

О.І. Дорош^{1,2}, В.Б. Волощук¹, Н.С. Трофімова^{3,4}

Подвійний виклик: β -таласемія, зумовлена гетерозиготним патогенним варіантом у гені *HBV* (с.315+1G>A), та неспецифічний виразковий коліт у 12-річної дівчинки (рідкісний клінічний випадок)

¹КНП Львівської обласної ради «Клінічний центр дитячої медицини»,

структурний підрозділ «Західноукраїнський спеціалізований центр», Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

³Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

⁴ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 2(146): 134-146; doi 10.15574/SP.2025.2(146).134146

For citation: Dorosh OI, Voloshchuk VB, Trofimova NS. (2025). Double challenge: β -thalassaemia caused by a heterozygous pathogenic variant in the *HBV* gene (c.315+1G>A) and ulcerative colitis in a 12-year-old girl (a rare clinical case). Modern Pediatrics. Ukraine. 2(146): 134-146. doi: 10.15574/SP.2025.2(146).134146.

Неспецифічний виразковий коліт (НВК) є хронічним системним захворюванням кишкового тракту невідомої етіології. Ця патологія характеризується рецидивним перебігом і може призводити до різних ускладнень, одним з яких є анемія, унаслідок дефіциту заліза (Fe), вітамінів B₁₂, B₉ або аутоімунного гемолізу. β -таласемія – це спадкове захворювання, яке призводить до порушення синтезу β -ланцюгів гемоглобіну (Гб), спричинене змінами в структурі гена β -глобіну (*HBB*), розташованого на 11-й хромосомі, що викликає анемію різного ступеня тяжкості. Комбінація двох захворювань, НВК і β -таласемії, може ускладнювати діагностування та лікування. Взаємодіючи, симптоми можуть підсилювати один одного. Анемія, характерна для β -таласемії, може поглиблюватися внаслідок хронічної крововтрати або порушеного кишкового всмоктування, пов'язаного з НВК. Одночасний розвиток НВК і гемоглобінопатій трапляється зрідка. Описують поодинокі випадки НВК із серпоподібноклітинною анемією, тоді як поєднання β -таласемії та НВК у літературі не задокументовано.

Мета – описати клінічний випадок рідкісного поєднання НВК та β -таласемії у 12-річної дівчинки, підтверджених генетично.

Клінічний випадок. Уперше описано унікальне поєднання НВК, асоційованого із *NOD2*-мутацією, із позакишковими проявами та β -таласемією, спричиненою патогенним варіантом (с.315+1G>A) (rs33945777), гена *HBB* (NM_000518.5), у 12-річної дівчинки. Дитину турбували блювання, діарея, іноді з домішками крові, тенезми, запаморочення, періодичний біль голови, втрата маси тіла. Клінічно констатовано гепатоспленомегалію. Виявлено гіпохромну мікроцитарну анемію, яку інтерпретовано початково як залізодефіцитну. НВК діагностовано за допомогою клінічної презентації, колоноскопії, візуалізаційних, лабораторних методів, а саме: підвищення антитіл IgG протеїнази 3, генетичного та патологістологічного досліджень. β -таласемію верифіковано за допомогою секвенування наступного покоління (NGS) та електрофорезу Гб.

Висновки. Захворювання 12-річної дівчинки на НВК та β -таласемію водночас є рідкісним і складним клінічним випадком. Кожен із цих патологічних станів потребує особливого мультидисциплінарного підходу до лікування з огляду на специфіку перебігу 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, β -таласемія, анемія, мутації генів *HBB* (с.315+1G>A) та *NOD2*, IVS-II-1 (G>A), діти.

Double challenge: β -thalassaemia caused by a heterozygous pathogenic variant in the *HBV* gene (c.315+1G>A) and ulcerative colitis in a 12-year-old girl (a rare clinical case)

O.I. Dorosh^{1,2}, V.B. Voloshchuk¹, N.S. Trofimova^{3,4}

¹CNP of the Lviv Regional Council «Clinical Center of Children's Medicine», structural subdivision «Western Ukrainian Specialized Center», Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

³National Specialized Children's Hospital «OHMATDYT» of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

⁴SI «National Scientific Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory disease of the intestinal tract with an unknown etiology, characterized by a recurrent course and complications such as anaemia due to iron deficiency, vitamin B₁₂ or B₉ deficiencies, or autoimmune haemolysis. β -thalassaemia, an inherited disorder caused by changes in the structure of the β -globin gene (*HBB*) on chromosome 11, leads to impaired β -chain synthesis in haemoglobin and anaemia of varying severity. The coexistence of these conditions complicates diagnosis and treatment, as symptoms may interact or exacerbate each other. Anaemia in β -thalassaemia can worsen due to chronic blood loss or impaired absorption associated with UC. While UC has occasionally been reported with sickle cell anaemia, its coexistence with β -thalassaemia remains undocumented in the literature.

Aim – to describe a clinical case of a rare combination of UC and β -thalassaemia in a 12-year-old girl.

Clinical case. We report a unique case of UC associated with the *NOD2*-mutation with extraintestinal manifestations and β -thalassaemia in a 12-year-old girl, caused by a pathogenic heterozygous *HBB* mutation (c.315+1G>A) (rs33945777). The patient presented with vomiting, diarrhoea with occasional blood, tenesmus, headaches, weight loss, and hepatosplenomegaly. Hypochromic microcytic anaemia was initially misinterpreted as iron deficiency. UC was diagnosed through clinical signs, colonoscopy, imaging, elevated IgG proteinase 3 antibodies, histopathological findings. β -thalassaemia was confirmed by Next Generation Sequencing (NGS) and Hb-electrophoresis.

Conclusions. The coexistence of UC and β -thalassaemia in a 12-year-old girl represents a rare and complex case. Each of these pathological conditions requires a special multidisciplinary approach to treatment, taking into account the specifics of the disease.

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: ulcerative colitis, β -thalassaemia, anaemia, *HBB* (c.315+1G>A) and *NOD2* gene mutations, IVS-II-1 (G>A), children.

Вступ

Неспецифічний виразковий коліт (НВК) – це хронічне запальне захворювання кишечника, спричинене численними факторами. Його етіологія та патогенез ще не повністю вивчені [62,64]. Захворювання має різний діапазон проявів – від легких форм до рефрактерного перебігу, що іноді потребує проведення колектомії. У 10–15% пацієнтів спостерігають його агресивний характер. У 70–80% осіб кумулятивний ризик рецидиву виникає через 10 років. Загальна частота поширення захворювання на проксимальні відділи кишечника становить від 12% до 30% протягом усього перебігу хвороби [66,69]. Одним із найпоширеніших позакишкових ускладнень хронічних запальних захворювань кишечника, у т.ч. НВК, є анемія, яку діагностують у 75% пацієнтів [68,70,71]. У більшості осіб анемія, пов'язана з НВК, є залізодефіцитною (ЗДА). Іншими, менш поширеними типами анемії, пов'язаною з НВК, є, серед іншого, дефіцит вітаміну В12 і фолієвої кислоти, токсична дія медикаментів та автоімунний гемоліз [50,54]. ЗДА є наслідком крововтрати та порушення всмоктування Fe. Гіпохромія (зменшений вміст гемоглобіну (Гб) в еритроцитах (Ер) і мікроцитоз (малі розміри еритроцитів) є типовими лабораторними ознаками, які можуть спостерігатися не лише при ЗДА, а також і при таласемії. Для ЗДА характерний знижений рівень Fe у сироватці крові та концентрації феритину, підвищений рівень трансферину. Водночас при таласемії зазвичай не спостерігають таких різких змін у рівні Fe [20], але можливі інші специфічні ознаки, такі як аномальні форми гемоглобіну, зміни електрофорезу гемоглобіну, підвищений рівень Fe [1,7,13,44]. Тому для встановлення точного діагностування часто слід враховувати не лише результати загального аналізу крові (ЗАК), але й додаткові тести, такі як аналіз електрофорезу гемоглобіну, дослідження обміну Fe і виконання молекулярно-генетичних досліджень. У стратегії лікування хворих на НВК з анемією, а особливо рефрактерною до терапії, важливо розрізняти різні типи анемії, щоб визначитися з відповідним

способом лікування. Після ретельного аналізу наукових баз даних і медичних джерел не вдалося знайти задокументованих випадків одночасного перебігу НВК та таласемії (як α -, так і β -форми). Відомі лише поодинокі випадки поєднання НВК із гемоглобінопатіями, зокрема, серпоподібноклітинною анемією [3]. Це вказує на вкрай рідкісне поєднання таких нозологічних одиниць або недостатнє вивчення цієї проблеми. Детальний аналіз клінічного випадку, описаного нами, наведений у науковій літературі вперше. Ця інформація є актуальною, оскільки сприятиме ліпшому діагностуванню та лікуванню таких пацієнтів. Дослідження комбінації НВК із різними формами анемії, зумовленими гемоглобінопатіями, зокрема β -таласемією, може допомогти зрозуміти можливі механізми їхньої взаємодії та допомогти у формулюванні нових наукових гіпотез.

Мета дослідження – описати клінічний випадок рідкісного поєднання НВК та β -таласемії у 12-річної дівчинки, підтверджених генетично.

Клінічний випадок

Дитина народжена від II вагітності, II пологів, народилася з масою тіла 3750 г, зростом 54 см, вакцинована за календарем профілактичних щеплень, годування грудним молоком – до 1 місяця. У віці 6 років оперативне втручання – видалення слізної залози з приводу пухлиноподібного утвору (гістологічний висновок: хронічне продуктивне запалення із вогнищами фіброзу і наявність міцелію грибів типу *Candida*). Сімейний анамнез: у матері та бабусі – хронічна анемія. Упродовж життя дитині виконували неодноразово ЗАК, у результатах яких були ознаки хронічної анемії.

Перші симптоми хвороби почалися в травні 2023 року з блювання та діареї до 5–6 разів на добу, іноді з домішками крові. Пацієнтка звернулася в липні 2023 року до гастроентеролога однієї з медичних дитячих установ м. Львова зі скаргами на зниження Гб – 78 г/л, Ер – $3,54 \times 10^{12}$ /л, діарею – до 7 разів на добу, тенезми, запаморочення, періодичний біль голови, через який пробуджувалася вночі, втрату маси тіла 1,5 кг упродовж 2 місяців.

У ЗАК виявили гіпохромну анемію (Ер – $3,95 \times 10^{12}/\text{л}$, Гб – 90,0 г/л), яку інтерпретували як ЗДА, призначили препарат Fe внутрішньо. Дослідження IgA загального та IgA до тканинної трансглютамінази показало нормальні результати, підвищення кальпротектину в калі становило >250 мкг/л. Симптоматичне лікування в амбулаторних умовах було не ефективним.

Подальше обстеження та лікування проводили в Західноукраїнському спеціалізованому центрі м. Львова у серпні – вересні 2023 року. *Об'єктивно*: шкіра і видимі слизові оболонки блідо-рожеві, чисті; печінка 4,0 см і селезінка + 4,0 см виступають із-під краю реберної дуги; гіперперистальтика кишечника; периферичні лімфатичні вузли (л/в) не збільшені; вогнищеві зміни центральної нервової системи не виявлені. Синдром «сухого ока» зліва після видалення слізної залози. Консультована офтальмологом: очне дно в нормі, патології судин не виявлено, дано рекомендації; неврологом: патології не виявлено, рекомендовано виконати електроенцефалографію, ехоенцефалографію, магнітно-резонансну томографію голови, за результатами яких патології не виявлено.

Кал на кишкові інфекції досліджено методом полімеразно-ланцюгових реакцій (ПЛР): ДНК *Adenovirus F*, *Astrovirus*, *Campylobacter spp*, ентероінвазивні *E.Coli*, *Norovirus 2* генотип, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, РНК, *Rotavirus A* – негативні; у посіві калу патогенної флори не виявлено; *H.pylori* Ag у фекаліях неодноразово позитивний.

Встановлено гіпохромну мікроцитарну анемію (Гб – 92–97 г/л), Ер – $(5,14\text{--}5,13) \times 10^{12}/\text{л}$, МСН (Mean Corpuscular Hemoglobin) – 18,9 pg (норма (н) – 27–35 pg). МСV (ширина розподілу еритроцитів за об'ємом, Mean Corpuscular Volume) – 59,1 fl (н – 80,0–100,0 fl), не зважаючи на феротерапію, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) – 23–36 мм/год, лейкоцити (Le) – $(8,09\text{--}2,86) \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити (Tr) – $(414,0\text{--}624,0) \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарна формула: метамієлоцити (мтмц) – 0%, паличкоядерні нейтрофіли (п) – 9%, сегментоядерні (с) – 57%, еозинофільні (е) – 5%, базофільні (б) – 0%, лімфоцити (л) – 19%, моноцити (м) – 10%; коагулограма, IgA, IgM, IgG, IgE – у межах норми; загальний білок – 87,6 г/л, гіпербілірубінемія: загальний білірубін (ЗБіл) – 31,2 мкмоль/л (н – 3,4–21,0 мкмоль/л), прямий – 15,5 мкмоль/л (н – 0,0–5,0 мкмоль/л), цитоліз (аланінаміноотрасфе-

паза – 55,0–239,0 МО/л (н – 0–45,0 МО/л), аспартатаміноотрасфераза – 77,0–583,0 МО/л (н – 0–40,0 МО/л)), сироваткове Fe – 14,1 мкмоль/л (н – 7,2–17,9 мкмоль/л), феритин – 88,64 нг/мл (н – 7,0–140,0 нг/мл), вітамін (віт) B₉ – 3,3 нг/мл (н – 3,1–20,5 нг/мл), віт B₁₂ – 638,0 пг/мл, підвищення С-реактивного протеїну (СРП) – 31,29–18,95 мг/л (н – 0–10,0 мг/л).

Виявлено підвищений титр антинуклеарних антитіл (ANA) – 1:1000 (н – $<1:100$); антитіла класу IgG до протеїнази-3 (PR3) – 35,74 Од/мл (н – $<20,0$ Од/мл), що свідчить про позитивний результат; антитіла IgG до мієлопероксидази (МРО) – <2 Од/мл (н – $<20,0$ Од/мл); антитіла до гладкої мускулатури (SMA) – титр 1:100 (на межі н – $<1:100$); рівень церулоплазміну – 0,26 г/л (у межах референтних значень – 0,16–0,45 г/л); антитіла IgG до цитозольного антигена печінки типу 1 (LC-1) – 0,04 R (н – <1), негативний результат; антитіла IgG до розчинного печінково-підшлункового антигена (SLA/LP) – 0,06 R (н – <1), негативний результат; значне підвищення рівня кальпротектину у калі $>250,0$ мкг/л (н – 0–50,0 мкг/л); *Saccharomyces cerevisiae*, антитіла IgA – 0,35 Од/мл (н – $<1,0$ Од/мл). Тести на вірусні хвороби методами імуноферментного аналізу та ПЛР до гепатиту А, В, С, Е, цитомегаловірусу, Епштейн–Барр вірусу, парвовірусу В19 показали негативний результат. У фекаліях проба Грегерса – різко позитивна (++++), проба на трансферин та гемоглобін (++)

Результати ультразвукового дослідження (УЗД): виявлено ознаки гепатоспленомегалії, селезінка 162×54 мм, у проєкції шийки жовчного міхура візуалізувалося гіперехогенне включення до 4 мм, без чітких контурів, що дає акустичну тінь, а також мезентеріальної лімфаденопатії (множинні л/в у проєкції кореня брижі до 22 мм, ілеоцекальні л/в – до 19 мм). Петлі тонкого кишечника дилатовані, виповнені густо-рідинним вмістом, товщина стінки до 3,4 мм. Еластографія печінки: ознак підвищеної щільності паренхіми не виявлено. Колоноскопія: гіперплазія лімфоїдних фолікулів, гістологічно – виражена лімфогістіоплазмодитарна інфільтрація, деформація крипт, зниження кількості келихоподібних клітин зі зниженою секрецією.

Встановлено діагноз: НВК середнього ступеня на рівні висхідної ободової кишки з індексом активності педіатричного виразкового коліту (PUCAI) 40 балів [16]. Автоімунний гепатит?

тип 1. Гіпохромна анемія легкого ступеня, комбінованого генезу (аліментарна, постгеморагічна та внаслідок порушення кишкового всмоктування). Рекомендовано азатіоприн і медрол. Призначення не виконувалися.

Протягом усього періоду захворювання мати пацієнтки неодноразово зверталася до різних медичних закладів і фахівців для консультацій щодо альтернативних методів лікування. Частина призначених схем терапії (медрол, азатіоприн) не застосовувалися або відкладалася, натомість вживалися інші препарати, зокрема буденофальк, салофальк і бісептол, які не забезпечили стійкого клінічного ефекту. Попри повторні рекомендації фахівців щодо потреби імуносупресивної терапії, її розпочали лише в березні 2024 року (медрол – 28 мг/добу), з квітня 2024 року – азатіоприн (поступове зростання дози 50 мг → 100 мг → 125 мг/добу), що могло спричинити прогресуванню хвороби, частим загостренням і погіршенню показників крові. У терапії застосовано також месалазин.

У травні 2024 року відбулося різке зниження рівня Гб (72 г/л), погіршення самопочуття, наростання загальної слабкості. Проведено переливання еритроцитарної маси. З часу клінічного спостереження для корегування анемії тяжкого ступеня двічі проводилося переливання концентрату Ер. З приводу гіпохромної мікроцитарної анемії, резистентної до тривалої феротерапії різними препаратами Fe, у червні 2024 року консультирована гематологом. Враховуючи наявність гіпохромної мікроцитарної анемії (МСН – 19,0–19,7 pg (н – 27,0–35,0 pg), MCV – 63,9–65,5 fl (н – 80,0–100,0 fl), індекс Менцера – 11,5, наявність мішенеподібних еритроцитів (рис. 1), нормоцитів у крові 3:100 на лейкоцитів, непрямої гіпербілірубінемії, при нормальному і дещо підвищеному за норму значенні сироваткового Fe 13,5 – 16,6 – 19,6 нг/мл (н – 7,2–17,9 нг/мл), незниженому феритині – 79,86–126,45 нг/мл (н – 7,0–140,0 нг/мл), підвищенні лактатдегідрогенази (ЛДГ) – 521,4–337,3 МО/л (н – <300,0 МО/л), ретикулоцитозу (36,0–52,0‰), у поєднанні з негативною прямою пробою Кумбса та гепатолієнального синдрому запідозрено таласемію.

Повторно визначені рівні вітамінів B₁₂ і B₉ – у нормі. Проведено молекулярно-генетичне дослідження методом NGS (Next-Generation Sequencing, секвенування наступного покоління) для з'ясування генезу анемії, яке виявило гетеро-

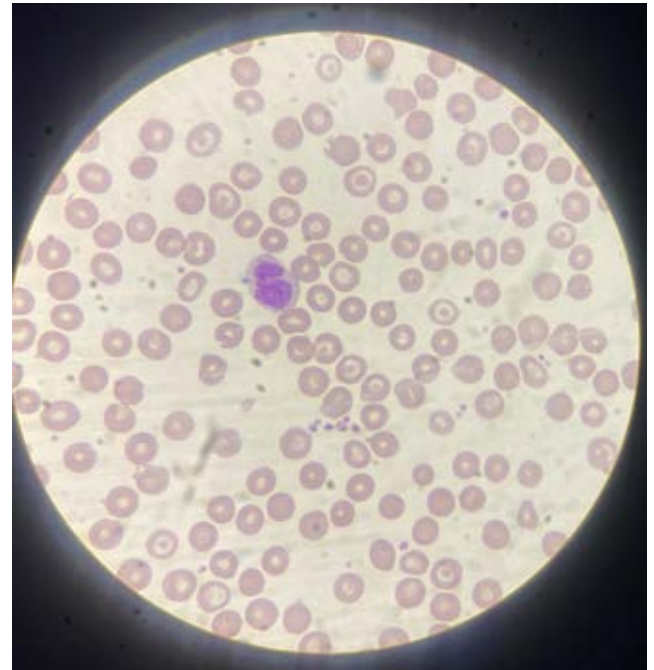


Рис. 1. Морфологія еритроцитів у дитини, хворої на проміжну β-таласемію, мішенеподібні еритроцити в мазку периферичної крові



Рис. 2. Хромотограма візуалізації результату секвенування наступного покоління (NGS) варіанта c.315+1G>A в гені *HBB*, за допомогою програмного забезпечення «Ion Torrent Ion Reporter» (5.20.4.0.) компанії «Thermo Fisher Scientific»

зиготний патогенний варіант IVS-II-1 (G>A) у гені *HBB* (c.315+1G>A) (рис. 2). Електрофорез Гб: гемоглобін А (HbA) – 87,2% (н – >96,7%), гемоглобін А2 (HbA2) – 6,0% (н – 2,2–3,2%), гемоглобін F (HbF) – 6,8% (н – <0,5%), аномальні гемоглобіни не виявлено.

Такі клініко-лабораторні дані, зокрема, збільшення розмірів селезінки, калькульозний холецистит, необхідність переливання еритроцитарної маси, що свідчить про періоди тяжкої анемії через хронічний гемоліз, узгоджуються з діагнозом проміжної (intermedia) форми β-таласемії



Рис. 3. Позакишкові прояви неспецифічного виразкового коліту, ураження шкіри – бульозний пемфігоїд

[1,9,11,24,35]. Відмінено феротерапію, оскільки пацієнти з β -таласемією мають підвищений ризик накопичення Fe в організмі з подальшими негативними наслідками для організму. Хронічний гемоліз при таласемії спричиняє активний еритропоез, унаслідок чого виснажуються запаси вітаміну B₉. Тому призначено постійно вживати фолієву кислоту 5 мг 1 раз на добу.

У липні 2024 році, зважаючи на тяжкий перебіг НВК, наявність розріджених випорожнень до 5–6 разів на добу, а також присутність нічних випорожнень 1–2 рази, періодичний абдомінальний біль, резистентність до попередньої терапії (месалазин, медрол, азатіопрін), прийнято рішення розпочати терапію адалімумабом (хуміра).

У серпні 2024 року проведено повторну езофагогастродуоденоскопію і колоноскопію і підтверджено хронічний активний ілеоколіт, морфологічно відповідний НВК (деформація крипт, псевдоворсинчастий профіль, нейтрофільна інфільтрація). Квантифероновий тест – негативний. Виконано молекулярно-генетичне обстеження в лабораторії «INVITAE» (США). Ідентифіковано гетерозиготну мутацію c.3019dup у гені *NOD2* (p.Leu1007Profs*2), що має патогенне значення. Також виявлено гетерозиготні патогенні варіанти в генах: *BEST1* c.422G>A (p.Arg141His), що асоціюється з аутосомно-домінантними і рецесивними успадкованими захворюваннями сітківки, *CARMIL2* c.4135C>T (p.Gln1379*) (асоціюється з аутосомно-рецесивним дефіцитом PLTPR) та *USH2A* c.12094G>A (p.Gly4032Arg) (асоціюється з аутосомно-рецесивним синдромом Ушера та ізольованим пігментним ретинітом).

У жовтні 2024 року виявлено позакишкові прояви НВК у формі бульозного пемфігоїду (рис. 3). Водночас батьки пацієнтки виявили бажання

отримати додаткову альтернативну думку щодо стану дитини для всебічного оцінювання ситуації та розгляду можливих варіантів подальшого лікування.

Родина пацієнтки в грудні 2024 року звернулася по незалежну консультацію до Клініки педіатрії та гастроентерології з підрозділом дитячої кардіології м. Жешува (Республіка Польща), де проведено комплексне обстеження, у т.ч. ендоскопію верхнього і нижнього відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Знайдено ураження слизової оболонки тонкого і товстого кишечника зі змішаним (++) запальним інфільтратом, порушенням архітекτονіки, ерозіями та активним запаленням крипт у товстій кишці. Верифіковано ознаки панколіту (Mayo 2, за системою Mayo Scoring [10]) та підтверджено діагноз НВК, встановлений у нашій клініці.

У січні 2025 року виявлено, що відсутність бажаного терапевтичного ефекту та прогресування хвороби із задіянням тонкого кишечника пов'язані із самовільним припиненням матер'ю пацієнтки введення адалімумабу у вересні 2024 року та застосування азатіоприну в жовтні 2024 року. Цей факт пояснює попередні труднощі в оцінюванні ефективності лікування. Дитині призначено метотрексат, адалімумаб і буденофальк, отримавши запевнення матері щодо виконання всіх рекомендацій лікарів. Така терапія виявилася ефективною, оскільки контрольна ендоскопія в лютому 2025 р. зафіксувала зменшення виразково-запальних змін кишечника, в нормувалися випорожнення та припинилися абдомінальний біль, тенезми та шкірні зміни.

Обговорення

Неспецифічний виразковий коліт – аутоімунне захворювання, що уражує ШКТ, із такими по-

ширеними клінічними проявами, як гемоколіт, абдомінальний біль, тенезми, гіпертермія тощо [25,66,69]. Гострими ускладненнями НВК можуть бути кровотеча із ШКТ, перфорація кишечника, фульмінантний коліт, фібриляція передсердь [23,25,32,66,69]. Для цього захворювання характерний широкий спектр позакишкових симптомів, які спостерігаються у 6–47% хворих і охоплюють шкірні, гепатобіліарні, офтальмологічні, суглобові, легеневі, ниркові та інші прояви [8,12,15,26,29,32,38,55,71]. Позакишкові прояви є важливим симптомом для клініцистів, оскільки впливає на вибір відповідної тактики лікування [71]. НВК асоціюється з розвитком склерозуючого холангіту в 3–5% пацієнтів [19,55]. Деструктивне запалення внутрішньопечінкових і позапечінкових жовчних протоків проявляється жовтяницею, порушеннями печінкових проб, гепатомегалією та типовими змінами в результатах УЗД та еластографії [51]. У деяких осіб спостерігаються ураження підшлункової залози та слухового аналізатора, можливі гематологічні порушення, зокрема, анемія та імунна тромбоцитопенія [38].

Інколи складно за клінічним перебігом розрізнити НВК і хворобу Крона (ХК), оскільки вони мають схожі клінічні прояви та належать до запальних захворювань кишечника (ЗЗК). Проте є кілька ключових відмінностей, які можуть допомогти розрізнити ці два стани. Попри схожість клінічних проявів, НВК і ХК слід розглядати як окремі захворювання, між ними необхідно проводити диференційну діагностику. Ендоскопічний огляд надає широкий спектр ознак, що дають змогу чітко розрізнити ці захворювання. Під час огляду прямої кишки у хворих на ХК виявляють зміни лише в 50% осіб, водночас при НВК вони трапляються практично у всіх випадках. Для НВК характерні дифузні слизові ураження, тоді як для ХК – сегментарні. Типовими ознаками НВК є втрата чіткості судинного малюнка слизової оболонки, дифузна кровоточивість, рихлість, набряклість, зернистість, а також гіперемія і зглажені гаустери. Ці ознаки проявляються рідше в пацієнтів із ХК, але слизова може набувати вигляду «бруківки». Щодо виразок, то для НВК характерні поверхневі виразки, що не мають чітких меж, а за тяжкого перебігу можуть досягати 1 см. Слизова оболонка навколо них зазвичай змінена і чітко відмежована від здорової тканини. При ХК ерозивно-виразкові зміни глибокі з чіт-

кими межами, часто великих розмірів і різних форм: довгасті, лінійні або змієподібні. Навколо таких виразок є мінімальні зміни слизової оболонки. ХК також часто супроводжується утворенням стриктур і фістул [21]. Глибина запального процесу є основною відмінністю між ХК і НВК. Для ХК характерним є поширення запалення від слизової оболонки до підслизового шару, яке може охоплювати глибші шари стінки кишки, тоді як при НВК запалення обмежується тільки поверхневими шарами, зокрема, слизовою оболонкою [66]. Подібні зміни зафіксовані в наведеному нами клінічному випадку. Лабораторні показники включають підвищення маркерів запалення: ШОЕ, СРП і позитивний результат на кальпротектин у калі. Потенційним серологічним маркером педіатричного НВК є антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA) проти PR3 – маркера гранулематозу з поліангіїтом [21]. В описаному нами випадку колоноскопія підтвердила хронічний активний ілеоколіт, згодом – панколіт, що морфологічно відповідали НВК (деформація крипт, псевдоворсинчастий профіль, нейтрофільна інфільтрація). Генетичним обстеженням у лабораторії «INVITAE» (США) виявлено в гетерозиготному стані алель із підвищеним ризиком у гені *NOD2* с.3019dup (р. Leu1007Profs*2). Генетичні зміни в гені *NOD2* часто асоціюються з ХК, але їхня наявність не є абсолютно специфічною для цієї хвороби. Вони також можуть бути виявлені в пацієнтів із НВК, що підкреслює складність діагностики і необхідність комплексного підходу до вивчення генетичних аспектів цих захворювань. Багато досліджень вказують на те, що певні генетичні зміни в гені *NOD2* можуть підвищувати схильність до обох захворювань. Це підтверджено рядом публікацій, які звертаються до важливості генетичного скринінгу для розуміння схильності до обох захворювань і їхнього взаємозв'язку [2,14,17,27,63]. У наведеної нами хворої є достатньо лабораторних, колоноскопичних і гістологічних ознак для підтвердження діагнозу НВК [41]. НВК може проявлятися у різних формах – від легких до рефрактерних, які інколи потребують колектомії [41,66,69]. У 10–15% випадків відзначають агресивний перебіг захворювання, тоді як у 70–80% пацієнтів кумулятивний ризик рецидиву через 10 років залишається значним. Ураження проксимальних відділів кишечника впродовж усього перебігу хвороби спостерігають у 12–30% пацієн-

тів. Сукупний ризик колектомії через 5 і 10 років становить 10–15% [66]. Лікування НВК потребує індивідуального підходу залежно від тяжкості, локалізації та наявності ускладнень. Застосування сучасних терапевтичних стратегій, зокрема, біологічних препаратів і новітніх таргетних засобів, значно поліпшує прогноз і якість життя пацієнтів. Терапія передбачає застосування аміносаліцилатів (месалазин, месакол, салюфальк, пентаса) – пероральні та ректальні форми (супозиторії, клізми). Кортикостероїди застосовують при середньотяжких і тяжких формах НВК, коли аміносаліцилати не дають ефекту: преднізолон, метилпреднізолон (перорально або внутрішньовенно) – при загостренні, будесонід (ентокорт, буденофальк) – місцево діючий стероїд із меншою системною дією. Кортикостероїди не призначають для підтримання ремісії через значні побічні ефекти. Імуносупресивну терапію застосовують при частих загостреннях або стійкості до стандартного лікування. Це азатиоприн, 6-меркаптопурин – для довготривалого підтримання ремісії, метотрексат – у разі неефективності або непереносимості тіопуринів. За наявності тяжкого або рефрактерного НВК рекомендують біологічну терапію: інгібітори ФНП- α (фактор некрозу пухлин альфа, TNF- α – Tumor Necrosis Factor Alpha), інфліксимаб (ремікейд), адаліумаб (хуміра), голіумаб (сімпоні), антагоністи інтегринів: ведолізумаб (ентівіо, інгібітори JAK-кіназ: тофацитиніб (Xeljanz), – для пацієнтів, лікування яких є резистентним до інших методів [16,49,53,60]. До новітніх методів лікування належать упадацитиніб (інгібітор JAK-кіназ, ефективний за тяжкого НВК) і рисанкизумаб (інгібітор IL-23) [18]. За неефективності медикаментозної терапії, розвитку тяжких ускладнень (перфорація, токсичний мегаколон, дисплазія або рак товстої кишки), у разі неконтрольованої кровотечі проводиться хірургічне лікування. До оперативних методик лікування НВК належать: проктоколектомія з ілеоанальним резервуаром (J- або S-подібний ілеальний резервуар) – зі збереженням анального отвору та проктоколектомія з ілеостомою – повне видалення товстої кишки і формування стоми. У наведеної пацієнтки прогресування хвороби з ураженням шкіри (бульозний пемфігоїд) (рис. 3), розвитком панколіту, ймовірно, зумовлене несистематичним застосуванням ліків і самовільним припиненням їхнього введення матір'ю, що також пояснює по-

передні труднощі в оцінюванні ефективності лікування. Останній черговий курс комбінованої терапії метотрексатом, адаліумабом і буденофальком виявився результативним: на час написання публікації комбінована контрольна ендоскопія показала зменшення виразково-запальних змін у кишечнику, нормалізацію випорожнень, відсутність абдомінального болю та тенезмів, відсутність змін на шкірі. Однак для остаточного оцінювання ефективності призначеного лікування потрібно більше часу для спостереження та моніторингу результатів.

Анемія в дітей при НВК є поширеним ускладненням, яке фіксують приблизно у трьох із чотирьох хворих. Це може значно впливати на загальний стан дитини, спричиняючи слабкість, втому і затримку розвитку. Вона часто є наслідком хронічної кровотечі, дефіциту Fe, порушення всмоктування поживних речовин і впливу запальних процесів [50,54]. Встановлено, що захворюваність на аутоімунну гемолітичну анемію (АІГА) при НВК дещо перевищує показники, зафіксовані в загальній популяції [70]. У більшості пацієнтів із панколітом при НВК діагностують АІГА [68]. Для корегування анемії важливо своєчасно і правильно діагностувати її причини та забезпечити відповідне лікування, зокрема, замісну терапію препаратами Fe, корегування харчування, контроль основного захворювання тощо. Вивчення усіх ключових аспектів дало змогу комплексно оцінити стан пацієнтки. У наведеному клінічному випадку діагностовану гіпохромну мікроцитарну анемію початково розцінили як ЗДА комбінованого генезу, у т.ч. постгеморагічного характеру, оскільки були явні прожилки крові в калі та різко позитивні у фекаліях проби Грегерса, проба на трансферин і гемоглобін. Однак призначення різних препаратів Fe не дало очікуваного терапевтичного ефекту. Показники червоної крові не змінювалися, а поглиблення анемії призвело до потреби субституційного гемотрансфузійного підтримання. Водночас у пацієнтки виявлено гіпербілірубінемію та гепатолієнальний синдром, що спочатку були класифіковані як позакишкові прояви НВК. Гепатолієнальний синдром досліджено шляхом лабораторного оцінювання функції печінки, скринінгу системних захворювань сполучної тканини, вірусологічних тестів, УЗД органів черевної порожнини, еластографії. Для оцінювання причин гіпербілірубінемії проведено пробу Кумбса, а також визначено

рівень ЛДГ і ретикулоцитів. Результати цих досліджень свідчили про наявність гемолізу, аутоімунний характер якого виключено негативним прямим тестом Кумбса. Проте через неоднозначний перебіг анемії проведено додаткові діагностичні дослідження. З огляду на наявність гіпохромної мікроцитарної анемії виконано аналіз рівня Fe, феритину, насичення трансферину і електрофорез гемоглобіну. Оцінено морфологію Ер і виявлено мішенеподібні та ядровмісні Ер у мазку периферичної крові (рис. 1). Важливим диференціально-діагностичним тестом між ЗДА і таласемією є визначення індексу Менцера, який розраховують за формулою ($MCV/\text{кількість Ер}$), що в наведеному клінічному випадку становив 11,5. Доведено, якщо індекс Менцера менший за 13, це, ймовірно, вказує на таласемію [7]. Ці обстеження засвідчили характерні для гемоглобінопатії порушення. Проведено молекулярно-генетичне тестування методом секвенування наступного покоління (NGS) на платформі «Ion GeneStudio S5» (Ion Torrent™ by Thermo Fisher Scientific) у відділі онкогенетичних досліджень лабораторії медичної генетики Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», яке виявило відомий патогенний варіант у гетерозиготному стані в гені β -глобіну (*HBB*) (NM_000518.5) c.315+1G>A (p.?) (rs33945777), характерний для β -таласемії (рис. 2). Цей варіант також відомий як IVS-II-1 (G>A) [9,24,35,46,47].

β -таласемія – це група спадкових захворювань, що виникають через порушення синтезу β -глобінових ланцюгів. У гомозиготній формі (великий таласемії) вона викликає тяжку анемію, яка потребує регулярних переливань крові [1,4]. У гетерозиготній формі захворювання проявляється легкою або помірною гіпохромною мікроцитарною анемією. Патологія зумовлена генетичними змінами в одному або обох алелях гена β -глобіну, що порушує вироблення β -глобінового білкового компонента Гб і спричиняє розвиток анемії. Проміжний фенотип із періодичним переливанням або без нього також може виникати в пацієнтів, які успадкували генетичні зміни з помірним впливом на β -глобін або за наявності модифікаторів. У гетерозиготному стані (як у наведеному нами випадку) синтез β -глобіну знижений, але частково збережений за рахунок нормальної копії гена. β -таласемія успадковується за аутосомно-рецесивним типом, і уражує як чоловіків, так і жінок [1,13,26]. Завдяки міграції людей за-

хворювання реєструється в різних частинах світу. За даними літератури, щороку на планеті народжується близько 100 000 дітей із тяжкими формами таласемії [4,42]. Таласемічні синдроми можуть виявлятися в різних етнічних групах, у т.ч. в Україні [20], проте найчастіше вони трапляються серед людей, які походять із Середземноморського регіону, Африки, Близького Сходу, Південної та Південно-Східної Азії, Південного Китаю і Тихоокеанських островів [42]. В Європі найвищі рівні захворювання зафіксовані в Греції, прибережних районах Туреччини, південній Іспанії та південній частині Італії [42,56]. В Азербайджані гетерозиготна β -таласемія трапляється в 4–8,6% населення [5]. Мальдіви мають найвищий рівень носіїв таласемії у світі (16–18% населення) [26]. Мішенеподібні Ер є типовою ознакою таласемії (термін вказує на те, що форма Ер нагадує мішень, зважаючи на зовнішню подібність). Мішенеподібні Ер, або кодоцити – це клітини з бляклою тонкою зовнішньою частиною і потовщенням у центрі. Клітини-мішені можуть з'являтися в периферичній крові за межами кісткового мозку, якщо обсяг Ер перевищує вміст Гб у них [59]. Водночас подібні зміни морфології Ер можуть спостерігатися при інших патологіях, таких як хвороба гемоглобіну С, стан після спленектомії або обструктивна жовтяниця [39,59] та еритропоетична протопорфірія [22]. У наведеному нами клінічному випадку при гіпохромній мікроцитарній анемії, резистентній до застосування препаратів Fe, із виявленням мішенеподібних Ер найперше виключали таласемію. За результатами дослідження електрофорезу Гб і молекулярно-генетичних досліджень у дівчинки верифіковано β -таласемію. У пацієнтки виявлено підвищення HbA2 і HbF на тлі зниження HbA (HbA – 87,2%, HbA2 – 6,0%, HbF – 6,8%). Такі зміни пов'язують із β -таласемією проміжною, хоча рівень HbF може наближатися до показників, характерних і для мінорної форми. Сукупність генетичних, лабораторних і клінічних даних у наведеному клінічному випадку вказують на проміжну форму β -таласемії. А саме: 1) патогенний варіант у гені *HBB* (c.315+1G>A) [53]; 2) підвищені рівні HbA2 (6,0%) і HbF (6,8%) свідчать про компенсаторне збільшення синтезу δ - та γ -ланцюгів через дефіцит β -ланцюгів; 3) збільшення селезінки є характерним проявом β -таласемії проміжної форми, зумовленим посиленням гемолізом, компенсаторним еритропоезом

та секвестрацією клітин крові, що спричиняє розвиток анемії; 4) потреба в переливанні еритроцитарної маси свідчить про періоди важкої анемії, що підтверджує проміжний характер захворювання [1,13]. Отже, проведений комплекс діагностичних заходів дозволив отримати детальну картину анемічного стану в дівчинки та уточнити діагноз, що мало вирішальне значення для подальшого лікування.

Для таласемії характерні тяжкі клінічні ускладнення, які виникають внаслідок неефективного еритропоезу, хронічної анемії та перевантаження Fe [1,4,40,44]. Перевантаження залізом призводить до відкладення Fe в органах (серце, печінка, залози); спленомегалії, яка призводить до гіперспленізму; ендокринопатії як наслідок гіпогонадізм, цукровий діабет [10,40,56]. Серцеві ускладнення при таласемії можуть спричинити смерть пацієнтів [40,61]. Накопичення надлишків Fe в печінці призводить до підвищеного ризику розвитку фіброзу та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦР). Гемотрансфузійна терапія також є фактором ризику для розвитку ГЦК у пацієнтів через хронічні вірусні інфекції, зокрема HCV або HBV. Сучасні варіанти лікування ГЦК у пацієнтів із таласемією включають плани скринінгу та профілактики на додаток до стратегій лікування, спрямованих на фактори ризику ГЦК [40]. Через хронічну анемію при таласемії відзначається значна гіпертрофія еритроїдного паростка, як у медулярних, так і в екстрамедулярних ділянках. Це призводить до деформацій черепа та обличчя [4,30]. Еритропоетична тканина утворюється переважно в селезінці, печінці, лімфатичних вузлах, а також може уражувати зв'язки, нирки, надниркові залози, плевру, заочеревинну клітковину, шкіру, а також периферичні й черепні нерви та спинномозковий канал [4,44,61]. До поганого росту дітей, хворих на таласемію, призводять хронічна анемія та спленомегалія (т.зв. спленогенний інфантилізм). Через посилення резорбції або зменшення утворення кісткової тканини зазвичай виникає остеопороз. Остеопенія та остеопороз розвиваються в понад половини пацієнтів віком від 12 років, яким діагностовано велику таласемію [30]. У хворих на велику та проміжну β -таласемію, особливо після спленектомії, підвищується ризик тромбоемболічних подій [4,45]. У них також можливі порушення функції нирок, викликані перевантаженням Fe [65].

Лікування таласемії передбачає кілька перспективних підходів: генну терапію для корегу-

вання співвідношення α/β -глобінів і редагування генетичних мутацій, застосування препаратів, що індукують фетальний гемоглобін, таких як гідроксисечовина, а також агенти дозрівання еритропоезу (сотатерцепт, Luspatercept). Серед інших методів – активатори піруваткінази (AG-348), інгібітори янус-кінази 2 (руксолітиніб), інгібітори гліцинового транспортера 1 (бітопертин), терапія для контролю дисрегуляції заліза через мінігепсидини, інгібітори трансмембранної протеази серину 6 для збільшення синтезу гепсидину, а також інгібітори феропортину (VIT-2763). Ці методи сприяють поліпшенню еритропоезу, зниженню анемії, гемолізу та контролю рівня заліза в організмі [1,31,34,36,40,43,49,61,64].

Неспецифічний виразковий коліт має низку системних проявів, серед яких чільне місце належить ураженню печінки, нирок і порушенню фізичного розвитку. Одним із найсерйозніших гепатобілярних ускладнень є первинний склерозуючий холангіт (ПСХ), що діагностують у 3–5% пацієнтів із НВК [19,52]. Це хронічне деструктивне запалення жовчовивідних протоків, яке проявляється жовтяницею, підвищенням рівня печінкових ферментів, гепатомегалією і потребує підтвердження методами візуалізації, як УЗД та ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія. Основним фармакологічним засобом терапії при ПСХ є урсодезоксихолева кислота, однак у тяжких випадках єдиним варіантом лікування залишається трансплантація печінки [19,52]. ПСХ розглядають як передраковий стан, що підвищує ризик розвитку холангіокарциноми та колоректального раку, тому пацієнти цієї групи потребують ретельного спостереження [72]. Окрім ПСХ, у 4% хворих на НВК може розвиватися асоційований гепатит, який клінічно проявляється пальмарною еритемою, телеангіектазіями, капіляритом, жовтяницею, змінами кольору сечі та калу, а також збільшенням і ущільненням печінки. Біохімічно він характеризується синдромом цитолізу легкого або середньотяжкого ступеня. Затримка фізичного (у 25% випадків) і статевого розвитку (18%) є важливим ускладненням НВК, що виникає через синдроми мальдигестії та мальабсорбції, а також унаслідок впливу медіаторів запалення на зони росту [48]. Ураження нирок при запальних захворюваннях кишечника коливається від гломерулонефриту, нефролітіазу, тубулоінтерстиціального нефриту, нефротичного синдрому до амілоїдозу [32].

Варто відзначити, що НВК і таласемія мають низку спільних клініко-лабораторних ознак, що може свідчити про потенційні патогенетичні перетини між цими захворюваннями. Зокрема, жовтяниця і гіпербілірубінемія характерні для обох патологій: при таласемії вони є наслідком посиленого гемолізу, тоді як при НВК можуть бути пов'язані з ураженням печінки, зокрема, при розвитку ПСХ. Ураження нирок також можливе в обох випадках. При таласемії воно розвивається через перевантаження Fe або гіпоксію [65], а при НВК – унаслідок імунзапальних механізмів та ускладнень, пов'язаних із тривалою терапією [8]. Затримка росту та ураження ендокринної системи можуть спостерігатися як при НВК [6,32], так і при таласемії [10,56]. У першому випадку це може бути наслідком мальабсорбції, хронічного запального процесу та недостатності харчування [6], а в другому – зумовлене порушенням метаболізму Fe та ускладненнями, пов'язаними з хронічною анемією [11,12,40,56]. Крім того, артралгії та осалгії трапляються при обох станах. При НВК вони часто є проявом асоційованого серонегативного артриту або остеопорозу [48], тоді як при таласемії – наслідком змін у кістковій структурі через порушений гемопоєз [11].

У лікуванні НВК і таласемії є спільні точки дотику. Так, для підтримання еритропоезу застосовують фолієву кислоту. При НВК фолієва кислота необхідна через порушення її всмоктування в кишечнику і для зниження ризику колоректального раку (особливо на тлі тривалої терапії сульфасалазином, метотрексатом). Хоча спільні та відмінні аспекти, а також деякі методи терапії одного захворювання можуть негативно впливати на перебіг іншого.

Пацієнти з таласемією схильні до перевантаження Fe через часті гемотрансфузії, тому їм призначають залізо зв'язуючі препарати (десферал, деферасірокс) [40], які можуть подразнювати слизову ШКТ, викликаючи диспептичні явища, діарею, виразки, що погіршує перебіг НВК. Хворі на НВК часто мають ЗДА через хронічні крововтрати, тому їм необхідна феротерапія. Однак надлишок Fe може посилювати окислювальний стрес і погіршувати запальний процес у кишечнику, що є небажаним при НВК. Пероральні препарати Fe (особливо сульфат Fe) можуть подразнювати слизову оболонку кишечника, що ускладнює перебіг НВК. Кортикостероїди (пред-

нізолон, будесонід), що застосовуються при НВК і не є стандартом терапії при таласемії, можуть посилювати остеопороз і метаболічні порушення при цій хворобі. Біологічна терапія, яка застосовується при НВК (інгібітори ФНП- α (інфліксимаб, адалімумаб), може посилювати імуносупресію та впливати на частоту інфекцій у пацієнтів із таласемією. Урсодезоксихолева кислота призначається в терапії ПСХ та при жовчнокам'яній хворобі, зумовленій гемолізом, і є безпечною для обох категорій пацієнтів. Трансплантація кісткового мозку, як радикальний метод лікування при таласемії, з тривалою необхідною імуносупресією підвищує ризик загострення НВК.

Отже, пацієнти з НВК і таласемією потребують індивідуального підходу до лікування, щоб уникнути ускладнень від взаємодії різних методів терапії. Дослідження взаємодії між НВК і таласемією може допомогти в кращому розумінні механізмів розвитку супутніх ускладнень та пошуку оптимальних підходів до лікування таких пацієнтів.

Висновки

Неспецифічний виразковий коліт є хронічним ідіопатичним запальним захворюванням кишечника, що уражує поверхневий шар слизової оболонки і може супроводжуватися тяжкими позакишковими проявами. Щодо дітей із хронічним болем у животі, тенезмами, прожилками крові в калі, втратою маси тіла, лікарі повинні мати високий рівень підозри на НВК. Своєчасне звернення до гастроентеролога, ендоскопічне та патогістологічне дослідження є основою правильного діагнозу та ефективного лікування. Ретельний моніторинг пацієнтів із НВК дає змогу рано виявляти позакишкові прояви та супутні патології, що сприяє поліпшенню якості життя пацієнтів. Описаний унікальний випадок поєднання НВК із позакишковими ураженнями та β -таласемією підкреслює необхідність раннього діагностування та мультидисциплінарного підходу до лікування. У наявних літературних джерелах немає детального опису клінічного випадку, що поєднує дві настільки складні патології, як β -таласемія і НВК. Наведене нами дослідження доповнює існуючі знання про ймовірність поширення β -таласемії в українській популяції [20]. Акцентуємо на винятковості поєднанням таких складних двох захворювань, оскільки кожне з них потребує непересічного підходу до лікуван-

ня. Наведення цього клінічного випадку є вагомим внеском у медичну і практичну науку, оскільки дає змогу не лише краще зрозуміти особливості взаємодії цих двох патологій, але й поліпшити діагностування та лікування подібних пацієнтів. Дослідження таких комбінацій допоможе сформулювати нові гіпотези щодо механізмів їхнього поєднання і потенційних терапевтичних підходів. Це зумовлює потребу продовження

досліджень з акцентом на генетичний аналіз для підтвердження подібних випадків комбінації кількох нозологій в одного хворого. Високий рівень клінічної настороженості залишається вирішальним для своєчасного встановлення діагнозу та ефективного лікування з урахуванням специфіки перебігу кожної з хвороб.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abolhasani Foroughi A, Ghaffari H, Haghpahan S, Nazeri M, Ghaffari R et al. (2015). Comparative study of radiographic and laboratory findings between Beta thalassemia major and Beta thalassemia intermedia patients with and without treatment by hydroxyurea. *Iran Red Crescent Med J*. 17(2): e23607. doi: 10.5812/ircmj.23607. PMID: 25838937; PMCID: PMC4376990.
- Abu Freha N, Badarna W, Abu Tailakh M, Abu Kaf H, Fich A, Schwartz D et al. (2018). NOD2/CARD15 Mutations among Bedouin Arabs with Inflammatory Bowel Disease: Frequency and Phenotype Correlation. *Isr Med Assoc J*. 20(11): 695-699. PMID: 30430799.
- Adepoju AA, Akere A, Ogun GO, Ogunbosi BO, Asinobi AO, Bello O et al. (2022). Co-existing sickle cell anaemia and inflammatory bowel disease: case report and review of the literature. *Paediatr Int Child Health*. 42(1): 29-35. Epub 2021 Sep 3. doi: 10.1080/20469047.2021.1936393. PMID: 34474658.
- Akram S, Khan Khattak SA, Khan MA. (2022). Efficacy and Safety of Hydroxyurea as Adjuvant Therapy in Pediatric Patients of Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia Major at Zhob, Balochistan. *Cureus*. 14(7): e26691. doi: 10.7759/cureus.26691. PMID: 35959173; PMCID: PMC9359606.
- Aliyeva G, Asadov C, Mammadova T, Gafarova S, Guliyeva Y, Abdullalimov E. (2020). Molecular and geographical heterogeneity of hemoglobinopathy mutations in Azerbaijani populations. *Ann Hum Genet*. 84(3): 249-258. Epub 2019 Nov 21. doi: 10.1111/ahg.12367. PMID: 31755088.
- Amaro F, Chiarelli F. (2020). Growth and Puberty in Children with Inflammatory Bowel Diseases. *Biomedicine*. 8(11): 458. doi: 10.3390/biomedicine8110458. PMID: 33138015; PMCID: PMC7692295.
- Amid A, Haghi-Ashtiani B, Kirby-Allen M, Haghi-Ashtiani MT. (2015). Screening for thalassemia carriers in populations with a high rate of iron deficiency: revisiting the applicability of the Mentzer Index and the effect of iron deficiency on Hb A2 levels. *Hemoglobin*. 39(2): 141-143. Epub 2015 Mar 25. doi: 10.3109/03630269.2015.1024321. PMID: 25806419.
- Angeletti A, Arrigo S, Madeo A, Molteni M, Vietti E, Arcuri L et al. (2021). Different renal manifestations associated with very early onset pediatric inflammatory bowel disease: case report and review of literature. *BMC Nephrol*. 22(1): 146. doi: 10.1186/s12882-021-02358-2. PMID: 33888087; PMCID: PMC8061217.
- Atroshi SD, Al-Allawi Nasir A S, Eissa AA. (2021). Updated Molecular Spectrum of β -Thalassemia Mutations in Duhok Province, Northern Iraq: Ethnic Variation and the Impact of Immigration. *J Hemoglobin*. 45(4): 239-244. doi: 10.1080/03630269.2021.1984250. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34794358.
- Bacsur P, Wetwittayakhlang P, Resál T, Földi E, Vasas B, Farkas B et al. (2024). Accuracy of the Pancolonic Modified Mayo Score in predicting the long-term outcomes of ulcerative colitis: a promising scoring system. *Therap Adv Gastroenterol*. 17: 17562848241239606. doi: 10.1177/17562848241239606. PMID: 38524790; PMCID: PMC10958809.
- Baldini M, Marcon A, Cassin R, Olivieri FM, Spinelli D et al. (2014). Beta-thalassaemia intermedia: evaluation of endocrine and bone complications. *Biomed Res Int*. 2014: 174581. Epub 2014 Jul 7. doi: 10.1155/2014/174581. PMID: 25110660; PMCID: PMC4109222.
- Barkhodari A, Lee KE, Shen M, Shen B, Yao Q. (2022). Inflammatory Bowel Disease: Focus on Enteropathic Arthritis and Therapy. *Rheumatol Immunol Res*. 3(2): 69-76. doi: 10.2478/rii-2022-0012. PMID: 36465324; PMCID: PMC9524814.
- Ben Salah N, Bou-Fakhredin R, Mellouli F, Taher AT. (2017). Revisiting beta thalassemia intermedia: past, present, and future prospects. *Hematology*. 22(10): 607-616. Epub 2017 Jun 7. doi: 10.1080/10245332.2017.1333246. PMID: 28589785.
- Boukercha A, Mesbah-Amroun H, Bouzidi A, Saoula H, Nakke-mouche M, Roy M et al. (2015). NOD2/CARD15 gene mutations in North Algerian patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 21(25): 7786-7794. doi: 10.3748/wjg.v21.i25.7786. PMID: 26167078; PMCID: PMC4491965.
- Carvalho RS, Wilson L, Cuffari C. (2008). Pulmonary manifestations in a pediatric patient with ulcerative colitis: a case report. *J Med Case Rep*. 2: 59. doi: 10.1186/1752-1947-2-59. PMID: 18298838; PMCID: PMC2267203.
- 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. <https://apghn.com/index.php/journal/article/view/39>.
- Clarkston K, Karns R, Jegga AG, Sharma M, Fox S, Ojo BA et al. (2022). Targeted Assessment of Mucosal Immune Gene Expression Predicts Clinical Outcomes in Children with Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 16(11): 1735-1750. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac075. PMID: 35665804; PMCID: PMC9683081.
- 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.
- Cortez RV, Moreira LN, Padilha M, Bibas MD, Toma RK et al. (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.
- Dorosh OI, Tsybaliuk-Woloshyn IP, Seredych LP, Makuh GW, Mykh AM, Polishtchuk RS et al. (2016). Talassemia in Ukraine: myth or a rare disease? *Sovremennaya pediatriya*. 7(79): 79-83. doi: 10.15574/SP.2016.79.79.
- 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. <https://doi.org/10.15574/SP.2024.140.97>.
- Dorosh OI, Bodak Khl, Makukh HW, Tsybaliuk-Woloshyn IP, Mykh AM, Seredych LP. (2022). Significance of molecular and genetic research in hypochromic microcytic anemia refractory to ferrotherapy in the diagnosis of erythropoietic protoporphyria. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 7(127): 102-110. doi: 10.15574/SP.2022.127.102.

23. El Amrousy D, El Ashry H, Maher S, Hamza M, Hasan S. (2024). Risk of atrial fibrillation development in adolescent patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr*. 183(4): 1917-1923. Epub 2024 Feb 12. doi: 10.1007/s00431-024-05468-9. PMID: 38347261; PMCID: PMC11001676.
24. Farra C, Abdouni L, Souaid M, Awwad J, Yazbeck N, Abboud M. (2021). The Spectrum of β -Thalassemia Mutations in the Population Migration in Lebanon: A 6-Year Retrospective Study. *J Hemoglobin*. 45(6): 365-370. Epub 2021 May 5. doi: 10.1080/03630269.2021.1920975. PMID: 33947296.
25. Fioretti MT, Martinelli M, Strisciuglio C, D'Armiesto M, Miele E, Staiano A. (2023). Severe upper gastrointestinal involvement in paediatric ulcerative colitis. *Acta Paediatr*. 112(10):2228-2230. Epub 2023 Jun 25. doi: 10.1111/apa.16882. PMID: 37338186.
26. Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Clegg JB. (1998). The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol*. 11(1): 1-51. doi: 10.1016/s0950-3536(98)80069-3. PMID: 10872472.
27. Freire P, Cardoso R, Figueiredo P, Donato MM, Ferreira M, Mendes S et al. (2014). NOD2 gene mutations in ulcerative colitis: useless or misunderstood? *Int J Colorectal Dis*. 29(6): 653-661. Epub 2014 Mar 22. doi: 10.1007/s00384-014-1850-x. PMID: 24651958.
28. Gandhi J, Mages K, Kucine N, Chien K. (2023). Venous Thromboembolism in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Scoping Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 77(4): 491-498. Epub 2023 Jul 17. doi: 10.1097/MPG.0000000000003889. PMID: 37455339.
29. Gerenli N, Sözeri B. (2021). Enthesitis: an obscured extraintestinal manifestation in pediatric inflammatory bowel disease. *Turk J Pediatr*. 63(3): 345-354. doi: 10.24953/turkped.2021.03.001. PMID: 34254479.
30. Gosein M, Maharaj P, Balkaransingh P, Banfield R, Greene C et al. (2019). Imaging features of thalassaemia. *Br J Radiol*. 92(1095): 20180658. Epub 2018 Nov 14. doi: 10.1259/bjr.20180658. PMID: 30412423; PMCID: PMC6540857.
31. Haghpanah S, Zarei T, Eshghi P, Zekavat O, Bordbar M et al. (2018). Efficacy and safety of resveratrol, an oral hemoglobin F-augmenting agent, in patients with beta-thalassemia intermedia. *Ann Hematol*. 97(10): 1919-1924. Epub 2018 Jun 21. doi: 10.1007/s00277-018-3392-8. PMID: 29926158.
32. Hüppe D, Schenck B, Tromm A. (1999). Extra-intestinal manifestations and complications in chronic active ulcerative colitis in childhood and adolescence. *Dtsch Med Wochenschr*. 124(27): 824-828. doi: 10.1055/s-2007-1024426. PMID: 10432942.
33. Kanra G, Kara A, Seçmeer G, Ozen H, Gürakan F et al. (2002). Sensorineural hearing loss as an extra-intestinal manifestation of ulcerative colitis in an adolescent girl with pyoderma gangrenosum. *Eur J Pediatr*. 161(4): 216-218. doi: 10.1007/s00431-001-0909-1. PMID: 12014389.
34. Kerwash E, Sajic M, Rantell KR, McBlane JW, Johnston JD, Niewiarowska A et al. (2024). Regulatory Assessment of Casgevy for the Treatment of Transfusion-Dependent β -Thalassemia and Sickle Cell Disease with Recurrent Vaso-occlusive Crises. *Curr Issues Mol Biol*. 46(8): 8209-8225. doi: 10.3390/cimb46080485. PMID: 39194702; PMCID: PMC11352399.
35. Kim N, Yun Kim T, Yoon Han J, Park J. (2023). Five Years' Experience with Gene Panel Sequencing in Hereditary Hemolytic Anemia Screened by Routine Peripheral Blood Smear Examination. *J Diagnostics (Basel)*. 13(4): 770. doi: 10.3390/diagnostics13040770. PMID: 36832257.
36. Konté K, Swinkels DW, Budde IK, Nur E, Biemond BJ. (2025). Safety and efficacy of human apotransferrin infusion in patients with β -thalassaemia intermedia: the AIM study. *Haematologica*. 110(1): 183-186. doi: 10.3324/haematol.2024.285045. PMID: 39219461; PMCID: PMC11694103.
37. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. (2020). Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int*. 117(33-34): 564-574. doi: 10.3238/arztebl.2020.0564. PMID: 33148393; PMCID: PMC8171548.
38. 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.
39. Landis-Piwowar K, Landis J, Keila P. (2015). The complete blood count and peripheral blood smear evaluation. In: *Clinical laboratory hematology*. 3rd ed. New Jersey: Pearson: 154-177.
40. Langer AL, Esrick EB. (2021). β -Thalassemia: evolving treatment options beyond transfusion and iron chelation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021(1): 600-606. doi: 10.1182/hematology.2021000313. PMID: 34889443; PMCID: PMC8791140.
41. Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, Della Vella F, Carinci F et al. (2019). Prevalence of Oral Lesions and Correlation with Intestinal Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 9(3): 77. doi: 10.3390/diagnostics9030077. PMID: 31311171; PMCID: PMC6787704.
42. Lee JS, Rhee TM, Jeon K, Cho Y, Lee SW, Han KD et al. (2022). Epidemiologic Trends of Thalassemia, 2006-2018: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Med*. 11(9): 2289. doi: 10.3390/jcm11092289. PMID: 35566415; PMCID: PMC9104717.
43. Li Y, Ren Q, Zhou Y, Li P, Lin W, Yin X. (2018). Thalidomide has a significant effect in patients with thalassemia intermedia. *Hematology*. 23(1): 50-54. Epub 2017 Jul 18. doi: 10.1080/10245332.2017.1354427. PMID: 28718348.
44. Maggio A, Napolitano M, Taher AT, Bou-Fakhredin R, Ostuni MA. (2025). Reframing thalassaemia syndrome as a benign haematopoietic stem cell disorder. *Br J Haematol*. 206(2): 464-477. Epub 2024 Dec 15. doi: 10.1111/bjh.19919.
45. Mahmoud Ahmed NH, Lai MI. (2023). The Novel Role of the B-Cell Lymphoma/Leukemia 11A (BCL11A) Gene in β -Thalassaemia Treatment. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 22(4): 226-236. doi: 10.2174/1871529X23666230123140926. PMID: 36734897.
46. Martínez Villegas O, Mendoza-Meléndez D, Trueba-Gómez R, Rosenfeld-Mann F, Baptista-González HA, Estrada-Juárez H. (2021). Analysis of a Novel Mexican Variant of the HBB Gene Associated with β -Thalassemia Using Bioinformatic Tools. *J Hemoglobin*. 45(2): 87-93. Epub 2021 Jun 1. doi: 10.1080/03630269.2021.1920976. PMID: 34060411.
47. Mortazavipour MM, Shahbazi S, Mahdian R. (2020). Detection of Paternal IVS-II-1 (G>A) (HBB: c.315+1G>A) Mutation in Cell-Free Fetal DNA Using COLD-PCR assay. *J Hemoglobin*. 44(3): 168-173. Epub 2020 Jul 23. doi: 10.1080/03630269.2020.1768864. PMID: 32703054.
48. Mosli MH, Saadah OL. (2021). Metabolic bone disease in children and adolescent patients with ulcerative colitis. *J Pediatr (Rio J)*. 97(2): 242-247. doi: 10.1016/j.jped.2020.03.003.
49. 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.
50. 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.
51. Nambu R, Arai K, Kudo T, Murakoshi T, Kunisaki R, Mizuochi T et al. (2023). Clinical outcome of ulcerative colitis with severe onset in children: a multicenter prospective cohort study. *J Gastroenterol*. 58(5): 472-480. Epub 2023 Mar 8. doi: 10.1007/s00535-023-01972-1. PMID: 36884071.
52. 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.
53. Nasouhipur H, Banihashemi A, Youssefi Kamangar R, Akhavan-Niaki H. (2014). Hb Knossos: HBB:c.82G>T Associated with HBB:c.315+1G>A Beta Zero Mutation Causes Thalassemia Intermedia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 30(Suppl 1): 243-245. Epub 2014 Jan 31. doi: 10.1007/s12288-014-0343-y. PMID: 25332589; PMCID: PMC4192188.
54. Nemeş RM, Pop CS, Calagiu D, Dobrin D, Chetroui D et al. (2016). Anemia in inflammatory bowel disease more than an

CLINICAL CASE

- extraintestinal complication. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 120(1): 34-39.
55. Nunes IS, Abreu M, Corujeira S, Oliveira J, Tavares M, Rocha C et al. (2016). Tracheitis - A Rare Extra-Intestinal Manifestation of Ulcerative Colitis in Children. *GE Port J Gastroenterol*. 23(5): 259-263. doi: 10.1016/j.jpge.2016.03.002. PMID: 28868472; PMCID: PMC5580023.
 56. Papadimas J, Goulis DG, Mandala E, Georgiadis G, Zournatzi V et al. (2002). beta-thalassemia and gonadal axis: a cross-sectional, clinical study in a Greek population. *Hormones (Athens)*. 1(3): 179-187. doi: 10.14310/horm.2002.1166. PMID: 17018446.
 57. Pigneur B, Ruemmele FM. (2022). A critical review of adalimumab for the treatment of moderate-to-severe active ulcerative colitis in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 16(11-12): 1023-1028. Epub 2022 Nov 21. doi: 10.1080/17474124.2022.2149489. PMID: 36395503.
 58. 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. Epub 2022 Jun 13. doi: 10.1080/20469047.2022.2084964. PMID: 35694868.
 59. Rodak BF, Carr JH. (2017). Variations in shape and distribution of erythrocytes. In: *Clinical hematology atlas*. 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Inc.: 93-106.
 60. 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.
 61. Sadiq IZ, Abubakar FS, Usman HS, Abdullahi AD, Ibrahim B, Kastayal BS et al. (2024). Thalassemia: Pathophysiology, Diagnosis, and Advances in Treatment. *Thalass. Rep*. 14: 81-102. <https://doi.org/10.3390/thalassrep14040010>.
 62. Sayani FA, Kwiatkowski JL. (2015). Increasing prevalence of thalassemia in America: Implications for primary care. *Ann Med*. 47(7): 592-604. Epub 2015 Nov 5. doi: 10.3109/07853890.2015.1091942. PMID: 26541064.
 63. Seril DN, Yao Q, Shen B. (2016). Auto-inflammatory diseases in ileal pouch patients with NOD2/CARD15 mutations. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 4(1): 73-76. Epub 2014 Oct 13. doi: 10.1093/gastro/gou069. PMID: 25313006; PMCID: PMC4760059.
 64. Shah S, Sheth R, Shah K, Patel K. (2020). Safety and effectiveness of thalidomide and hydroxyurea combination in β -thalassaemia intermedia and major: a retrospective pilot study. *Br J Haematol*. 188(3): e18-e21. Epub 2019 Nov 11. doi: 10.1111/bjh.16272. PMID: 31710694.
 65. Smolkin V, Halevy R, Levin C, Mines M, Sakran W et al. (2008). Renal function in children with beta-thalassemia major and thalassemia intermedia. *Pediatr Nephrol*. 23(10): 1847-1851. Epub 2008 Jun 25. doi: 10.1007/s00467-008-0897-8. PMID: 18581145.
 66. Stenke E, Stallard L, Cooper S, Dominik A, Pilkington A, Sugrue S et al. (2023). Mucosal Atrophy Predicts Poorer Outcomes in Pediatric Ulcerative Colitis-A National Inception Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 76(5): 603-609. Epub 2023 Feb 22. doi: 10.1097/MPG.0000000000003746. PMID: 36821857.
 67. Tokarz R, Hyams JS, Mack DR, Boyle B, Griffiths AM, LeLeiko NS et al. (2019). Characterization of Stool Virome in Children Newly Diagnosed With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 25(10): 1656-1662. doi: 10.1093/ibd/izz099. PMID: 31112614; PMCID: PMC7108593.
 68. Toplicanin A, Toncev L, Matovic Zoric 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.
 69. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J et al. (2018). Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 67(2): 257-291. doi: 10.1097/MPG.0000000000002035. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Dec;71(6):794. doi: 10.1097/MPG.0000000000002967. PMID: 30044357.
 70. 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. Epub 2016 Dec 23. doi: 10.1016/j.dld.2016.12.006. PMID: 28063954.
 71. 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. PMID: 26154136; PMCID: PMC4511685.
 72. Yashiro M. (2014). Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 20(44): 16389-16397. doi: 10.3748/wjg.v20.i44.16389.

Відомості про авторів:

Дорош Ольга Ігорівна – к.мед.н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», СП «Західноукраїнський спеціалізований 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: 23027201900 58125146100. Web of Science Researcher ID AAT-5967-2020. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>.

Волощук Віта Богданівна – лікар-педіатр, дитячий гастроентеролог, керівник Клініки дитячої гастроентерології та лікування розладів харчової поведінки КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», СП «Західноукраїнський спеціалізований центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0009-0001-5367-4434>.

Трофімова Наталя Сергіївна – к.біол.н., зав. відділу онкогенетичних досліджень лабораторії медичної генетики НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України. Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1; ст.н.с. відділу генетичної діагностики ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. С. Хороброго, 5. <https://orcid.org/0009-0009-9006-5986>.

Стаття надійшла до редакції 05.12.2024 р., прийнята до друку 18.03.2025 р.