

**О.Г. Шадрін¹, Т.Л. Марушко¹, А.П. Волоха², Р.В. Марушко¹, Р.В. Мостовенко³,
М.Г. Горянська¹**

Проблеми діагностування ЗЗК-подібних уражень кишечника в дітей раннього віку

¹ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика», м. Київ

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 2(146): 147-156; doi 10.15574/SP.2025.2(146).147156

For citation: Shadrin OG, Marushko TL, Volokha AP, Marushko RV, Mostovenko RV, Goryanska MG. (2025). Challenges in diagnosing IBD-like intestinal lesions in young children. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(146): 147-156. doi: 10.15574/SP.2025.2(146).147156.

У структурі запальних захворювань кишечника (ЗЗК) із дуже раннім початком, і особливо в дітей перших 2 років життя (малюкова форма ЗЗК), високою (до 35 %) є частка моногенних ЗЗК-подібних захворювань, більшість з яких пов'язана з вродженим імунodefіцитом. Результати наших досліджень показують також вірогідність розвитку ЗЗК-подібних уражень слизової оболонки кишечника на тлі деяких вроджених вад розвитку кишечника (нейропатія, міопатія) і тяжких вірусних інфекцій, зокрема COVID-19.

Мета – на прикладі клінічного випадку показати фенотипові особливості, складнощі діагностування та лікування ЗЗК-подібних захворювань у дітей раннього віку.

Обговорено особливості ЗЗК-подібних уражень кишечника при інших захворюваннях у дітей раннього віку за результатами обстеження 10 пацієнтів, у тому числі 6 дітей із первинним імунodefіцитом (із них 3 дітей із генетично підтвердженим моногенним дефектом імунітету), 2 дітей із вродженою вадю розвитку кишечника (нейром'язова дисплазія і первинна недостатність ілеоцекального клапана), 2 дітей із вірус-ідентифікованою коронавірусною інфекцією (COVID-19) в анамнезі (постковідний синдром). Описано клінічний випадок ЗЗК (хвороба Крона)-подібного ураження кишечника на тлі генетичної схильності, зумовленої патогенною мутацією NOD2.

Висновки. ЗЗК-подібні ураження кишечника в дітей раннього віку, особливо при моногенних ЗЗК-подібних захворюваннях, майже завжди мають фенотип, аналогічний фенотипу ЗЗК. Тому обстеження і лікування пацієнтів із дуже раннім початком ЗЗК, особливо з малюковою формою ЗЗК, потребує персоналізованого підходу, залучення мультидисциплінарної команди фахівців, максимально повного імунологічного обстеження, виваженого підходу до обрання тактики лікування дітей раннього віку з фенотипом ЗЗК.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти раннього віку, запальні захворювання кишечника, імунodefіцитні стани, моногенні дефекти імунітету, діагностування.

Challenges in diagnosing IBD-like intestinal lesions in young children

O.G. Shadrin¹, T.L. Marushko¹, A.P. Volokha², R.V. Marushko¹, R.V. Mostovenko³, M.G. Goryanska¹

¹SI «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine», Kyiv

²Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

³National Children's Specialized Hospital «OHMADET», Kyiv, Ukraine

Among inflammatory bowel diseases (IBD) with very early onset, particularly in children under two years of age (Infantile Form IBD), monogenic IBD-like disorders account for a significant proportion—up to 35%. Most of these conditions are associated with congenital immunodeficiencies. Our research also suggests a possible link between IBD-like intestinal mucosal lesions and certain congenital gastrointestinal malformations (such as neuropathy and myopathy) as well as severe viral infections, including COVID-19.

Aim – using the example of a clinical case, to show the phenotypic features, difficulties of diagnosis and treatment of IBD-like diseases in young children.

This article discusses the characteristics of IBD-like intestinal lesions associated with other diseases in young children, based on an examination of 10 patients. Among them, six had primary immunodeficiency (including three with genetically confirmed monogenic immune defects), two had congenital gastrointestinal malformations (neuro-muscular dysplasia and primary ileocecal valve insufficiency), and two had a history of virus-identified coronavirus infection (COVID-19) – post-COVID syndrome. Additionally, we describe a clinical case of an IBD-like (Crohn's disease-like) intestinal lesion in the context of a genetic predisposition caused by a pathogenic NOD2 mutation.

Conclusions. IBD-like intestinal lesions in young children, particularly in monogenic IBD-like diseases, almost always present with a phenotype similar to classic IBD. Therefore, the diagnosis and management of very early-onset IBD, especially in infantile-onset cases, require a personalized approach. This includes the involvement of a multidisciplinary team of specialists, comprehensive immunological assessment, and a careful, individualized treatment strategy for young children presenting with an IBD-like phenotype.

The study adhered to the Helsinki Declaration principle.

Authors report no conflicts of interest.

Keywords: young children, inflammatory bowel diseases, immunodeficiency states, monogenic immune defects, diagnostics.

Сьогодні в Україні, як і в усьому світі, спостерігається «омолодження» запальних захворювань кишечника (ЗЗК) і стрімке зростання рівня захворюваності на цю тяжку імуніопосередковану патологію в

дитячій популяції. Наразі особливе занепокоєння викликає значне збільшення кількості випадків захворювання на ЗЗК у дітей віком до 6 років, яке міжнародною спільнотою гастроентерологів і педіатрів виділено в окрему групу – ЗЗК із дуже

раннім початком (Inflammatory Bowel Disease with a very early onset – IBD-VEO), у тому числі ЗЗК із дебютом протягом перших 2 років життя дитини – малюкова форма ЗЗК (Infantile Form of Inflammatory Bowel Disease).

Клінічні дослідження свідчать, що ЗЗК із дуже раннім початком переважно мають тяжчий, агресивніший перебіг порівняно із ЗЗК дорослого типу, рефрактерність до стандартного лікування, значну вірогідність ускладнень і несприятливих наслідків захворювання [7,8]. Крім того, у дітей раннього віку з ЗЗК морфологічні зміни слизової оболонки кишечника найчастіше не дають змоги чітко визначити тип захворювання (хвороба Крона або виразковий коліт). У діагнозі близько 20% дітей віком до 6 років і 35% дітей раннього віку тип ЗЗК визначають як «некласифікований» (Inflammatory Bowel Disease unclassified – IBD-U), що ускладнює обрання напрямку та необхідного обсягу терапевтичних заходів [11,23].

Мета дослідження – на прикладі клінічного випадку показати фенотипові особливості, складнощі діагностування і лікування ЗЗК-подібних захворювань у дітей раннього віку.

За результатами досліджень останніх років фенотипові особливості IBD-VEO пов'язують із суттєвими відмінностями в патогенезі ЗЗК дорослого типу (у дітей старшого віку і дорослих пацієнтів) і ЗЗК із дуже раннім початком, зокрема, стосовно генетичних аспектів реалізації захворювання. Наразі доведено поліфакторні механізми патогенезу ЗЗК дорослого типу, які зумовлюють виникнення запального процесу в індивіда, генетично схильного до формування дефектної імунної відповіді на стимуляцію кишкової мікробіоти під впливом тригерних факторів [10,16].

Запальні захворювання кишечника дорослого типу належать до полігенних захворювань, тобто в їхньому патогенезі задіяні гени, які беруть участь у регулюванні вродженого і набутого імунітету. Генетичними дослідженнями доведено, що гени, поліморфізм у яких достовірно підвищує ризик ЗЗК, задіяні в регулюванні функції Т-лімфоцитів у цілому та їхніх субпопуляцій [3,25]. Наразі виявлено понад 240 генетичних локусів, асоційованих із розвитком ЗЗК, більшість з яких загальна для хвороби Крона та виразкового коліту [5,15,26].

Епідеміологічними дослідженнями встановлено, що в когорті дітей із дуже раннім початком ЗЗК висока частота виявлення моногенних му-

тацій, асоційованих із вродженими дефектами імунної системи і формуванням ЗЗК-подібного фенотипу [10,17]. Тому хронічне запалення кишечника в дітей раннього віку все частіше розглядають як маніфестацію вроджених імунodefіцитів.

Первинні імунodefіцити (ПІД) є орфанными генетично детермінованими захворюваннями. На цьому етапі розвитку клінічної імунології виділено понад 550 захворювань, пов'язаних зі спадковими дефектами компонентів імунної системи, хоча, на думку експертів, їх набагато більше, робота з ідентифікації нових форм ПІД триває [2,15,21]. Рівень поширеності ПІД значно різниться залежно від країни і навіть регіону в межах однієї країни. У цілому, за літературними даними, частота первинних імунodefіцитів у світі залежить від форми на рівні від 1:10000–1:100000, за винятком селективного дефіциту IgA, який виявляють із частотою 1:500–1:700, рівень поширеності деяких рідкісних форм ПІД становить 1:1000000–1:5000000 [14,21]. Імунологи вважають, що понад 70% випадків ПІД не виявлені, а в дійсності рівень поширеності ПІД значно вищий. На думку багатьох міжнародних експертів, це пов'язано зі складнощами виявлення таких пацієнтів, особливо з легким або субклінічним перебігом ПІД, недостатньою обізнаністю і настороженістю медичних працівників щодо ПІД, обмеженою доступністю для пацієнтів сучасних методів лабораторного діагностування.

Моногенні ЗЗК-подібні захворювання – відносно нещодавно описана гетерогенна група захворювань, до якої входять захворювання, що виникають у результаті мутації певного гена та проявляються специфічним симптомокомплексом, у тому числі ЗЗК-подібним фенотипом. На тепер відомо близько 70 генів, патогенні мутації у яких асоційовані з вродженим імунodefіцитом і формуванням ЗЗК-подібного фенотипу [11,16,17]. Для цієї групи захворювань характерні переважно аутосомно-рецесивний або Х-зчеплений тип успадкування, хоча в літературі описані випадки соматичного мозаїцизму [18,19]. За даними літератури, серед усіх дітей віком до 6 років із ЗЗК частота виявлення патогенних мутацій генів, асоційованих із розвитком ЗЗК-подібного фенотипу на тлі ПІД, становить 7,8%, серед дітей віком до 2 років цей показник значно вищий і може досягати 31%, тоді як при дебюті захворювання після 6-річного віку дитини пато-

генні мутації генів, асоційовані з розвитком ЗЗК-подібного фенотипу на тлі ПІД, виявлені тільки у 2–3% пацієнтів [4,9,13].

Це обумовлює важливість диференційного діагностування між ЗЗК (хвороба Крона, виразковий коліт) і ЗЗК-подібним ураженням кишечника на тлі ПІД за результатами обстеження дитини з IBD-VEO, оскільки принципово різняться методи їх лікування, традиційне лікування ЗЗК може не мати ефекту, а при деяких формах ПІД навіть посилити дисбаланс компонентів імунної системи і погіршити стан пацієнта [10].

Серед моногенних ЗЗК-подібних захворювань виділяють дві групи: дефекти імунної системи та дефекти епітеліального бар'єра [16,17]. Тоді як наразі немає ефективних методів лікування вроджених дефектів епітеліального бар'єра, лікування багатьох форм ПІД успішно розробляється, у тому числі для деяких нозологій розроблені протоколи трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, є повідомлення про ефективність застосування таргетної терапії [11,20].

Тому серед клініцистів найбільший інтерес мають вроджені імунodefіцити, асоційовані із ЗЗК-подібним фенотипом. Раннє діагностування моногенних ЗЗК-подібних захворювань дає змогу не тільки своєчасно верифікувати діагноз, але й призначити патогенетично обґрунтовану генно-специфічну терапію, зокрема, замісну терапію імуноглобулінами, трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин або таргетну терапію до розвитку тяжкого перебігу захворювання та ускладнень [11,15]. Це в багатьох випадках дозволяє не тільки корегувати імунологічний дефект, але й досягти стійкої клініко-ендоскопічної ремісії коліту. Своєчасно призначене лікування ПІД допомагає уникнути призначення високовартісної та неефективної для цієї групи захворювань терапії, а також уберегти пацієнта від інвалідизуючих операцій на кишечнику. Водночас пізнє діагностування первинних імунodefіцитів у пацієнтів раннього віку із ЗЗК-подібним ураженням кишечника створює умови для розвитку тяжких ускладнень і ранньої інвалідизації.

На практиці досить часто виникають труднощі у проведенні диференційного діагностування між ЗЗК і моногенними ЗЗК-подібними захворюваннями, оскільки виявлені зміни в імунному статусі дитини можуть бути як вродженими, так і вторинними на тлі хронічного запального процесу в

кишечнику. У частини пацієнтів із ПІД відхилення показників гуморального та клітинного імунітету подібні до змін в імунному статусі при ЗЗК. Крім того, специфічні зміни імунологічних показників виявляються не у всіх хворих із вродженими імунodefіцитами, при деяких формах ПІД, наприклад, при ІРЕХ-синдромі, відхилення в показниках імунограми можуть бути відсутні. Крім того, як свідчить наш досвід, у дітей із малюковою формою ЗЗК і ЗЗК-подібним фенотипом, особливо в перші місяці життя, складно відрізнити зниження рівня імуноглобулінів унаслідок втрати при ексудативній ентеропатії від гіпогаммаглобулінемії при вроджених імунodefіцитах.

Наразі досягнення генетики значно підвищують вірогідність раннього діагностування ПІД. Упровадження в практичну медицину генетичного обстеження – секвенування всього екзому (WES) або цільового панельного секвенування генів, мутації яких асоційовані із ПІД, його більша доступність у клінічній практиці протягом останніх років значно розширюють можливості для своєчасного діагностування ПІД.

Серед ПІД, асоційованих із ЗЗК-подібним фенотипом, виділяють такі групи, як дефекти Т- і В-лімфоцитів, дефекти імунної регуляції, дефекти фагоцитарної ланки, гіпер- і автозапальні захворювання [11,24].

За епідеміологічними даними, серед моногенних ЗЗК-подібних захворювань, у дебюті яких характерним є ЗЗК-подібне ураження ШКТ, найчастіше трапляються: Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром 2-го типу, хронічна гранульоматозна хвороба, дефіцит модулятора нуклеарного фактора (NEMO синдром), синдром Оменна, дефекти STAT5b, дефіцит Х-зчепленого інгібітора апоптозу (ХІАР-синдром), синдром Віскотта-Олдрича, синдроми, пов'язані з недостатністю антитіл (селективний імунodefіцит IgA, загальний варіабельний імунodefіцит, спадкова гіпогаммаглобулінемія) [1,6,25].

За результатами багатоцентрових досліджень, у дітей із IBD-VEO пропонують враховувати такі «червоні прапорці», які дають змогу запідозрити в дитини моногенну причину формування ЗЗК-фенотипу – обтяжений сімейний анамнез (споріднений шлюб, випадки смерті дітей у сім'ї, наявність ПІД у близьких родичів), початок захворювання в перші 6 місяців; ускладнення після вакцинації живими вакцинами; часті респіраторні та кишкові інфекції; два та більше сину-

ситів/пневмоній/гнійних отитів протягом одного року; повторні епізоди кандидозу; рецидивні гнійні захворювання шкіри; значна затримка фізичного розвитку; повторні епізоди фебрильної температури; лімфопроліферація (лімфоаденопатія, спленомегалія); гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз в анамнезі; тяжкий перебіг захворювання; відсутність ефекту від стандартної терапії; раннє формування перианальних уражень – тріщини, абсцеси, нориці; екстраінтестинальні прояви; тяжка супутня патологія, насамперед аутоімунних захворювань; ранній розвиток пухлин (лімфоми, тератоми); аномалії шкіри, волосся [11,12,25].

На практиці досить часто встановлення діагнозу моногенного ЗЗК-подібного захворювання – довготривалий процес, який може займати декілька років. Затримка в діагностуванні зумовлена низькою частотою цієї групи захворювань, варіабільністю клінічних проявів, недостатньою обізнаністю і настороженістю лікарів щодо вірогідності ПІД у пацієнта [12]. Протягом тривалого часу ентероколіт може бути єдиним проявом ПІД. Крім того, ЗЗК-подібне ураження кишечника при моногенному захворюванні майже завжди має фенотип, аналогічний фенотипу ЗЗК [4,22,24].

Клінічний випадок

Для демонстрації труднощів, з якими стикаються практикуючі лікарі у встановленні діагнозу і проведенні диференційного діагностування між ЗЗК і ЗЗК-подібним ураженням кишечника на тлі ПІД, наведено клінічний випадок *дитини Я.*, віком 2 роки 2 місяці, із малюковою формою ЗЗК і дебютом захворювання в 3,5 місяця життя.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації.

Дівчинка Я. народилася від II вагітності, яка перебігала без ускладнень, II фізіологічних пологів на 39-му тижні гестації. На момент народження стан дитини був задовільним, маса тіла – 3200 г, зріст – 52 см, оцінка за шкалою Апгар – 8–9 балів. Сімейний анамнез обтяжений – у матері полівалентна алергія (поліноз, алергія на шерсть кішки, на метали), нейродерміт; у батька – виразкова хвороба шлунка, непереносимість молока, хронічна діарея (необстежений), у бабусі – тяжка форма бронхіальної астми. Старша дитина (дівчинка віком 5 років) – часті респіраторні інфекції. Шлюб не

споріднений.

У 2,5-місячному віці дитини вся сім'я перехворіла на тяжку вірусну інфекцію (COVID-19?) – лабораторне обстеження членів сім'ї не проводили. За 2 тижні в дівчинки з'явилися незначні гастроентерологічні розлади (зригування, кишкові кольки, збільшення частоти та розріджений характер випорожнень, домішки слизу в калі). У 3,5-місячному віці провели перше профілактичне щеплення. Приблизно в 4-місячному віці виявили гематокезію (світлі прожилки та краплі крові в слизу майже при кожному випорожненні), з приводу чого мати дитини звернулася по медичну допомогу за місцем проживання. У зв'язку з підозрою на алергічний ентероколіт рекомендували елімінаційну дієту матері з вилученням із раціону харчування білків коров'ячого молока і курячого білка. Лабораторне обстеження дитини на цьому етапі не проводили. Дотримання матер'ю елімінаційної дієти протягом 1 місяця не вплинуло на частоту і характер випорожнень, у дитини погіршився апетит, уповільнилася прибавка маси тіла, приєдналися ознаки гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) та інфекції нижніх дихальних шляхів.

Для обстеження та лікування у віці 5 місяців дівчинку вперше госпіталізували до інфекційно-боксованого відділення для дітей молодшого віку ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (ДУ «ВЦМД НАМН України»). На момент госпіталізації загальний стан дитини був середньотяжким із помірно вираженими ознаками загальної інтоксикації. Температура тіла субфебрильна. Апетит знижений. Періодично – кишкові кольки помірної інтенсивності. Шкірні покриви блідо-рожеві, чисті. Периферичні лімфовузли – без особливостей. Помірно виражені катаральні прояви. Кашель нечастий, глибокий, малопродуктивний. Клінічно і рентгенологічно – ознаки бронхіту. Отоскопія – двобічний катаральний середній отит. Живіт здутий за рахунок метеоризму, паренхіматозні органи – без особливостей. Випорожнення – 6–8 разів/добу, кашкоподібне або рідке, із помірними домішками слизу та крові різноманітного характеру (прожилки або краплі світлого або темного кольору).

Провели комплексне лабораторно-інструментальне обстеження, у результаті якого в загальному аналізі крові виявили лейкоцитоз ($21,5 \times 10^9/\text{л}$) і тромбоцитоз ($700 \times 10^9/\text{л}$). Рівень гемоглобіну –

111 г/л, гематокрит – 33,7%. Лейкоцитарна формула крові, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний білок (СРБ), прокальцитонін, показники системи згортання крові – у межах норми. Рівень фекального кальпротектину – 216,5 мкг/г. Антитіла до SARS-CoV-2 (Ig M-antiCov19 IP) та ВІЛ (AB HIV $\frac{1}{2}$) – не виявлені. Антитіла Ig G-antiCov19 IP – результат сумнівний. Антинуклеарні антитіла – не виявлені. Результати алергологічного обстеження: рівень еозинофільного катіонного білка, специфічних IgE до коров'ячого молока, курячого яйця, пшеничного борошна та сої – у межах норми. За результатами бактеріологічного обстеження і полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) не виявили гострих бактеріальних і вірусних кишкових інфекцій. За результатами фіброілеоколоноскопії (ФІКС) встановили помірну гіперемію і набряк слизової оболонки, численні ерозії в усіх відділах товстої кишки; за даними езофагогастроудоденоскопії (ЕГДС) не виявили патології.

За результатами патоморфологічного дослідження біоптатів слизової оболонки тонкої і товстої кишки виявили: хронічний неактивний помірний термінальний ілеїт з ознаками гіпотрофії слизової оболонки, фокальним зменшенням кількості залоз, мікроерозіями, деформацією та укороченням ворсинок, вогнищеву лімфоїдну гіперплазію; хронічний активний (помірна активність) коліт з ерозіями, поверхневий епітелій із ділянками десквамації, базальну мембрану фокально потовщену, власну пластинку з вогнищами набряку, фіброзу, проліферації фібробластів. Виявили морфологічні ознаки запального захворювання кишечника, які не дають змоги уточнити його тип.

У зв'язку з наявністю «червоних прапорців» ПІД провели імунологічне обстеження (табл.). Виявили незначне зниження кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів і підвищення рівня В-лімфоцитів відносно показників вікової норми. Рекомендували спостереження в динаміці та генетичне обстеження, яке з різних причин не проводили.

За результатами обстеження дитини сформулювали попередній діагноз «Запальне захворювання кишечника, неklasифікований тип. Первинний імунодефіцит (?) Гострий бронхіт. Двобічний катаральний середній отит».

Відповідно до чинних протоколів лікування ЗЗК, на першому етапі дитині в якості монотерапії призначили лікувальне харчування (амінокислот-

на суміш). У зв'язку з відсутністю клінічного ефекту за 3 тижні терапію посилили – додали кортикостероїди, 5-аміносаліцилову кислоту (5-АСК). За 3 тижні на тлі поліпшення загального стану дитини та клінічних проявів захворювання, у тому числі нормалізації кратності випорожнень, зменшенні частоти та кількості домішок крові в калі (поодинокі прожилки крові 1–2 рази на добу 2–3 рази на тиждень), зменшення рівня лейкоцитозу та тромбоцитозу пацієнтку виписали для продовження лікування за місцем проживання.

Під час огляду за 2 місяці стан дитини був відносно задовільним, тоді як гематоксія зберігалася (поодинокі прожилки крові 1–2 рази на добу 2–3 рази на тиждень). Але у зв'язку з побоюваннями негативних ефектів терапії мати припинила лікування, протягом наступних 6 місяців не проводили обстеження та лікування дитини з приводу ЗЗК.

За цей період у дитини майже щомісячно були епізоди ГРВІ: ринофарингіт, двічі – гострий бронхіт, двічі – катаральний отит, один раз – двобічна вогнищева пневмонія, двічі – стаціонарне лікування. Характер гематоксії за цей період зберігався (поодинокі прожилки крові 1–2 рази на добу 2–3 рази на тиждень) із незначним збільшенням кратності випорожнень і гематоксії під час інфекційних захворювань.

У віці 1 рік 2 місяці після перенесеної ГРВІ стан дитини погіршився за рахунок загострення симптомів коліту, дівчинку госпіталізували вдруге до ДУ «ВЦМД НАМН України». На момент госпіталізації загальний стан дитини був тяжким із вираженими ознаками інтоксикації, періодично – фебрильна температура тіла. Апетит значно знижений, абдомінальний біль, передусім перед і під час дефекації. Дефіцит маси тіла – 14%. Затримка фізичного розвитку (довжина тіла <1 центиля). Шкірні покриви та видимі слизові оболонки бліді, виражені прояви перианального дерматиту та обмеженого глибокого дерматиту в ділянці лівця й гомілки. Випорожнення – 9–14 разів/добу, рідке або кашкоподібне зі значними домішками слизу та крові різноманітного характеру (прожилки або краплі світлого і темного кольору, суцільне рожеве забарвлення слизу).

За результатами лабораторного обстеження виявили лейкоцитоз ($18,1 \times 10^9$ /л), гіпертромбоцитоз (904×10^9 /л), підвищення ШОЕ (44 мм/год), високий рівень СРБ (23,2 мг/л), незначне зниження рівнів загального білка та аль-

Таблиця

Результати імунологічного дослідження крові в дитини Я. у динаміці спостереження

Назва дослідження	Вік дитини		
	6 місяців (I обстеження)	1 рік 3 місяці (II обстеження)	1 рік 8 місяців (III обстеження)
Вміст сироваткового Ig A, г/л (вікова норма)	0,29 (0,02–0,83)	1,38 (0,2–1,0)	2,21 (0,2–1,0)
Вміст сироваткового Ig G, г/л (вікова норма)	3,7 (2,32–14,11)	6,7 (4,43–9,16)	9,11 (4,53–9,16)
Вміст сироваткового Ig M, г/л (вікова норма)	0,63 (0,03–1,45)	1,06 (0,19–1,46)	1,41 (0,19–1,46)
Т-лімфоцити (CD3+), $\times 10^9$ /л (вікова норма)	2,36 (1,8–6,5)	1,0 (1,5–5,4)	0,53 (1,5–5,4)
Т-хелпери (CD3+CD4+) $\times 10^9$ /л (вікова норма)	1,76 (1,2–4,6)	0,61 (1,0–3,6)	0,35 (0,1–3,6)
Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), $\times 10^9$ /л (вікова норма)	0,40 (0,7–2,4)	0,15 (0,8–2,0)	0,11 (0,8–2,0)
Співвідношення CD3+CD4+/CD3+CD8+ (вікова норма)	4,39 (1,1–3,0)	4,00 (1,0–2,5)	3,13 (1,0–2,5)
CD3+CD4+CD8+, % (норма <3,0)	1,0	0,4	0,9
CD3+CD4-CD8-, % (норма <10,0)	4,8	6,1	5,3
В-лімфоцити (CD19+), $\times 10^9$ /л (вікова норма)	3,04 (0,5–2,2)	2,29 (0,4–1,6)	0,55 (0,4–1,6)
NK-клітини (CD3-CD16/56+), $\times 10^9$ /л (вікова норма)	0,137 (0,1–0,9)	0,40 (0,07–1,3)	0,225 (0,07–1,3)
Бактерицидна активність гранулоцитів (DHR-тест)	Норма	Норма	Норма
Активність комплементу, ЛО (вікова норма)	68 (19–65)	77 (19–65)	95 (19–65)

буміну (відповідно 55,7 і 30,9 г/л). Рівень гемоглобіну – 98 г/л, гематокрит – 31,0%. Лейкоцитарна формула крові, прокальцитонін, показники системи згортання крові – у межах норми. Рівень фекального кальпротектину – у межах норми (208 мкг/г при віковій нормі <258,0 мкг/г). Серологічні маркери ЗЗК (ANCA, ASCA) – негативні. Маркери аутоімунних захворювань (антинуклеарні антитіла, антифосфоліпідні антитіла, анти-ДНК-антитіла, антитіла IgG та IgA до ентероцитів кишечника) – не виявлені.

За даними ультразвукового дослідження виличкової залози виявили гіпоплазію тимуса (загальна маса залози – 7,6 г при віковій нормі 16 г), на момент огляду не відзначили ультразвукових ознак ехоструктурних порушень.

Результати ендоскопічного обстеження: ЕГДС – патології не виявили; ФІКС – слизова оболонка клубової кишки не змінена, слизова оболонка товстої кишки набрякла, гіперемована, ерозована. В усіх відділах, більше в правих відділах, виявили виразки розміром 0,3–0,7 мм см, дно вкрите фібрином.

Результати патоморфологічного дослідження біоптатів слизової оболонки тонкої та товстої кишки: хронічний неактивний помірний термінальний ілеїт, хронічний активний (помірна вогнищева активність) коліт з ерозіями і виразками. Морфологічні ознаки ЗЗК, більш характерні для хвороби Крона.

Провели імунологічне дослідження крові (табл.).

У зв'язку з підозрою на ПІД дитині провели цільове генетичне обстеження (клінічна область «Імунологія» – секвенування і тест на делеції/дуплікації 626 генів) у лабораторії «Invitae» (Сан-Франциско, США). За результатами дослідження в дитини не виявили патогенних мутацій підвищеного ризику ПІД, ідентифікованих на момент обстеження. Водночас у пацієнта виявили алель підвищеного ризику хвороби Крона в гені *NOD2* – с.3019dup (p.Leu1007Profs*2), гетерозиготу. Дівчинку проконсультував дитячий імунолог, який засвідчив дисбаланс субпопуляцій лімфоцитів – пригнічення Т-клітинної та подразнення В-клітинної ланки імунітету. За ре-

зультатами генетичного дослідження не виявили даних на користь ПІД, однак встановили генетичну схильність до розвитку хвороби Крона.

За результатами комплексного обстеження в дитини діагностували хворобу Крона, малюкову форму, період загострення, середньотяжкий перебіг (педіатричний індекс активності – 30 балів). Відповідно до чинних протоколів лікування хвороби Крона, дитині призначили кортикостероїди та 5-АСК *per os* у лікувальній дозі, гемостатичну терапію, антидіарейні препарати, пробіотики. У зв'язку з тяжкістю стану застосовували імунотерапію – імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення (загальна доза – 2 г/кг маси тіла). Після введення імуноглобуліну відзначили позитивний ефект – суттєве зменшення кратності й поліпшення характеру випорожнення (2–3 рази/добу, кашкоподібне, із незначною домішкою слизу), гематохезії не було протягом 8 днів, потім – відновилася, але у вигляді поодиноких прожилок крові.

За 1 місяць на тлі нормалізації клінічного стану дитини та лабораторних показників дитину виписали для продовження лікування амбулаторно з рекомендацією поступового зменшення дози преднізолону до його відміни за загальноприйнятою схемою та застосування месалазину в лікувальній дозі – тривало. Протягом 2 місяців після виписки стан дівчинки був відносно задовільним, епізодів гострих інфекційних захворювань не було, нормальна кратність і консистенція випорожнення з незначною гематохезією. Але після спроби зменшення дози преднізолону до 0,5 мг/кг/добу посилилися діарейний синдром і гематохезія.

Потім щомісячні епізоди ГРВІ відновилися (ринофарингіт, гострий бронхіт, отит), дитина перенесла тяжку неуточнену гостру кишкову інфекцію, яка спровокувала загострення ЗЗК, у віці 1 рік 8 місяців дитину госпіталізували до ДУ «ВЦМД НАМН України» з діагнозом «Хвороба Крона, малюкова форма, високий ступінь активності (педіатричний індекс активності – 48 балів), період загострення, кишкова кровотеча. Підозра на первинний імунodefіцит. Білково-енергетична недостатність помірного ступеня».

За даними лабораторного обстеження виявили підвищення маркерів запалення крові, незначне підвищення рівня фекального кальпротектину (245 мкг/г при віковій нормі <214 мкг/г). За результатами бактеріологічного обстеження та ГКІ-

скрін (гострі кишкові інфекції: *Shigella spp.*, ентероінвазивні *E. coli*, *Salmonella spp.*, термофільний кампілобактер, аденовірус гр. F, ротавірус гр. A, норовірус II гр., астровірус) заперечили гострі бактеріальні та вірусні, у тому числі цитомегаловірусну, кишкову інфекції, антигени *Clostridium difficile* (токсин A/B) не виявлені.

Після усунення кишкової кровотечі провели ендоскопічне обстеження: ЕГДС – патологія не виявлена; ФІКС – слизова оболонка клубової кишки не змінена, ворсинки розміщені рівномірно. Слизова оболонка товстої кишки в усіх відділах гіперемована, ерозії і виразки розміром 0,3–0,5 см, судинний малюнок виражений. Медичний висновок патологоанатомічного дослідження біопатів слизової оболонки товстої кишки і термінального відділу клубової кишки: морфологічні ознаки (виразкування до м'язового шару, лімфогістіоцитарна інфільтрація та формування епітеліоїдних гранулом із гігантськими багатоядерними клітинами Пирогова–Лангханса) можуть відповідати хворобі Крона. Патологоанатомічне дослідження біопатів слизової оболонки дванадцятипалої кишки показало наявність хронічного помірного дуоденіту.

За даними імунологічного обстеження виявили суттєве зниження кількості CD4 і CD8 Т-лімфоцитів (табл.). Слід враховувати, що дівчинка протягом 6 місяців отримувала кортикостероїди, які виявляють виражену імуносупресивну дію на Т-клітинну ланку імунітету. Враховуючи зниження показників Т-клітинної ланки імунітету в дитини з малюковою формою хвороби Крона і високим інфекційним індексом дитині рекомендували антибактеріальну профілактику бісептолом 5 мг/кг по триметоприму (ТМП) щодня або 3 рази на тиждень.

У відділенні дівчинка отримувала гемостатичну, антибактеріальну, дезінтоксикаційну терапію, 5-АСК, преднізолон, замісну імунотерапію (внутрішньовенний імуноглобулін людини нормальний), бісептол. Після виписки зі стаціонару дозу преднізолону поступово знижували, 5-АСК продовжували у профілактичній дозі, бісептол – 5 мг/кг по ТМП щоденно. Протягом наступних 6 місяців стан дівчинки був стабільним. Вона мала 2 епізоди ГРВІ (ринофарингіт), 2 епізоди гострого гастроентериту. Але перебіг інфекційних захворювань був легким зі швидким одужанням і не спричинив загострення основного захворювання.

Під час клінічного обстеження у віці 2 роки

2 місяці загальний стан дитини та апетит був задовільним, скарги відсутні. Констатували відставання у фізичному розвитку – зріст 81 см (-2 центиля), маса тіла – у межах норми, виявили нормальну кратність і кашкоподібну консистенцію випорожнень, незначну гематохезію (1–2 прожилки крові 1 раз на 7–10 діб). У крові встановили незначний лейкоцитоз ($14,1 \times 10^9$) при нормальній лейкоцитарній формулі, інші показники (рівень гемоглобіну, гематокрит, ШОЕ, СРБ) – у межах норми, а також нормальний рівень фекального кальпротектину ($150,1$ мкг/г при нормі <214 мкг/г). Педіатричний індекс активності хвороби Крона становив 5 балів (відсутність активності – період клінічної ремісії).

Обговорення

У відділенні соматичних та гастроентерологічних захворювань у дітей ДУ «ВЦМД НАМН України» протягом 2021–2024 рр. діагностували 10 випадків ЗЗК-подібного ураження кишечника при інших захворюваннях, у тому числі 6 хворих із ПІД 3 дитини – з генетично підтвердженим моногенним дефектом імунітету), 2 дітей – із вродженою вадою розвитку кишечника (нейром'язова дисплазія та первинна недостатність ілеоцекального клапана), 2 дітей із вірус-ідентифікованою коронавірусною інфекцією (COVID-19) в анамнезі (постковідний синдром).

Аналізуючи перебіг захворювання в пролікованих хворих і в цього пацієнта, можна зробити деякі узагальнення: надзвичайно ранній і стрімкий початок ЗЗК – перші клінічні прояви захворювання в першому півріччі життя, тотальне ураження товстої кишки (слизова оболонка набрякла, гіперемована та ерозована в усіх відділах), хронічний помірний дуоденіт і термінальний ілеїт із деформацією та частковою атрофією ворсинок, невисокі рівні фекального кальпротектину та маркерів автоімунного запалення. Спостереження за пацієнтами в динаміці показує високий інфекційний індекс (часті респіраторні та кишкові інфекції), середньотяжкий і тяжкий перебіг ЗЗК, недостатній і нетривалий ефект від терапії відповідно до протоколів лікування та позитивний ефект від імунотерапії (імуноглобуліни людські внутрішньовенно під час двох епізодів загострення та призначення бісептолу в наведеному випадку).

Проведене в динаміці імунологічне дослідження крові показує стійку та прогресуючу недостат-

ність Т-клітинної ланки імунітету, переважно Т-цитотоксичних клітин (Т-супресорів), значно підвищене співвідношення Т-хелперів до Т-супресорів ($CD3+CD4+/CD3+CD8+$) – у наведеному випадку 3,13–4,39, при нормі 1,0–2,5, що вказує на значне пригнічення Т-ланки імунітету саме за рахунок Т-супресорів.

Виражений позитивний ефект від застосування в комплексі лікування дитини імунотерапії (внутрішньовенно імуноглобуліни людини) за умови виявленої відсутності дефіциту В-клітинного імунітету та дефіциту гуморального імунітету, на нашу думку, можна пояснити зниженою функціональною спроможністю власних імуноглобулінів, яка досить часто, за даними літератури, спостерігається при різних формах дефектів Т-ланки імунітету.

В описаному випадку за результатами генетичного дослідження (цільове секвенування генів, панель «Імунологія») не виявили патогенних мутацій, асоційованих з ПІД, хоча ідентифікували один алель підвищеного ризику *c.3019dup* (p.Leu1007Profs*2) у гені *NOD2*, який, за результатами популяційних досліджень, є одним із трьох поширених варіантів *NOD2*, асоційованих із підвищеним ризиком хвороби Крона – *c.2104C>T* (p.ARG702Trp), *c.2722G>C* (p.Gly908Arg) і *c.3019dup* (p.Leu1007Profs*2). Згідно з популяційними дослідженнями, ці варіанти наявні в 1–3% популяції та пов'язані з приблизно 2–4-кратним підвищенням ризику в гетерозиготному стані та з приблизно 7–9-кратним підвищенням ризику в гомозиготному або складному гетерозиготному стані. Наразі за генетичного дослідження ген *NOD2* відносять до клінічної групи «Автозапальні синдроми», підгрупи «Моногенне запальне захворювання кишечника».

Патогенна мутація *NOD2* сприяє швидкому формуванню ендоскопічного та морфологічного фенотипу ХК у дітей раннього віку.

Враховуючи вищезазначені особливості перебігу захворювання, у цього пацієнта виявили розвиток ЗЗК (хвороба Крона)-подібного ураження кишечника на тлі генетичної схильності, зумовленої патогенною мутацією *NOD2*. Тригером ініціації захворювання, ймовірно, стала перенесена коронавірусна інфекція (COVID-19).

Висновки

За даними літератури, у структурі запальних захворювань кишечника з дуже раннім почат-

ком, особливо в дітей перших 2 років життя (малюкова форма ЗЗК), високою (до 35%) є частка моногенних ЗЗК-подібних захворювань, більшість з яких пов'язана з вродженим імунodefіцитом.

Застосування сучасних методів імуногенетики (повне секвенування екзому або цільове секвенування генів імунної відповіді) значно збільшує наші можливості в діагностуванні первинних імунodefіцитів, асоційованих із ЗЗК-подібним фенотипом. Між тим, негативний результат генетичного обстеження не може бути підставою для заперечення ПІД у пацієнта, оскільки наразі ідентифікована тільки певна частина (за оцінкою експертів, 20–30%) патогенних мутацій у генах імунної відповіді і більшість ПІД залишається неуточненими. Для встановлення діагнозу вродженого імунodefіциту генетичні дані обов'язково слід інтерпретувати з урахуванням клінічних і лабораторних даних пацієнта. Також украй важливо враховувати можливий розвиток вторинного імунodefіциту з пригніченням Т-клітинної ланки імунної системи на тлі довго-

тривалої імуносупресивної терапії кортикостероїдами.

Результати наших досліджень показують також вірогідність розвитку ЗЗК-подібних уражень слизової оболонки кишечника на тлі деяких вроджених вад розвитку кишечника (нейропатія, міопатія) і тяжких вірусних інфекцій, зокрема COVID-19.

ЗЗК-подібні ураження кишечника в дітей раннього віку, особливо при моногенних ЗЗК-подібних захворюваннях, майже завжди мають фенотип, аналогічний фенотипу ЗЗК. Тому обстеження і лікування пацієнтів із дуже раннім початком ЗЗК, особливо з малюковою формою ЗЗК, потребує персоналізованого підходу, залучення мультидисциплінарної команди фахівців, максимально повного імунологічного обстеження.

Враховуючи відмінності в патогенезі ЗЗК і ЗЗК-подібних уражень кишечника, необхідно з обережністю підходити до обрання тактики лікування дітей раннього віку з фенотипом ЗЗК.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Al-Hussaini A, El Mouzan M, Hasosan M, Al-Mehaidid A. (2016). Clinical Pattern of Early-Onset Inflammatory Bowel Disease in Saudi Arabia: A Multicenter National Study. *Inflamm Bowel Dis.* 22; 8: 1961-1970. doi: 10.1097/MIB.0000000000000796.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C et al. (2020). Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol.* 40(1): 66-81. doi: 10.1007/s10875-029-00758-x
3. Cleyne I, Boucher G, Jostins L et al. (2016). International IBD Genetics Consortium Inherited Determinants of Crohn's disease and ulcerations colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet.* 87(10014): 156-167. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00465-1.
4. Crowley E, Warner N, Pan J, Khalouei S, Elkadri A, Fiedler K et al. (2020) Prevalence and clinical features of inflammatory bowel disease associated with monogenic variants, identified by whole exome sequencing in 1000 children at a single center. *Gastroenterology.* 158(8): 2208-2220. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.023.
5. De Lange K, Moutsianas L, Lee J, Lamb C. (2017). Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet.* 49(2):256-261. doi: 10.1038/ng.3760.
6. Ensari A, Kelsen J, Russo P. (2017). Newcomers in paediatric GI pathology: childhood enteropathies including very onset monogenic IBD. *Virchows Arch.* 472(1): 111-123. Epub 2017 Jul 17. doi: 10.1007/s00428-017-2197-9. PMID: 28718031; PMCID: PMC6171108.
7. Gomollon F, Dignass F et al. (2017). 3rd European Evidence – based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1-2: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 11(1): 3-5. Epub 2016 Sep 22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168. PMID: 27660341.
8. Harbord M, Eliakim R et al. (2017). 3rd European Evidence – based Consensus on the Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 1-24. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
9. Kammermeier J, Dziubak R, Pescarin M, Drury S, Godwin H, Reeve K et al. (2017, Jan). Phenotypic and Genotypic Characterisation of Inflammatory Bowel Disease Presenting Before the Age of 2 years. *J Crohn's Colitis.* 11(1): 60-69. Epub 2016 Jun 14. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw118. PMID: 27302973; PMCID: PMC5885808.
10. Kelsen JR, Russo R, Sullivan KE. (2019). Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 39(1): 63-79. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S08898561>.
11. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S et al. (2020). North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 70(3): 389-403. doi: 10.1097/MPG.0000000000002567. PMID: 32079889.
12. Lega S, Pin A, Arrigo S, Cifaldi C. (2020). Diagnostic approach to monogenic inflammatory bowel disease in clinical practice: A ten-year multicentric experience. *Inflamm Bowel Dis.* 26(5): 720-727. doi: 10.1093/ibd/izz178.
13. Malamut G, Simon M, Nachury N, Uzzan M, Serrero M, Fumery M. (2022). Review: Inflammatory bowel diseases associated with primary immunodeficiency: a multicenter study. *Journal of Crohn's and Colitis.* 1; Suppl 1. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997221001452#bb0185>.
14. Meyts I, Bousfiha A, Duff C, Singh S. (2021). Primary immunodeficiencies: A decade of Progress and a promising future. *Front Immunol.* 11: 625753. doi: 10.3389/fimmu.2020.625753.
15. Mirkov M, Verstockt B, Cleyne I. (2017). Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2: 224-234 doi: 10.1016/S2468-1253(16)30111-X.
16. Muise A. (2019). Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease (VEOIBD). *Textbook of Autoinflammation:* 383-404.

CLINICAL CASE

17. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, Shouval DS, Kowalik M, Peng K, Field M et al. (2020). Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. *Inflamm Bowel Dis.* 26(6): 820-842. doi: 10.1093/ibd/izz259.
18. Sasahara Y, Uchida T. (2022). Primary Immunodeficiencies Associated With Early-Onset Inflammatory Bowel Disease in Southeast and East Asia. *Frontiers in Immunology MINI REVIEW article: Front. Immunol.*, 13 January 2022 Sec. Primary Immunodeficiencies. Autoimmunity. 12. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.786538/full>.
19. Serra E, Schwerd T, Moutsianas L, Cavounidis A. (2020). Somatic mosaicism and common genetic variation contribute to the risk of very-early-onset inflammatory bowel disease. *Nat Commun.* 11: article 995.
20. Shouval DS, Kowalik M, Snapper SB. (2018). The Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Selected Primary Immunodeficiencies. *Clin Immunol.* 38(5): 579-588. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29956079/>.
21. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T. (2020). Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 40(1): 1-35. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.
22. Tegtmeier D, Seidl M, Gerner P, Baumann U. (2017). Inflammatory bowel disease caused by primary immunodeficiencies- Clinical presentations, review of literature, and proposal of a rational diagnostic algorithm. *Pediatr Allergy Immunol.* 28(5): 412-29. <https://doi.org/10.1111/pai.12734>.
23. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J et al. (2018). Management of pediatric ulcerative colitis, part 2: Acute severe colitis – evidence-based consensus. Guidelines from the European Crohn's and Colitis Union. Organization and European Society of Pediatrics. *Gastroenterology, hepatology and nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 67(2): 292-304. doi: 10.1097/MPG.0000000000002036.
24. Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D et al. (2021). Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic Forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper From the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 72(3): 456-473.
25. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A et al. (2014). The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 147(5): 990-1007. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.023.
26. Verstockt B, Smith K, Lee J. (2018). Genome-wide association studies in Crohn's disease: Past, present and future. *Clin Transl Immunol.* 7(1): P.e1001.

Відомості про авторів:

Шадрін Олег Геннадійович – д.мед.н., проф., завідувач відділення соматичних та гастроентерологічних захворювань у дітей ДУ «ВЦМД НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: +38 (044) 483-62-16. <https://orcid.org/0000-0002-5901-7013>

Марушко Тетяна Лемарівна – к.мед.н., пров. наук. співроб. відділення соматичних та гастроентерологічних захворювань у дітей ДУ «ВЦМД НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: +38 (044) 483-62-16. <https://orcid.org/0000-0001-5139-882X>.

Волоха Алла Петрівна – д.мед.н., проф. кафедри педіатрії, неонатології, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 205-49-08. <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>.

Марушко Ростислав Володимирович – д.мед.н., проф., завідувач наукового відділення медико-інформаційних технологій ДУ «ВЦМД НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: +38 (044) 483-62-16. <https://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Мостовенко Раїса Василівна – к.мед.н., зав. інфекційного діагностичного боксованого відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.

Горянська Марина Геннадіївна – наук. співроб. відділення соматичних та гастроентерологічних захворювань у дітей ДУ «ВЦМД НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: +38 (044) 483-62-16. <https://orcid.org/0000-0002-1820-8972>.

Стаття надійшла до редакції 18.12.2024 р., прийнята до друку 18.03.2025 р.