

УДК 616.344-002-031.84:053

В.М. Дудник, В.Г. Фурман, О.В. Куцак, В.Ю. Пасік
Хвороба Крона в дітей. Клінічний випадок

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 111-119. doi 10.15574/SP.2023.132.111

For citation: Dudnyk VM, Furman VH, Kutsak OV, Pasik VYu. (2023). Crohn's disease in children. Clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 111-119. doi 10.15574/SP.2023.132.111.

Хвороба Крона (ХК) — хронічне рецидивне захворювання, що характеризується трансмуральним гранулематозно-виразковим запаленням з ураженням окремих або всіх відділів шлунково-кишкового тракту.

Мета — ознайомити практикуючих лікарів з особливостями клінічних проявів, диференційної діагностики та перебігу ХК у дітей.

Наведено особливості диференційної діагностики та клінічного перебігу ХК. Висвітлено основну діагностичну цінність скарг, анамнезу, клінічної картини, лабораторних та інструментальних методів досліджень, гістологічного вивчення біоптату сліпої кишки та червоподібного відростка. Мікроскопічне дослідження біоптату сліпої кишки виявило наявність гофрованої поверхні слизової оболонки товстої кишки з вогнищевою слабко порушеною гістоархітектонікою: крипти різних розмірів і форм, деякі з нерівномірно розширеним просвітом. Клітинний склад крипт представлений колоноцитами та бокалоподібними клітинами зі зниженим слизоутворенням, наявністю поодиноких крипт-абсцесів. Власна пластинка з фокусами фіброзу нерівномірно інфільтрована лімфоцитами, плазмоцитами, сегментоядерними нейтрофілами, еозинофілами, відзначається базальний плазмоцитоз. М'язова пластинка дещо потовщена, з нерівномірним повнокрів'ям судин, інфільтрована лімфоцитами, плазмоцитами, сегментоядерними нейтрофілами, з наявністю поодиноких лімфоїдних фолікулів («неповні гранульоми»). Морфологічна картина може відповідати ХК (з урахуванням ендоскопічних, клінічних, анамнестичних та інших даних).

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, запальні захворювання кишечника, хвороба Крона.

Crohn's disease in children. Clinical case

V.M. Dudnyk, V.H. Furman, O.V. Kutsak, V.Yu. Pasik

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Crohn's disease (CD) is a chronic relapsing disease characterized by transmural granulomatous-ulcerative inflammation affecting some or all parts of the gastrointestinal tract.

Purpose — to acquaint practicing doctors with the features of the manifestations, differential diagnosis and course of CD in children.

The features of the differential diagnosis and clinical course of CD are given. The basic diagnostic value of complaints, anamnesis, clinical picture, laboratory and instrumental methods of research, histological study of a biopsy of the cecum and appendix is highlighted. Microscopic examination of the cecum biopsy revealed the presence of a corrugated surface of the mucous membrane of the large intestine with focally slightly disturbed histoarchitectonics: crypts of various sizes and shapes, some with an unevenly expanded lumen. The cellular composition of the crypts is represented by colonocytes and goblet cells with reduced mucus formation, the presence of single crypt abscesses. Own plate with foci of fibrosis, unevenly infiltrated with lymphocytes, plasma cells, segmented nuclear neutrophils, eosinophils, basal plasmacytosis is noted. The muscle plate is slightly thickened, with uneven full blood vessels, infiltrated with lymphocytes, plasma cells, segmented neutrophils, with the presence of single lymphoid follicles ("incomplete granulomas"). The morphological picture may correspond to CD (taking into account endoscopic, clinical, anamnestic and other data).

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: children, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease.

Вступ

Хвороба Крона (ХК) — це багатофакторне захворювання, що характеризується хронічним запальним ураженням шлунково-кишкового тракту (ШКТ), має невідому етіологію, може уражувати будь-які або всі відділи ШКТ — від ротової порожнини до перианальної ділянки, проте зазвичай спостерігається в термінальному відділі клубової кишки або перианальній ділянці. На відміну від виразкового коліту (ВК), для ХК характерні сегментарні ураження (коли здорова

слизова оболонка кишечника межує з ураженими ділянками) з трансмуральним запаленням, яке часто призводить до фіброзу і викликає стриктуру кишечника, перфорацію та утворення фістули.

За літературними даними, рівень поширеності ХК у дітей і підлітків дещо варіює в різних країнах і становить від 1,5 до 11,4 випадку на 100 тис. населення. У світі дослідження показують зростання кількості випадків ХК серед дітей. Зокрема, за даними Американської гастроентерологічної асоціації (AGA), кількість дітей з ХК у США зросла на 85%. У деяких

країнах світу, у тому числі в США та країнах Європи, встановлено національні реєстри дітей із ХК, що дає змогу збирати та аналізувати дані про хворобу, її поширення та вплив на дітей. В Україні такий реєстр наразі відсутній, але його створення може допомогти зрозуміти рівень поширення цієї патології серед дітей в Україні та поліпшити діагностику й лікування хворих дітей [8].

За даними Української асоціації гастроентерологів, в Україні відсутні точні статистичні дані про кількість дітей із ХК, але відомо, що ця хвороба не є дуже поширеною серед дітей. Однак із роками збільшується кількість випадків, що може бути пов'язано зі змінами в способі життя та дієти, а також із поліпшенням діагностики та виявленням хвороби в дітей. Якщо в цілому у світі пік захворюваності припадає на вік пацієнтів від 12 років, то в Україні хвороба «помолодшала», і останніми роками виявляються пацієнти з ХК віком 4–6 років. На сьогодні більшість дослідників вважають раннім дебютом захворювання вік до 20 років, причому зазначають, що чим раніше маніфестує патологія, тим складніший її перебіг [8,13].

Сучасні дані свідчать про взаємодію між генетичною сприйнятливістю та факторами навколишнього середовища в розвитку ХК. Фактори навколишнього середовища, пов'язані з підвищеним ризиком виникнення ХК, включають застосування лікарських засобів, особливо антибіотиків, нераціональне харчування з високим вмістом легкозасвоюваних вуглеводів та дефіцитом поліненасичених жирних кислот, куріння, використання оральних контрацептивів, регулярне застосування нестероїдних протизапальних препаратів і міське середовище. Фактори, пов'язані зі зниженням ризику, включають контакт із домашніми та сільськогосподарськими тваринами, спільне проживання в спальні, наявність більше ніж двох братів і сестер, високе споживання клітковини, споживання фруктів і фізична активність [13]. Вакцинація не впливає на розвиток ХК.

Існує інфекційна теорія виникнення ХК, згідно з якою, цю патологію пов'язують із порушенням мікробіоценозу товстого кишечника і розвитком дисбактеріозу за рахунок мікобактерій, псевдомонад, ієрсиній, патогенних штамів ешерихій. Запальні патологічні процеси, викликані L-формами бактерій, характеризуються повільним розвитком і хронічним перебігом, що, можливо, пов'язано з антигенним

поліморфізмом таких бактерій за рахунок часткової втрати і модифікації клітинної оболонки. Проте експериментальні дані не підтверджують інфекційної теорії розвитку ХК. Передбачають, що мікроорганізми тонкої кишки беруть участь в етіопатогенезі ХК, але виділити в чистому вигляді бактерії і віруси не вдається. Водночас були виділені бактеріальні протеїни-антигени (флагеліни), здатні активувати вроджений імунітет через Toll-подібні рецептори. Вони стимулюють патогенетичні імунні реакції в генетично різних господарів [4].

Виявлено генетичні локуси, які збільшують ризик виникнення ХК. Наприклад, гомозиготність за геном NOD2 (Nucleotide binding oligomerization domain containing 2 — білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 16-ї хромосоми) показала підвищення ризику розвитку ХК у 20–40 разів.

Хвороба Крона — мультифокальний процес, у якому наявні генетичні мутації понад 50 генів. Дослідження загальногеномних асоціацій GWAS (*genome-wide association studies*) виявили понад 170 локусів, пов'язаних із захворюванням. Групою вчених виконано цілеспрямоване, масово-паралельне секвенування 101 гена у 205 дітей із ХК, у тому числі 179 тріо «батьки-діти» та 200 контрольних. Проведено тест генного навантаження і оцінено розмір ефекту за допомогою логістичної регресії та метааналізу. Ідентифіковано три гени з номінально значущими р-значеннями: NOD2, RTKN2 (Rhotekin 2 — білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 10-ї хромосоми) і MGAT3 (Mannosyl (beta-1,4-)-glycoprotein beta-1,4-N-acetylglucosaminyltransferase — білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 22-ї хромосоми). Тільки NOD2 був значущим після корекції для кількох порівнянь. Окрім того, ідентифіковано вісім нових рідкісних варіантів NOD2, які, ймовірно, пов'язані із захворюванням. Включення рідкісної варіації та складної гетерозиготності номінально збільшило частку поясненої дисперсії з 0,074 до 0,089. Авторами оцінено популяційний ризик і загальну спадковість варіацій NOD2 у 32,9% і 3,4%, відповідно, причому 3,7% і 0,25% припадало на рідкісні функціональні варіанти. Секвенування гена пробандів (на відміну від генотипування) для виявлення рідкісних варіантів і включен-

ня фази шляхом секвенування генів батьків може відновити частину відсутньої спадковості ХК. Їх результати свідчать, що сироватковий C16:0-LacCer (C16 Lactoceramide) може бути потенційним біомаркером, який показує високу чутливість і специфічність у дітей із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК). Крім того, рівні C20:0-Cer і C18:0-Cer у сироватці також тісно пов'язані з IBD (Inflammatory bowel disease), особливо з CD, однак необхідні додаткові дослідження в більшій групі пацієнтів. Ген CARD15 (інакше NOD2) кодує вироблення білка, що містить домен активації каспази і є членом суперродини Ced-4, що регулює апоптоз. Взаємодія мураміл-дипептиду бактеріальної стінки з протеїном CARD15 веде до активації ядерного фактора каппа-В (NFκB), який відіграє ключову роль в імунній відповіді, стимулюючи та контролюючи синтез прозапальних цитокінів. Ген CARD15 має три поліморфні варіанти: Arg702Trp, Gly908Arg, c.3020insC — усі вони пов'язані з підвищеним ризиком захворювання [2,5].

Запідозрити ХК за характерним хвилеподібним перебігом і тріадою основних симптомів (хронічною діареєю, абдомінальним болем і втратою маси тіла) можна ще на догоспітальному етапі. Досить часто загострення і позакишкові прояви сприяють виявленню ХК вперше, що дає змогу розпочати лікування. Подібним чином за малосимптомного перебігу виявити ознаки ХК допомагають окремі ініціюючі фактори, найпершим з яких є стрес. Серед інших — фізичні перевантаження, гострі інфекційні захворювання, ротавірусна і цитомегаловірусна інфекція, вірус Епштейн–Барра, травми. Пацієнти скаржаться на слабкість (іноді це «печінкові лінощі»), субфебрилітет незрозумілого генезу, інтоксикаційний синдром (тініпідочима, зниження чинвтрата апетиту, швидка втомлюваність, дратівливість), відставання у фізичному розвитку. Анемія також є частим супутником ХК, тому її наявність має насторожувати лікаря. До клінічних некишкових проявів ХК можна віднести вузлову еритему, артралгію, афтозний стоматит, тріщини в перианальній ділянці, запалення ануса. Частіше уражуються відділи здухвинної та прямої кишки, хоча можливе ураження будь-якої частини ШКТ. Близько 35% випадків пов'язані із залученням до патологічного процесу тільки здухвинної кишки (ілеїт), 45% — як клубової, так і товстої кишки (ілеоколіт), 20% — тіль-

ки товстого кишечника (гранулематозний коліт). Клінічно хвороба проявляється болем у животі, діареєю, лихоманкою, анемією та метаболічними порушеннями, бувають ректальні кровотечі [6,7].

Хвороба Крона нерідко має латентну маніфестацію, проявляючись лише затримкою фізичного розвитку дитини, інколи на перший план у клінічній симптоматиці виступають прояви ускладнень патології. До найчастіших ускладнень ХК належать: зовнішні та внутрішні нориці, інфільтрати черевної порожнини, міжкишкові та інтраабдомінальні абсцеси, стриктури кишечника з порушенням прохідності або без нього, анальні тріщини [1,12].

Основні позакишкові прояви ХК у дітей мають аутоімунний характер та можуть бути пов'язаними (артропатії, артрити, вузлувата еритема, афтозний стоматит, увеїт, іридоцикліт та ін.) та не пов'язаними (анкілозуючий спондиліт, первинний склерозуючий холангіт, остеомалія, псоріаз) з активністю запального процесу. Саме частота позакишкових проявів ХК, а також її доволі вагома асоціація з розвитком патології печінки зумовлюють необхідність ретельного обстеження пацієнтів для виявлення захворювання інших органів і систем. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGAN) та Європейської організації з вивчення ХК і коліту (ЕССО), діагноз будь-якого запального захворювання кишечника в дітей та підлітків має ґрунтуватися на комбінації даних анамнезу, результатах фізикального, лабораторного та інструментального обстеження [3]. Слід зауважити, що ХК у дітей потребує спеціалізованої медичної допомоги та ретельного спостереження лікарів. Тому за наявності ознак цієї хвороби в дитини важливо якнайшвидше звернутися до лікаря та пройти відповідні обстеження. Це допоможе вчасно розпочати лікування та підвищити якість життя дитини. Існує висока частота позакишкових проявів у дітей. Усіх педіатричних пацієнтів слід ретельно обстежити на наявність будь-яких уражень шкіри або слизових оболонок, які можуть бути пов'язані із системними захворюваннями, особливо тому, що значна частина цих уражень з'являється перед шлунково-кишковими симптомами або супроводжується спалахом активності захворювання. Слід враховувати побічні ефекти ліків і розробити відповідні персоналізовані терапевтичні стратегії [12].

Поліпшення знань про ці форми захворювання має першочергове значення, оскільки вони можуть зорієнтувати на правильний діагноз або передбачити перебіг захворювання. Лікарі загальної практики повинні проводити ретельне обстеження шкіри та слизових оболонок усіх дітей із ЗЗК. Окрім того, пацієнтів слід направляти до мультидисциплінарної команди (дитячий гастроентеролог і дерматолог) для правильної діагностики та лікування. Мультидисциплінарна команда має брати до уваги соціальні та психологічні наслідки ЗЗК, дерматологічні прояви та можливі ускладнення в такому молодому віці та рекомендувати консультацію психолога, за потреби.

Запальні прояви ХК можуть поширюватися за межі кишкового просвіту, спричиняючи абсцеси, тріщини та/або нориці, а також впливати на органи за межами кишкового тракту. Пацієнти можуть мати позакишкові прояви до того, як шлунково-кишкові симптоми стануть помітними. Ділянки ураження: система крові, суглоби та шкіра. Анамнез, фізикальне обстеження, лабораторні дослідження та візуалізація важливі для виявлення цих проявів.

Особливі клініко-діагностичні характеристики відрізняють ХК від ВК. ХК може проявлятися як гостре токсичне захворювання. До поширених симптомів належать тривала діарея, біль у животі, ректальна кровотеча, лихоманка, втрата ваги, перианальні ураження, висипання, вузлова еритема та втома. Приблизно 10% дітей із ХК мають прояви кон'юнктивіту, а у 5–20% з'являються виразки у вигляді афт на слизовій оболонці ШКТ, гнійники або невеличкі вузли під шкірою (вузлувата еритема) [11].

Під час ректороманоскопії знаходять набряк і потовщення стінки кишки, нерівномірні звуження, стриктури (симптом «струни»). На слизовій оболонці — велика кількість горбиків, яка нагадує бруківку. Виразки довгі вузькі і глибокі вздовж кишки, хоча іноді бувають поперечними. Спостерігається неспецифічний гранулематоз. Гранульоми містять епітеліоїдні клітини і клітини Пирогова—Лангханса. У підслизовому шарі — велика кількість лімфоцитів, гістіоцитів і плазматичних клітин.

Діагностика ХК базується: під час огляду дитини пальпується ущільнення кишки або додаткове утворення (частіше за все в правому нижньому квадранті живота), періодичний біль у суглобах із припухлістю або без неї (до 50% пацієнтів). У загальному аналізі крові

спостерігається зниження рівня еритроцитів, гемоглобіну, прискорення швидкості осідання еритроцитів, тромбоцитопенія. Рентгенологічні ознаки ХК — сегментарне ураження товстої кишки, наявність нормальних частин кишки між ураженими сегментами, нерівний контур кишки, виразки і рельєф слизової оболонки, який нагадує «бруківку» [10]. Ендоскопічна картина в початковій стадії захворювання характеризується присутністю на тлі тьмяної слизової оболонки ерозій — афт, оточених білуватими грануляціями. На стінках кишки та в просвіті можуть бути слиз і гній.

Біохімічне дослідження крові: під час загострення — підвищення гострофазових показників, диспротеїнемія (гіпоальбумінемія, гіперальфа-2-глобулінемія).

Визначення фекального кальпротектину (КП) дає змогу розрізнити запальні та незапальні захворювання кишечника. У діагностиці ЗЗК фекальний КП є чутливішим маркером за С-реактивний білок. Як високочутливий біомаркер для виявлення запалення кишечника при ЗЗК, КП набув широкого застосування у світі. Рівень фекального КП <40 мкг/г є підставою для заперечення ЗЗК, а вміст >250 мкг/г — для проведення ендоскопічного обстеження хворого щодо ЗЗК або запідозрити його рецидив.

Копрограма: стеаторея, позитивна проба Трибуле (з хлор- і трихлороцтовою кислотами), позитивна проба Грегерсена, дисбіотичні зміни мікрофлори кишечника.

Рентгенологічні показники обстеження органів черевної порожнини залежать від фази захворювання та розподіляються на нестенотичні (на початку) і стенотичні ознаки.

Нестенотичні ознаки мають переривчастий вигляд, характеризуються ригідністю уражених ділянок, мозаїчністю зображення за рахунок набряку, лінійних виразок, норицями, проникненням контрасту за межі стінки кишки у вигляді кишені або бахроми. Надалі з'являються стенотичні ознаки: знижується або повністю зникає контрактильна здатність кишки, уповільнюється евакуація барію, відмічається нерівномірне звуження просвіту кишки до стану «шнурка», одночасно понад зоною звуження спостерігається значне її поширення.

Ендоскопічне дослідження: картина поліморфна і залежить від фази захворювання (інфільтрації, тріщини, рубцювання). Затривалістю процес може бути локальним і дифузним.

Фаза інфільтрації: ураження глибоких шарів стінки (звуження просвіту, набряк слизової оболонки, судинний малюнок визначається тільки крупними судинами, можуть бути невеликі афтозні дефекти). Фаза деструкції: великі виразкові дефекти у вигляді тріщин, які мають напрямок уздовж або поперек кишки. Фаза рубцювання: рубцеві стенози, які зумовлюють кишкову непрохідність.

Гістологічне дослідження біоптату: наявність подовжньо розташованих виразок, тріщин, що проникають у м'язовий та субсерозний шари, гранульом туберкулоїдного та саркоїдно-го типів.

Колоноскопія і ендоскопія вважаються «золотим стандартом» у діагностиці ХК. Ендоскопічні ознаки: афтоподібні виразки слизової кишки, набряк слизової без чітких меж, глибокі виразки, острівцеві зміни слизової, що чергуються зі здоровими ділянками, гранульоми. Поздовжні і поперечні виразки створюють ефект «бруківки» — характерний симптом ХК.

На комп'ютерній томографії (КТ) і під час ультразвукового дослідження (УЗД) можна виявити абсцеси в черевній порожнині, пальповану масу, збільшені лімфатичні вузли очеревини.

За допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) визначають збільшені лімфовузли, стриктури, нориці, локалізацію і рівень запалення в стінці кишки [9].

На сьогодні існує стратифікація ризиків для прийняття рішень щодо лікування пацієнтів із ХК. Низький ризик включає: вік на момент встановлення первинного діагнозу від 30 років, обмежене анатомічне ураження кишечника, відсутність ураження перианальної та/або прямої кишки, поверхневі виразки, відсутність попередньої хірургічної резекції. Середній та високий ризик включає: вік на момент встановлення первинного діагнозу до 30 років, велике анатомічне ураження, ураження клубово-ободової кишки, ураження перианальної ділянки та/або прямої кишки, глибокі виразки, попередня хірургічна резекція [9].

Унікальність цього випадку полягає в тому, що ХК є рідкісною патологією з хронічним рецидивним перебігом, характеризується гранулематозним трансмуральним запаленням із сегментарним ураженням різних відділів травного тракту, поширеність якого у світі зростає.

Мета дослідження — ознайомити практикуючих лікарів з особливостями клінічних

проявів, диференційної діагностики та перебігу ХК у дитини.

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

Клінічний випадок

Хворий В., віком 11 років, госпіталізований до онкогематологічного відділення зі скаргами на наявність афтозних виразок на слизовій оболонці ротової порожнини та язика, періодичне підвищення температури тіла до фебрильних цифр протягом останніх 2,5 місяців, біль у животі, наростаючу втрату ваги (понад 10 кг за останні 6 місяців), зниження апетиту, періодичне послаблення випорожнення. Відомо, що захворювання розпочалося із появи афтозних виразок у діаметрі до 10 мм на слизовій оболонці ротової порожнини, язика, вкритих білим на шаруванням, які періодично зникали і знову з'являлися, супроводжувалися підвищенням температури до фебрильних цифр та періодичним болем у животі. Двічі дитина проходила лікування в дитячому відділенні за місцем проживання. Отримувала антибактеріальні препарати, місцево — антисептики. Тимчасово афтозні виразки та температура зникали, але потім знову з'являлися. У зв'язку з болем у животі та збереженням фебрильної температури хлопчик направлений до гастроентеролога в обласну дитячу лікарню. Госпіталізований до гастроентерологічного відділення. Аналіз крові: анемія I ступеня, індекс маси тіла (ІМТ) — 11,2 кг/м²; за результатами гастрофіброскопії: ерозивний гастродуоденіт, ерозивний бульбіт, хелікобактер пілорі негативний. Хворий був на дієтотерапії, отримував препарати вісмуту, інгібітори протонної помпи, креон, цефатоксим. Стан дитини тимчасово поліпшився, але через 3 тижні повторно з'явилися періодичні підйоми температури, біль у животі, але з переважною локалізацією в правій здухвинній ділянці.

З анамнезу життя відомо, що дитина народилася від V вагітності, IV пологів. Маса тіла при народженні — 3900 г, дитина відставала у фізичному розвитку. Розмовляти розпочала з 5 років. До шестирічного віку часто хворіла на вірусні інфекції, часті обструктивні бронхіти, отити, пневмонії. Вакцинація часткова у віці до 1 року, після року не проводилася. Дитина госпіталізована до онкогематологічного відділення з метою проведення диференційної діагностики



Рис. 1. Потовщення з набряком та інфільтрацією стінок клубової та сліпої кишок з ознаками більш вираженої їх васкуляризації, з підпечінковим розміщенням сліпої кишки та ретроцекальним розміщенням червоподібного відростка



Рис. 2. Локальний набряк слизової оболонки товстого кишечника та збільшені мезентеріальні лімфатичні вузли на рівні ілеоцекального кута кишечника

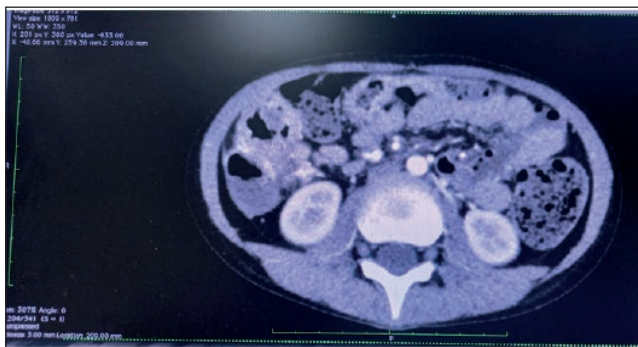


Рис. 3. Інфільтрація та набряк усіх шарів стінок клубової та сліпої кишок

між онкогематологічною патологією та патологією ШКТ.

Обстеження

Гастрофіброскопія (повторна). Стравохід вільно прохідний. Кардіальний сфінктер змикає. Шлунок розправляється повітрям рівномірно в усіх відділах. У шлунку — помірна кількість шлункового соку. Складки шлунка не змінені. Слизова оболонка шлунка — без вогнищ запалення. Пілорус звичайної форми. Цибулина дванадцятипалої кишки не деформована, слизова оболонка не змінена, фатерів со-

сочок — без змін. **Висновок:** патологічних змін не виявлено.

Лапароскопія органів черевної порожнини з біопсією стінки сліпої кишки, апендектомія.

Патогістологічне дослідження апендикулярного відростка: апендикулярний відросток потовщений, сіро-білий, щільний. Стінка апендикса дещо набрякла з нерівномірним повнокрів'ям судин, вогнищевими дрібними крововиливами, у ній спостерігається незначна лімфоплазмочитарна інфільтрація. Відмічається незначна гіпертрофія лімфоїдних фолікулів із формуванням гермінативних центрів у підслизовій основі. Також у підслизовій основі — поодинокі гранульоми з багатоядерними гігантськими клітинами. Серозна оболонка — стази в капілярах і венулах, набряк і вогнищеві крововиливи, крайове стояння лейкоцитів і лейкодіapedез.

Патогістологічне дослідження фрагмента сліпої кишки: фрагменти слизової оболонки товстої кишки з гофрованою поверхнею, з вогнищевою незначно порушеною гістоархитектонікою. Крипти різних розмірів і форм, деякі з нерівномірно розширеним просвітом, клітинний склад крипт представлений колоноцитами та бокалоподібними клітинами зі зниженим слиноутворенням, наявність поодиноких крипт-абсцесів. Власна пластинка з фокусами фіброзу нерівномірно інфільтрована лімфоцитами, плазмочитами, сегментоядерними нейтрофілами, еозинофілами, відмічається базальний плазмочитоз. М'язова пластинка дещо потовщена з нерівномірним повнокрів'ям судин, інфільтрована лімфоцитами, плазмочитами, сегментоядерними нейтрофілами, з наявністю поодиноких лімфоїдних фолікулів («неповні гранульоми»).

Результати дослідження та їх обговорення

За даними **клінічного та лабораторно-інструментального** дослідження виявлено такі результати. Клінічний аналіз крові: гемоглобін — 116 г/л, еритроцити — $3,88 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $8,24 \times 10^9$ /л, паличкоядерні — 2%, сегментоядерні — 68%, лімфоцити — 22%, моноцити — 8%, тромбоцити — 208×10^9 /л, швидкість осідання еритроцитів — 28 мм/год.

Біохімічне дослідження крові: загальний білок — 53 г/л, білірубін загальний — 16,2 мкмоль/л, прямий — 0 мкмоль/л, непрямий — 16,2 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 12,0 U/l, аспартатамінотрансфераза — 21,4

U/l, сечовина — 1,9 ммоль/л, креатинін — 43,9 мкмоль/л. Електроліти: калій — 3,8 ммоль/л, натрій — 129 ммоль/л, хлориди — 97,7 ммоль/л.

Лужна фосфатаза крові — 111,6 Од/л (норма — 74–390 Од/л). РНК вірусу гепатиту С та В — не виявлено. Кров на визначення сироваткового імуноглобуліну А — 2,82 г/л (норма — 0,53–2,04 г/л). Антитіла до тканинної трансглутамінази IgG — 0,64/мл (норма — понад 70/мл). Антитіла IgA до ендомізію (ЕМА) метод ПFT напівкількісний — менше 1:10 (негативний) (норма — менше 1:10). Рівень сироваткового заліза крові — 8 ммоль/л. Рівень феритну крові — 197,5 нг/мл (норма — 30–400 нг/мл). Рівень прокальцитоніну крові — 0,126 нг/мл (норма — 0–0,5 нг/мл). Амілаза крові — 32 Од. КП фекальний — 317,0 мкг/г (норма — менше 50 мкг/г). РНК на SARS-Cov-2 — негативний (метод ПЛР).

Бактеріологічний посів калу: патологічна флора не виділена.

Копроцитограма: м'язові волокна перетравлені — небагато, нейтральний жир +, місцями неперетравлена клітковина.

Клінічний аналіз сечі — без особливостей. Мікроальбумін сечі — 20,17 мкг/мл (норма — 20 мкг/мл).

УЗД органів черевної порожнини — печінка не збільшена, ехогенність звичайна. Жовчний міхур — розміри не збільшені, ехонегативний. Підшлункова залоза, селезінка — без особливостей. Нирки: ехогенність звичайна, не збільшені. Мезентеріальні лімфовузли збільшені до 7,0 мм, поодинокі.

Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МКТ) із внутрішньовенним контрастуванням «ультравіст-370» органів грудної порожнини: на момент обстеження переконаливо збільшених лімфатичних вузлів на рівні органів грудної порожнини не виявлено. Вилочкова залоза — розміром 8×6×14 мм (фронтальний × сагітальний × вертикальний відповідно), паренхіма її однорідна, без об'ємних змін. Трахея та бронхи прохідні. Легеневі поля пневматизовані, без переконливих вогнищево-об'ємних змін. На МКТ органів черевної порожнини кишечник слабо наповнений, відмічається потовщення з набряком та інфільтрацією стінок клубової кишки та сліпої кишки розміром до 14 мм завширшки, протяжністю на рівні клубової кишки 50 мм та на рівні сліпої завширшки до 55 мм, із більш вираженим накопиченням потовщеними стінками контрасту при внутрішньовенно-

му (в/в) контрастуванні порівняно зі стінками інших відділів кишечника, з ознаками більш вираженої їх васкуляризації, з підпечінковим розміщенням сліпої кишки та ретроцекальним розміщенням червоподібного відростка на її рівні (рис. 1), на момент обстеження — без ознак запалення червоподібного відростка. Відмічаються збільшені черевні мезентеріальні лімфатичні вузли справа, переважно на рівні ілеоцекального кута кишечника (рис. 2), розміром від 5 до 12 мм у поперечнику, паренхіма лімфатичних вузлів однорідна, рівномірно контрастується. Печінка у розмірі +2,5 см виступає з-під краю реберної дуги, контур рівний, чіткий, паренхіма однорідна, без ознак вогнищево-об'ємних змін. Жовчний міхур — без особливостей. Селезінка не збільшена, структура не змінена. Нирки в розмірах не збільшені, без вогнищево-об'ємних змін. Висновок: КТ-ознаки потовщення з набряком та інфільтрацією стінок ілеоцекального кута кишечника (клубової та сліпої кишки) із лімфаденопатією регіонарних мезентеріальних лімфовузлів (рис. 3), що потрібно диференціювати між ентероколітом із регіонарною реактивною лімфаденопатією та лімфопроліферативними змінами при лімфомі, підпечінкового розміщення сліпої кишки з ретроцекальним розміщенням червоподібного відростка на рівні, на момент обстеження без ознак запалення.

Для виключення патології кісткового мозку, а саме лейкемії, дитині проведено **пункційну біопсію кісткового мозку** з діагностичною ціллю. Мієлограма (ліва клубова кістка, права клубова передній та задній гребні) — гранулоцитарний, еритроїдний паростки збережені. Нормобластний тип кровотворення. Мегакаріоцитарний паросток збережений. Відносна кількість бластних клітин — 0,8–2,2%. Клітин з ознаками атиpii в препаратах не виявлено.

Враховуючи результати КТ органів черевної порожнини, а саме наявність вільної рідини, ознаки потовщення з набряком та інфільтрацією стінок ілеоцекального кута кишечника (клубової та сліпої кишки) із лімфаденопатією регіонарних мезентеріальних лімфовузлів, постало питання проведення диференційної діагностики реактивної лімфаденопатії при патології кишечника, лімфаденопатії при інфекційній патології з лімфопроліферативними, онкологічними захворюваннями. Проведено лапароскопію органів черевної порожнини.

Операція: лапароскопія, ревізія органів черевної порожнини, апендектомія, біопсія

стінки сліпої кишки. За результатами ревізії органів черевної порожнини в малому тазу виявлено рідину солом'яно-жовтого кольору до 30 мл. Купол сліпої кишки розташований підпечінково, апендикс — ретроцекально, слизова його біла, дещо потовщений, прослідковується ін'єкція судин. Відмічаються зміни в стінках сліпої та висхідної ободової кишок у вигляді інфільтративного набряку та потовщення. Збільшених лімфатичних вузлів у черевній порожнині не виявлено. Проведено біопсію стінки товстого кишечника в тих ділянках, які найбільш макроскопічно змінені. Проведено апендектомію.

Результат біопсії тканин патологічно-го вогнища. Матеріал — фрагмент сліпої кишки, який набрано відкрито. Фрагменти слизової оболонки товстої кишки з гофрованою поверхнею, з вогнищевою слабко порушеною гістоархітектонікою: крипти різних розмірів і форм, деякі з нерівномірно розширеним просвітом, клітинний склад крипт представлений колоноцитами та бокалоподібними клітинами зі зниженим слиноутворенням, наявність поодиноких крипт-абсцесів. Власна пластинка з фокусами фіброзу, нерівномірно інфільтрована лімфоцитами, плазмоцидами, сегментоядерними нейтрофілами, еозинофілами, відмічається базальний плазмозитоз. М'язова пластинка дещо потовщена, з нерівномірним повнокрів'ям судин, інфільтрована лімфоцитами, плазмоцитами, сегментоядерними нейтрофілами, з наявністю поодиноких лімфоїдних фолікулів («неповні гранульоми»). Матеріал — апендикс. Стінка апендикса дещо набрякла, з нерівномірним повнокрів'ям судин, вогнищевими дріб-

ними крововиливами. У ній спостерігається незначна лімфоплазмозитарна інфільтрація. Відмічається незначна гіпертрофія лімфоїдних фолікулів із формуванням гермінативних центрів у підслизовій основі. Також у підслизовій основі наявні поодинокі гранульоми з багатоядерними гігантськими клітинами. Серозна оболонка — стази в капілярах і венулах, набряк і вогнищеві крововиливи, крайове стояння лейкоцитів та лейкодіapedez. Базуючись на клінічних даних, показниках лабораторного обстеження, даних МКТ органів черевної порожнини та лапароскопії органів черевної порожнини з проведенням гістологічного дослідження біоптатів сліпої кишки та апендикса, встановлено діагноз «Хвороба Крона, ілеоколіт із позакишковими проявами (афтозний стоматит), період інфільтрації, середнього ступеня тяжкості, гострий перебіг. Відставання в фізичному розвитку. Дефіцитна анемія І ступеня».

Основне базисне лікування не проведено, оскільки хворого переведено до спеціалізованої клініки.

Висновки

Отже, ХК є хронічним рецидивним захворюванням із трансмуральним гранулематозним запаленням та характеризується сегментарним ураженням різних відділів травного тракту. Аутоімунні процеси, які розвиваються при цій хворобі, приводять до розвитку тяжких системних і локальних запальних реакцій у слизовій оболонці ШКТ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bavaro DF, Ingravallo G, Signorile F et al. (2019). Splenic abscesses as a first manifestation of Crohn's disease: a case report. *BMC Gastroenterol.* 19 (1): 144.
2. Chen J-S, Hu F, Kugathasan S, Jorde LB, Nix D, Rutherford A et al. (2018). Targeted Gene Sequencing in Children with Crohn's Disease and Their Parents: Implications for Missing Heritability. *G3: Genes, Genomes, Genetics.* 8; 9: 2881–2888. <https://doi.org/10.1534/g3.118.200404>.
3. Diaconescu S, Strat S, Balan GG, Anton C, Stefanescu G, Ioniu I, Stanescu AMA. (2020). Dermatological Manifestations in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Medicina.* 56: 425. doi: 10.3390/medicina56090425.
4. Ephraim R, Feehan J, Fraser S, Nurgali K, Apostolopoulos V. (2022). Cancer Immunotherapy: The Checkpoint between Chronic Colitis and Colorectal Cancer. *Cancers.* 14 (24): 6131.
5. Filimoniuk A, Blachnio-Zabielska A, Imierska M, Lebensztejn DM, Daniluk U. (2020). Sphingolipid Analysis Indicate Lactosylceramide as a Potential Biomarker of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Biomolecules.* 10: 1083. doi: 10.3390/biom10071083.
6. Ghiboub M, Penny S, Verburgt CM, Boneh RS, Wine E, Cohen A et al. (2022). Metabolome Changes with Diet-Induced Remission in Pediatric Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 163: 922–936.

7. Gordon RJ, Pappa HM, Vajapeyam S, Mulkern R, Ecklund K, Snapper SB, Gordon CM. (2022). Bone marrow adiposity in pediatric Crohn's disease. *Bone*. 162: 116453.
8. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JWY, Kaplan GG. (2022). Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 162: 1147–1159.
9. Poda OA. (2021). Crohn's disease in children: actual aspects of diagnosis and treatment according to modern international guidelines. *Child's Health*. 16 (1): 75–78. doi: 10.22141/2224-0551.16.1.2021.226461.
10. Ponorac S, Gošnak RD, Urlep D, Ključevšek D. (2021). Contrast-enhanced ultrasonography in the evaluation of Crohn disease activity in children: comparison with histopathology. *Pediatric Radiology*. 51: 410–418.
11. Repo M, Pessi J, Wirtanen E, Hiltunen P, Huhtala H, Kivelä L, Kurppa K. (2022). Frequency and clinical significance of histologic upper gastrointestinal tract findings in children with inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 57 (9): 1046–1050.
12. Veauthier B, Hornecker JR. (2018). Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *American Academy of Family Physicians*. 98 (11): 661–669.
13. Verburgt CM, Ghiboub M, Benninga MA, de Jonge WJ, Van Limbergen JE. (2021). Nutritional Therapy Strategies in Pediatric Crohn's Disease. *Nutrients*. 13: 212. <https://doi.org/10.3390/nu13010212>.

Відомості про авторів:

Дудник Вероніка Михайлівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

<https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.

Фурман Валентина Григорівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

<https://orcid.org/0000-0001-6544-3273>.

Куцак Олеся Володимирівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

<https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.

Пасік Валентина Юрївна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

<https://orcid.org/0000-0003-4325-0715>.

Стаття надійшла до редакції 13.02.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.