

УДК 616.34+616-053.2+616-02+616-07+616-08

**Ю.І. Алексеєва, О.Б. Синоверська, А.М. Дутчак,
О.В. Урбась, Л.Я. Іванишин**

Механізми розвитку, діагностика та консервативна терапія хвороби Крона в педіатричній практиці

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 5(141): 66-72. doi: 10.15574/SP.2024.5(141).6672

For citation: Alekseyeva Yul, Synoverska OB, Dutchak GM, Urbas OV, Ivanyshyn LYa. (2024). Mechanisms of development, diagnosis and conservative therapy of Crohn's disease in pediatric practice. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(141): 66-72. doi: 10.15574/SP.2024.5(141).6672.

Протягом останніх років відмічається значне зростання захворюваності на хворобу Крона, як у пацієнтів дорослого, так і дитячого населення, що на сьогодні становить 58 на 100 000 населення.

Мета — вивчити основні етіопатогенетичні особливості, методи діагностики та консервативного лікування цієї патології в дітей на основі огляду літератури.

Хвороба Крона розглядається як рецидивне захворювання із запальним сегментарним ураженням різних відділів травного тракту. Описано спільні клінічні особливості перебігу в педіатричних пацієнтів і хворих дорослої вікової категорії та окремо наголошено на принципових відмінностях, до яких належать висока активність захворювання, більш складний перебіг, більш частий розвиток різноманітних ускладнень, із залученням інших органів і систем до патологічного процесу, тяжкість діагностики та резистентність до лікування, негативний вплив на ріст і розвиток дитини, наявність проявів білково-енергетичної недостатності, порушення психосоціальних функцій та адаптаційних можливостей як у фізичній, так і в соціальній сферах. Розглянуто основні етіологічні та патогенетичні фактори виникнення захворювання. Серед яких виділено геномну теорію, інфекційну теорію, вплив мікробіому кишечника, дисбаланс цитокінової регуляції зі збільшенням вмісту прозапальних цитокінів і вплив факторів зонішнього середовища. На основі аналізу констатовано, що на сучасному етапі визначається значне поширення запального процесу, який діагностується протягом одного метра травного тракту і більше з формуванням крипт-абсцесів і розвитком глибоких виразок. Описано основні клінічні синдроми й ускладнення, які характеризують перебіг цього захворювання, його особливості в дітей. Розглянуто сучасні принципи діагностики й консервативного лікування патології, у якому виділено застосування месалазинів, антибіотиків, наголошено на необхідності застосування ентеральної терапії та в разі відсутності ефекту від лікування, а також на потребі вчасного додавання імуномодуляторів і біопрепаратів до схеми лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, хвороба Крона, етіологія, патогенез, клініка, лікування.

Mechanisms of development, diagnosis and conservative therapy of Crohn's disease in pediatric practice

Yu.I. Alekseyeva, O.B. Synoverska, G.M. Dutchak, O.V. Urbas, L.Ya. Ivanyshyn

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

In recent years, the incidence of Crohn's disease has significantly increased among both adult and pediatric populations, currently standing at 58 per 100,000 individuals.

This study **aims** to investigate the primary etiopathogenetic features, diagnostic methods, and conservative treatment options for this condition in children, based on a comprehensive literature review.

It highlights the fundamental differences, including higher disease activity scores, more complicated course of the disease, with the involvement of other organs and systems in the pathological process, difficulty of diagnosis and resistance to treatment, adverse impact on the child's growth and development, presence of protein and energy deficiency manifestations, impaired of psychosocial functions and adaptation capabilities in both physical and social spheres. Among the main etiological and pathogenetic factors of the disease, the genomic theory, infectious theory, intestinal microbiome influence, imbalance of cytokine regulation with an increase in the content of pro-inflammatory cytokines and environmental factors are considered. On the basis of the conducted analysis, it was established that at the current stage, a significant spread of the inflammatory process is determined, which is diagnosed for one meter or more of digestive tract, with the formation of crypt-abscesses and the development of deep ulcers. The main clinical syndromes and complications that characterize the course of this disease and its features in children are described. Modern principles of diagnosis and conservative treatment of pathology are considered, in which the use of mesalazines and antibiotics is highlighted. It is emphasized the need to use enteral therapy and, in the absence of an effect from treatment, the need for a timely transition to the use of immunomodulators, biologics in the treatment regimen.

The authors declare that there is no conflict of interest concerning the publication of this article.

Keywords: children, Crohn's disease, etiology, pathogenesis, clinical manifestation, treatment

Протягом останніх років у світі зростає частота хронічних запальних захворювань кишечника (ЗЗК) із рівнем поширеності 58 на 100 000 населення. Серед ЗЗК хвороба Крона (ХК) є особливо тяжкою

і рецидивною патологією з несприятливим перебігом [4,5,43].

Потреба вивчення основних етіологічних, патогенетичних і клінічних особливостей ХК у дітей визначається, на відміну від дорос-

лих, високою активністю захворювання, більш складним перебігом, часто нетиповою клінічною картиною, складністю діагностики та лікування, негативним впливом на ріст, розвиток, психосоціальні функції дитини та ускладнену соціальну адаптацію [34,38].

Мета роботи — вивчити основні етіопатогенетичні особливості, методи діагностики та консервативного лікування цієї патології в дітей на основі огляду літератури.

Серед усіх пацієнтів із ЗЗК діти становлять близько чверті. У переважній більшості випадків захворювання виникає у віці 12–14 років, проте останнім часом спостерігається тенденція більш раннього дебюту. Сучасними особливостями ХК є доволі агресивний, із частими рецидивами перебіг, ранній розвиток ускладнень і резистентність до стандартної терапії [14,38].

Хвороба Крона — рецидивне захворювання, що характеризується трансмуральним гранулематозним запаленням із сегментарним ураженням різних відділів травного тракту, наявністю системних і позакишкових проявів, що може розпочатися в будь-якому відділі травної системи (від ротової порожнини до анального каналу) [4,43].

Найбільшого значення в розвитку ХК надають підвищеній реактивності організму, яка формує відповідь на вплив факторів зовнішнього середовища на тлі специфічної спадкової схильності та індивідуальних особливостей кишкової мікрофлори.

Хвороба Крона — полігенне захворювання. Дослідження геномних асоціацій виявили понад 200 генетичних локусів, пов'язаних із цією патологією [26]. Ці гени кодують білки, що беруть участь у вродженому та адаптаційному імунитеті, механізмах аутофагії, цілісності слизового бар'єру та відіграють ключову роль в імунному гомеостазі. Тому порушення регуляції імунної відповіді на бактеріальний процес через основну генетичну схильність є тригером хронічного запалення [29,36]. Незважаючи на те, що за результатами проведення багаторазового сканування геному у хворих не виявлено жодного постійного локусу, що зумовлював би виникнення цієї патології, часто в пацієнтів виявляють домен CARD15, розташований на 16-й хромосомі, і кодуючий білок NOD2. CARD15, що модифікує імунну відповідь, має здатність змінювати проникність слизового бар'єру кишечника, що зумовлює тяжкість перебігу захворювання [16]. Однак ця мутація може бути

наявною і в здорових людей. Доведено також позитивну роль гену NOD2, який забезпечує можливість відповіді на бактеріальні агенти шляхом розпізнавання мурамід-дипептиду в структурі бактерії [4].

Згідно з *інфекційною теорією*, виникнення ХК пов'язують із порушенням мікробіоценозу товстого кишечника і розвитком дисбіозу за рахунок мікобактерій, псевдомонад, ієрсиній, патогенних штамів ешерихій. І хоча не доведено впливу жодного конкретного мікроорганізму на виникнення захворювання, показано, що в мікробіомі пацієнтів із ЗЗК переважають ентероінвазивні штами *Escherichia coli* [12]. Існують повідомлення, що запальні 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. Водночас виділено бактеріальні протеїни-антигени (флагеліни), здатні активувати вроджений імунітет через Toll-подібні рецептори [22]. Однак інфекційна теорія не знайшла підтвердження в експериментальних даних розвитку ХК, а дисбіоз товстого кишечника не пояснює виникнення хвороби в інших відділах шлунково-кишкового тракту [4].

Вивчається вплив факторів навколишнього середовища: застосування лікарських засобів (нестероїдні протизапальні, антибактеріальні препарати), харчування з високим вмістом вуглеводів, дефіцит поліненасичених жирних кислот, шкідливі звички. Зокрема, куріння призводить до гіперкоагуляції з інгібуванням судинного простагліцину, ураження інтрамуральних судин з явищами мікротромбозів, загибеллю ендотеліальних клітин і стимуляцією місцевої імунної відповіді з виділенням інтерлейкіну-1, що може бути пусковим механізмом розвитку ХК [4,11,18].

Виражений дисбаланс цитокинової регуляції зі збільшенням вмісту прозапальних цитокинів (інтерлейкіни 1, 6, 8 і фактор некрозу пухлини альфа — ФНП- α) модифікує проникність слизового бар'єру кишечника, збільшує антигенне навантаження на організм і замикає «хибне» коло. Дефіцит локальної імуномодулюючої і проти-запальної активності в кишечнику призводить до розвитку і хронізації захворювання [4].

При ХК спостерігається ураження всіх відділів травної системи з найчастішою локалізацією в термінальному відділі клубової кишки. Останнім часом ізольований термінальний ілеїт

трапляється рідко, а запальний процес може поширюватися протягом 1 м і більше [11].

Найбільш ранньою гістологічною ознакою ураження слизової оболонки при ХК є формування крипт-абсцесів, обумовлене пошкодженням крипт-нейтрофілами. Інтенсивне запалення в усіх шарах стінки кишечника індукує ішемію з розвитком глибоких виразок — тріщин із рівними краями й орієнтацією вздовж і впоперек осі кишки («бруківка»). Виразки глибоко проникають у м'язовий шар, досягаючи субсерозної і навколишньої клітковини, що веде до утворення злук, інфільтратів і свищів. Патогномонічними при цьому є афтозні виразки та гранульоми, нерідко з трансмуральним ураженням, які виявляють у 50% випадків [4].

Клінічні прояви ХК у дітей мають багато спільних рис із дорослими пацієнтами. Патологія має хвилеподібний перебіг із чергуванням періодів загострень і ремісії. Основними клінічними ознаками захворювання є хронічна діарея, що триває до 6 тижнів і більше, часто без візуальної крові у випорожненнях; інтенсивний біль у животі, що зазвичай не має чіткої локалізації, може бути пов'язаний із вживанням їжі; втрата маси тіла; розвиток залізодефіцитної анемії; тривала або інтермітуюча гарячка; наявність локальних періанальних ускладнень [25,35]. Однак якщо біль у животі та діарея частіше спостерігаються в дорослих, то в дітей переважає анорексія, втрата маси тіла та позакишкові прояви [5,9,19,30]. Притаманне дітям порушення росту та розвитку певною мірою визначає соціальне значення захворювання [13,32].

Інтенсивність проявів залежить від ступеня тяжкості захворювання та локалізації ураження. Так, у разі залучення тонкого кишечника до процесу спостерігаються симптоми мальабсорбції та прояви білково-енергетичної недостатності; локалізація запального процесу в шлунку та дванадцятипалій кишці дає клінічну картину хронічного езофагіту або гастродуоденіту; ураження ілеоцекальної ділянки часто симулює картину гострого апендициту. Іноді ХК у дітей може перебігати латентно та проявлятися лише затримкою фізичного розвитку або розвитком ускладнень [21] (зовнішні та внутрішні нориці, інфільтрати черевної порожнини, міжкишкові та інтраабдомінальні абсцеси, стриктури кишечника з порушенням прохідності або без нього, анальні тріщини, парапроктит) [9].

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології

та харчування (ESPGAN) та Європейської організації з вивчення ХК і коліту (ЕССО) (2014–2020 рр.), діагноз ХК у дітей має ґрунтуватися на даних анамнезу, результатах фізикального, лабораторного й інструментального обстежень [35,36].

Об'єктивно визначається блідість шкірних покривів, відставання у фізичному розвитку, напруженість м'язів передньої черевної стінки, зміни кишкових шумів, гепатомегалія. З метою діагностування тріщин, фістул, абсцесів обов'язковим є огляд періанальної ділянки. Слід також проводити обстеження ротової порожнини, очей, суглобів для раннього виявлення позакишкових проявів патології [35].

У гемограмі зазвичай визначається анемія, підвищення швидкості осідання еритроцитів, лейкоцитоз зі зсувом лейкоцитарної формули вліво, тромбоцитоз; у біохімічному аналізі — гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія, підвищення показників гострої фази. Має значення визначення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, білірубіну та α -глутамілтрансферази як показників печінкового профілю для заперечення патології печінки [35,36]. Потребують визначення рівень сироваткового заліза, електролітів, показників коагулограми та аналіз калу на приховану кров. Важливим є також вилучення наявності кишкових інфекцій (*Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* тощо) [23].

Широко використовуються серологічні маркери: визначення атипичних перинуклеарних антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (pANCA), антитіл проти *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), антитіл до зовнішньої мембрани *Escherichia coli*, асоційованої послідовності *Pseudomonas fluorescens* і флагеліну CBir1 [1]. Серологічні показники можуть відігравати певну роль в оцінюванні прогнозу перебігу захворювання; так, діти з ХК, які є позитивними за ASCA (*Saccharomyces cerevisiae*) IgA/IgG, мають вищий ризик ураження термінальної клубової або ілеоцекальної кишки та часто потребують хірургічного втручання. У пацієнтів позитивних за pANCA вища ймовірність панколіту або лівобічного захворювання зі збереженням термінального відділу клубової кишки, а ілеоцекальна резекція проводиться рідко [3].

До обов'язкового переліку обстежень при ЗЗК належить фекальний кальпротектин. Його зростання до 50 мкг/г і вище за умови клінічної

симптоматики є показанням для діагностичного ендоскопічного дослідження [20,36].

Інструментальні методи діагностики ЗЗК визначені критеріями PORTO у 2005 р. та включають верхню і нижню ендоскопію з біопсією, дослідження тонкої кишки, магнітно-резонансну або комп'ютерну томографію з ентерографією або капсульну ендоскопію [25,35,41,44].

Колоноскопія є основним методом діагностики ХК, що дає змогу оцінити виразність гаустрації, виміряти довжину ураження кишки, отримати інформацію про розміри, будову і васкуляризацію регіонарних лімфатичних вузлів, визначити наявність вільної рідини в черевній порожнині. Вона обов'язково має включати множинну біопсію з усіх сегментів нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, що має значення для диференційної діагностики із виразковим колітом, визначенням локалізації та ступеня тяжкості ХК [42].

Необхідним первинним обстеженням у разі підозри на ХК є фіброезофагогастроуденоскопія з біопсією слизової оболонки. При цьому відсутність специфічних симптомів ураження верхніх відділів травної системи не виключає наявності захворювання [8].

Магнітно-резонансна томографія є «золотим стандартом» для оцінювання нориць органів малого таза (ідентифікуються екстралюмінальні вогнищеві рідинні скупчення з посиленням контрастом обідком), уражень тонкого кишечника та ускладнень [25]. Перевагою ентерографії є можливість візуалізації поперечного перерізу стінки кишки, що дає змогу точніше визначити ступінь тяжкості захворювання [39,43].

У педіатричній практиці застосовують метод іригографії з контрастуванням, який дає змогу діагностувати ураження ілеоцекального кута (візуалізується потовщення ілеоцекального клапана з деформацією сліпої кишки) і рубцево-запальні стриктури (визначаються як симптом шнура або струни), що є частими ускладненнями ХК [35].

Неінвазивним і доступним методом є ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. За допомогою ультразвукового дослідження виявляють зниження гаустрації кишки, потовщення слизової оболонки і втрата її багатощаровості, підсилення кровотоку в тонкій кишці (так звана «кольорова змійка» у підслизовому шарі), потовщення кишкової стінки, зниження або повна відсутність перистальтичної хвилі, утворення інфільтратів, абсцесів черевної по-

рожнини, вторинне ураження печінки та підшлункової залози [10,35].

На сьогодні існує декілька напрямів терапії ХК. Обираючи терапевтичну тактику, слід враховувати тяжкість перебігу захворювання, локалізацію уражень, фенотип, вплив захворювання на ріст, розвиток дитини та її психосоціальну адаптацію [24,38]. Поступовий підхід передбачає застосування месалазинів, антибіотиків (амоксицилін, цефалоспорини), ентеральної терапії з переходом до імуномодуляторів, біопрепаратів (інфліксимаб, адаліумаб, ведолізумаб) або хірургічного втручання (при розвитку відповідних ускладнень). У підході «згори вниз» лікування починають із біопрепаратів, з можливістю переходу до «менш агресивної» терапії [24].

У більшості випадків існує більше ніж одна прийнятна стратегія лікування. Ініціатива STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in IBD) запропонувала підхід, який включає 12 рекомендацій, метою яких є не тільки загоєння слизової оболонки, але й підвищення якості життя, відновлення належного росту та пубертатного розвитку [33]. Призначають терапевтичні схеми для індукції ремісії та для підтримувальної терапії.

Підбір лікування є індивідуалізованим, з урахуванням клінічного перебігу та розрахунку факторів ризику несприятливого перебігу. Факторами ризику тяжкого перебігу ХК і розвитку ускладнень вважаються ендоскопічні характеристики (глибоке виразкове ураження товстого кишечника, тотальне ураження тонкого кишечника), відставання у фізичному розвитку, стенозуючий або пенетруючий перебіг на момент маніфестації захворювання, тяжкий остеопороз, глибокі ураження періанальної ділянки та толерантність до лікування. Наявність цих факторів визначає вибір стратегії раннього застосування імуномодулювальної та біологічної терапії [35,36].

Відповідно до рекомендації ECCO)/ ESPGHAN (2014–2020 рр.), першою ланкою є дієтотерапія для індукції ремісії [36,45]. Застосовують повне ентеральне харчування (ЕХ), яке забезпечує клінічну відповідь до 80% [6]. Можуть бути використані як спеціалізовані полімерні, що містять протизапальні фактори, так і напівелементні, на основі гідролізатів білка та елементні. Перевагу надають спеціалізованим сумішам, які містять протизапальний трансформуючий фактор росту TGF- β 2.

Тривалість ЕХ становить від 6 до 10 тижнів. За відсутності позитивної динаміки через 2–4 тижні слід розглянути перехід на альтернативну терапію [35].

Проаналізовано 7 рандомізованих плацебо контрольованих досліджень Porto IBD Group і групою експертів ESPGHAN, у якому вивчено результати застосування повного ЕХ для індукції ремісії ХК у дітей, показано вірогідне поліпшення стану слизової оболонки кишечника, при чому показники повного ендоскопічного загоювання варіювали від 20% до 87% [31].

Часткове ЕХ не рекомендовано для індукції ремісії захворювання, але може сприяти подовженню досягнутої ремісії на тлі спеціалізованої дієти (рівень доказовості 2; 100% згодних) [36].

Стартовою групою препаратів, рекомендованою експертами ECCO та ESPGHAN для індукції ремісії (2020), є глюкокортикостероїди (ГКС). Їх застосовують при середньотяжкому і тяжкому перебігу захворювання, а також за неможливості проведення ЕХ. Системні ГКС призначають у дозі 1 мг/кг за преднізолоном (максимум до 40 мг/добу). Рекомендують будесонід, перевагою якого є зниження рівня можливих побічних ефектів системних ГКС. Будесонід (9 мг/кг) застосовують від чотирьох тижнів до шести місяців для повного досягнення ремісії захворювання.

Застосування системної ГКС-терапії пов'язане з ризиком розвитку побічних ефектів: затримка лінійного росту, остеопороз, гіпофункція наднирників, підвищення кислотоутворюючої функції слизової оболонки шлунка, гепатотоксична дія тощо. Не рекомендують застосування ГКС як підтримувальної терапії ХК у дітей [35].

З метою підтримувальної терапії призначають тіопурини та метотрексат. Негативним моментом такої терапії є відстрочений терапевтичний ефект (через кілька тижнів від початку

прийому), імуносупресивні властивості, токсичний вплив на печінку та підшлункову залозу.

Метотрексат може бути хорошою альтернативою для терапії дітей із ХК, які мають артрит як позакишковий прояв, за неефективності або непереносимості тіопуринів [35,45]. Метотрексат призначають у дозі 15 мг/м² один раз на тиждень.

Відносно новим напрямом лікування ХК є застосування біологічних препаратів — антитіл до ФНП- α (анти-ФНП) [35,40]. Анти-ФНП-терапія показана пацієнтам із тривалим запальним процесом на тлі стандартної терапії; як стартове лікування для індукції та підтримки ремісії в дітей, які мають періанальні ураження; за несприятливого прогнозу та наявності тяжких позакишкових проявів ХК [36].

За відсутності або недостатності ефективності первинної відповіді на проведення індукційної терапії біологічними препаратами, що може бути обумовлене виробленням антитіл проти препарату, призначають комбіновану терапію з тіопуринами або метотрексатом. Однак за такого поєднання існує підвищений ризик виникнення ускладнень [7].

Отже, ХК у дітей є хронічною, прогресуючою, часто інвалідизуючою патологією, яка має варіабельну симптоматику, тяжкий перебіг, із розвитком позакишкових проявів, що викликає дефіцит нутрієнтів, білково-енергетичну недостатність, призводить до порушення фізичного і психоемоційного розвитку дітей та знижує соціальну адаптацію. Необхідним є знання лікарями первинної ланки ранніх проявів цього захворювання, основних клінічних і діагностичних критеріїв із метою вчасного діагностування й раннього призначення базисного лікування для попередження виникнення ускладнень і поліпшення соціальної адаптації пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Agnarsson U, Björnsson S, Jóhannsson JH, Sigurdsson L. (2013). Inflammatory bowel disease in Icelandic children 1951–2010. Population-based study involving one nation over six decades. *Scand J Gastroenterol.* 357: 1399–404. doi: 10.3109/00365521.2013.845799.
2. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. (2005). Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 01: CD003459.
3. Amre DK, Lu SE, Costea F, Seidman EG. (2006). Utility of serological markers in predicting the early occurrence of complications and surgery in pediatric Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol.* 357: 645–52. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00468.x.
4. Belska OA. (2015). Problemni pytannia diahnozyky ta likyvan-nia khvoroby Krona u ditej. *Dytiachyi likar.* 2(39): 16–22. [Бельська ОА. (2015). Проблемні питання діагностики та лікування хвороби Крона у дітей. *Дитячий лікар.* 2(39): 16–22].
5. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. (2011). Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 17(01): 423–439.

6. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M et al. (2006). Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 4(6): 744–753. doi: 10.1016/j.cgh.2006.03.010.
7. Cameron FL, Wilson ML, Basheer N et al. (2015). Anti-TNF therapy for paediatric IBD: the Scottish national experience. *Arch Dis Child.* 100(4): 399–405. doi: 10.1136/archdischild-2013-305812.
8. Castellaneta SP, Afzal NA, Greenberg M et al. (2004). Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 357: 257–261. doi: 10.1097/00005176-200409000-00006.
9. Castro M, Papadatou B, Baldassare M et al. (2008). Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996–2003). *Inflamm Bowel Dis.* 357: 1246–52. doi: 10.1002/ibd.20470.
10. Chiorean L, Schreiber–Dietrich D, Braden B et al. (2015). Ultrasonographic imaging of inflammatory bowel disease in pediatric patients. *World J Gastroenterol.* 7; 21(17): 5231–5241. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5231.
11. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W et al. (2008). SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease nave to immunomodulators and biologic therapy. *Gut.* 57; Suppl II: A1.
12. Conte MP, Schippa S, Zamboni I et al. (2006). Gut-associated bacterial microbiota in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 357: 1760–1767. doi: 10.1136/gut.2005.078824.
13. De Boer MD, Denson LA. (2013). Delays in puberty, growth, and accrual of bone mineral density in pediatric Crohn's disease: despite temporal changes in disease severity, the need for monitoring remains. *J Pediatr.* 163(01): 17–22.
14. Debruyn JC, Soon IS, Hubbard J, Wrobel I, Panaccione R, Kaplan GG. (2013). Nationwide temporal trends in incidence of hospitalization and surgical intestinal resection in pediatric inflammatory bowel diseases in the United States from 1997 to 2009. *Inflamm Bowel Dis.* 19(11): 2423–2432.
15. De Zoeten EF, Pasternak BA, Mattei P, Kramer RE, Kader HA. (2013). Diagnosis and treatment of perianal Crohn disease: NASPGHAN clinical report and consensus statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 357: 401–412. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a025ee.
16. Didnass A, Van Assche G, Lindsay J et al. (2010). for the European Crohn's Colitis Organisation – ECCO. The second European evidence based consensus on the diagnostic and management of Crohn's disease: current management. *JCC.* 4: 28–62.
17. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR et al. (2006). A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 357: 1461–1463. doi: 10.1126/science.1135245.
18. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA et al. (2014). The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe.* 357: 382–392. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.005.
19. Gupta N, Bostrom AG, Kidchner DS. (2007). Gebder Differences in Presentation and course of Disease in Pediatric Patients With Crohn Disease. *Pediatrics.* 120; 6: 1418–1425. doi: 10.1542/peds.2007–0905.
20. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. (2014). The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 109(5): 637–645. doi: 10.1038/ajg.2013.131.
21. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E et al. (2009). Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 15(1): 63–68. doi: 10.1002/ibd.20604.
22. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC et al. (2011). Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 106: 661–673.
23. Krjuchko TO, Nesina IM, Poda OA, Kolenko IO. (2016). Algorithm for differential diagnosis of intestinal diseases in children. *Dytiachyi likar.* 48: 21–24.
24. Lahad A, Weiss B. (2015). Current therapy of pediatric Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 357: 33–42. doi: 10.4291/wjgp.v6.i2.33.
25. Levine A, Koletzko S, Turner D et al. (2014). ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 58(6): 795–806. doi: 10.1097/MPG.0000000000000239.
26. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H et al. (2015). International Multiple Sclerosis Genetics Consortium International IBD Genetics Consortium. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet.* 357: 979–986. doi: 10.1038/ng.3359.
27. Loly C, Belaiche J, Louis E. (2008). Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 43: 948–954.
28. Malmborg P, Grahnquist L, Lindholm J, Montgomery S, Hildebrand H. (2013). Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm County, 2002–2007. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 357: 29–34. doi: 10.1097/MPG.0b013e31828f21b4.
29. Matsuoka K, Kanai T. (2015). The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol.* 357: 47–55. doi: 10.1007/s00281-014-0454-4.
30. Menachem Y, Weizman Z, Locker C, Odes S. (1998). Clinical characteristics of Crohn's disease in children and adults Harefuah. 1; 134(3): 173–275, 247.
31. Miele E, Shamir R, Aloï M et al. (2018, Apr). Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 66(4): 687–708.
32. Naramore SK, Bennett WE Jr, Jiang G et al. (2019). Serologic, but Not Genetic, Markers Are Associated With Impaired Anthropometrics at Diagnosis of Pediatric Crohn's Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 69(5): e129–e134. doi: 10.1097/MPG.0000000000002462.
33. Peyrin–Biroulet L, Sandborn W, Sands BE et al. (2015). Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol.* 357: 1324–1338. doi: 10.1038/ajg.2015.233.
34. Pigneur B, Seksik P, Viola S et al. (2010). Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis.* 357: 953–961. doi: 10.1002/ibd.21152.

35. Poda OA. (2021). Khvoroba Krona u ditei: aktualni aspekty diahnozyky ta likuvannya zghidno z suchasnymy mizhnarodnymy rekomendatsiyamy Zdorov'e Rebenka. 16(1): 75–83. [Пода ОА. (2021). Хвороба Крона у дітей: актуальні аспекти діагностики та лікування згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями. Zdorov'e Rebenka. 16(1): 75–83]. doi: 10.22141/2224-0551.16.1.2021.226461.
36. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL et al. (2014). Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis. 8(10): 1179–11207. doi: 10.1016/j.crohns.2014.04.005.
37. Rufo PA, Denson LA, Sylvester FA et al. (2012). Health supervision in the management of children and adolescents with IBD: NASPGHAN recommendations. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 357: 93–108. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825959b8.
38. Shadrin OG, Misnyk VP, Marushko TL, Mostovenko RV. (2023). Crohn's disease in young children. Difficult path to diagnosis. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 111–120. [Шадрін ОГ, Місник ВП, Марушко ТЛ, Мостовенко РВ. (2023). Хвороба Крона в дітей раннього віку. Складний шлях до діагнозу. Сучасна педіатрія. Україна. 3(131): 111–120]. doi: 10.15574/SP.2023.131.111.
39. Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG et al. (2009). Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. AJR Am J Roentgenol. 193(01): 113–121.
40. Skrypnyk IM. (2019). Inflammatory bowel disease: 14th Congress of the European Organization for the Study of Crohn's Disease and Colitis (ECCO). Modern Gastroenterology. 107: 107–108. doi: 10.30978/MG-2019-3-107.
41. Tillack C, Seiderer J, Brand S et al. (2008). Correlation of magnetic resonance enteroclysis (MRE) and wireless capsule endoscopy (CE) in the diagnosis of small bowel lesions in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 14(09): 1219–1228.
42. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S et al. (2014). COLORS in IBD Study Group and NEOPICS. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 357: 990–1007.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.023.
43. Von Allmen D. (2018). Pediatric Crohn's Disease. Clin Colon Rectal Surg. 31(2): 80–88. Published online 2018 Feb 25. doi: 10.1055/s-0037-1609022.
44. Weiss B, Turner D, Griffiths A et al. (2019). Simple Endoscopic Score of Crohn Disease and Magnetic Resonance Enterography in Children: Report From ImageKids Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 69(4): 461–465. doi: 10.1097/MPG.0000000000002404.
45. Willot S, Noble A, Deslandres C. (2011). Methotrexate in the treatment of inflammatory bowel disease: an 8-year retrospective study in a Canadian pediatric IBD center. Inflamm Bowel Dis. 17(12): 2521–2526. doi: 10.1002/ibd.21653.

Відомості про авторів:

Алексєва Юлія Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії ІФНМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-6279-9992>.
Синоверська Ольга Богданівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб післядипломної освіти ІФНМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0003-1072-3782>
Дутчак Ганна Миколаївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії ІФНМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-5514-498X>.
Урбась Ольга Володимирівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії ІФНМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0009-0007-5944-8335>.
Іванишин Леся Ярославівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії ІФНМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0003-2350-3375>.
 Стаття надійшла до редакції 01.04.2024 р., прийнята до друку 09.09.2024 р.