарты диагностики ВЗК, однако трактовка биопсийного материала ограничивается выявлением диагностических критериев и оценкой активности воспалительного процесса [14].

Ввиду того, что изменения на клеточном уровне опережают клинические признаки болезни, логично использовать углубленное гистологическое исследование биоптатов толстой кишки уже при первичной госпитализации для прогноза течения болезни с целью определения долгосрочной тактики лечения. Кроме того, во всех стандартах и консенсусах обязательным считают выполнение колоноскопии с морфологическим анализом биоптатов СО кишки — инвазивного исследования с применением наркоза, требующего специальной подготовки. В связи с этим полученный материал должен быть максимально полно проанализирован и использован не только для

постановки диагноза, но и с целью оценки прогноза и эффективности терапии.

Цель исследования: оценить прогностическую значимость морфологических признаков ЯК рецидивирующего и непрерывного течения.

Материалы и методы

Материал для исследования

Ретроспективно были проанализированы колонобиоптаты детей при их первичном обращении в стационар. Сравнивали морфометрические результаты 26 детей с рецидивирующим, 20 — с непрерывным течением ЯК и у 50 детей без ВЗК.

Методы исследования

Биоптаты были подвергнуты стандартной гистологической обработке с получением парафиновых срезов толщиной 5 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, ализановым синим и реактивом Шиффа. Морфометрический анализ клеток стромы и инфильтрата выполняли с использованием сетки Г.Г. Автандилова.

Статистическая обработка данных

Анализ результатов осуществляли с применением прикладных программ Statistica v. 6.0. Описательная статистика признака включала медиану (Me), интерквартильный размах [Q25–Q75], который вне зависимости от вида распределения включает 50% значений признака в выборке, отношение рисков (ОР), их доверительный интервал (ДИ). Для сравнения показателей использовали непараметрические методы (тесты Манна–Уитни, точный Фишера). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Обнаружены отчетливые различия в морфометрических данных между рецидивирующим и непрерывным вариантом ЯК уже при первичной госпитализации (табл. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что при рецидивирующем течении определялась максимальная инфильтрация эпителия преимущественно за счет эозинофильных гранулоцитов — 5,2 [4,0–6,4], 2,1 [0,9–3,3]; $p_{2-3} = 0,001$, что определяло активность воспаления. При этом у детей данной группы эпителиальный пласт был более сохранен, что подтверждалось его высотой — 35 [34–36], 25 [23,8–26,3]; $p_{2-3} = 0,001$, числом бокаловидных клеток в поверхностном эпителии — 9,5 [8,3–10,8], 6,9 [5,4–8,4], $p_{2-3} = 0,001$ и эндокринных клеток в эпителии крипт — 0,5 [0,5–0,6], 0,3 [0,2–0,4]; $p_{2-3} = 0,001$.

В случае рецидивирующего течения заболевания эозинофильных гранулоцитов в инфильтрате собственной пластинки (СП) СО было значительно больше — 1198 [975–1417] против 768 [720–816] при непрерывном, $p_{2-3} = 0,001$, что свидетельствует о более активном характере воспаления. Важно отметить, что клеточная плотность СП СО при рецидивирующем течении в основании крипт была выше таковой под покровным эпителием, что связано с выходом форменных элементов крови в периваскулярное пространство.

Наибольшая клеточная плотность в СП СО зафиксирована у больных с непрерывным течением ЯК, причем преимущественно под эпителием — 17 942 [14 249–16 249] против 11 710 [11 258–12 966] при рецидивирующем,

Таблица 1. Морфометрические показатели язвенного колита рецидивирующего и непрерывного течения у детей

Показатель	Неизменная слизистая оболочка Me [Q25–Q75], n =50	Рецидивирующее течение Me [Q25–Q75], n =26	Непрерывное течение Me [Q25–Q75], n =20	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1	2	3			
Глубина крипт, мкм	440 [412–468]	402 [380–424]	390 [366–414]	0,001	0,001	0,160
Высота эпителия, мкм	32,0 [30,5–33,5]	35 [34–36]	25 [23,8–26,3]	0,001	0,001	0,001
Бокаловидные клетки ПЭ, на 100 клеток	11,2 [9,4–13,0]	9,5 [8,3–10,8]	6,9 [5,4–8,4]	0,019	0,001	0,001
Лимфоциты ПЭ, на 100 клеток	8,4 [6,8–10,0]	6,6 [5,6–7,6]	6,5 [5,1–7,9]	0,001	0,001	0,640
ЭГ ПЭ, на 100 клеток	0	5,2 [4,0–6,4]	2,1 [0,9–3,3]	0,001	0,001	0,001
НГ ПЭ, на 100 клеток	0	0,3 [0,2–0,4]	0,2 [0,1–0,3]	0,001	0,001	0,160
Высота Э крипт, мкм	25,8 [24,5–27,0]	29,8 [28,6–30,9]	27,0 [26,3–27,8]	0,001	0,001	0,001
Бокаловидные клетки ЭК, на 100 клеток	34,2 [30,9–37,5]	26,5 [25,0–28,0]	26,2 [22,3–30,1]	0,001	0,001	0,640
Эндокринные клетки, на 1 крипту	1,6 [1,2–2,0]	0,5 [0,5–0,6]	0,3 [0,2–0,4]	0,001	0,001	0,001
Лимфоциты ЭК, на 100 клеток	6,2 [5,4–7,0]	4,8 [3,6–6,0]	4,8 [3,6–6,0]	0,001	0,001	1,000
ЭГ ЭК, на 100 клеток	0	2,0 [1,4–2,6]	1,1 [0,5–1,7]	0,001	0,001	0,001
НГ ЭК, на 100 клеток	0	0,9 [0,6–1,2]	0,7 [0,5–1,0]	0,001	0,001	0,160
Митозы в ЭК, на 1000 клеток	16,0 [15,0–17,0]	8,0 [7,0–9,0]	5,0 [4,5–5,5]	0,001	0,001	0,001
Клеточная плотность под Э, на 1 мм ²	5568 [5228–5908]	11710 [11258–12966]	17942 [14249–16249]	0,001	0,004	0,001
Клеточная плотность в основании крипт, на 1 мм ²	5568 [5228–5908]	15222 [14062–16812]	13747 [12958–14249]	0,001	0,001	0,001
Фибробласты стромы, на 1 мм ²	1226 [899–1453]	2828 [2617–3039]	3241 [2843–3679]	0,001	0,001	0,001
Фibroциты стромы, на 1 мм ²	936 [813–1059]	1829 [1667–1991]	2810 [2521–3151]	0,001	0,001	0,001
Макрофаги стромы, на 1 мм ²	282 [246–318]	496 [422–570]	568 [482–654]	0,001	0,001	0,160
Тучные клетки стромы, на 1 мм ²	442 [394–490]	256 [218–294]	493 [459–527]	0,001	0,001	0,001
Лимфоциты инфильтрата, на 1 мм ²	2145 [1854–2436]	3314 [2916–3708]	3972 [3470–4474]	0,001	0,001	0,001
Плазмоциты инфильтрата, на 1 мм ²	789 [605–1854]	3198 [2830–3566]	3674 [3278–4070]	0,001	0,001	0,001
ЭГ инфильтрата, на 1 мм ²	141 [109–173]	1198 [975–1417]	768 [720–816]	0,001	0,001	0,001
НГ инфильтрата, на 1 мм ²	55 [21–89]	347 [305–389]	320 [289–351]	0,001	0,001	0,160
Клетки-иммигранты	3130 [2589–4552]	8426 [7418–9444]	8734 [7757–9711]	0,001	0,001	0,134
Клетки-резиденты	2886 [2352–3320]	5791 [5321–6260]	7158 [6305–8011]	0,001	0,001	0,001

Примечание. ЭГ — эозинофильные гранулоциты, НГ — нейтрофильные гранулоциты, Э — эпителий, ПЭ — поверхностный эпителий, ЭК — эпителий крипт, n — число пациентов, Me [Q25–Q75] — медиана и границы квартильного размаха, p — достоверность различий между группами (полужирным шрифтом выделены достоверные различия).

34

$p_{2-3} = 0,001$, что определяло большее деструктивное действие на базальную мембрану. Среди клеток-иммигрантов в большей степени преобладали долгоживущие плазмоциты: 3674 [3278–4070] против 3198 [2830–3566]; $p_{2-3} = 0,001$. Кроме того, у детей данной группы отмечено увеличенное число клеток-резидентов — 7158 [6305–011] против 5791 [5321–6260] при рецидивирующем течении, $p_{2-3} = 0,001$, ответственных за выработку коллагенов СП СО и базальной мембраны.

При непрерывном течении болезни зарегистрировано наибольшее число фибробластов — незрелых клеток фибробластического ряда (3241 [2843–3679] против 2828 [2617–3039]; $p_{2-3} = 0,001$), способных вырабатывать большое количество коллагена, что, по всей вероятности, приводит к разрастанию соединительнотканых волокон СП СО. По-видимому, неадекватная активация процесса регенерации соединительной ткани способствует формированию очагов повышенной фибропластической активности, и, как следствие, у детей с непрерывным течением ЯК развивается склероз в СП и базальной мембране.

Описанные выше особенности инфильтрации СП в виде определенного ее состава, соотношения клеток-иммигрантов и клеток-резидентов, а также локализация инфильтрата определяли состояние базальной мембраны, поверхностного эпителия. Это подтверждается наличием прямой корреляции клеточной плотности под эпителием с признаками склерозирования базальной

мембраны ($r = 0,65$; $p = 0,04$) и нарушением эпителиально-го пласта в виде образования эпителиальных аркад ($r = 0,4$; $p = 0,05$).

Чрезмерное увеличение числа клеток-резидентов влияло на образование фокусов фибропластической активности в СП СО, которые, в свою очередь, приводили к возникновению такого гистологического феномена, как деформированные крипты, которые обнаруживали у детей с непрерывным течением ЯК в 2,1 раза чаще (95% ДИ 1,73–3,08), чем в группе рецидивирующего варианта (80 против 34,6% случаев; $p = 0,001$) (табл. 2).

Следует отметить, что склероз базальной мембраны выявлялся у детей с рецидивирующим ЯК реже, чем с непрерывным (11,5 против 48%; $p = 0,001$). Таким образом, относительный риск непрерывного течения болезни по сравнению с рецидивирующим по наличию склероза базальной мембраны составил 4,17 (95% ДИ 2,33–7,46).

При непрерывном течении ЯК чаще обнаруживали мономерность эпителия, связанную с уменьшением числа функционально активных клеток (бокаловидных, эндокриноцитов) (60 против 15,4%; $p = 0,0001$). Риск развития непрерывного течения по этому признаку составил 3,94 (95% ДИ 2,4–6,4).

В связи с наличием склероза базальной мембраны и нарушением ее адгезивных свойств по отношению к эпителиоцитам у детей с ЯК непрерывного течения

Таблица 2. Гистологические прогностические признаки язвенного колита рецидивирующего и непрерывного течения у детей

Гистологический признак		Рецидивирующее течение, n=26		Непрерывное течение, n=25		p	ОР	ДИ
		Абс.	%	Абс.	%			
Склероз базальной мембраны покровного эпителия	есть	3	11,5	12	48	0,001	4,17	2,33–7,46
	нет	23	88,5	13	52			
Мономерный покровный эпителий	есть	4	15,4	15	60	0,001	3,94	2,4–6,4
	нет	22	84,6	10	40			
Аркады поверхностного эпителия	есть	5	19,2	15	60	0,02	3,13	2,03–4,82
	нет	21	80,8	10	40			
Деформация крипт	есть	9	34,6	20	80	0,001	2,31	1,73–3,08
	нет	17	65,4	5	20			
Крипт-абсцессы в деформированных криптах	есть	4	15,4	18	72	0,001	4,67	2,9–7,5
	нет	22	84,6	7	28			
Наличие фокусов фибропластической активности в собственной пластинке слизистой оболочки	есть	5	19,2	14	56	0,007	2,92	1,88–4,52
	нет	21	80,8	11	44			

Примечание. n — число пациентов, p — статистическая значимость различий между группами рецидивирующего и непрерывного течения ЯК, ОР — отношение рисков развития непрерывного и рецидивирующего течения, ДИ — доверительный интервал ОР.

в 60% случаев встречались аркады эпителия вне связи с экстрацеллюлярным матриксом (p =0,02). Наличие данного феномена повышало риск непрерывного течения заболевания в 3,13 раза (95% ДИ 2,03–4,82).

Высокая клеточная плотность, особенно клеток-иммигрантов, под эпителием при непрерывном течении ЯК приводит к повреждению эпителиоцитов, нарушению межэпителиальных контактов и формированию крипт-абсцессов. Их наличие в деформированных криптах служит показателем выраженной дезинтеграции эпителия и стромы. Характерно, что при непрерывном течении ЯК крипт-абсцессы обнаруживались в 72% случаев в деформированных криптах (p =0,001). Этот феномен повышал риск развития непрерывного течения в 4,67 раза (95% ДИ 2,9–7,5). Данный признак лег в основу патента на изобретение «Способ прогнозирования течения язвенного колита у детей» № 2287817 от 2006 г. [15].

Заключение

При рецидивирующем течении ЯК отмечено наиболее активное воспаление как в эпителии, так и в СП СО, преимущественно за счет эозинофильных гранулоцитов. При непрерывном течении максимальные нарушения

происходили в СП СО, особенно под эпителием, за счет преимущественного содержания длительно функционирующих плазматитов и чрезмерной активизации клеток фибробластического ряда, ответственных за выработку компонентов соединительной ткани. В результате происходило разрастание СП, и формировался ее фиброз, а также склероз базальной мембраны.

Таким образом, ЯК рецидивирующего и непрерывного течения уже при первичной госпитализации имел различную морфологическую картину. Анализ представленных морфологических критериев по их совокупности позволил подойти к возможности прогнозирования течения заболевания.

Полученные данные позволяют определять долгосрочную тактику ведения пациентов с ЯК в зависимости от прогнозирования его течения. Детям, у которых имеются признаки рецидивирующего течения болезни, показана «step-up»-терапия (тактика пошагового усиления лечения), начиная с препаратов 5-аминосалициловой кислоты, затем гормонов и далее — цитостатиков. В случае непрерывного течения заболевания показана «top-down»-терапия (тактика «сверху вниз») с ранним назначением гормональных и цитостатических средств, а при неэффективности — ингибиторов фактора некроза опухоли.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Potapov A.S., Tsimbalova E.G. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2011; 6: 36–41.
2. Cucchiara S., Latino A., Palmieri O. Role of CARD 15, DLG5, OCTN genes polymorphisms in children with inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol*. 2007; 13 (8): 1221–1229.
3. Ferraris A., Torres B., Knäfelz D. Relationship between NOD2/CARD15, SLC22A4/5, DLG5 polymorphisms and early-onset inflammatory bowel disease: an Italian multicentric study. *Inflamm. Bow. Dis*. 2006; 12 (5): 355–361.
4. Cukovic-Cavka S., Vermeire S., Hrstic I. NOD2/CARD15 mutations in Croatian patients with Crohn’s disease: prevalence and genotype-phenotype relationship. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2006; 18 (8): 895–899.
5. Shumilov P.V. *Patogeneticheskie faktory razvitiya i techeniya bolezni Krona i nespecificeskogo yazvennogo kolita u detei. Avtoref. dis. kand. med. nauk* [Pathogenetic Development Factors and Progression of Crohn Disease and Nonspecific Ulcerative Colitis in Children. Author’s abstract]. Moscow, 2010. 50 p.
6. Turner D., Mack D.R., Hyams J. et al. C-reactive protein (CRP), reythocyte sedimentation rate (ESR) or both? A systematic evaluation in pediatric ulcerative colitis. *J. Crohns Colitis*. 2011; 5: 423–429.
7. Turner D., Leach S.T., Mack D. et al. Faecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis: a prospective multicentre comparison of predicting outcomes and monitoring response. *Gut*. 2010; 59: 1207–1212.
8. Lewis J.D. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1817–1826.
9. Vermeire S., Van Assche G., Rutgeerts P. Role of genetics in prediction of disease course and response to therapy. *World. J. Gastroenterol*. 2010; 16: 2609–2615.

10. Dubinsky M.C. Serologic and laboratory markers in prediction of the disease course in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16: 2604–2608.
11. Amre D.K., Lu S.E., Costea F. et al. Utility of serological markers in predicting the early occurrence of complications and surgery in pediatric Crohn's disease patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 645–652.
12. Ferrante M., Henckaerts L., Joossens M. et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behavior. *Gut.* 2007; 56: 1394–1403.
13. Travis S.P., Schnell D., Krzeski P. et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut.* 2012; 61: 535–542.
14. Fedulova E.N., Tutina O.A., Fedorova O.V., Potekhin P.P., Kopeikin V.N. *Pediatricheskaya farmakologiya – Pediatric Pharmacology.* 2009; 6 (3): 111–119.
15. Potekhin P.P., Fedulova E.N., Kopeikin V.N., Bogomolov A.R., Lukoyanova G.M., Tutina O.A. *Sposob prognozirovaniya techeniya yazvennogo kolita u detei. Patent № 2287817 Ross. Federatsiya MPK G01N33/483 (2006.01). Zayavitel' i patentoobladatel': "Nizhegorodskii nauchno-issledovatel'skii institut detskoi gastroenterologii" № 2004127304/15. Zayav.: 13.09.2004. Opubl.: 20.11.2006* [Prognosis Method of the Ulcerative Colitis Progression in Children. Patent No. 2287817 of the Russian Federation MPK G01N33/483 (2006.01). Applicant and patent holder: "Nizhny Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology". No. 2004127304/15. Applied: Sep 13, 2004. Published: Nov 20, 2006]. Nizhny Novgorod, 2006.

FOR CORRESPONDENCE

Fedulova El'vira Nikolaevna, MD, Head of the Department of large bowel pathology clinic of FSBI "Nizhny Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology" of the Ministry of Health of Russian Federation.

Address: 22, Semashko St., Nizhny Novgorod, 603950, **tel.:** (831) 436-67-06, **e-mail:** fedulova04@mail.ru

Zhukova Elena Aleksandrovna, PhD, professor, Deputy director of scientific work of FSBI "Nizhny Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology" of the Ministry of Health of Russian Federation.

Address: 22, Semashko St., Nizhny Novgorod, 603950, **tel.:** (831) 436-62-46

Kuznetsova Tat'yana Alekseevna, MD, research scientist of the Morphological Laboratory of FSBI "Nizhny Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology" of the Ministry of Health of Russian Federation.

Address: 22, Semashko St., Nizhny Novgorod, 603950, **tel.:** (831) 436-93-39

Shumilova Ol'ga Vladimirovna, junior research scientist of the Department of large bowel pathology clinic of FSBI "Nizhny Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology" of the Ministry of Health of Russian Federation.

Address: Semashko St., 22, Nizhny Novgorod, 603950, **tel.:** (831) 436-67-06, **e-mail:** shumilovaolya0502@mail.ru

Fedorova Ol'ga Vsevolodovna, senior research scientist the Department of large bowel pathology clinic of FSBI "Nizhny Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology" of the Ministry of Health of Russian Federation.

Address: 22, Semashko St., Nizhny Novgorod, 603950, **tel.:** (831) 436-67-06, **e-mail:** olgafedorva@mail.ru

Tutina Ol'ga Anatol'evna, MD, research scientist of the Department of large bowel pathology clinic of FSBI "Nizhny Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology" of the Ministry of Health of Russian Federation.

Address: 22, Semashko St., Nizhny Novgorod, 603950, **tel.:** (831) 436-67-06, **e-mail:** tutina_oa@mail.ru