

УДК 616.345-002-07:616-003.829.1-056.7-008.89-053.2

**О.І. Дорош<sup>1,2</sup>, В.Б. Волощук<sup>1</sup>, М.І. Душар<sup>3</sup>, І.П. Мелько<sup>2,4</sup>,  
В.І. Жельов<sup>1</sup>, Б.С. Романишин<sup>1</sup>, А.С. Кузик<sup>1,2</sup>, О.А. Петрончак<sup>5</sup>,  
Р.В. Гулей<sup>5</sup>, А.П. Дудаш<sup>5</sup>, Н.М. Скалецька<sup>2</sup>**

## Неспецифічний виразковий коліт, спадковий сфероцитоз та гемохроматоз у дитини: інтегрований підхід до керування клінічним випадком

<sup>1</sup>КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

<sup>3</sup>Лабораторний центр «Леоген», м. Львів, Україна

<sup>4</sup>КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова» заклад: відокремлений підрозділ «Лікарня Святого Луки», м. Львів, Україна

<sup>5</sup>ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія», м. Львів, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 4(140): 97-112. doi: 10.15574/SP.2024.140.97

**For citation:** Dorosh OI, Voloshchuk VB, Dushar MI, Melko IP, Zhelov VI, Romanishyn BS et al. (2024). Ulcerative colitis, hereditary spherocytosis and haemochromatosis in a child: an integrated approach to clinical case management. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(140): 97-112. doi: 10.15574/SP.2024.140.97.

Запальне захворювання кишечника (ЗЗК), що включає хворобу Крона (ХК) і неспецифічний виразковий коліт (НВК), є хронічною системною ідіопатичною патологією кишкового тракту з позакишковими проявами (ПКП) у деяких хворих. Одним із найчастіших ускладнень у таких пацієнтів є анемія, яка може бути наслідком дефіциту заліза (Fe), вітамінів В<sub>12</sub> або В<sub>9</sub>; порушення кишкового всмоктування або автоімунного гемолізу.

**Мета** — описати клінічний випадок поєднання НВК із ПКП, спадкового сфероцитозу (ССф), спричиненого гетерозиготною мутацією в гені *ANK1* (екзон с.2394\_2397del (p.Ser799Ilefs\*5)), спадкового гемохроматозу, асоційованого з патогенним геном *HFE* (екзон с.187C>G (p.His63Asp), у хлопця віком 10 років 10 місяців, акцентуючи на важливості генетичних тестів, патогістологічного дослідження та правильного трактування морфологічних показників гемограми для верифікації хвороби.

**Клінічний випадок.** Наведено унікальне поєднання НВК із ПКП, ССф, спричиненої патогенною гетерозиготною мутацією в гені *ANK1* (екзон с.2394\_2397del (p.Ser799Ilefs\*5)), і спадкового гемохроматозу з гетерозиготною патогенною мутацією гена *HFE* (екзон с.187C>G (p.His63Asp)) у хлопця віком 10 років 10 місяців. Дитину турбував біль у животі та правому кульшовому суглобі, збільшився об'єм живота. Хлопця вважали здоровим до останнього епізоду захворювання. У загальному аналізі крові виявлено ретикулоцитоз, лейкоцитоз і мікросфероцити, клінічно гепато- та сплено-мегагалію. Верифіковано ССф і гемохроматоз за допомогою повногеномного секвенування та патогістологічного дослідження селезінки. НВК із ПКП (правобічний коксит, гіпертрансаміназемія, легкий ступінь активності запального процесу (індекс активності педіатричного виразкового коліту, Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) 15 балів) діагностовано за допомогою клінічної презентації, результатів колоноскопії, візуалізаційних, патогістологічних, лабораторних методів: підвищення рівня антитіл IgG до протеїнази 3 (PR3), запальних змін у гемограмі. Акцентовано увагу на важливості молекулярно-генетичного дослідження та пильному аналізі мазка периферичної крові цитологами для оцінювання характеристик морфологічної структури клітинних елементів у діагностуванні хвороби.

Дослідження виконано за принципами Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** неспецифічний виразковий коліт, спадковий сфероцитоз, *ANK1*-мутація, спадковий гемохроматоз, *HFE*-мутація, повноекзомне секвенування, патогістологічне дослідження.

### Ulcerative colitis, hereditary spherocytosis and haemochromatosis in a child: an integrated approach to clinical case management

**O.I. Dorosh<sup>1,2</sup>, V.B. Voloshchuk<sup>1</sup>, M.I. Dushar<sup>3</sup>, I.P. Melko<sup>2,4</sup>, V.I. Zhelov<sup>1</sup>, B.S. Romanishyn<sup>1</sup>, A.S. Kuzyk<sup>1,2</sup>, O.A. Petronchak<sup>5</sup>, R.V. Hulei<sup>5</sup>, A.P. Dudash<sup>5</sup>, N.M. Skaletska<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>CNE of Lviv Regional Council «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Centre», Ukraine

<sup>2</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

<sup>3</sup>Laboratory center «Leogene», Lviv, Ukraine

<sup>4</sup>Municipal non-profit enterprise «Lviv territorial medical union «multidisciplinary clinical hospital of emergency and intensive care» St. Luke's Hospital»

<sup>5</sup>PLC «Western Histology Laboratory», Lviv, Ukraine

Inflammatory bowel disease (IBD), which includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), is a chronic systemic idiopathic pathology of the intestinal tract with extraintestinal manifestations (EIM) in some patients. One of the most common complications in these patients is anemia, which can be the result of iron, vitamin B<sub>12</sub> or B<sub>9</sub> deficiency; intestinal absorption disorders or autoimmune hemolysis.

**Aim** — to describe a rare clinical case of a 10-year and 10-month-old boy diagnosed with UC and EIM, hereditary spherocytosis (HS) caused by a heterozygous *ANK1* gene-mutation and hereditary hemochromatosis associated with a pathogenic *HFE* gene-mutation. This case underscores the importance of genetic testing, pathological examinations, and accurate interpretation of peripheral blood smear morphology for disease diagnosis.

**Clinical case.** We present a unique combination of UC with EIM, HS caused by a pathogenic heterozygous mutation in the *ANK1* gene (exon c.2394\_2397del (p.Ser799Ilefs\*5)), and hereditary hemochromatosis with a heterozygous pathogenic mutation in the *HFE* gene (exon c.187C>G (p.His63Asp)) in a boy aged 10 years 10 months. The child was abdominal and right hip pain, abdominal enlargement. Diagnosis of HS and hemochromatosis was confirmed through whole-genome sequencing and pathological examination of the spleen.

UC with EIM (by Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index — 15 points) diagnosed based on clinical presentation, colonoscopy, laboratory tests (elevated IgG antibodies to proteinase 3 and inflammatory changes in the blood). This case emphasizes the crucial role of molecular genetic testing and careful analysis of peripheral blood smears by cytologists in the accurate diagnosis of complex diseases.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** nonspecific ulcerative colitis, hereditary spherocytosis, *ANK1*-mutation, hereditary haemochromatosis, *HFE*-mutation, full-exome sequencing, pathohistological examination.

## Вступ

**Х**вороба Крона (ХК) і неспецифічний виразковий коліт (НВК) є двома основними формами запальних захворювань кишечника (ЗЗК) із рецидивним перебігом і невідомою етіологією та частково вивченим механізмом розвитку. Симптоми цієї патології передбачають біль у животі, кров'яні випорожнення, лихоманку і спазми. Хоча НВК і ХК мають багато спільного в клінічних симптомах, вони вважаються різними захворюваннями, що потребують диференційної діагностики. Під час ендоскопічного огляду можна виявити численні ознаки, що дають змогу відрізнити НВК від ХК [1]. Анемія є поширеним ускладненням ЗЗК, що виникає приблизно у  $\frac{2}{3}$  пацієнтів. Найчастішими факторами, які призводять до анемії, є хронічна шлунково-кишкова кровотеча, саме хронічне захворювання та погане всмоктування [6]. Останнє призводить не лише до дефіциту заліза (Fe), але й до зниження вмісту вітаміну B<sub>12</sub>, фолієвої кислоти [54]. У пацієнтів із НВК існує ризик виникнення автоімунної гемолітичної анемії (АІГА) через різні механізми, зокрема системні запалення, зміни в імунній відповіді та вплив медикаментів, що застосовуються для лікування НВК [9,52,53,70,73]. Виявивши в пацієнта з НВК ретикулоцитоз, непряму гіпербілірубінемію, гепатоспленомегалію, підвищення лактатдегідрогенази, слід заперечувати як спадковий, так і набутий імунний характер гемолітичної анемії. У таких випадках важливо ретельно досліджувати та правильно трактувати морфологічні показники гемограми (кількісного та якісного оцінювання всіх класів формених елементів крові, у тому числі морфології еритроцитів), що може бути першим кроком для верифікації анемії. В окремих складних до діагностування випадках гемолітичної анемії для остаточного встановлення діагнозу варто до обстеження додати молекулярно-генетичне дослідження [18,28,32]. Унаслідок хронічного гемолізу при спадковій геолітичній анемії може розвиватися вторинний (набутий) гемохроматоз, який інколи треба відрізнити від

спадкового. Спадковий гемохроматоз — це генетично обумовлена системна хвороба, що характеризується надлишковим накопиченням Fe в організмі. Основна форма спадкового гемохроматозу пов'язана з мутаціями генів, що регулюють обмін Fe [11,71]. Наш досвід виняткового поєднання НВК із позакишковими проявами (ПКП) із гемолітичною анемією з наявними мікрোসфероцитами дав підстави з диференціально-діагностичною метою застосовувати молекулярно-генетичне дослідження. За допомогою повногеномного секвенування верифіковано спадковий сфероцитоз (ССф), спричинений патогенною гетерозиготною мутацією в гені *ANK1* (екзон с.2394\_2397del (p.Ser799Ilefs\*5)), і спадковий гемохроматоз із гетерозиготною патогенною мутацією гена *HFE* (екзон с.187C>G (p.His63Asp)). Повідомлення про описаний клінічний випадок сприятиме високому рівню обізнаності лікарів різних спеціальностей щодо можливості розвитку НВК у дітей з хронічним болем у животі, розумінню можливості комбінації декількох патологічних станів у таких пацієнтів.

**Мета** дослідження — описати клінічний випадок унікального поєднання НВК із ПКП, ССф і спадкового гемохроматозу; наголосити на необхідності уважного аналізу мазка периферичної крові лікарями-цитологами для оцінювання морфологічної структури клітин, що є першим кроком до правильного діагностування хвороби, а також на важливості проведення генетичних і гістологічних тестів для підтвердження діагнозу.

Дослідження виконано за принципами Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

## Клінічний випадок

У жовтні 2023 року до КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» (КНП ЛОР «ЗУСДМЦ») госпіталізовано хлопчика віком 10 років 10 місяців зі скаргами на періодичний біль у животі, збільшення об'єму живота, біль у правому кульшовому суглобі.

З анамнезу відомо, що періодичний біль у животі почав турбувати пацієнта з лютого 2023 року. У цей час дитину консультовано хірургом, гостру хірургічну патологію заперечено, у загальному аналізі крові (ЗАК) виявлено ретикулоцитоз — 100%, лейкоцитоз —  $17,4 \times 10^9$  г/л, мікросфероцити, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) до 46 мм/год.

Пацієнта госпіталізовано до Комунального підприємства «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства», м. Луцьк, Україна, з діагнозом «Анемія Мінковського–Шоффара, гепатоспленомегалія, реактивний артрит та, імовірно, хвороба Крона (ХК)». Рівень кальпротектину в калі був значно підвищеним (480 мкг/л; норма (н) — <50,0 мкг/л).

Комп'ютерною томографією (КТ) виявлено гепатоспленомегалію, лімфаденопатію черевної порожнини, холангіоектазію, дилатацію жовчного міхура. У жовтні 2023 року дитину почав турбувати біль у правому кульшовому суглобі. За даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) кульшових суглобів відзначено ознаки кокситу правого кульшового суглоба. Для подальшого обстеження хлопчика скеровано до КНП ЛОР «ЗУСДМЦ» із діагнозом «Реактивний артрит правого кульшового суглоба, імовірно, ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА)».

Дитина народжена від 4-ї вагітності, 3-х пологів, із масою тіла 4040 г, зростом 53 см, вакцинована за календарем профілактичних щеплень, годування грудним молоком — до 1,5 року. Хлопчик зростав і розвивався добре. Сімейний анамнез, зі слів матері, не обтяжений. На респіраторні захворювання хворів не більше 2 разів на рік. Матір дитини вважала сина здоровим до останнього епізоду захворювання. Упродовж життя неодноразово виконували ЗАК, однак у попередніх обстеженнях не було згадки про наявність мікросфероцитів. У медичній документації не було жодної згадки про гепатолієнальний синдром. Мама та медичні працівники не відзначали епізодів пожовтіння шкіри.

На момент госпіталізації стан дитини середньої тяжкості, у свідомості, не гарячкувала. Шкіра блідо-субіктерична, чиста. Видимі слизові оболонки блідо-рожеві, чисті. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Дихання і гемодинаміка не порушені. Живіт збільшений

в об'ємі, за рахунок гепато- (+5 см) та спленомегалії (+10 см), не болючий, доступний пальпації в усіх відділах. Випорожнення регулярні, 1 раз на добу, без патологічних домішок. На момент огляду не виявлено вогнищевої неврологічної симптоматики. Менінгеальні ознаки негативні.

За результатами обстежень у ЗАК: еритроцити (Er) —  $4,16-3,56 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін — 117–87 г/л, ретикулоцити — 132–126%, визначення вмісту гемоглобіну в Ер МСН (Mean Corpuscular Hemoglobin, середній вміст гемоглобіну в Ер) — 28,1–30,0 pg (н — 27–35 pg), MCV (Mean Corpuscular Volume, ширина розподілу Ер за об'ємом) — 81,5–82,0 fl (н — 80,0–100,0 fl), лейкоцити) —  $13,59-6,68 \times 10^9$ /л, тромбоцити —  $484-563 \times 10^9$ /л, лейкоцитарна формула: метамієлоцити — 0%, паличкоядерні нейтрофіли — 5%, сегментоядерні — 63%, еозинофільні — 2%, базофільні — 0%, лімфоцити — 20%, моноцити — 10%, ШОЕ — 21 мм/год. Виявлено мікросфероцити.

У біохімічному аналізі крові (БАК): гіпербілірубінемія (загальний білірубін — 21,4–28,5 мкмоль/л (н — 3,4–21,0 мкмоль/л), прямий білірубін — 8,5–11,1 мкмоль/л (н — 0,0–5,0 мкмоль/л), аланінамінотрансфераза — 99,6–79,3 МО/л (н — 0–45,0 МО/л), аспартатамінотрансфераза — 62,2–77,3 МО/л (н — 0–40,0 МО/л), гамма-глутамінтранспептидаза — 73,7–56,8 МО/л (н — 0–23,0 МО/л), сироваткове залізо (Fe) — 11,8–15,4 мкмоль/л (н — 7,2–17,9 мкмоль/л), феритин — 197,73–324,85 нг/мл (н — 7–140 нг/мл), насичення трансферином — 25,44% (н — 20–55%), трансферин — 29,3 мкмоль/л (н — 25,2–45,4 мкмоль/л), С-реактивний протеїн (СРП) — 11,3 нг/мл (н — 0–10,0 нг/мл), лактатдегідрогеназа — 560 МО/л (н — <300,0 МО/л), рівень сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, вітамін B<sub>12</sub>, фолієва кислота, ревматоїдний фактор, інші біохімічні показники — у межах норми, автоантитіла IgG до нуклеарних антигенів (ANA Screen): 1,1 індекс (н — <1,0 — негативний, 1,0–1,2 — сумнівний), антитіла IgG до протеїнази PR3 — 93,17 Од/мл (н — <20,0 Од/мл), мієлопероксидаза, антитіла IgG — <2 Од/мл (н — <20 Од/мл), *Saccharomyces cerevisiae*, антитіла IgA — 0,24 (н — <1,0), *Saccharomyces cerevisiae*, антитіла IgG — 0,47 (н — <1,0). Консультація гематолога: рекомендовано виконати пряму пробу Кумбса, визначити осмотичну резистентність еритроцитів (ОРЕ), провести молекулярно-генетич-

не дослідження для встановлення походження гемолітичної анемії.

Пряма проба Кумбса — негативна, ОРЕ (концентрація розчину NaCl): мінімальна (min) — 0,7% (н — 0,45–0,48%), максимальна (max) — 0,4% (н — 0,28–0,32%). Тести на вірусні хвороби методами імуноферментним аналізом та полімеразно-ланцюгової реакції до гепатиту В, С, цитомагаловірусу, Епштейна–Барра вірусу, парвовірусу В19 — негативні.

У коагулограмі незначно здовжений протромбіновий час — 15,9 с (н — 11–14 с) та підвищене міжнародне нормалізоване відношення (International Normalized Ratio — INR) — 1,27 (н — 0,8–1,2), інші показники в нормі.

У калі: кальпротектин — позитивний, не виявлено антигенів до токсинів А/В *Clostridium difficile*, бактерій типу-паратифозної і дизентерійних груп та патогенної ешерихії й інших патогенних мікроорганізмів.

Електрокардіографія: ритм синусовий — 103 уд./хв. Порушення внутрішньошлункової провідності. Електрична вісь серця горизонтальна. Перехідна зона у V3-V4. Інтервали — незначно розширений QRS. Електрична систола в нормі. Підвищення електричної активності лівого шлуночка.

Ультразвукове дослідження: обидві частини печінки збільшені в розмірах, ехогенність паренхіми звичайна, структура крупнозерниста, однорідна. Строма печінки незначно ущільнена, не потовщена. Жовчний міхур розташований типово, розмірами 81×20×20 мм; овоїдної форми, одиничний перегин у ділянці тіла і шийки, стінки не ущільнені, не потовщені, просвіт гомогенний. Підшлункова залоза — контур чіткий, не потовщена, ехогенність звичайна, структура середньозерниста, однорідна, протока не розширена. Селезінка значно збільшена, структурно не змінена, розмірами 177×60 мм. Парапанкреатично в проекції голівки підшлункової залози та в проекції воріт печінки — ізоехогенні овальні лімфовузли, найбільший з яких розміром до 18 мм у поперечному перерізі, дрібніші — розміром від 5 мм до 9 мм. Селезінкова вена дещо звивиста в проекції воріт, діаметром 10 мм. У черевній порожнині — мезентеріальні лімфовузли звичайної структури, максимально в параумбілікальній ділянці, поперечним розміром від 5 до 9 мм. Вільна рідина в черевній порожнині не візуалізується, підвищена пневматизація товстого кишечника. Нирки розташовані типово, звичайних розмірів:

права — 89×47 мм, ліва — 87×50 мм. Ехогенність паренхіми звичайна, кортико-медулярна диференціація збережена, чашечко-мискова система без ознак дилатації. Васкуляризація прослідковується до периферії з обох боків. Сечовий міхур виповнений акустично прозорим вмістом, стінка не потовщена.

Еластографія печінки: при зсувнохвильовій еластографії печінки в п'ятому сегменті середня швидкість зсувної хвилі — 1,2±0,13 м/с, що відповідає METAVIR F1. Кульшові суглоби — передня кишеня справа потовщена до 6,5 мм, прошарок акустично прозорого випоту — до 2 мм, стінка суглобової сумки ущільнена. Правобічний коксит.

Езофагогастродуоденоскопія з біопсією: еритематозна гастропатія, дуодено-гастральний рефлюкс.

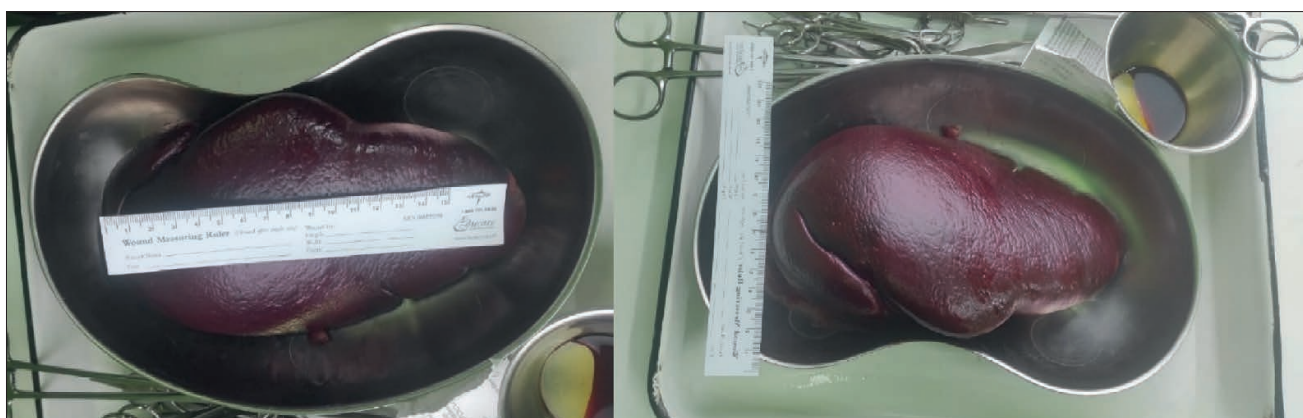
Колоноскопія з біопсією: термінальний відділ тонкої та купол сліпої кишки, висхідна ободова, поперечноободова і пряма кишки без особливостей. Нисхідна ободова та сигмоподібна кишки матові, гіперемовані, набряклі, з поодинокими ерозіями з контактною ранимістю. Висновок: запальне захворювання кишки. Неспецифічний виразковий коліт (лівобічне ураження), імовірно, загострення. Патогістологічне дослідження: верифіковано коліт.

Виконано молекулярно-генетичне дослідження (2941 ген) у лабораторії INVITAE (США) на генетичні форми анемії, увесь метаболічний спектр генів, які можуть викликати гепатоспленомегалію, синдроми з холестазом, на запальні хвороби кишечника, виявлено патогенну мутацію в гені *ANK1* (екзон с.2394\_2397del (p.Ser799Ilefs\*5)), також патогенний (низька пенетрантність) варіант гена *HFE*, що асоціюється з автосомно-рецесивним спадковим гемохроматозом (HFE-НН) екзон с.187C>G (p.His63Asp). Під час дослідження мазка периферичної крові матері констатовано наявність мікросфероцитів, що дає підстави стверджувати успадкування пацієнтом спадкового сфероцитозу від матері.

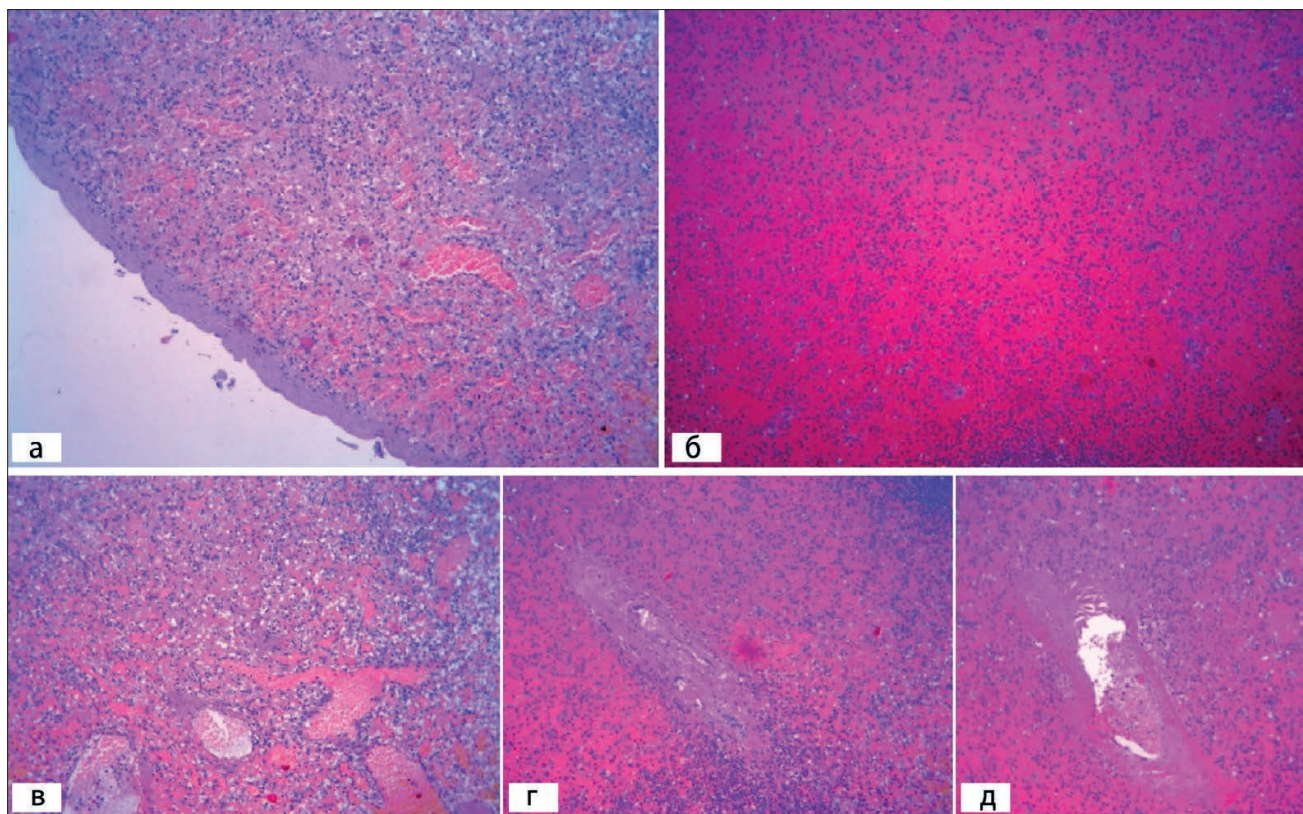
Магнітно-резонансна томографія органів черевної порожнини: печінка — положення, форма, внутрішня структура, інтенсивність МР-сигналу не змінені. Краніо-каудальний розмір — 167 мм. Контури органа рівні, чіткі. Жовчний міхур розширений, розмірами 43×116 мм, внутрішня структура, інтенсивність МР-сигналу не змінені, S-подібна девіація на рівні шийки. За даними МР-холангіографії,



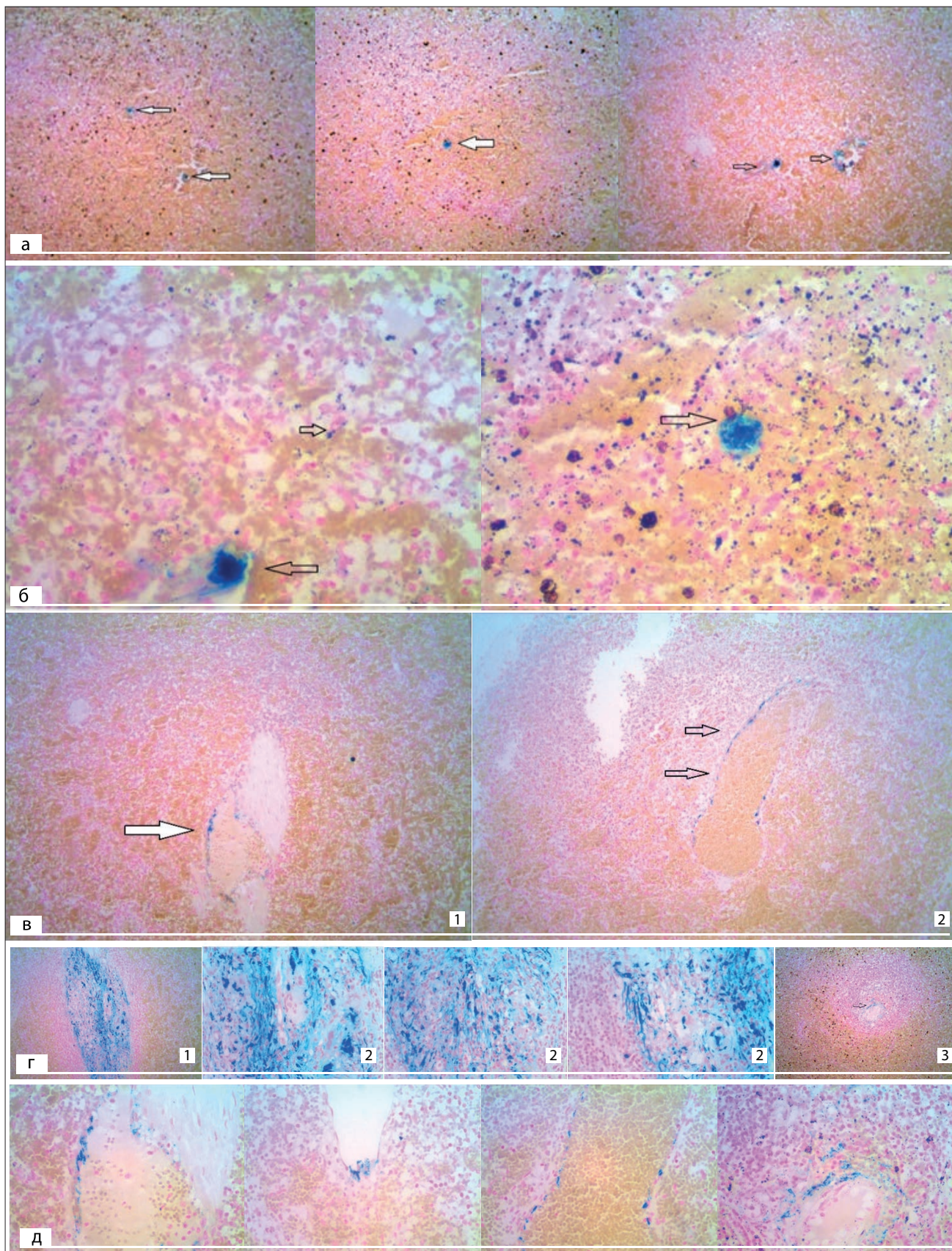
**Рис. 1.** Магнітно-резонансна томографія органів червоної порожнини. МР-ознаки гепатоспленомегалії, розширений жовчний міхур



**Рис. 2.** Демонстрація розмірів видаленої селезінки



**Рис. 3.** Гіперплазія червоної пульпи селезінки (а, б): численні синусоїди селезінки (в), поодинокі ділянки білої пульпи селезінки та артеріола (г), артеріола з потовщеною стінкою (д). Збільшення  $\times 100$ . Гематоксилін-еозин



**Рис. 4.** Реакція Перлса: А — поодинокі гранули гемосидерину в червоній пульпі селезінки. Збільшення  $\times 100$ ; Б — гранули гемосидерину в червоній пульпі селезінки. Збільшення  $\times 400$ ; В — гранули гемосидерину навколо капіляра (1) та артеріоли (2) селезінки. Збільшення  $\times 100$ ; Г — численні, дифузні гранули гемосидерину в ділянці фіброзу селезінки: 1 — збільшення 100, 2 — збільшення  $\times 400$ , 3 — гранули гемосидерину в білій пульпі селезінки (збільшення  $\times 100$ ); Д — гранули гемосидерину в стінці капіляра селезінки. Збільшення  $\times 400$

внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені. Просвіт *common bile duct* чітко простежується на всій протяжності, без даних за обструкцію. Видимих дефектів наповнення (конкрементів) не виявлено. Просвіт *main pancreatic duct* також чітко простежується на всій протяжності. Об'ємних утворень та збільшених лімфатичних вузлів не виявлено. Селезінка: положення, внутрішня структура, інтенсивність МР-сигналу не змінені. Збільшені розміри — 101×81×167 мм. Контури органа рівні, чіткі (рис. 1).

Пацієнтові введено внутрішньосуглобово кеналог, призначено терапію месалазином, урсодезоксихолевою кислотою з позитивним ефектом. Після відповідної імунопрофілактики виконано спленектомію. Видалено селезінку вагою 900 г (рис. 2).

За результатами патогістологічного дослідження, у тканині селезінки наявні гіперплазія червоної пульпи з розширеними, повнокровними синусоидами та атрофія білої пульпи. Хорди заповнені сфероцитами. Визначаються групи макрофагів та ділянки гемосидерозу в червоній, білій пульпі, навколо артеріол і капілярів, що підтверджено реакцією Перлса (рис. 3 та 4).

### Обговорення

Запальні захворювання кишечника, зокрема ХК та НВК, є хронічними рецидивними запальними захворюваннями невідомої етіології та частково вивченого патогенезу, що уражують шлунково-кишковий тракт із поширеними клінічними проявами — болем у животі, кривавими випороженнями, лихоманкою та тенезмами. Гострими ускладненнями цих процесів можуть бути кровотеча, перфорація, фульмінантний коліт. ХК є трансмуральним, переважно гранулематозним запаленням, яке може уражувати будь-який відрізок шлунково-кишкового тракту — від ротової порожнини до ануса включно. НВК є дифузним неспецифічним запаленням слизової оболонки прямої кишки або прямої та ободової кишок, що в тяжких випадках призводить до утворення виразок. Поширеність захворювання в різних країнах має значні відмінності. Більшість епідеміологічних досліджень повідомляють про найвищу захворюваність у країнах Західної Європи та Північної Америки. Захворюваність у країнах Європейського Союзу становить 5/100 000/рік [1,4,65]. У країнах Африки на південь від Сахари випадки ЗЗК рідко тра-

пляються серед темношкірого населення [1,67]. Поточні звіти свідчать про зростання глобальних тенденцій поширеності ЗЗК [1,7,47], а їхню появу в країнах, що розвиваються, пов'язують із посиленням вестернізації, індустріалізації, змінами способу життя та дієтичних практик. Це пояснюють особливостями побуту та впливом соціокультурних факторів (тривале грудне вигодовування, менший вплив антибіотиків, перенаселеність, вплив сонячного світла та вживання певних різновидів їжі, яка може бути забрудненою, стимулюючи імунітет кишечника й таким чином знижуючи ризик виникнення ЗЗК) [4]. Маючи багато спільного, НВК і ХК вважаються окремими нозологіями. Але, незважаючи на їхню схожість за клінічними проявами, слід проводити диференційну діагностику. Під час ендоскопічного огляду за численними ознаками можна відрізнити НВК від ХК.

Під час огляду прямої кишки зміни спостерігаються майже в 100% випадків НВК, тоді як при ХК — лише в половині випадків. Слизові ураження для хворих на НВК частіше дифузні, тоді як при ХК — сегментарні. НВК має характерні ознаки: стертий або відсутній судинний малюнок, контактна дифузна кровоточивість, рихлість, набряклість і зернистість слизової оболонки. Завжди наявна гіперемія слизової і згладжений гаустер. Щодо ХК, то всі ці ознаки відзначаються значно рідше, але можливий вид слизової на зразок «бруківки».

Порівнюючи виразкові дефекти, так само можна помітити ряд відмінностей. При НВК виразки є поверхневими, без чітких меж, і лише за тяжкого перебігу хвороби здатні досягати 1 см, слизова навколо виразок змінена і має чітке відмежування від здорової тканини. В осіб із ХК виразки глибокі, поздовжні або циркулярні, з чіткими краями, часто досягають великих розмірів, можуть мати різні форми: довгасті, лінійні, змієподібні. Слива навколо виразок змінена незначно. ХК часто супроводжується утворенням стриктур і фістул. В описаному випадку колоноскопією виявлено лівобічне ураження: нисхідна ободова та сигмоподібна кишки були матовими, гіперемованими, набряклими, з поодинокими ерозіями з контактною ранимістю.

Морфологічна діагностика на матеріалі пункційної біопсії кишечника викликає труднощі. Однією з основних відмінностей ХК від НВК є глибина запалення: при ХК інтенсив-

ність запалення зростає від слизової оболонки до підслизового шару і характеризується залученням і глибших шарів, а при НВК запалення обмежується тільки слизовою оболонкою поверхневих відділів стінки кишки, що виявлено в наведеному нами клінічному випадку. Лабораторними критеріями є лейкоцитоз нейтрофільного характеру, збільшення ШОЕ, СРП, позитивний кальпротектин у калі. M.W. Laass та співавт. вважають, що антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA), спрямовані проти протеїнази 3 (PR3), що є маркером гранулематозу з поліангіїтом, також виявляються в пацієнтів із ЗЗК, переважно НВК, та є потенційним серологічним маркером педіатричного НВК [42]. У наведеному нами випадку є достатньо лабораторних, колоноскопичних і гістологічних критеріїв для верифікації НВК.

Досі остаточно не встановлено етіологічних факторів розвитку НВК. У генезі хвороби розглянуто роль різних інфекційних агентів. Так, під час епідеміологічних досліджень у Великій Британії виявлено, що в осіб, які переохворіли на епідемічний паротит у віці до 2 років, частіше згодом розвивається НВК. Дослідженнями в США встановлено аналогічні результати: отримано залежність імовірності розвитку НВК від загальної частоти перенесених цими хворими дитячих інфекцій. Різні мікроорганізми можуть бути тригерами, що призводить до спотвореної імунної відповіді організму. У формуванні НВК особливо заслуговують на увагу генетичні фактори. Теорія базується на підставі сімейних випадках цієї патології. Епідеміологічні дослідження свідчать, що ризик розвитку НВК у 10–15 разів вищий, ніж у загальній популяції, у дітей із сімей, де хоча б один із батьків має це захворювання [5,17,48]. З-поміж тригерних факторів велике значення надають психологічному стресу, стереотипу харчування (переважання в раціоні тваринних жирів, білків, рафінованих вуглеводів), дефіциту вітаміну D, застосуванню нестероїдних протизапальних препаратів, непереносимості лактози, ранньому штучному вигодовуванню, кишковим інфекціям, патології вагітності тощо. Важливу роль у розвитку НВК відіграє підвищена кишкова проникність, зокрема, резистентність слизового бар'єра кишечника, який забезпечує харчову толерантність і захист проти патогенних мікроорганізмів. У проведених останніми десятиліттями клініко-експериментальних дослідженнях ролі кишкової цитопротекції

в патогенезі запальних захворювань кишечника у хворих переконливо доведено, що в основі підвищеної проникності слизового бар'єра кишечника істотною роллю належить структурно-функціональним бар'єрним змінам преї епітеліального шару, зменшенню синтезу слизу, експресії секреторних і мембранозв'язаних муцинів, трефолінового фактора (TTF-3), що забезпечують густину та в'язкість слизу. У патогенезі розвитку ЗЗК істотну роль відіграє імунна система [57]. На це вказують такі клініко-лабораторні та морфологічні ознаки останніх: хронічний рецидивний перебіг, наявність ПКП (артрит, еритема, увеїт та ін.), нейтрофільних перинуклеарних антитіл (pANCA), лімфоїдно-плазматичний характер запального процесу в кишечнику, значна кількість клітин, що продукують імуноглобуліни, у власній пластинці слизової оболонки товстої кишки [74]. НВК характеризується хронічним рецидивним перебігом і, незважаючи на типові клінічні прояви, больовий абдомінальний синдром, діарею, гемоколіт, має низку особливостей залежно від локалізації вогнища ураження, його глибини, активності запального процесу, гістоморфологічних змін. Клінічна картина в частини пацієнтів із НВК включає широкий спектр ПКП, які можуть поширюватися на будь-який орган людського тіла. Поширеність ПКП при НВК коливається в різних дослідженнях від 6% до 47% [70,74]. Повідомляється, що типи класів HLA I і II фенотипічно визначають НВК, зокрема, його поширеність, ПКП, відповідь на проведену терапію та ін. Так, встановлено, що в пацієнтів з алеллю HLA DRB1\*0103 діагностуються тяжкі форми захворювання з ПКП і високим ризиком хірургічного лікування, артропатії 1-го типу асоціюються з HLAB\*27 і HLAB\*35, а 2-го типу — з HLAB\*44 і MICА\*008 [2,5]. У хворих на НВК, які мають фенотип HLA-B8, DR3, у 10 разів вищий ризик розвитку ПКП [5,53]. Наявність ПКП відповідає ступеню активності захворювання і негативно впливає на якість життя хворої дитини, визначає тяжкість перебігу хвороби та може призводити до смерті пацієнтів зі ЗЗК [16]. Тому вчені вважають, що НВК слід розглядати як системний розлад [74], а не суто гастроентерологічне захворювання [16]. Найчастіше ПКП уражують опорно-руховий апарат, очі, шкіру, нирки та гепатобіліарний тракт [74]. У деяких хворих НВК може починатися з ПКП (артрити, афтозний стоматит тощо). У разі



залучення шкіри до патологічного процесу на гомілках виявляються ділянки червоного або пурпурового кольору (*erythema nodosum*); у деяких випадках спостерігаються петехії внаслідок порушення цілості або підвищення проникності ендотелію капілярів і діapedезу Ер. НВК асоціюється з розвитком первинного склерозуючого холангіту в 3–5% пацієнтів [53]. Він проявляється деструктивним запаленням внутрішньо- та позапечінкових жовчовивідних протоків, клінічно характеризується жовтяницею та підтверджується лабораторними розладами функції печінки, гепатомегалією та методами візуалізації, такими як ультразвукове дослідження та ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія. Для склерозуючого холангіту єдиним ефективним фармакологічним методом лікування є урсодезоксихолева кислота, а трансплантація печінки є єдиним варіантом оперативного лікування [53]. ПСХ є передраковим станом із підвищеним ризиком розвитку холангіокарциноми та колоректального раку, що вказує на інтенсивне спостереження за цими підгрупами пацієнтів [79]. До ПКП НВК належить гепатит, частота якого становить 4%. Клінічно в разі ураження печінки у хворих виявляються пальмарна еритема, телеангіектазії, капілярит, жовтяниця, зміни кольору сечі та калу, збільшення розмірів та ущільнення печінки. Із типових біохімічних синдромів найчастіше трапляється синдром цитолізу легкого (рівень трансаміназ у 1,5–2 рази перевищує норму) або середньотяжкого (рівень трансаміназ — 5–9 норм) ступеня.

Важливим клінічним проявом НВК може бути затримка у хворих фізичного (25%) і статевого (18%) розвитку внаслідок синдромів мальдигестії та мальабсорбції, впливу медіаторів запалення на зони росту. Ураження нирок при ЗЗК також описано, і воно варіюється від гломерулонефриту, нефролітіазу, тубулоінтерстиціального нефриту, нефротичного синдрому та амілоїдозу. Припущено, що обидва стани можуть мати подібний патофізіологічний перебіг [22]. У пацієнтів із НВК можливий розвиток нефротичного синдрому, фокально-сегментарного гломерулосклерозу [31]. ПКП зазвичай виникають після діагностики НВК, але у 24% пацієнтів вони можуть передувати діагнозу [63]. Позакишкові ускладнення, з іншого боку, слід диференціювати від ПКП, оскільки вони не пов'язані з аутоімунним процесом у пацієнтів із ЗЗК. Зокрема, позакишкові

ускладнення виникають унаслідок самої хвороби, як прямий або непрямий наслідок запалення кишечника (наприклад, остеопороз, каміння в нирках, жовчному міхурі, дефіцит поживних мікроелементів, периферичної нейропатії) і побічних ефектів, пов'язаних із ЗЗК і застосуванням медикаментів. Наявність ПКП є важливим симптомом для клініцистів, оскільки це змінює рішення щодо лікування. Особи із НВК мають підвищений ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми, колоректального раку [69], раку ротової порожнини та молочної залози [28].

Анемія дуже поширена в пацієнтів із ЗЗК. Дані про поширеність анемії в пацієнтів із ЗЗК коливаються від 6% до 74% [6,27,70]. У більшості осіб відзначаються два основні типи анемії, пов'язані з НВК: залізодефіцитна анемія і анемія хронічного захворювання. Залізодефіцитна анемія виникає як наслідок крововтрати та порушення всмоктування заліза, тоді як анемія хронічного захворювання є результатом самого запального процесу. Інші менш поширені типи анемії, пов'язаної з НВК, включають також дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти, а також спостерігається токсична дія ліків. Усі перелічені вище види анемії слід відносити до позакишкових ускладнень, оскільки вони виникають унаслідок запального процесу в кишечнику або застосування ліків, призначених хворому [54,70]. У стратегії лікування пацієнтів із ЗЗК, які мають анемію, важливо розрізняти різні її типи, щоб визначитися зі способом лікування. НВК може супроводжуватися широким спектром супутніх ПКП [53]. АІГА рідко трапляється в пацієнтів із ЗЗК, і більшість зареєстрованих випадків (0,2–1,7%) припадає на НВК [9,45,52,53,70,73]. На відміну від цього, за опублікованими даними, АІГА була надзвичайно рідкісною в пацієнтів із ХК. Зокрема, до 2020 р. опубліковано лише сім детальних звітів про перебіг АІГА в пацієнтів із ХК [70]. Більшість пацієнтів із НВК та АІГА мали панколіт, що підтверджено різними дослідженнями [70]. У дослідженні М. Uzzan та співавт., 10 із 13 пацієнтів із НВК мали панколіт, а інші 3 — лівобічний коліт [73]. У наведеному нами клінічному випадку в пацієнта було кілька ознак, характерних для гемолітичної анемії: підвищення кількості ретикулоцитів, лактатдегідрогенази, непряма гіпербілірубінемія і наявність мікросфероцитів у мазку периферичної крові. Мікросфероцити в мазку крові —

це наявність Ер, нижчих за норму, розмірів без центрального просвіту (середній розмір еритроцитів — 7,2–7,5 мкм), які залежно від ступеня тяжкості можуть бути поодинокими в препараті, а можуть формувати практично всю популяцію Ер [46]. Сфероцити утворюються внаслідок часткової втрати мембрани еритроцитів, що призводить до зменшення співвідношення поверхні до об'єму Ер. Стани, пов'язані зі сфероцитозом, включають ССф, АІГА, лікарсько-індуковану імунну гемолітичну анемію, алоїмуноопосередкований гемоліз (трансфузійні реакції, гемолітична хвороба плода та новонародженого), мікроангіопатії, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ), дизеритропоетичну анемію, гемоглобінопатії, тяжкі опіки тощо [10,24,28,31,34,44,49,55,56,59,66,77,80]. Отже, виявивши в описаного нами пацієнта з НВК у мазку периферичної крові мікросфероцити в поєднанні з ретикулоцитозом, непрямою гіпербілірубінемією, гепатоспленомегалією, заперечили як спадковий, так і набутий імунний характер гемолітичної анемії. Результати прямої проби Кумбса в пацієнта були негативними. Оскільки клінічні прояви у хворих на ССф вказують на очевидну неоднорідність, чутливість або специфічність деяких діагностичних тестів на виявлення ССф не є ідеальними, що може призводити до помилкового діагнозу в частини пацієнтів. Тому за рекомендацією гематолога з метою верифікації походження анемії виконано повне екзомне секвенування в лабораторії INVITAE (США), яке виявило патогенну мутацію в гені ANK1 (екзон с.2394\_2397del (p.Ser799Ilefs\*5), також патогенний (низька пенетрантність) варіант гена HFE, що асоціюється з автосомно-рецесивним спадковим гемохроматозом (HFE-НН), екзон с.187C>G (p.His63Asp).

Спадкова гемолітична мікросфероцитарна анемія — ССф, або анемія Мінковського–Шоффара, належить до мембранопатій. У первинному патогенному механізмі хвороби порушення регуляції або аномальна кількість білка мембрани Ер може знизити стабільність і деформованість еритроцитів і збільшити їхню осмотичну крихкість, спричиняючи легкий розрив і викликаючи гемоліз. Поширеність ССф серед жителів Північної Америки та північної Європи становить 1:2000 [64]. Успадковується хвороба за автосомно-домінантним типом, але трапляються і спорадичні мутації. Мутації ANK1 відповідають за біль-

шість випадків ССф [33]. Окрім мутації в ANK1-гені (анкірин 1), зі ССф пов'язані також мутації в генах SPTB (спектрин, бета, еритроцитарний), SPTA1 (спектрин альфа, еритроцитарний 1), SLC4A1 (смуга 3) і EPB42 (смуга мембранного білка 4.2) [33]. ССф виявляється з однаковою частотою в хлопчиків і дівчаток, може маніфестувати в будь-якому віці, починаючи з періоду новонародженості, але чим раніше з'являються перші ознаки анемії, тим складніше перебігає захворювання [64]. В основі захворювання лежить аномалія структури мембрани Ер, унаслідок чого порушується проникність еритроцитарної мембрани, що впливає на проникнення в клітину іонів натрію, води, відбувається втрата АТФ. Це призводить до зниження осмотичної і механічної резистентності Ер (знижується їхня здатність деформуватися в мікроциркуляторному руслі) і посиленого руйнування їх у капілярах селезінки — внутрішньоклітинного гемолізу. При цьому значно скорочується час життя Ер — до 12–15 діб. Головним симптомом у клініці ССф є гемолітичний синдром, який проявляється наявністю жовтяниці, анемії і спленомегалії різного ступеня. Найчастіше жовтяниця відзначається в дітей від народження, інтенсивність її залежить від рівня непрямого білірубину в крові. Нерідко вона є єдиним симптомом, який змушує звернутися до лікаря [64,68]. Анемічний синдром проявляється блідістю шкірних покривів, слабкістю, і більш виражений у періоді гемолітичного кризу. У деяких хворих зниження рівня гемоглобіну може бути відсутнім у зв'язку з компенсаторним підвищенням продукції Ер у кістковому мозку [68]. Ступінь збільшення селезінки різна, наростає з віком і залежить від інтенсивності гемолізу. Хронічний гемоліз призводить і до збільшення печінки, а постійна гіпербілірубінемія сприяє ранньому утворенню пігментних каменів у жовчному міхурі, починаючи вже з 4–5-річного віку. У хворих на ССф можуть спостерігатися зміни кісток лицьового скелета — «баштовий» череп, сидлоподібний ніс, високе піднебіння, порушення розташування зубів, вузькі очні ямки, так званий монголоїдний розріз очей. У тяжких випадках може спостерігатися затримка росту, уповільнення розумового розвитку, гіпогеніталізм. Захворювання має хронічний перебіг із періодичним розвитком гемолітичних кризів, які найчастіше провокують інфекційні захворювання, перевтому, переохолодження,

перегрівання, порушення дієти та інші стресові для організму ситуації. При цьому посилюються жовтушність і блідість шкірних покривів, може підвищуватися температура тіла, з'являтися біль у животі, блювання. Тяжка форма захворювання перебігає з вираженим анемічним синдромом, частими тяжкими гемолітичними кризами, потребує повторних гемотрансфузій [56]. У більшості випадків ССф зазвичай діагностують на підставі сімейного анамнезу, підвищеної ОРЕ, гіпербілірубінемії, ретикулоцитозу, спленомегалії та сфероцитів у мазках периферичної крові [8,64]. Відомо, що приблизно 10% випадків ССф можуть бути неправильно діагностовані через відсутність типових сферичних Ер у периферичній крові [20,68]. Визначення ОРЕ є важливим методом дослідження, який дає змогу краще зрозуміти структуру та функції Ер і застосовується в клінічній практиці для діагностування й оцінювання характеру анемії [26]. Мірою ОРЕ є концентрація розчину NaCl, при якій починається гемоліз. Ер здорової людини починають гемолізуватися у 0,45–0,48% розчині NaCl, повний гемоліз відбувається у 0,28–0,32% розчині NaCl. Концентрація NaCl, за якої починається осмотичний гемоліз, свідчить про мінімальну ОРЕ, а концентрація NaCl, за якої відбувається повний гемоліз, — про максимальну ОРЕ. Результати аналізу ОРЕ слід розглядати в поєднанні з клінічними та лабораторними даними для встановлення точного діагнозу для призначення відповідного лікування. Гемолітичні процеси відбуваються у здоровому організмі й при різних захворюваннях. Так, ОРЕ підвищується при раку шлунка та інших органів, набряках нирок, артеріосклерозі, механічній жовтяниці тощо. Вона знижується при анемії внаслідок кровотечі, при виразці шлунка, гемолітичній жовтяниці тощо. Під впливом наркотиків уретанового та алкогольного ряду проникність Ер для води, калію і гемоглобіну зменшується, а осмотичний гемоліз затримується. У наведеного нами пацієнта ОРЕ відповідала змінам для ССф, гемоліз відзначався при концентрації розчину NaCl min 0,7% та max 0,4%. Враховуючи анамнез життя, перебіг ССф у дитини не був тяжким, версію, що мутація є спонтанною у родині, спростовано, оскільки після перегляду мазка периферичної крові виявлено мікросфероцити в матері.

Існує широкий діапазон у віці та симптомах у хворих на ССф на момент звернення. Залежно

від тяжкості симптомів терапевтична тактика може варіюватися від простого спостереження до частих переливань крові, холецистектомії при каменях у жовчному міхурі та спленектомії. Лікування осіб, хворих на ССф, під час кризи полягає в усуненні анемії, гіпоксії, гемодинамічних порушень, гіпербілірубінемії і пов'язаної з нею інтоксикації. При тяжкому ступені анемії із замісною метою показана трансфузія концентрату Ер. Для поліпшення зв'язування і виведення білірубину, а також для профілактики розвитку жовчнокам'яної хвороби застосовують препарати урсодезоксихолевої кислоти. Якщо не виконується спленектомія, слід призначити фолієву кислоту в дозі 2–3 мг на добу пацієнтам віком до 5 років і 5 мг на добу — старшим дітям, для запобігання її дефіциту, що виникає внаслідок інтенсивного навантаження на кістковий мозок [56]. У хворих на ССф слід контролювати рівень феритину, оскільки в результаті частих гемотрансфузій через підвищення запасів Fe можливий розвиток гемосидерозу.

Методом вибору в лікуванні хворих на ССф є спленектомія. Показанням до видалення селезінки є часті гемолітичні кризи, що потребують проведення гемотрансфузій, виражена спленомегалія та розвиток жовчнокам'яної хвороби. Оптимальний вік проведення спленектомії — 6–9 років, через високу частоту розвитку інфекційних ускладнень у більш ранньому віці. Подальша затримка може бути шкідливою, оскільки підвищується ризик жовчнокам'яної хвороби, особливо в дітей віком від 10 років. Своєчасна діагностика ССф може бути критичною для мінімізації ускладнень. Серйозними віддаленими ускладненнями після спленектомії є інфікування інкапсульованими бактеріями і/або паразитами. Тому перед оперативним втручанням рекомендується імунізація проти пневмококів, *Haemophilus influenzae* типу b і менінгококу та призначення в післяопераційний період пеніцилінів [14].

М. Cho та співавт. (2021) наведено схожий із наведеним нами клінічний випадок поєднання НВК, ССф і перевантаження Fe організму без підтвердженого генетично гемохроматозу в 9-річній дівчинки [19]. Дитина в наведеному нами випадку потребувала комбінованого лікування, враховуючи поєднання декількох нозологічних одиниць. Хлопцеві виконано терапевтичну спленектомію.

Ступінь активності НВК запального процесу визначається даними бальної шкали педіа-

тричного індексу активності НБК (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index – PUCAI), ендоскопічних, гістологічних досліджень. PUCAI – це неінвазивний багатоелементний показник, який є дійсним, надійним і об'єктивно реагує на короткочасні зміни [16,72]. Оцінювання PUCAI є відповідним інструментом для визначення прогресування цього захворювання. Месалазин, сполука 5-аміносаліцилової кислоти (5-ASA), найчастіше використовується як терапія першої лінії при виразковому коліті легкого та середнього ступенів тяжкості. Призначення терапії месалазином у дітей з НБК може поліпшити показники PUCAI порівняно з дітьми, які такої терапії не отримують. В описаного нами хворого діагностовано НБК, лівобічний із ПКП: правобічний коксит, гіпертрансаміназемія, запальний процес легкого ступеня (PUCAI – 15 балів). Дитина отримує ініціальну терапію цим медикаментом із позитивним клінічним і лабораторним ефектом. У літературі описано багато методів лікування НБК різного спектра. Варіанти лікування включають кортикостероїди, мезаламін, азатіоприн, циклоспорин, інфліксимаб, тофацитиніб, трансплантацію стовбурових клітин, колектомію та спленектомію [51,53].

Спадковий гемохроматоз (СГ) – аутосомно-рецесивне генетичне захворювання, що характеризується надмірно підвищеним всмоктуванням Fe з їжі. Надлишок Fe може накопичуватися через відсутність ефективного механізму виділення, що призводить до токсичних ефектів. СГ є одним із найпоширеніших генетичних розладів в осіб європейського походження, найпоширенішим спадковим захворюванням серед осіб північноєвропейського походження. Сполучені Штати Америки, Європа та Австралія мають подібну поширеність захворювання – 1 випадок на 200–400 осіб, причому найвища поширеність реєструється серед осіб ірландського та скандинавського походження [39]. Спадкова мутація гемохроматозу рідко спостерігається в людей азіатського, африканського, латиноамериканського та тихоокеанського походження [12]. Незважаючи на високу поширеність генної мутації, відзначається низька та різноманітна клінічна пенетрантність, при цьому до 25% людей із гомозиготністю С282Y є клінічно безсимптомними [58].

Генетичні поліморфізми гена *HFE* також впливають на нормальну активність іншого білка гепсидину, негативного регулятора гоме-

остазу Fe. Незважаючи на високу поширеність генної мутації, спостерігається низька і різноманітна клінічна пенетрантність. Відкладення надлишку Fe в паренхіматозних клітинах призводить до клітинної дисфункції та клінічних проявів захворювання. Найчастіше уражуються печінка, підшлункова залоза, суглоби, серце, шкіра та гіпофіз. Немає типових проявів або патогномонічних ознак і симптомів СГ. Завдяки підвищеній обізнаності та ранній діагностиці вторинне ураження паренхіматозних органів через перевантаження залізом нечасто спостерігається в клінічній практиці. У частини хворих із безсимптомним перебігом хвороби СГ може дебютувати незначним підвищенням печінкових ферментів, лише згодом виявляється підвищений рівень феритину та насичення трансферином сироватки крові. Рівні феритину понад 300 нг/мл для чоловіків і 200 нг/мл для жінок і насичення трансферину понад 45% вказують на спадковий гемохроматоз. У наведеного нами пацієнта із ССф упродовж життя не було потреби в гемотранфузіях. Результатом біохімічного дослідження не підтверджено підвищення сироваткового Fe, насичення трансферину залізом, встановлено підвищення рівня феритину 197,73–324,85 нг/мл (н – 7–140 нг/мл). МРТ вважається дуже інформативним методом дослідження, що є неінвазивною альтернативою біопсії для виявлення присутності Fe в тканинах і все частіше використовується для оцінювання тяжкості стану та моніторингу лікування пацієнтів із гемохроматозом [61]. У наведеному клінічному випадку МРТ-дослідженням не верифіковано ознак перевантаження печінки. Нами не виконано біопсії печінки, оминувши додаткове інвазивне втручання. У пацієнта ідентифіковано патогенний варіант у гені *HFE*, с.187C>G (р.His63Asp). Ген *HFE* асоціюється з аутосомно-рецесивним СГ. За правилами генетики, хворий вважається носієм аутосомно-рецесивного *HFE*-СГ, але такого результату недостатньо для виникнення аутосомно-рецесивного *HFE*-СГ. Однак, за результатами патогістологічного дослідження в наведеному клінічному випадку виявлено ознаки гемохроматозу – ділянки гемосидерозу в стінках капілярів, артеріол, у червоній і білій пульпі селезінки (рис. 3, 4).

С.С. Branco та співавт. встановлено, що носійство патогенного варіанта с.187C>G відіграє роль фактора генетичної схильності

до перевантаження Fe [11]. D. Turbiville та співавт. виявлено, що в осіб із гетерозиготною мутацією гена *HFE* може розвинути клініка гемохроматозу [71], що підтверджено в наведеному нами клінічному випадку. Нелікований СГ через системне перевантаження Fe може призводити до тяжких ускладнень із дисфункцією багатьох органів і систем організму та, зрештою, до смерті. Клінічні симптоми СГ частіше виникають у дорослих чоловіків, ніж у жінок, оскільки щомісячна втрата Fe через менструацію в жінок уповільнює його накопичення, і симптоми зазвичай починають з'являтися після менопаузи. Терапевтична флеботомія поки що є основною формою лікування цього захворювання в поєднанні з використанням хелатних препаратів (дефероксамін, деферипрон, деферазірокс). Флеботомія може допомогти поліпшити роботу серця, зменшити аномальну пігментацію шкіри та зменшити ризик печінкових ускладнень. Альтернативним методом флеботомії може бути еритроцитафорез. У пацієнтів із прогресуючим цирозом печінки виконується ортотопічна трансплантація печінки. Щоб запобігти прогресуванню накопичення Fe, раннє виявлення може бути досягнуто шляхом генетичного тестування з визначенням генних мутацій *HFE*. Генетичне тестування на наявність генів СГ слід запропонувати після 18 років родичам першого ступеня спорідненості пацієнтів із цим захворюванням. Отже, лікування можна починати до розвитку клінічних симптомів, зокрема цирозу, що значно сприяє досягненню нормальної тривалості життя [39,40]. В описаному нами випадку, провівши терапевтичну спленектомію, нами ліквідовано один із провокуючих факторів до перевантаження Fe через хронічний гемоліз.

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Adeniyi OF Sr, Odeghe E, Olatona FA, Lawal M, Onyewekwelu VI et al. (2020). Inflammatory bowel disease in children: experience and constraints in a resource-limited setting. *Cureus*. 12(4): e7848. doi: 10.7759/cureus.7848.
2. Adhiah AH, Jasim HA, Fadhil AM. (2008). HLA antigens and inflammatory bowel disease in a sample of Iraqi patients. *East Mediterr Health J*. 14(5): 1155–1163.
3. Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC. (2021). Approach to the management of recently diagnosed inflammatory bowel disease patients: a user's guide for adult and pediatric gastroenterologists. *Gastroenterology*. 161(1): 47–65. doi: 10.1053/j.gastro.2021.04.063.
4. Alatise OI, Otegbayo JA, Nwosu MN, Lawal OO, Ola SO, Anyanwu SN et al. (2012). Characteristics of inflammatory bowel disease in three tertiary health centers in southern Nigeria. *West Afr J Med*. 31(1): 28–33.
5. Annesse V. (2020). Genetics and epigenetics of IBD. *Pharmacol Res*. 159: 104892. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104892.
6. Atuş Ö, Kani HT, Banzragch M, İmeryüz N, Akın H. (2016). Incidence rate of anemia in inflammatory bowel diseases. *Turk J Gastroenterol*. 27(2): 143–148. doi: 10.5152/tjg.2016.16011.
7. Aziz DA, Moin M, Majeed A, Sadiq K, Biloo AG. (2017). Paediatric inflammatory bowel disease: clinical presentation and disease location. *Pak J Med Sci*. 33(4): 793–797. doi: 10.12669/pjms.334.12926

## Висновки

Спадковий сфероцитоз — поширена спадкова форма анемії, яка може залишатися непоміченою та недіагностованою роками в дитячому віці. Своєчасна діагностика ССф має важливе значення для мінімізації ускладнень.

Неспецифічний виразковий коліт — хронічне ідіопатичне запальне захворювання кишечника, що характеризується запаленням кишечника, обмеженим поверхневим шаром слизової оболонки з можливими тяжкими позакишковими розладами. Лікарі повинні передбачати можливість виникнення НВК у дітей із хронічним болем у животі. Раннє звернення до лікаря-гастроентеролога, проведення ендоскопічного та патогістологічного досліджень дають змогу правильно діагностувати хворобу та проводити відповідні терапевтичні заходи. Пацієнтів із НВК важливо ретельно обстежувати для раннього виявлення ПКП та інших захворювань, що допоможе вчасно розпочати терапію та підвищити якість життя таких хворих. Цей унікальний випадок поєднання НВК із позакишковими ураженнями (гепатит, коксит), ССф, спадкового гемохроматозу в 10-річного хлопця підкреслює можливість рідкісного зв'язку між цими захворюваннями, оскільки в доступних літературних джерелах описано у хворого ще одне схоже поєднання НВК і ССф [18]. Необхідні подальші дослідження, у тому числі генетичні, та верифікація таких випадків із поєднанням кількох нозологічних одиниць.

Високий індекс підозри є життєво важливим для раннього діагностування та відповідного лікування. Генетичне тестування (особливо в пацієнтів без сімейного анамнезу) сприятиме діагностуванню хвороби.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

8. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Marcello AP, Porretti L, Cortelezzi A et al. (2012). Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *Haematologica*. 97(4): 516–523. doi: 10.3324/haematol.2011.052845.
9. Bianco C, Coluccio E, Prati D, Valenti L. (2021). Diagnosis and management of autoimmune hemolytic anemia in patients with liver and bowel disorders. *J Clin Med*. 10(3): 423. doi: 10.3390/jcm10030423.
10. Bock I, Perrin J, Braun F, Garçon L, Lesesve JF. (2012). A case of hereditary pyropoikilocytosis with mild expression and delayed onset. *Ann Biol Clin (Paris)*. 70(4): 483–488. doi: 10.1684/abc.2012.0710.
11. Branco CC, Gomes CT, De Fez L, Bulhões S, Brilhante MJ, Pereirinha T et al. (2015). Carriers of the complex allele HFE c.[187C>G;340+4T>C] have increased risk of iron overload in São Miguel Island population (Azores, Portugal). *PLoS One*. 10(10): e0140228. doi: 10.1371/journal.pone.0140228. PMID: 26501199; PMCID: PMC4621060.
12. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loréal O. (2018). Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers*. 4: 18016. doi: 10.1038/nrdp.2018.16. PMID: 29620054; PMCID: PMC7775623.
13. Casale M, Perrotta S. (2011). Splenectomy for hereditary spherocytosis: complete, partial or not at all? *Expert Review of Hematology*. 4(6): 627–635. doi: 10.1586/ehm.11.51.
14. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A et al. (2014). Noninvasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and Fibroscan. *J Hepatol*. 61: 550–557.
15. Chairunnisa N, Pratiwi J, Rose Diana Kusumawati N. (2023). Comparison of PUCAI score in mesalazine-treated children with ulcerative colitis. *Arch Pediatr Gastr Hepatol Nutr [Internet]*. 2(2): 18–24. URL: <https://apghn.com/index.php/journal/article/view/39>.
16. Chams S, Badran R, Sayegh SE, Chams N, Shams A, Hajj Hussein I. (2019). Inflammatory bowel disease: Looking beyond the tract. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 33: 2058738419866567. doi: 10.1177/2058738419866567.
17. Childers RE, Eluri S, Vazquez C, Weise RM, Bayless TM, Hutfless S. (2014). Family history of inflammatory bowel disease among patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 8(11): 1480–1497. doi: 10.1016/j.crohns.2014.05.008.
18. Cho M, Tucker S, Choi L. (2021). Hereditary spherocytosis as an atypical presentation of anemia in ulcerative colitis. *JPGN Rep*. 2(3): e086. doi: 10.1097/PJG9.0000000000000086
19. Christensen RD, Henry E. (2010). Hereditary spherocytosis in neonates with hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 125(1): 120–125. doi: 10.1542/peds.2009-0864.
20. Colman RJ, Dhaliwal J, Rosen MJ. (2021). Predicting therapeutic response in pediatric ulcerative colitis – a journey towards precision medicine. *Front Pediatr*. 9: 634739. doi: 10.3389/fped.2021.634739.
21. Corica D, Romano C. (2016). Renal involvement in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 10(2): 226–235. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv138
22. Cortez RV, Moreira LN, Padilha M, Bibas MD, Toma RK, Porta G, Taddei CR. (2021). Gut microbiome of children and adolescents with primary sclerosing cholangitis in association with ulcerative colitis. *Front Immunol*. 11: 598152. doi: 10.3389/fimmu.2020.598152.
23. Danise P, Amendola G, Nobili B, Perrotta S, Miraglia Del Giudice E et al. (2001). Flow-cytometric analysis of erythrocytes and reticulocytes in congenital dyserythropoietic anaemia type II (CDA II): value in differential diagnosis with hereditary spherocytosis. *Clin Lab Haematol*. 23(1): 7–13. doi: 10.1046/j.1365-2257.2001.00354.x.
24. Dybowska A, Krogulska A. (2023). Autoimmune haemolytic anaemia as a rare and potentially serious complication of Crohn's disease in a 11-year-old child — case report and minireview. *Children (Basel)*. 10(10): 1698. doi: 10.3390/children10101698.
25. Emilse LAM, Cecilia H, Maria TM, Eugenia MM, Alicia IB, Lazarte SS. (2018). Cryohemolysis, erythrocyte osmotic fragility, and supplementary hematimetric indices in the diagnosis of hereditary spherocytosis. *Blood Res*. 53(1): 10–17. doi: 10.5045/br.2018.53.1.10
26. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G et al. (2014). Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 20(5): 936–945. doi: 10.1097/01.MIB.0000442728.74340.f0.
27. Gao H, Zheng S, Yuan X, Xie J, Xu L. (2023). Causal association between inflammatory bowel disease and 32 site-specific extracolonic cancers: a Mendelian randomization study. *BMC Med*. 21(1): 389. doi: 10.1186/s12916-023-03096-y. PMID: 37817217; PMCID: PMC10566178.
28. Gertz MA. (2022). Updates on the diagnosis and management of cold autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 36(2): 341–352. doi: 10.1016/j.hoc.2021.11.001.
29. Gheorghe G, Bungău S, Ceobanu G, Ilie M, Bacalbaşa N, Bratu OG et al. (2021). The non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *J Formos Med Assoc*. 120(2): 794–803. Epub 2020 Aug 26. doi: 10.1016/j.jfma.2020.08.019. PMID: 32861550.
30. Güngör Ö, Sarsık B, Tatar E, Akarca US, Tekeşin O, Sezak M, Başçı A. (2013). Inflammatory bowel disease presenting with nephrotic syndrome and cholestasis. *Turk J Gastroenterol*. 24(6): 568–569. PMID: 24623302
31. Gupta S, Piefer CL, Fueger JT, Johnson ST, Punzalan RC. (2010). Trimethoprim-induced immune hemolytic anemia in a pediatric oncology patient presenting as an acute hemolytic transfusion reaction. *Pediatr Blood Cancer*. 55(6): 1201–1203. doi: 10.1002/xbc.22648.
32. He BJ, Liao L, Deng ZF, Tao YF, Xu YC, Lin FQ. (2018). Molecular genetic mechanisms of hereditary spherocytosis: current perspectives. *Acta Haematol*. 139(1): 60–66. doi: 10.1159/000486229
33. Huang TL, Sang BH, Lei QL, Song CY, Lin YB, Lv Y et al. (2019). A de novo ANK1 mutation associated to hereditary spherocytosis: a case report. *BMC Pediatr*. 19(1): 62. doi: 10.1186/s12887-019-1436-4.
34. Hyams JS, Brimacombe M, Haberman Y, Walters T, Gibson G, Mo A et al. (2022). Clinical and host biological factors predict colectomy risk in children newly diagnosed with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 28(2): 151–160. doi: 10.1093/ibd/izab061.
35. Jang HJ, Suh HR, Choi S, Hong SJ, Cho SM, Choi KH et al. (2021). Severe disease activity based on the Paris classification

- is associated with the development of extraintestinal manifestations in Korean children and adolescents with ulcerative colitis. *J Korean Med Sci.* 36(44): e278. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e278. PMID: 34783212; PMCID: PMC8593413.
36. Jitraruch S, Fitzpatrick E, Deheragoda M, Deganello A, Mieli-Vergani G, Height S et al. (2017). Autoimmune liver disease in children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 189: 79–85.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.06.035.
37. Johns HR, Shetty N, Cash J, Patel T, Pourciau C. (2022). Bowel-Associated-Dermatosis-Arthritis Syndrome (BADAS) as early presentation of ulcerative colitis in an adolescent girl. *Pediatr Dermatol.* 39(4): 643–645. doi: 10.1111/pde.14954.
38. Kane SF, Roberts C, Paulus R. (2021). Hereditary hemochromatosis: rapid evidence review. *Am Fam Physician.* 104(3): 263–270. PMID: 34523883.
39. Katsarou MS, Papisavva M, Latsi R, Drakoulis N. (2019). Hemochromatosis: hereditary hemochromatosis and HFE gene. *Vitam Horm.* 110: 201–222. doi: 10.1016/bs.vh.2019.01.010.
40. Kobayashi M, Takeuchi I, Kubota M, Ishiguro A, Arai K. (2022). Severe hip arthritis as an initial presenting symptom of pediatric ulcerative colitis. *Pediatr Int.* 64(1): e15067. doi: 10.1111/ped.15067.
41. Kwon Y, Kim ES, Choe YH, Kim MJ. (2022). Increased demand for therapeutic drugs in pediatric ulcerative colitis patients with extraintestinal manifestations. *Front Pediatr.* 10: 853019. doi: 10.3389/fped.2022.853019.
42. Laass MW, Ziesmann J, de Laffolie J, Röber N, Conrad K. (2022). Anti-proteinase 3 antibodies as a biomarker for ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 74(4): 463–470. doi: 10.1097/MPG.0000000000003359.
43. Laidlaw ST, Stamps R, Booker DJ, Brown MJ, Sokol RJ. (1997). Immune hemolytic anemia due to diclofenac. *Immunohematology.* 13(1): 9–11. PMID: 15387791.
44. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL. (2003). Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol.* 9(10): 2300–2307. doi: 10.3748/wjg.v9.i10.2300.
45. Liao L, Xu Y, Wei H, Qiu Y, Chen W, Huang J et al. (2019). Blood cell parameters for screening and diagnosis of hereditary spherocytosis. *J Clin Lab Anal.* 33(4): e22844. doi: 10.1002/jcla.22844.
46. Loftus EV Jr. (2004). Management of extraintestinal manifestations and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 6(6): 506–513. doi: 10.1007/s11894-004-0073-7.
47. Mărginean CO, Meliț LE, Mocanu S, Mărginean MO. (2017). Inflammatory bowel diseases: a burden in pediatrics: Case series and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 96(11): e6329. doi: 10.1097/MD.0000000000006329.
48. Morris PJ. (1965). Familial ulcerative colitis. *Gut.* 6(2): 176–178. doi: 10.1136/gut.6.2.176.
49. Moshref Razavi H, Yu R. (2021). Rapid acanthocytic schistocytosis and fulminant microangiopathic hemolysis as a preterminal event. *Clin Case Rep.* 9(5): e04247. doi: 10.1002/ccr3.4247.
50. Mosli MH, Saadah OI. (2021). Metabolic bone disease in children and adolescent patients with ulcerative colitis. *J Pediatr (Rio J).* 97(2): 242–247. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.03.003.
51. Mpakogiannis K, Fousekis FS, Christodoulou DK, Katsanos KH, Narula N. (2023). The current role of Tofacitinib in acute severe ulcerative colitis in adult patients: a systematic review. *Dig Liver Dis.* 55(10): 1311–1317. doi: 10.1016/j.dld.2023.05.021.
52. Murawska N, Fabisiak A, Fichna J. (2016). Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Inflamm Bowel Dis.* 22(5): 1198–1208. doi: 10.1097/MIB.0000000000000648
53. Naqvi S, Hasan SA, Khalid S, Abbass A, Albors-Mora M. (2018). A unique triad: ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hemolytic anemia. *Cureus.* 10(1): e2068. doi: 10.7759/cureus.2068.
54. Nemeş RM, Pop CS, Calagiu D, Dobrin D, Chetroui D et al. (2016). Anemia in inflammatory bowel disease more than an extraintestinal complication. *Rev Med Chir Soc Med Nat lasi.* 120(1): 34–39.
55. Oztürkmen S, Paç A, Senayl A, Polat TB, Cetin II, Bçakç Z et al. (2010). Schistocytic hemolytic anemia owing to central venous catheter in a child with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 32(6): e233–e235. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181e003e2.
56. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. (2008). Hereditary spherocytosis. *Lancet.* (9647): 1411–1426. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61588-3.
57. Popov J, Caputi V, Nandeeshan N, Rodriguez DA, Pai N. (2021). Microbiota-immune interactions in ulcerative colitis and colitis associated cancer and emerging microbiota-based therapies. *Int J Mol Sci.* 22(21): 11365. doi: 10.3390/ijms222111365.
58. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. (2016). Haemochromatosis. *Lancet.* 388(10045): 706–716. Epub 2016 Mar 12. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01315-X. PMID: 26975792.
59. Ramos MC, Schafernak KT, Peterson LC. (2007). Hereditary pyropoikilocytosis: a rare but potentially severe form of congenital hemolytic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 29(2): 128–129. doi: 10.1097/MPH.0b013e3180320b6f.
60. Rankine-Mullings AE. (2022). Ulcerative colitis in patients with sickle cell disease: a rare but important co-morbidity. *Paediatr Int Child Health.* 42(1): 1–4. doi: 10.1080/20469047.2022.2084964.
61. Reeder SB, Yokoo T, França M, Hernando D, Alberich-Bayarri Á, Alústiza JM et al. (2023). Quantification of liver iron overload with MRI: review and guidelines from the ESGAR and SAR. *Radiology.* 307(1): e221856. Epub 2023 Feb 21. doi: 10.1148/radiol.221856. PMID: 36809220; PMCID: PMC10068892.
62. Rodríguez C, Elosua A, Prieto C, Pérez E, Irisarri R, Campillo A et al. (2022). Colectomy rate in ulcerative colitis 15 years after diagnosis: results from the 2001–2003 Navarra cohort. *Gastroenterol Hepatol.* 45(1): 1–8. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.11.016.
63. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. (2021). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology.* 161(4): 1118–1132. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.042.
64. Sabharwal KA, Simon MW. (2023). Hereditary spherocytosis: review of cases and discussion of hematologic characteristics and updated diagnostic testing. *J Adv Pediatr Child Health.* 6: 007–013. doi: 10.29328/journal.japch.1001054.

65. Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, Jenkins H, Taylor CJ et al. (2001). Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet*. 357(9262): 1093–1094. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04309-9.
66. Sears DA, Udden MM, Johnston MD. (2003). Red cell osmotic fragility studies in hemoglobin C-beta thalassemia: osmotically resistant microspherocytes. *Clin Lab Haematol*. 25(6): 367–372. doi: 10.1046/j.0141-9854.2003.00554.x.
67. Senbanjo I, Akinola A, Kumolu–Johnson T, Igbekoyi O, Oshikoya K. (2020). Inflammatory bowel disease in Nigerian children: case series and management challenges. *Paediatr Int Child Health*. 40(3): 143–147. doi: 10.1080/20469047.2019.1662658.
68. Steward SC, Chauvenet AR, O'Suoji C. (2014). Hereditary spherocytosis: Consequences of delayed diagnosis. *SAGE Open Med*. 2: 2050312114547093. doi: 10.1177/2050312114547093.
69. Sun HX, Zhu Y. (2023). Progress on regulation of NLRP3 inflammasome by chinese medicine in treatment of ulcerative colitis. *Chin J Integr Med*. 29(8): 750–760. Epub 2023 Apr 29. doi: 10.1007/s11655-023-3551-1. PMID: 37148482.
70. Toplicanin A, Toncev L, Matovic Zaric V, Sokic Milutinovic A. (2022). Autoimmune hemolytic anemia in inflammatory bowel disease – report of a case and review of the literature. *Life (Basel)*. 12(11): 1784. doi: 10.3390/life12111784.
71. Turbiville D, Du X, Yo J, Jana BR, Dong J. (2019). Iron overload in an HFE heterozygous carrier: a case report and literature review. *Lab Med*. 50(2): 212–217. doi: 10.1093/labmed/lmy065. PMID: 30339210.
72. Turner D, Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Mack DR, Evans J et al. (2009). Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis*. 15(8): 1218–1223. doi: 10.1002/ibd.20867.
73. Uzzan M, Galicier L, Gornet JM, Oksenhendler E, Fieschi C, Allez M et al. (2017). Autoimmune cytopenias associated with inflammatory bowel diseases: Insights from a multicenter retrospective cohort. *Dig Liver Dis*. 49(4): 397–404. doi: 10.1016/j.dld.2016.12.006.
74. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. (2015). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 21(8): 1982–1992. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
75. Viada Bris JF, Velasco Rodríguez–Belvis M, de Lucas Collantes C, Aparicio López C, Martínez de Azagra A, de Lama Caro–Patón G et al. (2019). Ulcerative colitis and atypical hemolytic-uremic syndrome: an unusual but potentially life-threatening complication. *Inflamm Bowel Dis*. 25(4): e27–e28. doi: 10.1093/ibd/izy226.
76. Webb TN, Griffiths H, Miyashita Y, Bhatt R, Jaffe R, Moritz M et al. (2015). Atypical hemolytic uremic syndrome and chronic ulcerative colitis treated with eculizumab. *Int J Med Pharm Case Reports*. 4(5):105–112. doi: 10.9734/IJMP/2015/18771.
77. Wolf G, Thaiss F, Dührsen U, Weh HJ, Hossfeld DK, Stahl RA. (1995). Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura (Moschcowitz's disease) with vincristine. *Dtsch Med Wochenschr*. 120(13): 442–446. German. doi: 10.1055/s-2008-1055365.
78. Wong GW, Heneghan MA. (2015). Association of extrahepatic manifestations with autoimmune hepatitis. *Dig Dis*. 33; Suppl 2: 25–35. doi: 10.1159/000440707.
79. Yashiro M. (2014). Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 20(44): 16389–16397. doi: 10.3748/wjg.v20.i44.16389.
80. Yetgin S, Aslan D, Unal S, Tavil B, Kuşkonmaz B, Elmas SA et al. (2008). Dysplasia and disorder of cell membrane entirety in iron-deficiency anemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 25(6): 492–501. doi: 10.1080/08880010802234804.

#### Відомості про авторів:

**Дорош Ольга Ігорівна** — к.мед.н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Scopus Author ID: 58125146100. Web of Science Researcher ID AAT-5967-2020. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>.

**Волощук Віта Богданівна** — лікар-педіатр, дитячий гастроентеролог відділення педіатрії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0009-0001-5367-4434>.

**Душар Марія Іванівна** — лікар-генетик лабораторного центру «Леоген». Адреса: м. Львів, вул. Зигзаг, 5. <https://orcid.org/0000-0001-5454-8184>.

**Мелько Ірина Петрівна** — лікар-радіолог відділення променевої діагностики КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова» заклад: ВП «Лікарня Святого Луки»; Асистент каф. променевої діагностики ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0001-6836-9849>.

**Жельов Віктор Іванович** — лікар променевої діагностики відділення діагностики КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0009-0001-0891-227X>.

**Романишин Богдан Святославович** — лікар-хірург дитячий, зав. відділення хірургії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0001-9408-0926>.

**Кузик Андрій Станіславович** — к.мед.н., доц. каф. дитячої хірургії ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Лікар-хірург дитячий хірургічного відділення КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-8134-3544>.

**Петрончак Орест Атанасович** — лікар-патологоанатом ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 73. <https://orcid.org/0000-0001-7703-3036>.

**Гулей Роман Володимирович** — лікар-патологоанатом, директор ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 73. <https://orcid.org/0000-0002-7503-5027>.

**Дудаш Андрій Петрович** — лікар-патологоанатом ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 73. <https://orcid.org/0000-0002-7934-8995>.

**Скалецька Наталія Михайлівна** — к.мед.н., доц. каф. радіології та радіаційної медицини, заст. декана медичного факультету № 1 ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-2382-6262>.

Стаття надійшла до редакції 03.03.2024 р., прийнята до друку 14.05.2024 р.