



УДК 616.3-002-036.12-053.7

**ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА У ПОДРОСТКА 16 ЛЕТ
(КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)****SEVERE COURSE OF CROHN'S DISEASE IN ADOLESCENT
(CLINICAL CASE REPORT)****Т.А. Крючкова, Е.Н. Вакулина
Т.А. Kryuchkova, H.N. Vakulina**Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
308015, г. Белгород, ул. Победы, д.85

Belgorod National Research University, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85

E-mail: haraba.tanya@mail.ru

Аннотация. Представлен клинический случай тяжелого течения болезни Крона (БК) у девушки-подростка 16 лет. Отмечены клинические и инструментальные особенности указанного заболевания. Представлены этапы диагностического поиска и эффективность стандартных методов терапии.

Resume. Presented clinical case severe Crohn's disease (CD) in girl-teenager of 16 years. Noted clinical and instrumental characteristics of the disease. Represented stages diagnostic search and the effectiveness of standard methods of treatment.

Ключевые слова: болезнь Крона, тяжелое течение, подросток.
Keywords: Crohn's disease, severe course, adolescent.

Болезнь Крона (БК) – наиболее серьезная и вместе с тем недостаточно изученная проблема детской гастроэнтерологии. Рост частоты встречаемости БК во всем мире был отмечен 6–8 лет назад, в том числе и у грудных детей, что вызвало новую волну повышенного интереса к этой проблеме [Потапов, 2010; Корниенко, 2016]. Причины этого заболевания остаются неизвестными, механизмы развития не до конца ясны [Захарова и др., 2009; Румянцева и др., 2016]. В последнее время во всем мире люди стали чаще страдать болезнью Крона. Замечено также, что болезнь Крона больше распространена в западных странах, в северных регионах и обычно встречается у людей с высоким социально-экономическим уровнем.

Впервые описание болезни представлено американским гастроэнтерологом Б.Б. Кроном в 1932 г., в честь которого она в последствие была названа. БК представляет собой хроническое воспалительное заболевание пищеварительного тракта неизвестной этиологии с возможностью поражения любого его отдела от ротовой полости до перианальной области, характеризующееся прерывистым (сегментарным) трансмуральным поражением слизистой и широким спектром кишечных и внекишечных клинических проявлений [Белюсова, 2012].

Согласно данным зарубежных авторов, большинство детей с БК – это подростки, средний возраст которых составляет 12 лет. Как правило, заболевание возникает в молодом возрасте между 15 и 30 годами. Значительно реже заболевание встречается в возрасте до 7 лет, а сообщения о заболевании детей в возрасте до 1 года являются единичными [Корниенко, 2016]. В литературе имеются противоречивые данные относительно полового состава больных детей: согласно одним данным, заболеваемость среди обоих полов относительно эквивалентна (соотношение мальчиков к девочкам 1:1,1), по другим данным, мальчики заболевают БК почти в два раза чаще [Fumiaki Ueno, et al., 2013]. В мировой литературе имеются противоречивые сведения об особенностях течения БК у детей, отсутствует единая точка зрения на диагностическую значимость клинических, эндоскопических и морфологических критериев [Dignass et al., 2010; Karpelman et al, 2011; Michael J.Rosen, 2015].

Согласно современным представлениям, патогенез БК – это крайне сложное взаимодействие самоподдерживающихся патологических процессов, возникающих на фоне генетиче-

ской предрасположенности к развитию aberrантного иммунного ответа как со стороны иммунной системы в целом, так и локальной иммунной системы в частности, происходящее в присутствии неизвестного триггерного фактора, возможно инфекционного [Захарова и др., 2010; Rieber et al, 2012].

Несмотря на значительное число работ, посвященных изучению этиологии и патогенеза БК, причины заболевания остаются неизвестными. Признанным считается мультифакториальный генез хронических воспалительных заболеваний кишечника [Гурова, Кильдиярова, 2016]. Предполагается, что при БК наблюдается дефект в одном из рецессивных генов, контролирующем иммунный ответ против этиологического агента. Было доказано, что у больных с данной патологией наиболее часто встречаются гены HLA DR1 и DQw5 [Насыхова, 2012].

Медикаментозная терапия является основным методом лечения БК у детей. Она включает применение основных и вспомогательных препаратов. Тактика лечебных мероприятий согласно международным и российским стандартам включает использование помимо охранительного режима и диетотерапии (диета № 4 с исключением молочных продуктов или переход на полное энтеральное питание специализированными смесями) противовоспалительных препаратов первого ряда – 5-аминосалициловой кислоты (с «носителями» сульфасалазин и препараты «чистой» 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) – пентаса, салофальк, месакол и пр.) и кортикостероидов (системных – преднизолон, гидрокортизон и топических – будесонид).

За последние годы был опубликован ряд согласительных документов, посвященных болезни Крона – Европейский консенсус ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) [Mahadevan U., 2011; Белоусова Е.А., 2012; Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект), 2013; Michael J. Rosen, 2015] и консенсус рабочей группы ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), который был суммирован как «Protocriteria» [IBD Working Group of the ESPGHAN, 2005]. В представленных документах в настоящее время рекомендовано применение более агрессивной терапии в педиатрии, включая иммуносупрессивные препараты (азатиоприн, метотрексат) и антицитокиновую терапию (инфликсимаб и адалимумаб).

Предлагаемые схемы терапии направлены на купирование острых атак болезни, предупреждение рецидивов, опасных для жизни осложнений и обеспечение адекватного качества жизни пациентов.

В связи с трудностями диагностики воспалительных заболеваний кишечника в педиатрии представляем клинический случай диагностики БК у девушки-подростка и тактики лечебных мероприятий.

Пациентка Н, 16 лет, впервые поступила в отделение приемного покоя ГДБ г. Белгорода 17.08.2015 г. с жалобами на снижение аппетита, периодическую тошноту и рвоту, выраженные приступообразные боли в животе, значительную потерю веса, жидкий стул, отсутствие менструаций в течение 6 месяцев (с 03.2015 г.), общую слабость, периодические подъемы T^0 тела до 37.5^0 – 38^0 С.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась у здоровых родителей, от первой беременности и родов, протекавших без патологических особенностей. Вес девочки при рождении был 3 000 г., длина тела – 51 см, на грудном вскармливании находилась до 1.5 мес., а затем из-за гипогалактии у матери была переведена сначала на смешанное, а в последующем на искусственное вскармливание. Сроки прикормов и корригирующих добавок на первом году жизни осуществлялись согласно возрасту. Из перенесенных заболеваний: острые респираторные инфекции, ветряная оспа в возрасте 3 лет. Ребенок привит по возрасту. Реакций на проведение профилактических прививок не отмечает. Аллергологический анамнез отягощен из-за проявлений пищевой аллергии в виде аллергической пятнистой и зудящей сыпи на коже лица и туловища после приема цитрусовых и шоколада.

Из анамнеза настоящего заболевания известно, что ребенок впервые заболел полгода назад, когда впервые появились жалобы на периодические ноющие боли в животе в околопупочной области, диспептические расстройства в виде тошноты и рвоты, не связанные с приемом пищи, снижение аппетита. Находилась на стационарном лечении в ЦРБ по месту жительства с диагнозом: хронический гастрит. Данных о проведенном лечении в стационаре по месту



жительств нет. После выписки из ЦРБ заметного улучшения самочувствия больная не отмечала. Боли в животе сохранялись, появились изменения характера стула – запоры чередовались диареей; значительно снизился аппетит. В течение месяца пациентка потеряла в массе тела в среднем около 20 кг, появилась гиперемированная пятнистая сыпь на коже нижних конечностей, прекратились мenses, в общем анализе крови отмечалась выраженная анемия. Амбулаторно проводилась медикаментозная коррекция дисбактериоза кишечника биопрепаратами, назначались антациды. Видимого эффекта от назначенного лечения не отмечала.

В начале августа 2015 г. до госпитализации в отделение № 6 МБУЗ городской детской больницы (ГДБ) г. Белгорода в клинко-диагностическом центре (КДЦ) с диагностической целью была проведена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости (ОБП). Заключение: гепатомегалия, жировой гепатоз. Брыжжечная и забрюшинная лимфоаденопатия. Для уточнения диагноза и дальнейшего лечения пациентка была госпитализирована в ГДБ г. Белгорода, где и находилась на обследовании и лечении с 17.08.2015 г. по 11.09.2015 г.

При поступлении в отделение общее состояние было расценено как тяжелое за счет абдоминального болевого, диспептического, кожного, интоксикационного синдромов, резкого снижения веса на фоне синдрома мальдигестии. Самочувствие плохое. Ребенок правильного телосложения, резко пониженного питания. При осмотре отмечалась выраженная бледность и сухость кожных покровов, периорбитальный цианоз. Вес – 34 кг, рост – 154 см. Физическое развитие очень низкое, дисгармоничное (рост – <10-го перцентилья, вес – <3-го перцентилья). Практически отсутствует подкожно-жировой слой (дефицит массы тела составлял примерно 63%). ИМТ=14.3. На коже нижних конечностей в области нижней трети голеней и стоп с обеих сторон отмечается гиперемированная полиморфная пятнисто-папулезная сыпь размером от 0.5 до 1.0 см в диаметре, на фоне которой отмечаются пустулезные элементы с изъязвлениями в центре. Элементы гангренозной пиодермии видны в большей степени на коже голеней. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны. Щитовидная железа не увеличена, безболезненна. Зев не гиперемирован. Язык влажный, обычного размера, сосочки развиты хорошо, обложен белым налетом на всем протяжении. ЧД – 18 в минуту. Грудная клетка цилиндрической формы, обе ее половины одинаково участвуют в акте дыхания. Перкуторно – над легкими звук ясный, легочный. В легких при аускультации определяется везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. Границы относительной тупости сердца при перкуссии соответствуют возрастной норме. Тоны сердца при аускультации приглушены, ритмичные, ЧСС – 82 удара в минуту. АД – 110/75 мм рт. ст. на обеих руках. Видимых отеков нет. Живот обычной формы, активно участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации определяется выраженная болезненность в пилородуоденальной и илеоцекальной областях. При глубокой пальпации живота в левой подвздошной области пальпируется сигмовидная кишка в виде тяжа размерами 2.0×2.0 см, болезненна, малоподвижна, спазмирована, плотно-эластической консистенции. В илеоцекальной области пальпируется болезненный инфильтрат размером 3.0×4.0 см. Печень – у края реберной дуги, селезенка не выступает из-под края реберной дуги. Стул – 2–3 раза в сутки, коричневого цвета, разжижен, без патологических примесей, крови и резкого запаха. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание – без патологических особенностей.

На основании жалоб при поступлении, анамнеза жизни и заболевания, а также объективных данных клинического осмотра впервые был выставлен предварительный диагноз: субтотальное поражение толстого и тонкого кишечника. Болезнь Крона?

Для подтверждения диагноза было назначено общепринятое и специальное рентгенологическое обследование.

Общий анализ крови (ОАК) от 17.08. 2015 г.: Эр. – $3.53 \times 10^{12}/л$, НВ – 89 г/л, Л. – $6.6 \times 10^9/л$, Тр. – $551 \times 10^9/л$, б. – 0%, п. – 3.5%, э. – 0%, с. – 46.5%, м. – 5%, л. – 45%, СОЭ – 60 мм/ч.

Биохимическое исследование крови от 18.08.2015 г.: общий белок – 64 г/л, альбумин – 37 г/л, мочевины – 2.43 мм/л, креатинин – 72 мм/л, общий билирубин – 10 мкмоль/л, сахар крови – 4.18 ммоль/л, холестерин – 2.9 ммоль/л, АЛТ – 10 Ед/л, АСТ – 13 Ед/л, щелочная фосфатаза – 229 Ед/л, тимоловая проба – 1.4, кальций – 2.2 ммоль/л, хлор – 96 мм/л, СРБ – 13 г/л, сыворо-

точное железо – 10.3 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность (ОЖСС) – 29 мкмоль/л.

Анализ крови на антинуклеарные антитела (ANA) от 18.08.2015 г. – отриц.

Коагулограмма от 26.08.2015 г.: фибриноген – 3.67 г/л, протромбиновый индекс (ПТИ) – 92%, международное нормализованное отношение (МНО) – 1.1.

Общий анализ мочи (ОАМ) от 18.08.2015 г.: уд. вес – 1030, эпителий плоский – 7-8-10 в п/зр, лейкоциты – 6-8 в п/зр, эритроциты свежие – 0-1 в п/зр, соли – оксалаты мелкие.

Анализ кала на скрытую кровь от 18.08.2015 г. – отриц.

Копрограмма от 22.08.2015 г.: цвет – коричневый, консистенция – мягкая, растительная клетчатка – непереваренная ++, переваренная ++, крахмал – внутриклеточный +, патогенные простейшие, яйца глистов, дрожжевые грибы – не обнаружены.

УЗИ ОБП и почек от 18.08.2015 г.: косвенные признаки холецистита.

УЗИ органов малого таза от 18.08.2015 г.: органической патологии не выявлено.

Рентгенография органов грудной клетки от 18.08.2015 г.: без патологии.

ЭКГ от 17.08.2015 г.: синусовая тахикардия, электрическая ось сердца (ЭОС) вертикальная.

ЭФГДС от 19.08.2015 г.: дуоденогастральный рефлюкс. Поверхностный антральный гастрит.

Ректороманоскопия от 19.08.2015 г.: патология не выявлена.

Ирригография от 20.08.2015 г.: субтотальное сужение толстой кишки и терминальной части тонкой кишки. Рельеф слизистой на вышеперечисленном участке имеет картину «булыжной мостовой». Заключение: субтотальное поражение толстой и тонкой кишок. Болезнь Крона?

Заключение психологического обследования от 17.08.2015 г.: эмоциональная лабильность в ответ на стресс, внутреннее напряжение. Даны рекомендации.

На основании жалоб при поступлении, анамнеза жизни и заболевания, клинических, лабораторно-инструментальных данных согласно Международной классификации болезни Крона (10 пересмотр) был выставлен **основной диагноз:** болезнь Крона, впервые выявленная, A₁, L₃, B₂, тяжелая форма с высокой степенью активности. Дуоденогастральный рефлюкс. Поверхностный антральный гастрит. Анемия 2 степени смешанного генеза. Гангренозная эритема.

Клиническую активность БК определяли с помощью педиатрического индекса активности болезни Крона (Pediatric Crohn's Disease Activity Index – PCDAI), так как он учитывает возрастные особенности детей и отражает степень тяжести заболевания ребенка. Минимальная сумма баллов – 0, максимальная – 100. Чем больше сумма баллов, тем выше активность. У нашей пациентки сумма баллов составила 65, что соответствовало высокой степени активности. Помимо этого, дополнительными показателями активности воспалительного процесса являлись характерные изменения общего и биохимического анализов крови (появление лейкоцитоза в динамике, резко ускоренная СОЭ, повышение С-реактивного белка (СРБ)).

Была назначена терапия в соответствии с рекомендациями, разработанными ECCO/ESPGHAN: стол индивидуальный, с исключением молочных продуктов, сырой клетчатки; в качестве базисной терапии в первые дни госпитализации был назначен препарат из группы аminosалицилатов – салофальк (месалазин) в суточной дозе 30 мг/кг, симптоматическая терапия в возрастных дозах внутрь – омепразол, эссенциальные фосфолипиды (эсливерфорте), дротаверин, фолиевая кислота, препараты лактулозы (дюфалак), флемоксин (амоксциллин), нолицин (норфлоксацин), арбидол (умфеновир).

24.08.2015 г. с диагностической целью была проведена видеокколоноскопия. Заключение: болезнь Крона с диффузным поражением толстой и тонкой кишок, индекс эндоскопической активности 2–3.

Гистологическое исследование биоптата тонкой кишки от 27.08.2015 г.: поверхностный кишечный эпителий с выраженной инфильтрацией из плазмоцитов с примесью лейкоцитов.



Учитывая тяжелое течение заболевания с высокой степенью активности для индукции ремиссии к терапии были добавлены системные глюкокортикостероиды (ГКС) – пульс-терапия метипредом в суточной дозе 10 мг/кг внутривенно капельно с физиологическим раствором № 3 – в комбинации с тиопуринами (азатиоприн) из расчета 2 мг/кг в сутки внутрь.

На фоне данного лечения через 10 дней терапии отмечалась видимая положительная динамика в общем состоянии и самочувствии подростка. Девочка стала более активной; уменьшился абдоминальный болевой синдром; улучшился аппетит; отмечалось повышение массы тела (+3 кг 250 г); значительно уменьшились кожные высыпания на коже нижних конечностей и практически исчезли очаги гангренозной пиодермии.

ОАК от 31.08.2015 г.: Эр – $3.31 \times 10^{12}/л$, НВ – 87 г/л, гипохромия, Л. – $9.3 \times 10^9/л$, Тр. – $423 \times 10^9/л$, б – 0%, п – 1%, э – 1%, с – 65%, м – 5%, л – 28%, СОЭ – 50 мм/ч.

Биохимическое исследование крови от 26.08.2015 г.: общий билирубин – 9 мкмоль/л, АЛТ – 14 Ед/л, АСТ – 21 Ед/л.

ОАМ от 31.08.2015 г.: без патологии.

Анализ кала на скрытую кровь от 31.08.2015 г. – отриц.

Копрограмма от 31.08.2015 г.: цвет – коричневый, консистенция – мягкая, растительная клетчатка – непереваренная +, мышечные волокна с исчерченностью – 0-1 в п/зр., мышечные волокна без исчерченности – 0-1 в п/зр., крахмал – внеклеточный ++, патогенные простейшие, яйца глистов, дрожжевые грибы – не обнаружены.

В плане дальнейшего лечения, учитывая тяжелое течение БК у пациентки, согласно международным стандартам лечения пациентов с БК у детей, решено продолжить лечение системными ГКС (преднизолон) внутрь из расчета 1–1.5 мг/кг массы тела в сутки в комбинации с иммуносупрессорами (азатиоприн) в прежней суточной дозе. Самочувствие ребенка на фоне проводимого лечения улучшалось: общая слабость еще сохранялась, однако нормализовалась температура тела (36.5^0 – 36.6^0 С), улучшился аппетит, отмечалась значительная прибавка в массе тела (+6кг=40.4 кг), боли в животе заметно уменьшились, сыпь на коже нижних конечностей исчезла, стул – 1–2 раза в сутки, без патологических примесей. Однако в ОАК еще сохранялась анемия, небольшой лейкоцитоз и ускоренная СОЭ.

ОАК от 07.09.2015 г.: Эр – $3.29 \times 10^{12}/л$, НВ – 92 г/л, Л. – $10.5 \times 10^9/л$, Тр. – $666 \times 10^9/л$, б – 0%, п – 1%, э – 1%, с – 56%, м – 6%, л – 36%, СОЭ – 49 мм/ч.

Биохимическое исследование крови от 10.09.2015 г.: общий билирубин – 10 мкмоль/л,

АЛТ – 34 Ед/л, АСТ – 38 Ед/л, СРБ – 15 мг/л, щелочная фосфатаза – 210 Ед, тимоловая проба – 2.0, общий белок – 66 г/л, альбумины – 36 г/л, холестерин – 4.9 ммоль/л, сахар – 4.32 ммоль/л.

Копрограмма от 07.09.2015 г.: цвет – коричневый, консистенция – мягкая, растительная клетчатка переваренная +, крахмал внутриклеточный +, жир нейтральный +, жирные кислоты +, патогенные простейшие, яйца глистов, дрожжевые грибы – не обнаружены.

ОАМ от 07.09.2015 г.: без патологии.

УЗИ ОБП от 9.09.2015 г.: диффузные изменения печени.

Несмотря на клиническое улучшение, у пациентки сохранялась активность процесса, что являлось показанием для проведения антицитокиновой терапии.

11.09.2015 г. пациентка была выписана домой с необходимыми рекомендациями со значительным улучшением общего состояния и самочувствия под наблюдение врача-гастроэнтеролога областной детской клинической больницы (ОДКБ) г. Белгорода для решения вопроса о выделении квоты с целью дальнейшего обследования и лечения в одной из гастроэнтерологических клиник г. Москвы.

Данный клинический случай демонстрирует сложность диагностики БК у детей и трудность в целом дифференциальной диагностики воспалительных болезней кишечника. Зачастую единственными проявлениями этой патологии является резкая потеря массы тела, абдоминальный болевой и диспептический синдромы. Окончательная верификация диагноза стала возможна только после проведения видеокколоноскопии и **гистологического исследования биоптата тонкой кишки**. Учитывая тяжелое течение заболевания с высокой степенью активности, подтверждена эффективность комплексной терапии системными ГКС в комбина-

ции с азатиоприном для индукции ремиссии в соответствии с международными стандартами лечения пациентов с БК.

Таким образом, БК является мультифакторным заболеванием, причиной которого могут быть в равной степени как экзогенные, так и эндогенные факторы. Механизм развития заболевания остается до сих пор предметом многочисленных обсуждений в научном мире. Из ведущих патогенетических механизмов можно выделить как несостоятельность иммунной системы организма в целом, так и ее участие в формировании неспецифического длительно протекающего воспаления. Диагностика БК у детей представляет большую сложность, учитывая низкую распространенность заболевания, полиморфизм клинической картины и недостаточную осторожность педиатров первичного звена в отношении этой патологии.

Представленный клинический случай поможет врачам-педиатрам вовремя заподозрить БК и направить больного ребенка в специализированное медицинское учреждение для дообследования и определения тактики лечения.

Список литературы

References

1. Белоусова Е. А. 2012. Европейский консенсус по лечению болезни Крона. РМЖ. (15): 741–747.
Belousova E. A. 2012. Evropejskij consensus po lecheniju bolezni Krona. RMZh. [European consensus for the treatment of Crohn's disease. RMJ]. (15): 741–747. (in Russian)
2. Гурова М.М., Кильдиярова Р.Р. 2016. Язвенный колит у детей на современном этапе. Вопросы детской диетологии. 14 (3): 46–47.
Gurova M.M., Kil'dijarova R.R. 2016. Jazvennyj kolit u detej na sovremennom jetape. Voprosy detskoj dietologii. [Ulcerative colitis in children today. Issues of child nutrition]. 14 (3): 46–47. (in Russian)
3. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Копейкин В.Н. 2009. Современные представления о хронических воспалительных заболеваниях толстой кишки у детей (часть 1). Вопросы практической педиатрии. 4 (1): 39–46.
Zaharova I.N., Korovina N.A., Kopejkin V.N. 2009. Sovremennye predstavlenija o hronicheskix vospalitel'nyh zabolevanijah tolstoj kishki u detej (chast'1). Voprosy prakticheskoj pediatrii. [Modern conceptions of chronic inflammatory diseases of the colon in children (part 1)]. 4 (1): 39–46. (in Russian)
4. Корниенко Е.А., Крупина А.Н., Габрусская Т.В., Калинина Н.М. 2016. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом. Альманах клинической медицины. 44 (6): 719–733.
Kornienko E.A., Krupina A.N., Gabrusskaja T.V., Kalinina N.M. 2016. Vospalitel'nye zabolevanija kishechnika s ochen' rannim nachalom. Al'manah klinicheskoi mediciny. [Inflammatory bowel disease with a very early start]. 44 (6): 719–733. (in Russian)
5. Насыхова Ю.А. 2012. Молекулярногенетические аспекты развития воспалительных заболеваний кишечника: болезни Крона и язвенного колита. Автореф. дис... канд. мед.наук. Санкт-Петербург, 18.
Nasyhova Ju.A. 2012. Molekuljarno-geneticheskie aspekty razvitija vospalitel'nyh zabolevanij kishechnika: bolezni Krona i jazvennogo kolita. Avtoref.dis... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg [Molecular genetic aspects of development – inflammatory bowel disease: Crohn's disease and ulcerative colitis]. St. Petersburg, 18. (in Russian)
6. Потапов А.С. 2010. Болезнь Крона у детей и подростков. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. М. 13.
Potapov A.S. 2010. Bolezn' Krona u detej i podrostkov. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju. [Crohn's disease in children and adolescents]. Moscow. 13. (in Russian)
7. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект). 2013. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 22 (6): 66–82.
Rekomendacii Rossijskoj gastrojenterologicheskoi associacii po lecheniju bolezni Krona u vzroslyh (proekt). 2013. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. [Recommendations of the Russian gastroenterological Association for the treatment of Crohn's disease in adults (draft)]. 22 (6): 66–82. (in Russian)
8. Румянцева Г.Н., Минько Т.Н., Еремеев А.Г., Соколова И.А. 2016. Болезнь Крона у детей. Верхневолжский медицинский журнал. 15 (1): 24–30.
Rumjanceva G.N., Min'ko T.N., Eremeev A.G., Sokolova I.A. 2016. Bolezn' Krona u detej. Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal. [Crohn's disease in children]. 15 (1): 24–30. (in Russian)
9. Терещенко С.Ю. 2009. Болезнь Крона у детей и подростков: диагностика и современные подходы к терапии. Педиатрическая фармакология. 6 (2): 58–66.
Tereshhenko S. Ju. 2009. Bolezn' Krona u detej i podrostkov: diagnostika i sovremennye podhody k terapii. Pediatricheskaja farmakologija. [Crohn's disease in children and adolescents: diagnosis and modern approaches to therapy]. 6 (2): 58–66. (in Russian)
10. Тюрина Т.К., Лукина Е.В., Бокова Т.А. 2015. Осложненная форма болезни Крона у подростка (описание клинического случая). Лечащий врач. (4): 68–70.



Tjurina T.K., Lukina E.V., Bokova T.A. 2015. Oslozhnennaja forma bolezni Krona u podrostka (opisanie klinicheskogo sluchaja). Lechashhij vrach. [Complicated form of Crohn's disease have a teenager (of clinical cases)]. (4): 68–70. (in Russian)

11. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O. M. Lémann, J. Söderholm, J.F. Colombel, S. Danese, A. D'Hoore, M. Gassull, F. Gomollón, D.W. Hommes, P. Michetti, C. O'Morain, T. Öresland, A. Windsor, E.F. Stange, S.P.L. Travis. 2010. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. (4): 28–62.

Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O. M. Lémann, J. Söderholm, J.F. Colombel, S. Danese, A. D'Hoore, M. Gassull, F. Gomollón, D.W. Hommes, P. Michetti, C. O'Morain, T. Öresland, A. Windsor, E.F. Stange, S.P.L. Travis. 2010. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. (4): 28–62.

12. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 2005. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis—the Porto criteria. *J.Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 41:1–7.

13. Kappelman M.D., Galanko J.A., Porter C.Q., Sandler R.S. Risk of diagnosed fractures in children with inflammatory bowel diseases. 2011. *Inflammatory Bowel Disease*. 17 (5): 1125–1130.

14. Mahadevan U., Cucchiara S., Hyams J.S., Steinwurz F., Nuti F., Travis S. P. L., Sandborn W. J., Colombel J.F. 2011. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *The American Journal of Gastroenterology*. 106 (2): 214–223.

15. Michael J. Rosen, Ashish Dhawan, Shehzad A. Saeed. 2015. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 169 (11): 1053–1060.

16. Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M., Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. 2012. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 142 (1): 46–54

17. Rieber N., Hector A., Kuijpers T., Roos D, Hartl D. 2012. Current concepts of hyperinflammation in chronic granulomatous disease. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012 (6): 252–460

18. Fumiaki Ueno, Toshiyuki Matsui, Takayuki Matsumoto. 2013. Evidencebased clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan. *Gastroenterology*. 48:31–72.