

4. Ковалев И. А., Мурзина О. Ю. Генетическая патология под маской гипертрофической кардиомиопатии. Клинический случай // *Здравоохранение и социальное развитие Башкортостана. Спецвыпуск*. 2011. С. 49–50.
5. Ковалев И. А., Мурзина О. Ю., Соколов А. А., Фадеев М. В. и др. Болезнь Помпе у детей первого года жизни // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2012. № 1. С. 70–74.
6. Мазанкова Л. Н., Котлукова Н. П., Сорока С. Г., Попова М. В. и др. Трудности диагностики болезни Помпе у детей грудного возраста // *Педиатрия*. 2005. № 6. С. 89–92.
7. Новиков П. В. Редкие (орфанные) заболевания в Российской Федерации: актуальная проблема и возможные пути ее решения // *Мед. генетика*. 2013. № 9. С. 3–9.
8. Сухоруков В. С., Харламов Д. А., Перевезенцев О. А., Мамедов И. С. Диагностика болезни Помпе // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2010. № 6. С. 23–34.
9. Царегородцев А. Д., Сухоруков В. С. Проблемы и перспективы таргетной терапии наследственных болезней у детей // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2013. № 4. С. 6–13.
10. Angelini C., Semplicini C. Enzyme replacement therapy for Pompe disease // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2012. Vol. 12. N 1. P. 70–75.
11. Pompe disease / Ed. by M. Baethmann, V. Straub, A. Reuser. Bremen: UNI-MED Science, 2008. 104 p. ■

Библиографическая ссылка:

Лаптева Н. М., Скачкова М. А., Корнеев В. Г., Тарасенко Н. Ф. и др. Опыт применения таргетной терапии при болезни Помпе // *Доктор.Ру*. 2016. № 6 (123). С. 24–28.

## Особенности терапии болезни Крона осложненного течения у девочки 17 лет

А. В. Горелов<sup>1,2</sup>, Е. А. Яблокова<sup>1</sup>, Е. В. Борисова<sup>1</sup>, Е. Ю. Полотнянко<sup>1</sup>, А. А. Каншина<sup>1</sup>, А. П. Зинкевич<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

<sup>2</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва

**Цель статьи:** продемонстрировать особенности клинического течения осложненной болезни Крона (БК) у девочки-подростка на фоне прерванного курса биологической терапии инфликсимабом.

**Основные положения.** Рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника, и особенно БК, происходит во всем мире. В детском возрасте болезнь протекает более агрессивно, с ранним развитием осложнений. Лечение активных перианальных осложнений у детей включает хирургическое вмешательство, антибактериальную и биологическую терапию ингибиторами фактора некроза опухоли. В статье описан случай БК у девочки 17 лет с илеоколитом, осложненным стенозом баугиниевой заслонки и перианальной фистулой. Применение инфликсимаба у пациентки (2 инфузии) привело к клиническому улучшению — закрытию свища. А преждевременная отмена препарата повлекла за собой обострение кишечных проявлений и перианальных осложнений основного заболевания.

**Заключение.** Отклонения от принятой схемы проведения биологической терапии недопустимы, так как они негативно влияют на клиническое течение основного заболевания.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, биологическая терапия, инфликсимаб.

## Complicated Crohn's Disease in 17-Year Old Girl: Specific Treatment Aspects

A. V. Gorelov<sup>1,2</sup>, E. A. Yablokova<sup>1</sup>, E. V. Borisova<sup>1</sup>, E. Yu. Polotnyanko<sup>1</sup>, A. A. Kanchina<sup>1</sup>, A. P. Zinkevich<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

<sup>2</sup> Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Moscow

**Purpose of the Paper:** To demonstrate the specific clinical features of complicated Crohn's disease (CD) in a teenage girl whose course of biological treatment with infliximab was stopped.

**Key Points:** The incidence of inflammatory bowel disease, especially that of Crohn's disease, is increasing worldwide. In children, this disorder is more aggressive and is associated with early complications. For children, treatment options for active perianal complications include surgery, antibacterial therapy, and biological (tumor necrosis factor inhibitors) agents. This paper describes the case of a 17-year-old girl with CD — ileocolitis complicated by stenosis of the ileocecal valve and perianal fistula. After infliximab treatment (two infusions), she experienced a clinical improvement — her fistula closed. However, a premature discontinuation of this therapy led to a worsening of her intestinal symptoms and perianal complications of the underlying disease.

**Conclusion:** Deviations from the approved biological-therapy regimen are unacceptable as they negatively affect the clinical course of the underlying disease.

**Keywords:** Crohn's disease, biological therapy, infliximab.

В последние годы по всему миру отмечается неуклонный рост распространенности и заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника, для индустри-

ально развитых стран данный вопрос является особенно острым. При этом болезнь Крона во всех странах имеет более высокие темпы заболеваемости, чем язвенный колит,

Борисова Елена Васильевна — к. м. н., заведующая отделением гастроэнтерологии Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: bor-len@yandex.ru (Окончание на с. 29.)

происходит ее «омоложение». Это заболевание постоянно привлекает внимание исследователей, поскольку остается одной из наиболее сложных проблем современной гастроэнтерологии.

Болезнь Крона является хроническим рецидивирующим заболеванием и характеризуется неспецифическим гранулематозным поражением. Она может сегментарно развиваться во всех отделах ЖКТ, поражает все слои его стенки и часто осложняется образованием свищей и абсцессов.

До 15% случаев болезни Крона начинаются в детском возрасте [13], заболевание выявляют у детей всех возрастных групп. Распространенность болезни Крона в детской популяции в мире в настоящее время достигает 58 на 100 000, заболеваемость колеблется от 2,2 до 11,4 на 100 000 [4, 10] и зависит от географического расположения страны и качества эпидемиологических исследований, проведение которых у детей — технически крайне сложная задача.

Рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника в детском возрасте в настоящее время заставляет взглянуть на особенности течения и различные проявления болезни Крона и язвенного колита «под педиатрическим углом». Течение заболевания отражается на физическом и половом развитии ребенка, его эмоциональном состоянии, что должно определять отличия тактики ведения таких пациентов от тактики ведения взрослых. Принципиальным моментом является действие многих препаратов базисной терапии на рост и минеральную плотность костной ткани ребенка [13].

Предикторами неблагоприятного течения болезни Крона у ребенка являются глубокие язвы слизистой оболочки кишки, стриктурирующий или пенетрирующий фенотип заболевания и перианальные проявления, тяжелое отставание в росте и выраженное нарушение минерализации костной ткани, протяженное поражение тонкой кишки, а также упорное течение заболевания, несмотря на адекватную индукционную терапию [13].

У детей, по сравнению со взрослыми, отмечается более агрессивное течение болезни с ранним развитием осложнений. Кумулятивный риск развития стриктур и пенетраций, требующих хирургического вмешательства, нарастает с течением заболевания. При дебюте болезни Крона в детском возрасте риск резекции кишки к 30 годам составляет  $48 \pm 5\%$  против  $14 \pm 2\%$  при дебюте во взрослом возрасте [11]. Различают внутренние (межкишечные, кишечно-пузырные), наружные (кишечно-кожные) и перианальные (ректовагинальные и анальные) свищи. Периоды ремиссии протекают без видимой активной симптоматики и ухудшения общего состояния [1].

Хирургическое лечение при болезни Крона не приводит к полному излечению. Медикаментозная терапия включает широкий спектр лекарственных средств, куда входят ком-

плекс полного энтерального питания, препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), топические и системные ГКС, иммуносупрессанты (чаще тиопурины). Терапия при болезни Крона имеет целью достижение и сохранение ремиссии заболевания, заживление слизистой оболочки, сохранение качества жизни ребенка без применения ГКС. Показано, что ГКС не влияют на заживление слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника, а также обладают значительными побочными эффектами [13].

Применение препаратов биологической (анти-ФНО) терапии модифицирует течение болезни Крона, благоприятно влияя на исход заболевания и снижая частоту хирургических вмешательств, что особенно важно в педиатрии.

Из средств биологической терапии болезни Крона к использованию в педиатрии разрешены инфликсимаб — химерные моноклональные мышинные антитела к ФНО- $\alpha$ , соединенные с человеческим IgG<sub>1</sub> (25% мышинового белка и 75% человеческого Ig) [2], — и адалимумаб — рекомбинантные человеческие моноклональные антитела, пептидная последовательность которых идентична таковой у IgG<sub>1</sub> человека [3]. Адалимумаб селективно связывается с ФНО- $\alpha$  и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55- и p75-рецепторами к ФНО- $\alpha$ . У пациентов, ранее не получавших биологическую терапию («биологически наивных»), инфликсимаб и адалимумаб демонстрируют сходную клиническую эффективность. Пациенты, у которых лечение одним из биологических препаратов оказалось недостаточно эффективным, менее восприимчивы также к другим биологическим препаратам и режимам терапии.

Препараты необходимо вводить регулярно, согласно принятой схеме введения, иначе высока вероятность их низкой эффективности и развития побочных эффектов [13].

Эффективность использования инфликсимаба и адалимумаба для индукции и поддержания ремиссии при болезни Крона у детей подтверждена несколькими высококачественными исследованиями — REACH, GFHGNP, GETAID, IMAgINE [7, 9, 12]. Данные исследований об эффективности биологической терапии при стриктурирующе-пенетрирующей болезни Крона у детей представлены на меньшем числе пациентов, но столь же убедительны [5, 7, 9, 12].

Согласно инструкциям к препаратам, инфликсимаб и адалимумаб используются у детей с 6 лет при лечении активной болезни Крона средней и тяжелой степени тяжести, в том числе свищевой формы, в случае неэффективности стандартной терапии [2, 3].

В соответствии с консенсусом ECCO/ESPGHAN (European Crohn's and Colitis Organization; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) по терапии болезни Крона у детей, безусловными показаниями для

**Горелов Александр Васильевич** — профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России; руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», д. м. н., профессор. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: crge@pcr.ru

**Зинкевич Анастасия Павловна** — клинический ординатор кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: doctor.ru@mail.ru

**Каншина Антонина Александровна** — аспирант кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: aa-kanshina@yandex.ru

**Полотнянко Екатерина Юрьевна** — к. м. н., врач отделения гастроэнтерологии Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: ekaterievna@gmail.com

**Яблокова Екатерина Александровна** — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: catcom@list.ru

(Окончание. Начало см. на с. 28.)

применения биологической терапии являются неэффективность первичной иммуносупрессивной терапии, ГКС-рефрактерные формы заболевания и активные перианальные фистулы. При этом лечение активных перианальных осложнений должно начинаться с хирургического вмешательства на фоне адекватной антибактериальной терапии [13].

В настоящее время для оценки активности болезни Крона и эффективности терапии у детей используются клинические индексы. Наиболее распространен педиатрический индекс активности болезни Крона (Pediatric Crohn's Disease Activity Index — PCDAI), учитывающий жалобы, данные физического развития, физикального обследования и лабораторные показатели [8]. В клинической практике нередко возникает необходимость в применении эндоскопического индекса активности болезни Крона (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease — SES-CD) [6].

**Цель статьи:** продемонстрировать особенности клинического течения осложненной болезни Крона у девочки-подростка на фоне прерванного курса биологической терапии инфликсимабом.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка *Даша С.*, 17 лет, поступила в отделение гастроэнтерологии Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (далее — УДКБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова) в октябре 2014 г. с жалобами на боли в животе, кашицеобразный стул один раз в сутки без патологических примесей и на выделения из свищевого хода в перианальной области.

**Анамнез жизни.** Девочка от первой, физиологически протекавшей беременности, срочных родов. С рождения находилась на искусственном вскармливании, в раннем развитии не отставала. Привита согласно национальному календарю, без поствакцинальных реакций. Реакция Манту от 2011 г. отрицательная. Из перенесенных заболеваний можно отметить лишь редкие ОРВИ. Наследственность по заболеваниям кишечника не отягощена.

**Анамнез заболевания.** Жалобы на боли в животе отмечаются с 12 лет (с 2009 г.). Девочка наблюдалась по месту жительства по поводу хронического гастрита, дуоденита, получала антациды, ферменты, синбиотики с положительным эффектом.

Предполагаемый дебют заболевания состоялся в 14 лет (январь 2011 г.), когда впервые появились признаки острого парапроктита. Через 4 месяца было проведено дренирование параректального абсцесса в хирургическом отделении Измайловской детской клинической больницы г. Москвы (далее — ИДКБ). С начала заболевания отмечалась стойкость перианальных проявлений. Через 9 месяцев после дебюта (в октябре 2011 г.) было проведено иссечение полного транссфинктерного параректального свища со сфинктеропластикой в детской клинической больнице № 9 г. Москвы. Однако через 14 месяцев после операции (в декабре 2012 г.) вновь появились выделения из свищевого хода. В течение первого года болезни отмечался эпизод летучего экссудативного гонита длительностью 1 месяц, который купировался без лечения. Ребенка также беспокоили боли в животе, периодически наблюдался кашицеобразный стул без патологических примесей.

В 15 лет (июнь 2012 г.) девочка впервые поступила в УДКБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. После обследования, включавшего илеоколоноскопию с лестничной биопси-

ей, впервые был установлен диагноз: «Болезнь Крона, илеоколит, легкая форма. Состояние после иссечения полного транссфинктерного параректального свища». Активность болезни по PCDAI — 25 баллов (низкая), по SES-CD — 7 баллов (средняя). Фекальный кальпротектин — 74 мкг/г (в норме до 50 мкг/г). Девочке был назначен месалазин (Салофальк) в дозе 1,5 г/сут (30 мг/кг), проводилась терапия сочетанного хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита, дуоденита и панкреатобилиарных нарушений. На фоне лечения отмечалась положительная клиническая динамика: боли в животе не беспокоили, стул был регулярным, оформленным, без примесей.

После перенесенного стресса (сдача экзаменов) состояние девочки ухудшилось: появился неоформленный стул, произошел рецидив параректального свища, — по поводу чего она поступила в УДКБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова повторно через 7 месяцев (январь 2013 г.). При обследовании диагноз был уточнен как «болезнь Крона, свищевая форма, илеоколит, обострение». Активность болезни по PCDAI — 30 баллов (средняя), по SES-CD — 10 баллов (средняя). Доза месалазина была увеличена до 2,5 г/сут с клиническим улучшением: активность заболевания по PCDAI снизилась до 15 баллов (низкая).

Повторное ухудшение состояния произошло спустя 4 месяца — в 16 лет (май 2013 г.), проводилась санация параректального абсцесса в ИДКБ. После этого режим терапии был изменен: девочка впервые получила 2 инфузии инфликсимаба, однако далее схему приема пришлось прервать из-за отсутствия препарата. Кроме того, дозу 5-АСК (Салофальк заменен на Пентасу) постепенно снизили до 1 г/сут (на фоне инфузий), назначили азатиоприн в дозе 100 мг/сут (отменен через 4 месяца). На фоне лечения наблюдалась значительная положительная динамика: купировались проявления кишечного синдрома, перианальный свищ был неактивен. Далее в 16–17 лет проводились повторные госпитализации в УДКБ (ноябрь 2013 г., февраль 2014 г.), были диагностированы рубцовая деформация баугиниевой заслонки, рецидивирующая циклическая активность перианальной фистулы (1 раз в месяц, перед началом менструации). Дозу месалазина вновь повысили до 2,5 г/сут.

**При осмотре** состояние средней тяжести. Девочка среднего гармоничного физического развития, удовлетворительного питания. Вес — 57,5 кг, рост — 163 см (50-й перцентиль по весу и росту). Кожные покровы розовые, чистые, сухие. Микрополиадения. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные, выслушивается систолический шум на верхушке и в V точке. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, при пальпации болезненный в эпигастриальной области, зоне Шоффара, точках Кера и Кача, по ходу толстой кишки (на всем протяжении). Печень выступает на 0,5 см из-под края правой реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, периодически полуоформленный, без патологических примесей. Дизурических явлений нет. Симптом поколачивания отрицателен с двух сторон.

При обследовании в общем анализе крови отмечен нейтрофильный лейкоцитоз  $11,8 \times 10^9/\text{л}$  (82% нейтрофилов: палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 81%), остальные показатели не изменены. Биохимический анализ крови, протеинограмма — в пределах нормы. Уровень С-реактивного белка не повышен. Педиатрическая активность по PCDAI составила 27,5 балла (низкая активность).

В ходе илеоколоноскопии выявлены следующие изменения: стеноз баугиниевой заслонки; левосторонний эрозивный колит, проктит, сфинктерит; параректальный свищ. Внутреннее отверстие свища не обнаружено, наружное расположено в перианальной области (свищ в стадии неполного рубцевания). Эндоскопическая активность по SES-CD — 9 баллов (средняя).

При морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки толстой кишки (слепой, восходящей, поперечной, нисходящей, сигмовидной, прямой) обнаружены: дистрофия эпителия, участки, лишенные крипт (в слепой и нисходящей кишках); единичные эрозии (в слепой кишке); во всех образцах — диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация, много эозинофилов.

Результаты ЭГДС: рефлюкс-эзофагит 1-й степени, признаки недостаточности кардии, распространенный гастрит, бульбит, дуоденит, дуоденогастральный рефлюкс. При УЗИ органов брюшной полости выявлены эхопризнаки умеренного увеличения поджелудочной железы.

На основании анамнеза, клинической картины и данных лабораторно-инструментального обследования девочки установлен диагноз: «Болезнь Крона, илеоколит, свищевая форма, осложненная рубцовой деформацией баугиниевой заслонки, перианальной фистулой, средняя степень активности. Рефлюкс-эзофагит 1-й степени. Хронический гастрит, *H. pylori*-ассоциированный, обострение. Хронический дуоденит, обострение. Дискинезия двенадцатиперстной кишки.


Функциональные нарушения желчевыводящих путей. Вторичные изменения поджелудочной железы».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В описанном клиническом случае можно говорить о дебюте прогностически неблагоприятного стриктурирующе-пенетрирующего фенотипа болезни Крона у девочки подросткового возраста без наследственной отягощенности по воспалительным заболеваниям кишечника. Согласно современным рекомендациям по терапии болезни Крона у детей, такая форма является безусловным показанием для назначения биологической терапии ингибиторами фактора некроза опухоли. Раннее начало такого лечения и строгое соблюдение режима применения препарата позволили бы добиться оптимального результата — стойкой клинической и эндоскопической ремиссии как кишечных проявлений, так и перианальных осложнений, а также высокого качества жизни подростка. Однако вынужденное прерывание терапии привело к обострению основного заболевания. Можно предположить дальнейшую низкую эффективность стандартной терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикостероидами и тиопуринами.

Отсутствие дополнительных факторов неблагоприятного течения болезни Крона позволяет надеяться на клинический ответ при применении адалимумаба, который может быть рекомендован в данном случае.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер Г. *Болезнь Крона и язвенный колит*. М.: ГЭОТАР-Мед, 2001. 527 с.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата инфликсимаб. URL: <http://www.vidal.ru/drugs/molecule/1255.htm> (дата обращения — 25.02.2016).
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Хумира. URL: [http://www.vidal.ru/drugs/humira\\_\\_13718.htm](http://www.vidal.ru/drugs/humira__13718.htm) (дата обращения — 25.02.2016).
4. Benchimol E. I., Fortinsky K. J., Gozdyra P., Van den Heuvel M. et al. *Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends* // *Inflamm. Bowel Dis.* 2011. Vol. 17. N 1. P. 423–439.
5. Crandall W., Hyams J., Kugathasan S., Griffiths A. et al. *Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH* // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009. Vol. 49. N 2. P. 183–190.
6. Daperno M., D'Haens G., Van Assche G., Baert F. et al. *Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD* // *Gastrointest. Endosc.* 2004. Vol. 60. N 4. P. 505–512.
7. Hyams J., Crandall W., Kugathasan S., Griffiths A. et al.; REACH Study Group. *Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children* // *Gastroenterology.* 2007. Vol. 132. N 3. P. 863–873.
8. Hyams J. S., Ferry G. D., Mandel F. S., Gryboski J. D. et al. *Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index* // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1991. Vol. 12. N 4. P. 439–447.
9. Hyams J. S., Griffiths A., Markowitz J., Baldassano R. N. et al. *Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children* // *Gastroenterology.* 2012. Vol. 143. N 2. P. 365–374.
10. Kappelman M. D., Rifas-Shiman S. L., Kleinman K., Ollendorf D. et al. *The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States* // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 5. N 12. P. 1424–1429.
11. Pigneur B., Seksik P., Viola S., Viala J. et al. *Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease* // *Inflamm. Bowel Dis.* 2010. Vol. 16. N 6. P. 953–961.
12. Ruummele F. M., Lachaux A., Cézard J. P., Morali A. et al.; Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique. *Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy* // *Inflamm. Bowel Dis.* 2009. Vol. 15. N 3. P. 388–394.
13. Ruummele F. M., Veres G., Kolho K. L., Griffiths A. et al.; 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. Vol. 8. N 10. P. 1179–1207. 

Библиографическая ссылка:

Горелов А. В., Яблокова Е. А., Борисова Е. В., Полотнянко Е. Ю. и др. Особенности терапии болезни Крона осложненного течения у девочки 17 лет // Доктор.Ру. № 6 (123). С. 28–31.