

УДК 616.344-002-031.84-07-053.37

О.Г. Шадрін¹, В.П. Місник¹, Т.Л. Марушко¹, Р.В. Мостовенко²

Хвороба Крона в дітей раннього віку. Складний шлях до діагнозу

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 111-120. doi 10.15574/SP.2023.131.111

For citation: Shadrin OG, Misnyk VP, Marushko TL, Mostovenko RV. (2023). Crohn's disease in young children. Difficult path to diagnosis. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 111-120. doi 10.15574/SP.2023.131.111.

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) — група хронічних захворювань, що характеризуються деструктивним неспецифічним імунним запаленням стінки кишечника. До основних форм належать хвороба Крона та виразковий коліт. На сьогодні хвороба Крона є однією з найактуальніших проблем дитячої гастроентерології, що обумовлено щорічним приростом захворюваності, «омолодженням» патологічного процесу, труднощами діагностики та лікування, високим ризиком розвитку ускладнень. ЗЗК з дуже раннім початком (у віці до 6 років) при маніфестації мають атипову або стерту клінічну картину, що значно ускладнює своєчасну діагностику у цій віковій групі пацієнтів.

Мета — описати власне клінічне спостереження випадку хвороби Крона з дуже раннім початком для поліпшення діагностики та лікування цього захворювання в дітей раннього віку.

Наведено спостереження пацієнта віком 2 роки 7 міс. із ЗЗК. Проаналізовано особливості перебігу, захворювання з тяжким ураженням шлунково-кишкового тракту. Обговорено результати клінічних даних, лабораторних, інструментальних і гістологічних методів досліджень, складні етапи встановлення діагнозу хвороби Крона, а також питання вибору лікування хворого. Особливостями клінічного випадку були ранній початок захворювання (на першому році життя), безперервно рецидивний перебіг, часті гострі респіраторні захворювання, які супроводжувалися діарейним синдромом, відсутність деяких специфічних скарг і змін у біохімічних та імунологічних аналізах, кортикостероїдна залежність і тяжкі позакишкові прояви хвороби Крона (анемія змішаного характеру). Діагноз хвороби Крона встановлено дитині у віці 1 рік 9 міс. (за 1 рік 4 міс. після появи перших симптомів), який підтверджено рік потому після повторного обстеження. Пізня діагностика обумовлена різноманітністю клінічних проявів, відсутністю чітких симптомів захворювання на перших етапах спостереження.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти раннього віку, запальні захворювання кишечника з дуже раннім початком, хвороба Крона, діагностика, лікування.

Crohn's disease in young children. Difficult path to diagnosis

O.G. Shadrin¹, V.P. Misnyk¹, T.L. Marushko¹, R.V. Mostovenko²

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

²National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT» of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Inflammatory bowel diseases (IBD) is a group of chronic diseases characterized by destructive non-specific immune inflammation of the intestinal wall. The main forms include Crohn's disease and ulcerative colitis. Currently, Crohn's disease is one of the most urgent problems of children's gastroenterology, which is due to the annual increase in morbidity, "rejuvenation" of the pathological process, difficulties of diagnosis treatment, and high risk in developing of complications. IBDs with very early onset of manifestation have an atypical or erased clinical picture, which makes timely diagnosis in this age group of patients much more difficult.

Purpose — to describe own clinical observation of a case of Crohn's disease with a very early onset.

Clinical case. Was presented an observation of a patient of 2 years and 7 months old with Crohn's disease the feature of which was a severe course with pronounced lesion of the gastrointestinal tract.

The results of clinical data, laboratory, instrumental and histological methods of research, the complex stages of diagnosing of Crohn's disease, as well as the issues of the patient's treatment were discussed.

The peculiarity of the described case was the early onset of the disease, continuously relapsing course, frequent acute respiratory diseases accompanied with diarrheal syndrome, absence of some specific complaints and changes in biochemical and immunological tests, corticosteroid dependence and severe extraintestinal manifestations of Crohn's disease (anemia of a mixed nature). The diagnosis of Crohn's disease was made at the age of 1 year and 9 months (1 year and 4 months after the appearance of the first symptoms), which was confirmed a year later after a repeat examination. Late diagnosis was caused by the variety of clinical manifestations, absence of clear symptoms of the disease at the first stages of observation. The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, informed consent of the child's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: infants, inflammatory bowel diseases, very early onset, Crohn's disease, diagnosis, treatment.

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) є серйозною та однією з найактуальніших проблем сучасної гастроентерології, що набуває все більшого медико-соціального значення внаслідок суттєвого поширення рівня захворюваності серед усіх

вікових груп населення світу, зокрема дітей раннього віку [6]. Соціальну значущість цих захворювань також визначає переважання їх серед осіб молодого, працездатного віку [10,22], хронічний рецидивний перебіг, що обумовлює необхідність довічної медикаментозної

терапії, високий ризик хірургічного втручання та негативний вплив на якість життя пацієнтів [5,21].

Серед дітей, за даними літератури, основний пік маніфестації ЗЗК припадає на 12–14 років (у середньому — $11,5 \pm 3,8$ року) [14]. Проте останніми роками досить часто такий діагноз встановлюють у дітей більш молодшого віку: приблизно у 15% випадків — до 6 років, у 1% — до одного року, що розцінюється як ЗЗК з дуже раннім початком [15,16]. Є поодинокі повідомлення про випадки виразкового коліту і в новонароджених [4]. За даними популяційного шотландського дослідження, за останні чотири десятиліття захворюваність ЗЗК з дуже раннім початком збільшилася втричі [7].

Вважають, що ЗЗК з дуже раннім початком — найагресивніший фенотип. Дані популяційних і когортних спостережень свідчать, що початок ЗЗК у віці до 6 років характеризується високою частотою ускладнень і виникненням рецидивів захворювання, складним перебігом із розвитком форм резистентних до стандартної терапії [1]. Вони можуть призводити до порушення росту та розвитку дитини, формування дефіцитних станів, обумовлених мальабсорбцією [8,12].

Хвороба Крона (ХК) і виразковий коліт — дві найпоширеніші форми ЗЗК, етіологія яких, незважаючи на багаторічні дослідження, залишається невідомою, а патогенез розкритий недостатньо.

Хвороба Крона — тяжке, неспецифічне первинно-хронічне, гранулематозне запальне захворювання різних відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ): від ротової порожнини до перианальної ділянки з переважним ураженням термінального відділу клубової кишки. ХК характеризується рецидивним ремітуючим перебігом [6,21], розвитком ускладнень місцевого і системного характеру та позакишкових проявів хвороби [1,27]. Рівень захворюваності серед дітей на ХК становить від 3,1 до 16,6 на 100 тис. дитячого населення [17]. Даних щодо поширеності ХК у дітей в Україні наразі немає [2].

Питання етіології цього захворювання досі залишається відкритим. На тепер вважають, що воно розвивається внаслідок поєднання декількох факторів: спадкова схильність, інфекції, дефекти вродженого та набутого імунітету, особливості кишкової мікрофлори та різні негативні фактори довкілля.

Хвороба Крона, згідно з Монреальською класифікацією, за фенотипом має три варіанти:

запальний, стенозуючий та пенетруючий [23]. Відносно сприятливим щодо ускладнень є лише запальний тип захворювання, а два інші мають несприятливий прогноз відносно розвитку тяжких ускладнень. Клінічні прояви ХК дуже різноманітні, що обумовлено залученням у запальний процес різних відділів травного тракту, розміром і ступенем ураження стінки кишечника, стадією захворювання та наявністю позакишкових проявів [3,13,18].

Слід зазначити, що в дитячому віці ЗЗК, у тому числі ХК, мають ряд особливостей, які викликають певні труднощі в діагностиці. Лише 25% хворих дітей у дебюті захворювання мають класичну триаду: абдомінальний біль, діарею та відставання у фізичному розвитку.

В анамнезі дітей, хворих на ХК, часто відмічаються повторні інфекційні захворювання на першому році життя, хоча до тепер немає даних щодо специфічного інфекційного агенту. Поряд із цим встановлено, що в усіх пацієнтів із ХК порушується кишковий мікробіом, ступінь якого суттєво впливає на активність хвороби, а застосування в комплексі лікування пробіотиків може мати позитивний ефект [24].

У значної кількості хворих перебіг захворювання супроводжується позакишковими проявами, пов'язаними як із запаленням кишечника, так і з метаболічними порушеннями при цій патології, або є наслідком побічної дії лікарських препаратів, застосовуваних у терапії захворювання. Найчастіше зустрічаються ураження шкіри, опорно-рухової та гепатолієнальної систем, слизової оболонки ротової порожнини, легенів, очей. При цьому позакишкові прояви можуть розвиватися як на тлі кишкової симптоматики, так і передувати їй, а це ускладнює встановлення діагнозу [1,26].

Одним із найчастіших клініко-лабораторних проявів та ускладнень ХК є анемія, що суттєво впливає на якість життя хворих дітей. Здебільшого це анемія змішаного генезу, тобто вона є наслідком поєднання абсолютного дефіциту заліза (залізодефіцитна анемія) та відносного дефіциту заліза (анемія хронічних захворювань) [9,25], хоча не слід нівелювати роль інших факторів (повторні епізоди кровотечі, дефіцит вітамінів, нутрієнтів тощо).

Діагноз ХК ґрунтується на клінічних даних і результатах обов'язкових обстежень. Диференційна діагностика ЗЗК буває досить складною навіть після застосування широкого спектра інструментальних і лабораторних методів, проте

потрібно прагнути до верифікації конкретної нозології для вибору максимально правильної тактики лікування [11].

Наводимо **клінічний випадок** ХК з дуже раннім початком. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Хлопчик О. вперше надійшов до дитячої клініки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України») у віці 9 міс. після декількох госпіталізацій за місцем проживання. З анамнезу життя відомо, що він народився від II фізіологічної вагітності, II пологів. Гестаційний вік — 37 тижнів, маса тіла при народженні — 3930 г, зріст — 54 см, оцінка за шкалою Апгар — 7/8 балів. Отримувач грудне вигодовування до 9 міс., прикорм — із 6,5 міс. Сімейний анамнез обтяжений по лінії матері — захворювання ШКТ (виразка дванадцятипалої кишки, гострий панкреатит), з юності до тепер у мами періодично знижується рівень гемоглобіну крові.

З анамнезу захворювання відомо, що до 5-місячного віку хлопчик схильний до закрепу, а у випорожненнях спостерігається домішка слизу. З 5 місяців у калових масах періодично почала з'являтися домішка крові в різній кількості. У віці 7 місяців у зв'язку з підвищенням температури тіла до 39°C, явищами діареї та великою кількістю крові та слизу у випорожненнях, зниженням гемоглобіну (102 г/л), лейкоцитозом ($17,9 \times 10^9/\text{л}$), зсувом лейкоцитарної формули вліво, гіпертромбоцитозом ($680 \times 10^9/\text{л}$) дитину госпіталізовано до дитячого інфекційного відділення. Скарг на біль у животі не було. Причину гемоколіту не виявлено — полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) калу до кишкових інфекцій дала негативний результат. Порушень тромбоцитарної ланки або дефіциту плазматичних факторів не було. Генетичне дослідження букального зішкрібу виявило гетерозиготне носійство (С/Т) — варіабельний рівень лактазної активності, за якого частіше розвивається вторинна лактазна недостатність. Також проведено імунологічне обстеження — визначення вмісту сироваткових імуноглобулінів (Ig) та субпопуляцій лімфоцитів крові. Дитину проконсультовано імунологом — імунодефіцит на цьому етапі виключено, але не виключено дефект імунної регуляції.

Діагноз на момент виписки — «Гемоколіт нез'ясованої етіології. Полідефіцитна анемія». Рекомендовано продовжити грудне вигодовування із застосуванням ферменту лактази, пробіотики та, за призначенням гематолога, залізо, фолієву кислоту. Скориговано дієту матері — рекомендовано виключити з її раціону коров'яче молоко та глютен. Цих рекомендацій жінка дотримувалася протягом не більше 1 місяця.

Зважаючи на відсутність позитивної динаміки щодо стану хворого (нестійкий характер випорожнень — рідкі з великою кількістю води, слизу, крові; втрата маси тіла; зниження гемоглобіну — 84 г/л, гіпертромбоцитоз — $680 \times 10^9/\text{л}$) та результати проведеної амбулаторно ректороманоскопії (виявлено ерозивний проктосигмоїдит; біопсія не проводилася), хлопчика госпіталізовано до педіатричного стаціонару.

За результатами об'єктивного обстеження на добу госпіталізації стан дитини розцінено як середньої тяжкості. Відмічено блідість шкірних покривів, тургор тканин дещо знижений. Живіт не здутий, безболісний. Печінка +1 см, селезінка (-). Дефекація — від 6 до 8–10 разів на добу, випорожнення майже без калових мас, рідкі з домішкою великої кількості води, слизу та крові (як окремо, так і у слизу).

У стаціонарі виключено коагуляційні порушення. У бактеріологічному посіві калу виявлено *St. aureus* 10^4 , *Ent. faecalis* 10^6 . Враховуючи довготривалий запальний процес у кишечнику, проведено антибактеріальну терапію: метрогіль, амікацин із подальшою зміною (за чутливістю) на ванкоміцин, цефтріаксон, флуконазол. Внутрішньовенно (в/в) призначено етамзілат, *per os* — езомепразол, амінокапронову кислоту; мікроклізми з амінокапроновою кислотою. Зважаючи на низький рівень сироваткового IgG (3,5 г/л при віковій нормі 4,26–11,3 г/л) дитині двічі в/в введено нормальний IgG людини — 0,5 г/кг маси тіла.

На тлі комплексного лікування у стані хлопчика відмічено позитивну динаміку. Скоротилася кратність дефекації, з'явилися калові маси та значно зменшилася кількість крові у випорожненнях (навіть після відміни кровоспинних препаратів). Це дало змогу провести дитині ендоскопічне обстеження.

За даними фіброгастроуденоскопії, слизова оболонка шлунка гіперемійована, набрякла, з множинними точковими геморагічними

ерозіями; пілорус округлої форми, змикається повністю; слизова оболонка дванадцятипалої кишки набрякла з множинними точковими ерозіями під фібрином; у просвіті дванадцятипалої кишки — прозора жовч.

За результатами гістологічного дослідження біоптичного матеріалу, міжблочний набряк слизової оболонки шлунка, у власній пластинці слизової оболонки — розсіяна інфільтрація клітинами лімфоїдного ряду з поодинокими еозинофільними гранулоцитами. Біоптичний матеріал слизової оболонки дванадцятипалої кишки представлений фрагментами слизової оболонки з міжблочним набряком. У власній пластинці слизової оболонки — дифузна помірна інфільтрація еозинофільними гранулоцитами та клітинами лімфоїдного ряду, переважно плазматичними клітинами з вогнищами скупчення в поверхневій зоні та міжкриптовому просторі. **Висновок:** морфологічна картина може відповідати запальному процесу, не виключений імуноталергічний генез.

За даними фіброколоноскопії, слизова оболонка усіх відділів товстого кишечника гіперемійована, зерниста, набрякла з множинними геморагічними ерозіями та з ерозіями під нашаруванням білого фібрину. Судинний малюнок вогнищево відсутній. **Висновок:** ерозивно-геморагічний коліт; ХК?

За результатами гістоморфологічного дослідження біоптатів слизової оболонки кишечника, у власній пластинці слизової оболонки усіх п'яти біоптатів — дифузна помірна або розсіяна інфільтрація клітинами лімфоїдного ряду та еозинофільними гранулоцитами з вогнищами скупчення в поверхневій зоні та міжкриптовому просторі. У двох біоптатах — гіперплазований лімфоїдний фолікул, а в інших двох — фрагменти лімфоїдного фолікулу. **Висновок:** морфологічна картина може відповідати запальному процесу, не виключений імуноталергічний генез; чіткі морфологічні критерії ХК у даній біопсії не виявлені.

Для подальшого лікування у віці 9 міс. хлопчика переведено до педіатричного інфекційно-боксованого відділення для дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

За даними об'єктивного обстеження на першу добу госпіталізації стан дитини розцінено як середньої тяжкості за рахунок основного захворювання (зважаючи на тривалий запальний процес у кишечнику та дані проведених

інструментальних досліджень). Хлопчик негативно реагував на огляд і медичні маніпуляції. Відмічено блідість шкірних покривів, стан харчування та тургор тканин знижені. Фактична маса тіла — 8 400 г (дефіцит маси тіла — 14%). Апетит збережений, дитина — на грудному вигодовуванні. У легенях перкуторно та аускультативно без особливостей. Живіт помірно здутий, безболісний, м'який, доступний для глибокої пальпації. Печінка +1,5–2,0 см, край рівний, чіткий. Селезінка (-). Дефекація — від 3 до 5 разів на добу, випорожнення майже без калових мас, рідкі зі значною домішкою слизу та яскраво-червоної крові.

За результатами обстеження виключено гострі бактеріальні та вірусні кишкові інфекції, коронавірусну інфекцію. У загальному аналізі крові зареєстровано зниження рівня гемоглобіну (76 г/л), еритроцити — $3,89 \times 10^{12}/\text{л}$, анізоцитоз (+++), гіпохромію (++), лейкоцити — $10,0 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарна формула: паличко-ядерні — 4%, сегментоядерні — 47%, еозинофіли — 4%, лімфоцити — 36%, моноцити — 7%, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 19 мм/год. Біохімічний аналіз крові: зниження концентрації заліза в сироватці крові (4,6 мкМ/л, норма — 7,2–18 мкМ/л), насичення трансферину залізом (5,4%, норма — 20–55%), незначне підвищення рівня аланінаміноотрасферази, гіпопротеїнемія, інші показники (загальний білірубін, аспартат-аміноотрасфераза, лужна фосфатаза, тимолова проба, креатинін, сечовина, глюкоза, ферити, фолієва кислота, вітамін В₁₂) — у межах вікової норми, концентрація С-реактивного білка — <6,0 мг/л (негативний результат — <6,0 мг/л). Фекальний кальпротектин калу — 764 мкг/г (середнє значення — 183 мкг/г). Під час імунологічного обстеження виявлено підвищення абсолютної кількості та функціональної активності усієї популяції лімфоцитів і концентрації циркулюючих імунних комплексів; інші імунологічні показники — у межах норми. За даними алергологічного дослідження, загальний IgE — 3,83 IU/ml (норма — <10,2 IU/ml), еозинофільний катіонний білок — 87,3 мг/мл (негативний результат — <24,0 мг/мл); у харчовій панелі не виявлено підвищення рівня специфічних IgE до коров'ячого молока та його фракцій (бичачий сироватковий альбумін, бета-лактоглобулін, казеїн), глютену, яловичини.

З першої доби госпіталізації, враховуючи дані клінічного обстеження, фіброгастроуденоскопії та фіброколоноскопії, хлопчика пе-

реведено на повне парентеральне харчування протягом п'яти діб із подальшим поступовим введенням ентерального харчування із застосуванням лікувальної молочної суміші на основі глибокого гідролізу білків. Продовжено антибактеріальну терапію (метронідазол в/в), преднізолон — 1 мг/кг, імунотерапію (Ig людини нормальний № 5). Призначено також флуконазол в/в, інгібітори протонної помпи, 5-аміносаліцилати, цефалоспорини III покоління, сульфаніламід та гемостатичну терапію (в/в — канавіт і гемотран; *per os* — амінокапронову кислоту).

Стан дитини поступово поліпшувався. Хлопчик став активнішим, покращився характер випорожнень — з 6–7-ї доби лікування частота дефекацій зменшилася до 2–4 разів на добу, калові маси кашкоподібні, жовто-зеленоватого кольору з незначною домішкою слизу рожевого кольору, а з 12–14-ї доби така домішка слизу була поодинокую та лише в окремих порціях. Починаючи з третього тижня госпіталізації почав набирати вагу. За час перебування у відділенні переніс мікст-вірусну респіраторну інфекцію (аденовірус, RS-вірус) у легкій формі, під час якої відмічався рецидив кишкової дисфункції. Це проявилось збільшенням домішки слизу та яскраво-червоної крові у випорожненнях при збереженні кашкоподібного характеру випорожнень і кратності дефекації до 3 разів на добу.

Хлопчика виписано у відносно задовільному стані з клінічним діагнозом — «Хронічний коліт (некласифікований). Анемія змішаного генезу. Білково-енергетична недостатність I ст.».

Маса тіла (МТ) на момент виписки — 9 600 г (належна маса — 10 330 г, дефіцит маси тіла — 7%). Рекомендовано продовжити лікування: преднізолон — 1 мг/кг/добу, 5-аміносаліцилову кислоту (5-АСК), пробіотики, двовалентне залізо, ентеральне харчування із застосуванням лікувальної суміші на основі глибокого гідролізу білка.

У подальшому дитина спостерігалася спеціалістами відділення амбулаторно та неодноразово проходила стаціонарне лікування у зв'язку із загостренням кишкового синдрому та обстеження для уточнення діагнозу та визначення обсягу подальшої терапії.

Стаціонарне лікування у віці 1 рік 1 місяць. Хлопчика госпіталізовано до клініки для контрольного обстеження та коригування подальшої терапії у зв'язку зі скаргами на втра-

ту апетиту та погіршення характеру дефекації. Після виписки зі стаціонару (2 міс.) дитині проведено патогенетичне лікування згідно з наданими рекомендаціями (закінчено курс терапії преднізолоном, постійно — 5-АСК, періодично за показаннями — амінокапронову кислоту; харчування — із застосуванням лікувальної суміші із глибоким гідролізом білка). Після зниження дози преднізолону до 5 мг/добу, зі слів матері, характер випорожнень погіршився (випорожнення кашкоподібні із домішкою слизу, неперетравленої їжі та крові в різній кількості). Крім того, періодично відмічалось короткочасне підвищення температури до 38–38,5°C без виражених катаральних явищ.

Під час контрольної фіброколоноскопії виявлено ознаки хронічного коліту з ділянками набряку, вогнищевими геморагіями та виразками, які вкриті фібрином, а, за даними гістологічного дослідження біоптатів слизової оболонки товстої кишки, відмічено окремі морфологічні ознаки запального захворювання кишечника, хоча точна верифікація цих даних утруднена у зв'язку з недостатньою інформативністю біоптатів.

За результатами лабораторних досліджень виявлено зниження рівня гемоглобіну (80 г/л) у крові, лейкоцитоз ($21,9 \times 10^9/\text{л}$), зсув лейкоцитарної формули вліво, тромбоцитоз ($392 \times 10^9/\text{л}$), підвищену ШОЕ (18 мм/год); підвищений С-реактивний білок (24,0 мг/л); знижені вміст заліза у сироватці (4,6 мкМ/л, норма 7,2–18 мкМ/л) та насичення трансферину залізом (5,4%, норма — 20–55%), тоді як вміст трансферину, феритину, фолієвої кислоти, вітаміну В₁₂ були в межах норми; коагулограма — без особливостей; серологічні маркери 3ЗК (антитіла до *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) IgA, ASCA IgG) та антинуклеарні антитіла в сироватці крові — негативні. Фекальний кальпротектин — підвищений (494,55 мкг/г при нормі 53–119 мкг/г). Дослідження калу на кишкові інфекції дало негативний результат (неодноразово); антигени клостридій у калі не виявлені. За результатами бактеріологічного дослідження калу виявлено дисбіотичні порушення — знижений вміст біфідобактерій та лактобактерій (10^6), зріст клебсієли (10^7) та золотистого стафілокока (10^3).

У плані диференційної діагностики для виключення алергічного характеру запалення кишечника дитину консультовано алергологом, у динаміці проведено поглиблене алергологіч-

не обстеження з визначенням рівня загального IgE 4,4 IU/ml (норма — <10,2 IU/ml), еозинофільного катіонного білка — 25,0 мкг/мл (негативний результат — <24,0 мкг/мл); результат алергопанелі ALEX — негативний.

Відомо [28], що нерідко симптоми ураження ШКТ є основним симптомом загальної варіабельної імунної недостатності. Саме тому, з метою своєчасного встановлення діагнозу хворим зі стійким діарейним синдромом, рекомендовано проводити скринінг на наявність первинного імунodefіциту. У наведеному клінічному випадку пацієнтові двічі проведено комплексне імунологічне обстеження — усі показники гуморального та клітинного імунітету, системи комплементу, активності фагоцитозу були в межах вікової норми. Дитину консультовано імунологом. **Висновок:** даних на користь патології імунної системи наразі не виявлено. Крім того, у лабораторії «INVITAE» (Сан-Франциско, США) проведено генетичне обстеження — секвенування 207 генів (панель «Первинні імунodefіцити»). Цей тест не виявив будь-яких патогенних варіантів, але містив гетерозиготний варіант із невизначеною значущістю, c.1139A>C (p.Tyr380Ser), який був ідентифікований у гені TCN2. За даними літератури, патогенні мутації в гені TCN2 пов'язують із первинним імунodefіцитом, зокрема, аутосомно-рецесивним дефіцитом транскобаламіну II (UID MedGen: 137976). Проте виявлений у дитини варіант не описано в літературі в людей із захворюваннями, пов'язаними з геном TCN2. За даними літератури [29,30], з підвищеним ризиком розвитку ХК корелює мутація гена TCN2 rs1801198.

Діагноз не змінено. Продовжено лікування згідно з протоколом [19] — преднізолон (1,0 мг/кг/добу) із поступовою відміною, 5-АСК, двовалентне залізо, амінокапронову кислоту внутрішньо за показаннями.

Стаціонарне лікування у віці дитини — 1 рік 4 місяці. Дитину госпіталізовано до клініки для контрольного обстеження та визначення обсягу подальшої терапії. Після зниження дози преднізолону (як і в попередній раз) знову відмічено погіршення характеру випорожнень (кашкоподібні зеленуватого кольору із домішкою слизу, неперетравленої їжі та яскраво-червоної крові в різній кількості). Скарг на біль у животі не виявлено.

За час перебування у відділенні, незважаючи на продовження терапії, у хлопчика зберігалися

ознаки анемії змішаного характеру (гемоглобін — 84 г/л, еритроцити — $3,3 \times 10^{12}/л$), тромбоцитоз ($649 \times 10^9/л$), зниження рівня заліза (5,21 мкМ/л, норма — 7,2–18 мкМ/л) та насичення трансферину залізом (7,02%, норма — 20–55%) у сироватці крові, розріджені випорожнення 3–4 рази на добу з домішкою слизу, переважно яскраво-червоної крові в різній кількості, особливо у випорожненнях уночі та в першій вранішній порції.

Крім того, уперше за час медичного спостереження за хворою дитиною під час обстеження виявлено зміни збоку коагулограми крові (протромбіновий індекс — 39,4% (85–110%); міжнародне нормалізоване відношення — 1,92 (0,82–1,22), протромбіновий час — 19,6' (5'–10')), що може бути ознакою зниження білок-синтетичної функції печінки як прояву тяжкого перебігу захворювання. За даними біохімічного аналізу крові в дитини: білок загальний — 79,3 г/л, альбумін — 44,3 г/л.

У зв'язку з вищевказаним проведено дві гемотрансфузії еритроцитарної маси, одноразово — свіжозамороженої плазми, до терапії додано гемостатичні препарати (кановіт, гемотран).

МТ на момент госпіталізації — 11600 г (належна маса — 11480 г), виписаний з МТ 12100 г.

Враховуючи дані анамнезу, тяжкий і безперервно рецидивний перебіг захворювання, результати клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, консиліумом гастроентерологів інституту уточнено *клінічний діагноз* — «Запальне захворювання кишечника (ХК?), малюкова форма, середній ступінь активності, рецидивний перебіг. Анемія змішаного генезу».

Терапію продовжено: 5-АСК, преднізолон (1 мг/кг/добу), двовалентне залізо, ферментотерапію, амінокапронову кислоту внутрішньо за показаннями, ентеральне харчування відповідно до віку із застосуванням лікувальної суміші з високим ступенем гідролізу білка.

Стаціонарне лікування у віці дитини — 1 рік 9 місяців. Хлопчика госпіталізовано до клініки у зв'язку з посиленням кишкового синдрому (випорожнення кашкоподібні з домішкою слизу рожевого або яскраво-червоного кольору в різній кількості, в окремих порціях — прожилки крові) на тлі мікст-вірусної інфекції (парагрип, RS-вірус). Скарг на біль у животі не відмічено. При госпіталізації мати та дитина обстежені. Результати SARS-CoV-2

IgM та SARS-CoV-2 IgG негативні в матері та дитини.

На момент госпіталізації стан дитини оцінено як тяжкий з вираженим інтоксикаційним синдромом, анемією (у загальному аналізі крові: гемоглобін — 49 г/л, еритроцити — $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$).

Зважаючи на тяжкість стану та необхідність контролю основних показників гемодинаміки, дитина протягом 4 діб перебувала у відділенні інтенсивної терапії. Стан дитини був стабілізований, двічі проведено гемотрансфузію еритроцитарної маси, рівень гемоглобіну підвищився до 94 г/л.

За результатами лабораторних досліджень, виконаних у стаціонарі, у дитини виявлено знижений рівень гемоглобіну (87–100 г/л), лейкоцитоз ($17,6 \times 10^9$ — $34,9 \times 10^9/\text{л}$), зсув лейкоцитарної формули вліво, гіпертромбоцитоз ($1078 \times 10^9/\text{л}$ — $537 \times 10^9/\text{л}$); С-реактивний білок — від'ємний; показники функціональних проб печінки, нирок, коагулограма — у межах нормальних вікових величин; знижений вміст заліза в сироватці (2,23 мкМ/л, норма — 7,2–18 мкМ/л), насичення трансферину залізом (2,4%, норма — 20–55%), залізов'язуюча здатність сироватки крові — 32,13 мкМ/л (норма — 44,8–80,6 мкМ/л), тоді як вміст трансферину, феритину — у межах норми.

Виявлено позитивні серологічні маркери ХК (ASCA IgA — 20,11 од/мл (норма — <20 од/мл) та ASCA IgG — 34,21 од/мл (норма — <20 од/мл)). Антинуклеарні антитіла в сироватці крові — негативні. Фекальний кальпротектин — підвищений до 403–432 мкг/г (норма — 53–119 мкг/г). ПЛР-панель калу до інфекційних агентів — негативна (неодноразово); антигени клостридій у калі — не виявлені. За результатами бактеріологічного дослідження калу відмічено збереження дисбіотичних порушень — знижений вміст біфідобактерій та лактобактерій (10^6), зростання умовно-патогенної мікрофлори: клебсієли (10^8) та золотистого стафілокока (10^3).

Заданими біохімічного аналізу крові в дитини, білок загальний — 66,2 г/л, альбумін — 36,6 г/л, показники функціональних проб печінки, нирок, коагулограма — у межах нормальних вікових величин.

У подальшому в хлопчика протягом деякого часу відмічалось підвищення температури до фебрильних цифр (38° – 39°C) у вечірні та нічні часи, причому в ряді випадків температура нор-

малізувалася за 30–60 хв самостійно, без застосування жарознижувальних препаратів.

Зважаючи на збереження ознак анемії змішаного характеру, неефективність терапії препаратами заліза, що потребувало проведення періодично гемотрансфузій однокрупної еритроцитарної маси, хлопчика консультовано в Центрі патології гемостазу НДСЛ «ОХМАДИТ» — даних на користь коагулопатії та лімфопроліферативного захворювання на момент обстеження не виявлено. Проведено квантифероновий тест (результат сумнівний) і реакцію Манту з подальшою консультацією фтизіатра — даних про латентну туберкульозну інфекцію не виявлено.

За результатами імунологічного дослідження крові (двічі) не виявлено відхилення показників гуморального та клітинного імунітету від вікової норми.

Враховуючи анамнестичні дані, тяжкий і безперервно рецидивний перебіг захворювання, результати лабораторних та інструментальних досліджень, у т.ч. комп'ютерної томографії (КТ) органів травної порожнини з контрастним посиленням (виявлено КТ-ознаки запального ураження товстого кишечника на рівні ободової, а також сигмоподібної та прямої кишки), фіброколоноскопії (виявлено ділянки набряку слизової оболонки з вогнищевими геморагіями та глибокими виразками, які вкриті фібрином; крім того, у сигмоподібній кишці виявлено мальформацію судини, а за даними гістологічного дослідження біоптатів слизової оболонки товстої кишки виявлено морфологічні маркери запального захворювання кишечника), встановлено *клінічний діагноз* — «ХК, малюкова форма, тяжкий ступінь активності, безперервно рецидивний перебіг. Анемія змішаного генезу».

Зважаючи на тяжкий і безперервно рецидивний перебіг захворювання, недостатню ефективність курсу терапії згідно з протоколом [19], результати вищенаведених лабораторних та інструментальних досліджень, консиліумом спеціалістів гастроентерологів інституту вирішено скоригувати терапію хворого за рахунок призначення азатіоприну (25 мг/добу). Продовжено терапію преднізолоном (1 мг/кг/добу). Отримано згоду матері на призначення дитині цього курсу лікування. Його застосування дало змогу досягти певної клінічної ремісії хвороби щодо вираженості кишкового синдрому, але рівень фекального кальпротектину залишався підвищеним (432–468 мкг/г).

Стаціонарне лікування у віці дитини — 2 роки 7 місяців. Звернулися до клініки у зв'язку із загостренням основного захворювання (випорожнення від 3 до 5 разів на добу, розріджені, з домішкою слизу та крові) та відставанням у фізичному розвитку (маса тіла — 11 500 г, дефіцит маси тіла — 14,2%). Болю в животі не було. За період з 1 років 9 міс. пацієнт лікувався за місцем постійного проживання згідно з рекомендаціями фахівців інституту та контролювався ними дистанційно. За цей час дитина чотири рази госпіталізувалася до місцевої лікарні з приводу загострення ЗЗК, викликаного розвитком гострих респіраторних інфекцій, що неодноразово підтверджувалося даними вірусологічного дослідження. Усі випадки супроводжувалися гіпертермією, помірними катаральними явищами (нежить, кашель), посиленням клініко-лабораторних проявів анемії та кишкового синдрому (гемоколіт). З приводу анемії змішаного характеру за місцем проживання спостерігався гематологом, отримував препарати заліза *per os* або в/в, періодично здійснювалися гемотрансфузії.

Дитині проведено комплексне лабораторно-інструментальне обстеження і виявлено: у загальному аналізі крові — знижений рівень гемоглобіну ($77-98\text{ г/л}$), лейкоцитоз ($17,7 \times 10^9/\text{л} - 25,3 \times 10^9/\text{л}$), зсув лейкоцитарної формули вліво, гіпертромбоцитоз ($747 \times 10^9/\text{л} - 936 \times 10^9/\text{л}$); С-реактивний білок — від'ємний. Коагулограма — без особливостей. ПЛР калу до кишкових інфекцій дало негативний результат; клостридії в калі не виявлено. За результатами бактеріологічного дослідження калу відмічено збереження дисбіотичних порушень за рахунок зниження вмісту індигенної мікрофлори (біфідобактерії — $<10^7$, лактобактерії — $<10^6$) та зростання умовно патогенної мікрофлори: клібсієли (10^7), *Ps. aeruginosa* — 10^6 та золотистого стафілокока (10^3). Фекальний кальпротектин — 180 мкг/г (>60 — позитивний).

За результатами імунологічного дослідження антитіла до слизової оболонки кишечника (IgA та IgG) у сироватці крові не виявлено; усі показники гуморального та клітинного імунітету — у межах вікової норми.

Пацієнтові виконано контрольні інструментальні обстеження: ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та нирок, кишечника; ілеоколоноскопію; мультидетекторну КТ органів черевної порожнини з внутрішньовенним контрастним посиленням.

За даними КТ та УЗД кишечника відмічено потовщення стінок ободової, низхідної ободової, сигмоподібної, прямої кишки від $0,5\text{ см}$ до $0,8\text{ см}$; виявлено множинні лімфатичні вузли брижі сліпої кишки розмірами від $0,4\text{ см}$ до $0,8\text{ см}$; сигмоподібна кишка подовжена з утворенням додаткових петель.

За результатами ілеоколоноскопії виявлено, що слизова оболонка сліпої, висхідної, поперечно-ободової, низхідної, сигмоподібної, прямої кишки виражено набрякла, гіперемійована, з вогнищево змазаним або відсутнім судинним малюнком, з множинними глибокими виразками (діаметром від 5 мм до 10 мм) із геморагічним нашаруванням, слизова травмується при контакті з ендоскопом.

За даними гістологічного дослідження біоптатів слизової оболонки тонкої та товстої кишки виявлено ділянки десквамації поверхневого епітелію, подекуди з непрямими ознаками ерозування. Власна пластинка слизової оболонки з вогнищами набряку, фіброзу, дилатацією судин, фокусами проліферації фіброblastів, нерівномірно інфільтрована лімфоцитами, плазматичними клітинами, нейтрофілами (вогнищево), еозинофілами (у поперечно ободовій кишці вогнища $11-13$ у полі зору). У товщі власної пластинки клубової, сліпої, висхідного відділу ободової кишки — фокальні підвищення щільності клітинного інфільтрату. У базальних відділах поодиноких залоз сліпої, низхідного відділу ободової кишки та в донних відділах частини крипти висхідного відділу ободової кишки — клітини Панета.

Отже, на підставі даних анамнезу, клінічного спостереження хворого, проведених у динаміці лабораторних та інструментальних обстежень, а також отриманих результатів гістологічних досліджень біоптатів встановлений у віці 1 рік 9 міс. діагноз ЗЗК (ХК) підтверджено рік потому — у віці 2 роки 7 місяців.

Захворювання дебютувало в п'ятимісячному віці. Основні клінічні прояви включали явища гемоколіту, зміни в аналізі крові (гіпохромна анемія, лейкоцитоз, тромбоцитоз, періодично підвищена ШОЕ), відставання у фізичному розвитку. Проте на перших етапах провести диференціальну діагностику з іншими захворюваннями кишечника було вкрай складним завданням. Пояснення такої невизначеності обумовлене віком хворого, а також тим, що хвороба була на початку свого розвитку, коли більш типові клінічні, лабораторні, гістологічні ознаки та ускладнення ще не з'явилися.

Терапія, призначена пацієнтові згідно з протоколом [19], давала лише короточасний позитивний ефект. Подальше спостереження хворого, безперервно рецидивний перебіг хвороби, виключення інфекційної, алергологічної природи захворювання дало змогу уточнити діагноз.

Зважаючи на персистенцію активності захворювання, збільшення протяжності та ступеня ураження кишечника (за даними КТ органів черевної порожнини, ілеоколоноскопії, УЗД кишечника), ускладнення (анемія змішаного генезу, тяжкий перебіг), недостатню ефективність базисної хворобомодифікуючої терапії, збереження активності захворювання і наявність факторів несприятливого прогнозу, глюкокортикостероїдну залежність, запропоновано лікування хворого генно-інженерними препаратами біологічної дії. Біологічна терапія є сучасним методом лікування хворих із середньотяжким і тяжким перебігом ЗЗК, що може попередити тяжкі ускладнення та зберегти якість життя хворих дітей [20].

Але у зв'язку з воєнними діями на території України дитину евакуйовано за кордон, де їй продовжують лікування. Після проведеного за кордоном додаткового клініко-лабораторного обстеження до терапії азатиоприном і преднізолоном додано біологічну терапію.

Отже, незважаючи на значні досягнення у вивченні патогенезу і лікуванні ЗЗК у дітей,

у світі зростає рівень поширення цієї патології. Значні проблеми пов'язані з розширенням вікових меж захворювання, його «омолодженням». ЗЗК з дуже раннім початком реєструється в приблизно у 15% випадків у дітей віком до 6 років, у 1% — до одного року [10,11]. Діагностика ХК у цій віковій категорії ґрунтується на рекомендаціях [19] і є вкрай складною.

Висновки

Особливість описаного випадку — ранній початок захворювання, часті гострі респіраторні захворювання, які супроводжуються діарейним синдромом, відсутність деяких специфічних скарг і змін у біохімічних та імунологічних аналізах, кортикостероїдна залежність і тяжкі позакишкові прояви ХК (анемія змішаного характеру). Так, протягом періоду спостереження у хворого не було больового синдрому в животі, навіть під час досить вираженого кишкового синдрому. На наш погляд, на такі особливості варто звертати увагу при спостереженні за пацієнтами з дуже раннім початком ХК. Крім того, необхідний мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування, що дасть змогу прискорити встановлення діагнозу та запобігти розвитку тяжких ускладнень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aloï M, Lionetti P, Barabino A et al. (2014). Phenotype and disease course of early-onset pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 20 (4): 597–605. doi: 10.1097/01.MIB.0000442921.77945.09.
2. Beketova G, Soldatova O. (2017). Crohn's disease in children and adolescents (clinical lecture). *Pediatrics. Eastern Europe.* 5; 4: 472–490. [Бекетова ГВ, Солдатов ОВ. (2017). Болезнь Крона у детей и подростков (клиническая лекция). *Педиатрия. Восточная Европа.* 5; 4: 472–490].
3. Belousova OYu, Kazaryan LV. (2020). Nutritional therapy in children with gastrointestinal disorders associated with the development of malabsorption syndrome. *Zdorov'e Rebenka.* 15 (4): 258–265. [Белоусова ОЮ, Казарян ЛВ. (2020). Нутритивная терапия детей с нарушениями работы желудочно-кишечного тракта, которые сопровождаются развитием синдрома мальабсорбции. *Здоров'я дитини.* 15 (4): 258–265]. doi: 10.22141/2224-0551.15.4.2020.20847.
4. Beranbaum SL, Waldron RJ. (1952). Chronic ulcerative colitis. Case Report in Newborn Infant. *Pediatrics* 9; 6: 773–778. <https://doi.org/10.1542/peds.9.6.773>.
5. Burisch J, Jess T, Martinato M et al. (2013). The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J. Crohns Colitis.* 7: 322–337. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.010.
6. Carroll MW, Kuenzig ME, Mack DR et al. (2019). The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Children and Adolescents with IBD. *J Can Assoc Gastroenterol.* 1: 49–67. doi: 10.1093/jcag/gwy056.
7. Coughlan A, Wylde R, Lafferty L et al. (2017). A rising incidence and poorer male outcomes characterise early onset paediatric inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 45 (12): 1534–1541. doi: 10.1111/apt.14070.
8. Denysova MF, Cherneha NV, Muzyka NN et al. (2016). Comparative clinical and paraclinical analysis of ulcerative colitis and Crohn's disease in children. *Zdorov'e rebenka.* 2; 70: 10–15. [Денисова МФ, Чернега МВ, Музыка НН и др. (2016). Сравнительная клинико-параклиническая характеристика язвенного колита и болезни Крона у детей. *Здоровье ребенка.* 2; 70: 10–15].
9. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D et al. (2015). European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 9 (3): 211–222. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
10. Duricova D, Burisch J, Jess T et al. (2014). Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature. *J Crohns Colitis.* 8 (11): 1351–1361. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.05.006>.
11. Feakins RM. (2014). Ulcerative colitis or Crohn's disease. Pitfalls and problems. *Histopathology.* 4; 64; 3: 317–335. doi: 10.1111/his.12263.

12. Goldstein-Leever A, Bass JA, Goyal A et al. (2019). Health-related quality of life predicts psychology referral in youth with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Nurs.* 47: 73–77. doi: 10.1016/j.pedn.2019.04.016.
13. Grana V, Litovka V, Gun'kin A. (2009). Ob osobennostyah kliniki i diagnostiki bolezni Krona u detei. *Zdorov'e rebenka.* 2; 17: 7–15. [Грона В, Литовка В, Гунькин А. (2009). Об особенностях клиники и диагностики болезни Крона у детей. *Здоров'я дитини.* 2; 17: 7–15].
14. Gupta N, Bostrom AG, Kirdchner DS. (2007). Gender Differences in Presentation and course of Disease in Pediatric Patients With Crohn Disease. *Pediatrics.* 120; 6: 1418–1425. doi: 10.1542/peds.2007-0905.
15. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh SR et al. (2020). North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 70 (3): 389–403. doi: 10.1097/MPG.0000000000002567.
16. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. (2011). Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 474 (7351): 307–317. doi: 10.1038/nature1.
17. Kriuchko TO, Nesina IM, Poda OA, Kolenko IO. (2016). Alhorytm dyferentsiinoi diahnostryky zakhvoriuvan kyshechnyky u ditei. *Dytiachyi likar.* 3 (48): 21–24. [Крючко ТО, Несіна ІМ, Пода ОА, Коленко ІО. (2016). Алгоритм диференційної діагностики захворювань кишечника у дітей. *Дитячий лікар.* 3 (48): 21–24].
18. Maidannik V, Korneichuk V, Haitovich N, Saltikova G. (2009). Bowel disease in children. K.: VB «Avanpost-Prim»: 487. [Майданник В, Корнейчук В, Хайтович Н, Салтикова Г. (2009). Заболевания кишечника у детей. K.: ВБ «Аван-пост-Прим»: 487].
19. MOZ Ukrainy. (2016). Zapalni zakhvoriuvannia kyshechnyky (khvoroba krona, vyrazkovyi kolit). Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Nakaz MOZ Ukrainy vid 11.02.2016 №90. [МОЗ України. (2016). Запальні захворювання кишечника (хвороба крона, виразковий коліт). Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Наказ МОЗ України від 11.02.2016 №90]. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_90_ykpmid_kron.pdf.
20. Narula N, Wong ECL, Dulai PS et al. (2022). Comparative Effectiveness of Biologics for Endoscopic Healing of the Ileum and Colon in Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* 1; 117 (7): 1106–1117. Epub 2022 Apr 15. doi: 10.14309/ajg.0000000000001795.
21. Ojeda ZC, Cofré DC. (2018). Health related quality of life in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Rev. Chil. Pediatr.* 89 (2): 196–201. doi: 10.4067/S0370-41062018000200196.
22. Oshlyanska OA, Berezenko VS, Nadtochiy TG et al. (2019). Inflammatory bowel disease in children: the difficulty of diagnosis and treatment in the manifestation of extraintestinal manifestations (clinical case). *Perinatologiya and pediatriya.* 1(77): 85–91. [Ошлянська ОА, Березенко ВС, Надточій ТГ та співавт. (2019). Запальні захворювання кишечника у дітей: труднощі діагностики та лікування при маніфестації позакишкових проявів (клінічний випадок). *Перінатологія і педіатрія.* 1 (77): 85–91]. doi: 10.15574/PP.2019.77.85.
23. Satsangi J, Satsangi J, Silverberg MS et al. (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut.* 55: 749–753. doi: 10.1136/gut.2005.082909.
24. Shadrin O. (2015). Crohn's disease in children: state of the problem and the prospects of its solution in Ukraine. *Zdorov'ya Ukraini. Medichna gazeta.* 1: 3–4. [Шадрін О. (2015). Болезнь Крона у детей: состояние проблемы и перспективы ее решения в Украине. *Здоров'я України. Медична газета.* 1: 3–4].
25. Shadrin OH, Misnyk VP. (2020). Shliakhy pidvyshchennia efektyvnosti profilaktyky anemii pry zapalnykh zakhvoriuvanniakh kyshechnyky u ditei rannoho viku. *Zdorovia Ukrainy.* 4 (55): 22–23. [Шадрін ОГ, Місник ВП. (2020). Шляхи підвищення ефективності профілактики анемії при запальних захворюваннях кишечника у дітей раннього віку. *Здоров'я України.* 4 (55): 22–23].
26. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. (2002). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 31: 307.
27. Treffel M, Champigneulle J, Meibody F et al. (2019). Tubulointerstitial nephritis and Crohn's disease, nephrotoxicity or extraintestinal manifestation of Crohn's disease? About a case. *Nephrol Ther.* 15 (1): 59–62. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.07.406>.
28. Uzzan M, Huaibin MKo, Mehendru S. (2016). Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD). *Curr. Gastroenterol. Rep.* 18; 4: 17. doi: 10.1007/s11894-016-0491-3.
29. Zheng S, Yang W, Xia X et al. (2017). An Analysis of Transcobalamin II Gene Polymorphisms and Serum Levels of Homocysteine, Folate and Vitamin B12 in Chinese Patients with Crohn's Disease. *Dig Dis.* 35 (5): 463–471. Epub 2017 May 5. doi: 10.1159/000471848.
30. Zheng SZ, Xia XP, Wu H et al. (2016). Association of Crohn's disease with transcobalamin II gene polymorphisms and serum homocysteine, folate and vitamin B12 levels in Chinese patients. *National medical j. of China.* 96: 30. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.30.006.

Відомості про авторів:

Шадрін Олег Геннадійович — д. мед. н., проф., зав. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-5901-7013>.

Місник Валентина Петрівна — к. мед. н., пров. н. с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Марушко Тетяна Лемарівна — к. мед. н., пров. н. с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-5139-882X>.

Мостовенко Раїса Василівна — к. мед. н., зав. інфекційним діагностичним боксованим відділенням НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.

Стаття надійшла до редакції 02.02.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.