

**Т.Л. Марушко¹, О.Г. Шадрін¹, Р.В. Марушко¹, Р.В. Мостовенко², Т.М. Арчакова¹,
М.В. Бондаренко¹**

Особливості перебігу хвороби Крона в дітей раннього віку

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

²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 5(149): 31-40; doi 10.15574/SP.2025.5(149).3140

For citation: Marushko TL, Shadrin OH, Marushko RV, Mostovenko RV, Archakova TM, Bondarenko MV. (2025). Features of the course of Crohn's disease in young children. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(149): 31-40. doi: 10.15574/SP.2025.5(149).3140.

Протягом останніх десятиліть рівень захворюваності на хворобу Крона (ХК) серед дітей раннього віку неухильно зростає в усьому світі. Складність ведення таких пацієнтів зумовлена як тяжким і резистентним до лікування перебігом, так і особливостями кишкових та позакишкових проявів захворювання.

Мета – визначити клініко-параклінічні особливості перебігу, частоту і структуру позакишкових проявів, роль психосоматичних тригерів ініціації й тяжкості перебігу ХК у дітей раннього віку на сучасному етапі.

Матеріали і методи. Обстежено 17 дітей віком від 0 до 3 років із ХК. Застосовано клініко-анамнестичні, лабораторні, ультразвукові, ендоскопічні й патоморфологічні методи дослідження.

Результати. У переважної більшості дітей перебіг ХК був тяжким (64,7%) або середньотяжким (35,3%) з ураженням усіх відділів кишечника. Спостереження в динаміці лікування показали недостатню ефективність протокольної терапії кортикостероїдами в 47,1% пацієнтів. На ранньому етапі захворювання тільки 23,5% обстежених пацієнтів мали чіткі клініко-лабораторні, ендоскопічні й морфологічні ознаки ХК, тому початковим діагнозом у більшості пацієнтів був неklasифікований тип запального захворювання кишечника (ЗЗК-н), що ускладнювало вибір тактики лікування та контроль за його ефективністю. Понад 90% дітей раннього віку з ХК мали позакишкові прояви та ускладнення, у т.ч. 58,8% пацієнтів мали 3 або більше позакишкових проявів. Найчастішими серед них були анемія, білково-енергетична недостатність, затримка фізичного розвитку. Зовнішніми тригерами ХК у ранньому дитячому віці найчастіше були тяжкі респіраторні й кишкові інфекції, коронавірусна інфекція, харчова алергія на тлі генетичної схильності.

Висновки. Хвороба Крона в більшості дітей раннього віку характеризується високою активністю запалення і залученням до патологічного процесу усіх відділів кишечника. Діти з ЗЗК-н потребують регулярного обстеження для максимально швидкого уточнення нозологічної форми ЗЗК. Висока частота позакишкових проявів ХК у дітей раннього віку підтверджує потребу медичного менеджменту із залученням мультидисциплінарної команди фахівців.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено комісією з біоетики зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти раннього віку, запальне захворювання кишечника, хвороба Крона, діагностування.

Features of the course of Crohn's disease in young children

T.L. Marushko¹, O.H. Shadrin¹, R.V. Marushko¹, R.V. Mostovenko², T.M. Archakova¹, M.V. Bondarenko¹

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

²National Children's Specialized Hospital «OHMATDYT», Kyiv, Ukraine

Over the past decades, the incidence of Crohn's disease (CD) among young children has been steadily increasing worldwide. The complexity of managing such patients is due both to the severe and treatment-resistant course of the disease and to the specific features of its intestinal and extraintestinal manifestations.

Aim – to determine the clinical and paraclinical features of the course, the frequency and structure of extraintestinal manifestations, and the role of psychosomatic triggers in the initiation and severity of Crohn's disease in young children at the present stage.

Materials and methods. 17 children from 0 to 3 years of age with CD were examined. Clinical-anamnestic, laboratory, ultrasound, endoscopic, and pathomorphological research methods were used.

Results. In the vast majority of children, the course of CD was severe (64.7%) or moderate (35.3%), with involvement of all segments of the intestine. Follow-up during treatment showed insufficient effectiveness of protocol corticosteroid therapy in 47.1% of patients. At the early stage of the disease, only 23.5% of the examined patients had clear clinical, laboratory, endoscopic, and morphological signs of CD; therefore, in most cases, the initial diagnosis was Unclassified form of Inflammatory Bowel Disease (IBD-U), which complicated the choice of treatment strategy and the monitoring of its effectiveness. More than 90% of young children with CD had extraintestinal manifestations and complications, including 58.8% of patients with three or more extraintestinal manifestations. The most common among them were anemia, protein-energy malnutrition, and growth retardation. The most frequent external triggers of CD in early childhood were severe respiratory and intestinal infections, coronavirus infection, and food allergy, on the background of genetic predisposition.

Conclusions. In most young children, CD is characterized by high inflammatory activity and involvement of all segments of the intestine in the pathological process. Children with IBD-U require regular examinations to clarify the nosological form of IBD as quickly as possible. The high frequency of extraintestinal manifestations of CD in young children confirms the need for medical management involving a multidisciplinary team of specialists.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Bioethics Committee of the mentioned institution. Informed consent was obtained from all participants.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: young children, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, diagnosis.

Вступ

Хвороба Крона (ХК) – хронічне автозапальне захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ), яке може уражувати будь-яку його частину (від ротової порожнини до анального каналу), супроводжується розвитком ускладнень і позакишкових проявів, має рецидивний характер. Найчастіше при ХК уражується термінальний відділ клубової кишки і проксимальні відділи товстої кишки, що призводить до розвитку трансмурального, переважно гранулематозного, ілеоколіту.

Протягом останніх десятиліть рівень захворюваності на ХК серед дітей неухильно зростає в усьому світі. Наразі, за результатами епідеміологічних досліджень, у близько 10% пацієнтів із ХК захворювання дебютує в дитячому віці [13,23]. Деякими дослідженнями показано, що в структурі запальних захворювань кишечника з дуже раннім початком (ЗЗК-ДРП) переважає ХК. Так, за даними США, серед дітей віком до 5 років рівень поширеності ХК становить 5,4 дитини на 100 000, тоді як виразкового коліту (ВК) – майже у 2,5 раза нижчий (2,3 дитини на 100 000) [2,20]. Результати проведеного у Великій Британії епідеміологічного дослідження свідчать, що на частку ХК у педіатричній практиці припадає 60% усіх випадків ЗЗК і тільки 29% – на частку ВК [3].

Наразі у зв'язку з виявленими суттєвими патогенетичними і фенотипічними відмінностями ЗЗК-ДРП і ЗЗК дорослого типу, згідно з класифікацією Європейської організації з хвороб Крона та коліту (ЕССО) і Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN), ЗЗК із дебютом до 6-річного віку дитини виокремлено в окрему групу «ЗЗК-ДРП» (Inflammatory Bowel Disease with a Very Early Onset), у т.ч. ЗЗК, які дебютують протягом перших 2 років життя, класифікуються як «малюкова форма ЗЗК», а протягом перших 28 діб життя – як «неонатальна форма ЗЗК» [9,21].

Насамперед виявлені відмінності ЗЗК-ДРП і ЗЗК дорослого типу стосуються патогенезу захворювання. Патогенез ХК на тепер залишається остаточно не з'ясованим. Науковці вважають, що це захворювання розвивається через складну взаємодію між спадковими чинниками, імунною системою, мікробіомом кишечника й зовнішніми чинниками, при цьому ключовим

у патогенезі ХК вважають вроджені й набуті дефекти імунної відповіді, при яких імунна система організму помилково атакує власні тканини кишечника, специфічну конвертацію імунної системи, що призводить до зниження імунітету до патогенної та умовно-патогенної кишкової мікрофлори.

Наразі виявлено понад 240 локусів, асоційованих із розвитком ЗЗК, більшість з яких загальна для ХК і ВК [4]. Крім того, ідентифікованими є ряд генів, патогенні мутації, у яких асоціюються з підвищеним ризиком розвитку саме ХК. Найбільш вивченими із них є патогенні алелі підвищеного ризику розвитку ХК у генах NOD2, ATG16, IL10 [17].

Водночас епідеміологічними дослідженнями останніх років показано, що в когорті дітей із ЗЗК-ДРП виявлено високу частоту виявлення моногенних мутацій, асоційованих із вродженими дефектами імунної системи і формуванням ЗЗК-подібного фенотипу на тлі первинного імунodefіциту (ПІД) [13,19]. За даними літератури, серед усіх дітей віком до 6 років із ЗЗК частота виявлення моногенних мутацій генів, асоційованих із ПІД і формуванням ЗЗК-подібного фенотипу, становить 7,8%, у т.ч. серед дітей віком до 2 років – понад 30%, тоді як при дебюті захворювання після 6-річного віку дитини патогенні мутації генів, асоційовані з розвитком ЗЗК-подібного фенотипу, виявляють тільки у 2–3% пацієнтів [5,15].

Серед найбільш значущих зовнішніх тригерів ініціації ЗЗК виділяють такі, як гострий і хронічний стрес, куріння, особливості харчування, перенесені вірусні й бактеріальні інфекції (особливо гострі кишкові інфекції), застосування деяких лікарських препаратів тощо. Але питома вага зовнішніх тригерів ініціації та прогресування ХК у пацієнтів із ЗЗК-ДРП залишається вивченою недостатньо. Особливо актуальним для практичної медицини в Україні є визначення ролі тригерів ХК із дуже раннім початком, враховуючи життя в умовах воєнного стану.

За результатами деяких клінічних досліджень, ЗЗК у дітей раннього віку, у т.ч. ХК, найчастіше має тяжкий перебіг із тотальним ураженням кишечника, залучення до патологічного процесу інших відділів ШКТ, високу частоту ускладнень і залучення до патологічного процесу інших систем організму. Науковці й клініцисти відзначають також швидке прогресування ЗЗК у дітей ран-

нього віку, високу активність запального процесу, меншу ефективність традиційного лікування порівняно із ЗЗК у дітей старшого віку та дорослих [9,21]. Водночас, на думку інших фахівців, ЗЗК у дітей раннього віку має легший перебіг, а тяжкі форми захворювання є клінічним проявом ПІД [13,18].

У частини дітей із ЗЗК-ДРП, особливо серед дітей раннього віку, на початкових етапах неможливо верифікувати нозологічну форму захворювання, оскільки клінічні, ендоскопічні й морфологічні прояви в пацієнта мають ознаки як ХК, так і ВК, що є причиною виділення таких пацієнтів в окрему групу – «некласифікований тип ЗЗК». Зазвичай ЗЗК некласифікованого типу стосується пацієнтів із точно визначеним ЗЗК, при якому запалення обмежується товстою кишкою і має ознаки, що роблять розрізнення ВК і ХК непевним навіть після повного обстеження. За даними міжнародних експертів, у діагнозі близько 20% дітей до 6-річного віку та 35% дітей раннього віку тип ЗЗК визначається як «некласифікований» [13,22], що утруднює вибір напряму й обсягу лікування.

Сьогодні ХК вважають системним захворюванням, оскільки вона має високу частоту розвитку позакишкових проявів [10]. За результатами епідеміологічних досліджень, до 50% пацієнтів із ХК має принаймні один позакишковий прояв, який може стосуватися практично будь-якої системи організму [11,12]. Позакишкові прояви протягом тривалого часу можуть бути єдиними проявами цього захворювання (без клінічних ознак ураження кишечника), що утруднює встановлення діагнозу і може значно відтермінувати адекватну терапію.

Наразі питання поширеності, клініко-патогенетичних особливостей позакишкових проявів при ХК у дітей раннього віку, тактики їхнього лікування залишаються недостатньо вивченим. Враховуючи анатомо-фізіологічні особливості дитячого організму, найінтенсивніші темпи росту й розвитку дітей раннього віку, позакишкові прояви ХК у них можуть мати довготривалі негативні наслідки та суттєво позначатися на якості життя дитини в майбутньому, тому потребують своєчасного патогенетично обґрунтованого лікування.

Дослідження в цьому напрямі дасть змогу розширити уявлення про особливості та спектр фенотипових проявів ХК у дітей раннього віку в су-

часних умовах, оптимізувати діагностування й лікування на підставі персоніфікованого підходу до медичного менеджменту такого контингенту пацієнтів із ХК.

Мета дослідження – визначити клініко-параклінічні особливості перебігу, частоту і структуру позакишкових проявів та роль психосоматичних тригерів ініціації й тяжкості перебігу ХК у дітей раннього віку на сучасному етапі.

Матеріали і методи дослідження

У відділенні соматичних і гастроентерологічних захворювань у дітей ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (ДУ «ВЦМД НАМН України») під спостереженням було 17 дітей раннього віку з верифікованим діагнозом «Хвороба Крона».

Дітей обстежено відповідно до рекомендацій ECCO/ESPGHAN щодо діагностування ЗЗК у дітей і підлітків [22,23].

Проведено загальноклінічне обстеження, що передбачало аналіз індивідуального й сімейного анамнезу, динамічне спостереження за пацієнтами з урахуванням скарг і динаміки гастроентерологічних і позакишкових симптомів захворювання, оцінювання фізичного і соматичного статусу, характеру й частоти випорожнень, даних клінічного й біохімічного аналізів крові, визначення рівня *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) IgG та IgA і в крові, фекального кальпротектину.

Для заперечення ПІД усіх пацієнтів консультовано імунологом, проведено імунологічне обстеження з визначенням стану гуморального і клітинного імунітету, фагоцитарної активності гранулоцитів крові, у разі потреби виконано генетичне обстеження – панельне секвенування генів (клінічна область «Імунологія»).

Для оцінювання ступеня активності захворювання застосовано педіатричний індекс активності ХК (PCDIA).

Інструментальні методи дослідження – езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС) та фіброілеколоноскопія (ФІКС) із біопсією слизової оболонки (СО) різних відділів кишечника, ультразвукове дослідження (УЗД) кишечника.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На участь усіх дітей у дослідженні отримано письмову інформовану згоду батьків або опікунів дитини.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати вивчення анамнезу пацієнтів показали, що в 5 дітей виявили перші прояви захворювання вже в I півріччі життя, у 6 дітей – протягом II півріччя життя, у 5 пацієнтів – на 2-му, в 1 пацієнта – на 3-му році життя.

Першими проявами захворювання в більшості (13 (76,55%) дітей) були такі гастроентерологічні симптоми, як гематокезія і діарея, які супроводжувались уповільненням або зупинкою приросту маси тіла і розвитком анемії. 11 дітей поряд із цим мали абдомінальний біль, зниження або вибіркковість апетиту, підвищену збудливість і порушення сну, епізоди гіпертермії, перианальний дерматит. У дебюті захворювання гематокезія в 5 дітей протягом тривалого часу (2–4 місяці) мала вигляд епізодичних поодиноких відокремлених від калових мас прожилок крові яскраво-червоного кольору наприкінці дефекації, що вказувало на незначну кровотечу з нижніх відділів кишечника.

Отже, у дебюті захворювання клінічні прояви ХК у дітей раннього віку мають неспецифічний характер і потребують диференційного діагностування з харчовою алергією, затяжним інфекційним ентероколітом, вродженою вадою розвитку кишечника (поліп товстої кишки, дивертикул Меккеля, гемангіоми СО).

Водночас у 4 дітей раннього віку захворювання почалося з появи позакишкових проявів без гастроентерологічних симптомів, у т.ч. анемії середнього або тяжкого ступеня (2 дитини), артрити кульшового суглоба (1 дитина), які залишались єдиними проявами ХК протягом від 3 тижнів до 2 місяців. В 1 дитини маніфестації клінічних проявів ХК передувала зупинка росту протягом 4 місяців.

Вивчення можливих тригерів ініціації ХК показало, що дебюту захворювання в більшості дітей передували гострі інфекційні захворювання (у 3 дітей – тяжка неідентифікована гостра респіраторна або кишкова інфекція, у 5 дітей – лабораторно підтверджена коронавірусна інфекція, у 4 дітей – ротавірусна інфекція). 4 (23,5%) дитини мали лабораторно підтверджену сенсibiliзацією до білків коров'ячого молока, курячого білка, у 2 дітей ініціацію ЗЗК спровокувало переведення на раннє штучне вигодовування. 6 (35,3%) дітей мали обтяжений сімейний анамнез (хронічні захворювання ШКТ, у т.ч. у 2 дітей – ЗЗК в одного з батьків).

Результати клінічного обстеження і спостереження пацієнтів у динаміці показали таке. Тяжку форму ХК із високим ступенем активності за показником PCDA в періоді загострення мали 11 (64,7%) дітей, середньотяжку з помірним ступенем активності – 6 (35,3%) дітей. Спостереження в динаміці лікування показали недостатню ефективність застосування кортикостероїдів майже в половини пацієнтів. Так, у 8 (47,1%) пацієнтів після зниження або закінчення курсу кортикостероїдів швидко відновилася активність запального процесу, у 4 (23,5%) пацієнтів ХК мала безперервно рецидивний характер.

Основними клінічними проявами ХК у дорослих і дітей старшого віку вважають абдомінальний біль, діарею і гематокезію. Аналіз клінічних проявів ХК в обстежених дітей раннього віку показав, що в періоді загострення діарейний синдром мали всі обстежені діти (табл. 1), у т.ч. 100% дітей мали симптом гематокезії, але його інтенсивність і характеристики в більшості дітей хвилеподібно змінювалися (відокремлена від калових мас яскраво-червона кров у вигляді прожилок або слизу, домішки крові темно-червоного кольору в слизу або перемішані з каловими масами), що вказує на залучення до запального процесу як нижніх, так і верхніх відділів кишечника.

Понад 30% пацієнтів у періоді загострення мали епізоди рясної домішки крові у всіх випорожненнях яскравого і темного кольору, що вказувало на значну кишкову кровотечу. У 3 із них поряд зі значними домішками крові калові маси набували чорного кольору, що свідчило на користь кровотечі з верхніх відділів ШКТ. Зазвичай такі епізоди супроводжувалися посиленням абдомінального болю і гіпертермією.

Больовий абдомінальний синдром спостерігали більше ніж у половини пацієнтів, проте характер, сила і тривалість епізодів болю були різними і не завжди відповідали тяжкості перебігу й інтенсивності гематокезії та діареї.

За результатами лабораторних досліджень у всіх обстежених дітей виявили такі позитивні маркери запалення в крові, як збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного білка (СРБ), лейкоцитоз (переважно без зсуву лейкоцитарної формули вліво). Усі пацієнти мали тромбоцитоз (у т.ч. у 4 дітей – стійкий гіпертромбоцитоз) і гіпоальбумінемію, у т.ч. у 5 дітей – до показника <25 г/л. При цьому

Таблиця 1

Основні клініко-лабораторні симптоми і синдроми в обстежених дітей у періоді загострення, абс. (%)

Симптоми і синдроми	Діти раннього віку з хворобою Крона (n=17)
Діарейний синдром:	
- збільшення кратності випорожнень ≤ 6 разів/добу	6 (35,3)
≥ 7 і більше	9 (52,9)
- консистенція випорожнень:	
кашкоподібні	4 (23,5)
водянисті	5 (29,4)
нестійкі (чергування кашкоподібних і рідких)	8 (47,1)
Домішки у випорожненнях:	17 (100,0)
- слиз	15 (88,2)
- незначні домішки крові 3–4 рази на тиждень	4 (23,5)
- незначні домішки (прожилки, краплі) крові щоденно	7 (41,2)
- рясні домішки крові та епізоди кишкової кровотечі	6 (35,3)
Абдомінальний больовий синдром:	10 (58,8)
- слабкої або помірної інтенсивності	8 (47,1)
- значної інтенсивності	2 (11,7)
Пальпаторна болючість:	11 (64,7)
- помірна болючість, ущільнення кишечника	7 (41,2)
- виражена болючість	4 (23,5)
Диспептичний синдром:	13 (76,5)
- зниження апетиту (відмова від їжі)	7 (42,2)
- зригування, блювання	7 (42,2)
- епізоди гематемезис	3 (17,6)
- метеоризм	10 (58,8)
Інтоксикаційний синдром	15 (88,2)
Гіпертермічний синдром	10 (58,8)
Уповільнення (або зупинка) прибавки маси тіла за нормального апетиту	6 (35,3)
Позитивні маркери запалення в крові:	17 (100,0)
- ШОЕ:	
15–30 мм рт. ст.	9 (52,9)
≥ 30 мм рт. ст.	6 (35,3)
- підвищення рівня СРБ:	
помірне	7 (41,2)
значне (>3 норм)	9 (52,9)
- лейкоцитоз:	
помірний	12 (70,6)
високий (>3 норм)	5 (29,4)
- тромбоцитоз:	
помірний	13 (76,5)
гіпертромбоцитоз ($>1000 \times 10^9/\text{л}$)	4 (23,5)
- гіпоальбумінемія:	
31–34 г/л	7 (47,1)
30 г/л	9 (29,4)
- фекальний кальпротектин:	
вищий за норму в 1,5–2,5 рази	8 (47,1)
вищий за норму в 3–5 разів	6 (35,3)
вищий за норму в 6–9 разів	3 (17,6)

ступінь зміни лабораторних показників корелював із клінічними проявами активності, у переважній більшості пацієнтів у динаміці лікування поряд із клінічним поліпшенням покращувалися лабораторні маркери запалення. Отримані результати вказують, що в дітей раннього віку з ХК визначення маркерів запалення в крові є доступним і показовим інструментом визначення активності захворювання й контролю за ефективністю лікування.

Визначення рівня фекального кальпротектину вважають важливим для встановлення діагнозу і для контролю ефективності лікування ЗЗК, у т.ч. ХК. Під час оцінювання рівня фекального кальпротектину в дітей раннього віку слід враховувати, що його норма в дітей раннього віку суттєво вища, ніж для дорослих (<500 мкг/г – для дітей віком до 1 року; <150 мкг/г – для дітей віком від 1 до 4 років), а незначне підвищення рівня фекального кальпротектину може виявлятися при будь-якому запаленні кишечника (інфекційному, алергічному та ін.). Обстеження наших пацієнтів показало, що рівень фекального кальпротектина був підвищеним у всіх дітей, але показники мали широкий діапазон розбіжностей (табл. 1). При цьому в 5 дітей із тяжким перебігом ХК рівень фекального кальпротектину в періоді загострення був незначно або помірно підвищеним. За результатами дослідження в динаміці в більшості дітей не виявили суттєвих відмінностей у рівні фекального кальпротектину до і після лікування, незважаючи на зменшення клінічної симптоматики. Тобто в дітей раннього віку ХК цей показник не завжди віддзеркалює клінічний перебіг захворювання і не може використовуватись як єдиний маркер ефективності лікування.

Такий маркер ХК, рівень ASCA IgG і IgA в крові, визначили у 9 пацієнтів, при цьому тільки 1 (5,9%) дитина віком від 2 років мала позитивний результат, що вказує на неінформативність цього показника для встановлення діагнозу ХК.

УЗД кишечника провели 14 пацієнтам, у т.ч. 11 дітям – у динаміці. УЗ-критеріями ЗЗК вважають потовщення стінок кишечника понад 2,5 мм, відсутність або погану візуалізацію шарів кишкової стінки, гіперехогенний підслизовий шар, підвищену васкуляризацію стінок термінального відділу здухвинної кишки тощо.

За результатами наведеного нами дослідження, значне потовщення кишкової стінки (від 2,5 до 4,0 мм) виявили у 9 дітей у дистальному відділі

клубової кишки та в усіх відділах товстої кишки, у 3 дітей встановили діагностично значуще потовщення кишкової стінки та підвищену її васкуляризацію, обмежену ілеоцекальним кутом, у 2 дітей кишкова стінка була потовщеною, але менше ніж 2,5 мм. Такий діагностичний УЗ-маркер ЗЗК, як порушення ехогенності підслизового шару, був позитивним у 12 дітей, при цьому у 9 дітей у дебюті захворювання відзначили підвищення ехогенності підслизового шару. За результатами обстеження в динаміці в 4 дітей, які мали тяжкий перебіг і значну тривалість захворювання, виявили зниження ехогенності підслизового шару, а також порушення візуалізації шарів кишкової стінки. У переважної більшості (12 пацієнтів) виявили абдомінальну лімфаденопатію, у т.ч. у 5 дітей візуалізували множинні лімфатичні вузли розміром 6–10 мм, які були ланцюгово розташовані вздовж товстої кишки. Отже, УЗД кишечника показало себе інформативним методом діагностування ЗЗК у дітей раннього віку.

У 11 пацієнтів провели генетичне обстеження (панельне секвенування генів), у результаті якого у 2 дітей виявили патогенні мутації в генах *ATG16L1* (гомозигота) та *NOD2* (гетерозигота), асоційовані із підвищеним ризиком ХК. У 2 дітей встановили патогенні мутації в генах *PLCG2* (гомозигота) та *FiH1* (гетерозигота), які корелюють із дуже раннім ЗЗК.

Отже, за результатами дослідження у 36,4% генетично обстежених дітей виявили алелі підвищеного ризику, що підтверджує роль генетичної схильності в реалізації ХК.

Аналіз частоти позакишкових проявів ХК у дітей раннього віку показав, що в переважній більшості обстежених дітей виявили затримку фізичного розвитку та білково-енергетичну недостатність, проявами яких були відставання у зрості, яке вважають патогенетично обумовленим симптомом при ХК у дітей молодшого віку, а також дефіцит маси тіла, гіпопротеїнемію, гіпоальбумінемію, гіпогаммаглобулінемію. Майже в половини пацієнтів діагностували також затримку нейророзвитку (табл. 2).

Найчастішим позакишковим проявом ХК в обстежених дітей раннього віку була анемія (майже у 90% пацієнтів). Це збігається з результатами метааналізу, за якими, частота анемії при ХК у дорослих становить 27%, тоді як у дітей – 80–90% [8,10]. Відомо, що при ХК анемія має складний механізм розвитку. Найбільш

Таблиця 2

Позакишкові прояви хвороби Крона в обстежених дітей, абс. (%)

Симптоми і синдроми	Діти раннього віку з хворобою Крона (n=17)
Затримка фізичного розвитку (відставання у зрості), у т.ч. $\geq 2,0 \sigma$	11 (64,7) 7 (42,2)
Затримка нейророзвитку легкого або помірного ступеня	7 (42,2)
Білково-енергетична недостатність, у т.ч.: - середнього ступеня - тяжкого ступеня	13 (76,5) 6 (35,3) 4 (23,5)
Анемія, у т.ч.: - середнього ступеня - тяжкого ступеня	15 (88,2) 8 (47,1) 5 (29,4)
Дефіцит вітамінів і мінералів, у т.ч. - вітамінів B ₉ і B ₁₂ - 25ОН вітаміну D	11 (64,7) 5 (29,4) 7 (42,2)
Артропатії	5 (29,4)
Ураження шкіри і слизових оболонок, у т.ч.: - рецидивний перианальний дерматит з виразкуванням - вузловата еритема - рецидивний кандидоз ротової порожнини - афтозний стоматит або хейліт	10 (58,8) 5 (29,4) 2 (11,8) 4 (23,5) 3 (17,6)
Ураження верхніх відділів ШКТ (за даними ЕГДС), у т.ч.: - катаральний езофагіт - еритематозна гастропатія - хронічний гастрит із виразкуванням слизової оболонки	10 (58,8) 4 (23,5) 6 (35,3) 3 (17,6)

вагомими складовими є залізодефіцитна анемія та «анемія хронічного запалення». Також у патогенезі анемії при ХК можуть брати участь дефіцит деяких вітамінів (B₁₂, фолієва кислота), а також хронічна крововтрата з калом, навіть за незначної гематоксезії [10].

За результатами оцінювання маркерів анемії в дітей із ХК слід враховувати, що феритин є показником не тільки дефіциту заліза, але й маркером гострої фази запалення. Тому відповідно до рекомендацій фахівців, у періоді загострення ХК із високими показниками маркерів запалення в крові нижня межа феритину, що відповідає нормальним запасам заліза, має бути підвищена до 100 мкг/л [6,7]. За висновками експертів ECCO/ESPAGAN, якщо за умов високого ступеня активності ХК сироватковий феритин знаходиться в межах 30–100 мкг/л і насичення трансферину залізом <16%, імовірно, спостерігається поєднання залізодефіцитної анемії та анемії хронічного запалення, тоді як рівень феритину >100 мкг/л і насичення трансферину залізом <16% вказує на анемію хронічного запалення без залізодефіциту [10].

Відомо, що анемія при ХК може бути зумовлена застосуванням деяких лікарських засобів,

зокрема, препаратів 5-аміносаліцилової кислоти, тіопуринів, інгібіторів янус-кіназ [16]. Майже в 30% пацієнтів знижений рівень у крові вітаміну B₁₂ і фолієвої кислоти, що можна пояснити насамперед порушенням їхнього всмоктування в термінальному відділі тонкої кишки при запаленні в пацієнтів із ХК [1]. Це слугує підставою додавання до курсу терапії не тільки феропрепаратів, але й відповідних вітамінів.

Також частими позакишковими проявами ХК в обстежених дітей є дефіцитні стани (більше ніж у 70% пацієнтів), такі як білково-енергетична недостатність, дефіцит вітамінів, мінералів і деяких мікроелементів. Враховуючи виражений негативний вплив анемії і дефіцитних станів на здоров'я дитини, особливо в ранньому віці, її фізичний і когнітивний розвиток, опірність і спроможність протистояти хворобі, лікування анемії і дефіцитних станів з урахуванням усіх патогенетичних ланок має бути важливим терапевтичним завданням при ХК у дітей раннього віку.

У частини дітей виявили такі позакишкові прояви, як артропатії, ураження шкіри та СО, залучення до запального процесу верхніх відділів ШКТ (табл. 2).

Отже, результати наведеного нами дослідження свідчать, що позакишкові прояви відзначаються майже у 100% обстежених пацієнтів, що можна пояснити анатомо-фізіологічними особливостями дітей раннього віку і тяжким перебігом ХК у більшості з них. У більшості (58,8%) пацієнтів спостерігається 3 і більше позакишкових проявів ХК.

Дані літератури і результати наших попередніх досліджень [13,14,22] показують, що ХК і ВК у пацієнтів із ЗЗК-ДРП мають дуже схожі клінічні гастроентерологічні прояви (у т.ч. характер гематоксезії) і показники маркерів запалення в крові, що можна пояснити поширенням і тяжким ураженням кишечника в більшості дітей із ЗЗК-ДРП. За цих умов суттєву роль у визначенні нозологічної форми ЗЗК мають результати ендоскопічного (ЕГДС і ФІКС) обстеження пацієнтів і патоморфологічним дослідженням біоптатів. Водночас проведення ФІКС із біопсією в дітей раннього віку має низку труднощів (підготовка до процедури дослідження і його проведення, взяття біптичного матеріалу з термінального відділу тонкої кишки, особливо в дітей 1-го року життя). Також остаточно невизначеними залишаються диференційно-діагностичні критерії різних типів запального процесу в кишечнику для дітей раннього віку.

Ендоскопічне обстеження провели всім залученим до дослідження дітям раннього віку. Більшості (82,3%) пацієнтам виконали ЕГДС і ФІКС в динаміці.

Під час обстеження на ранніх етапах захворювання за результатами ФІКС у більшості (10 (58,8%) дітей) пацієнтів на тлі вираженої гіперемії та набряку СО в усіх відділах товстої кишки спостерігали ерозії і виразки 4 дитини з них мали великі виразки, вкриті фібрином), контактну кровоточивість. У 2 дітей макроскопічні зміни СО відзначили тільки в поперечно-ободовій і сигмоподібній кишці, у 2 дітей – у сигмоподібній і прямій кишці. У 3 пацієнтів встановили макроскопічні ознаки коліту без ерозій і виразок. Ендоскопічне обстеження дистального відділу клубової кишки виконали 13 дітям, із них макроскопічні ознаки термінального ілеїту мали 5 (38,5%) пацієнтів.

Під час ЕГДС виявили ендоскопічні ознаки ерозивного дуоденіту в 4 пацієнтів, в 1 дитини поряд з ерозіями були виразки діаметром 0,2–0,5 см.

Патоморфологічне дослідження біоптатів СО показало, що тільки 23,5% обстежених пацієнтів на ранньому етапі захворювання мали чіткі морфологічні ознаки ХК. У більшості дітей у дебюті захворювання гістологічна картина патологічного процесу в товстій кишці була нечіткою і мала окремі ознаки як ХК, так і ВК, у 61,5% дітей не виявили ендоскопічних і морфологічних змін СО термінального відділу клубової кишки, у зв'язку з чим цим хворим у дебюті захворювання встановили діагноз «Некласифікований тип ЗЗК».

За результатами гістологічного дослідження біоптатів СО кишечника в період загострення у всіх випадках спостерігали вогнищеву гіпотрофію слизових оболонок товстої кишки з фокальним зменшенням кількості залоз. Ознаки хронічного запалення в більшості пацієнтів виявили у всіх відділах товстої кишки. Власна пластинка слизових оболонок була помірно інфільтрована лімфоцитами, плазматичними клітинами, еозинофілами з вогнищевими підвищеннями щільності клітинного інфільтрату, фокусами набряку, фіброзу. У 10 пацієнтів у період загострення відзначили гістологічні ознаки вираженої активності запального процесу з утворенням виразок, на тлі лімфо-плазмоцитарної інфільтрації спостерігали нейтрофільну інфільтрацію власної пластинки. У 5 випадках у СО товстої кишки спостерігали ділянки грануляційної тканини. У всіх дітей, яким провели біопсію СО клубової кишки, виявили ознаки хронічного термінального ілеїту.

Результати контрольних ендоскопічних обстежень показали, що в динаміці захворювання зміни СО товстої кишки, термінального відділу тонкої кишки, а також 12-палої кишки в цих пацієнтів набули типових морфологічних ознак ХК, що дало змогу верифікувати діагноз. У 3 дітей тільки на 3-му році захворювання з'явилися такі безсумнівні ознаки ХК, як виразкування до м'язового шару, лімфогістіоцитарна інфільтрація і формування епітеліюідних гранульом із гігантськими багатоядерними клітинами Пирогова-Лангханса.

Отже, у переважної більшості (70,6%) залучених до дослідження дітей на ранніх етапах захворювання встановили діагноз «Некласифікований тип ЗЗК». За даними літератури, верифікація типу ЗЗК-ДРП може займати тривалий час (від декількох місяців до декількох років) [2,13]. Динамічне спостереження і регулярне обстеження дали змогу нам досить швидко уточнити тип

ЗЗК – за 5–12 місяців у цих дітей захворювання набуло типових клініко-лабораторних, ендоскопічних і морфологічних ознак ХК.

Висновки

Проведені дослідження свідчать, що у дітей раннього віку в дебюті ХК має переважно неспецифічні клінічні прояви і тому потребує диференційного діагностування з кишковими інфекціями, алергічним ентероколітом, вродженими вадами кишечника, ПІД.

«Червоними прапорцями» ХК у дітей цієї вікової категорії можна вважати гематоксію (навіть незначну та епізодичну), позитивні маркери запалення в крові, анемію, затримку росту, затримку прибавки маси тіла за нормального апетиту, епізоди гіпертермії.

Зовнішніми тригерами ХК у ранньому дитячому віці найчастіше є тяжкі респіраторні й кишкові інфекції, коронавірусна інфекція, харчова алергія на тлі генетичної схильності.

У переважній більшості дітей перебіг захворювання є тяжким (64,7%) або середньотяжким (35,3%) з ураженням усіх відділів кишечника. Понад 90% дітей раннього віку з ХК мають позакишкові прояви та ускладнення, у т.ч. 58,8% пацієнтів мають 3 або більше позакишкових проявів. Це підтверджує потребу медичного менеджменту дітей раннього віку з ХК із залученням мультидисциплінарної команди фахівців.

Особливу увагу слід приділяти анемії, частота якої при ХК у дітей раннього віку, за результатами метааналізів і наших спостережень, становить 80–90%. Для визначення типу анемії та призна-

чення адекватної терапії необхідними є розширене гематологічне обстеження (загальний розгорнутий аналіз крові, визначення рівня сироваткового феритину, ціанокобаламіну, фолієвої кислоти, відсоток насичення трансферину залізом) і оцінювання результатів з урахуванням ступеня активності запалення.

Такі маркери ХК, як *Saccharomyces cerevisiae* IgG і IgA, які застосовують у дорослих і дітей старшого віку для диференційного діагностування з ВК, у переважній більшості дітей раннього віку є негативними. Недостатньо інформативним для оцінювання ступеня тяжкості та контролю за ефективністю лікування ХК, за наведеним оцінюванням, є рівень фекального кальпротектину.

Поряд з ілеоколоноскопією, УЗД кишечника можна вважати інформативним, що дає змогу рекомендувати його як неінвазивний метод контролю за станом тонкої та товстої кишки при ХК у дітей раннього віку.

У майже половини обстежених дітей у динаміці лікування виявлена недостатня ефективність протокольної терапії кортикостероїдами. Відповідно до міжнародних керівництв щодо лікування ХК у дітей, за відсутності ефекту від кортикостероїдів рекомендовано препарати біологічної терапії без вікових обмежень. Між тим, згідно із затвердженими інструкціями, в Україні дозволено застосування біологічних препаратів при ХК дітям від 6 років. Тому актуальним є перегляд дозволу на застосування препаратів біологічної терапії в дітей із дуже раннім початком ХК.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Battat R, Kopylov U, Szilagyi A et al. (2014). Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis*. 20: 1120-1128. doi: 10.1097/MIB.0000000000000024.
2. Bequet E, Sarter H, Fumery M, Vasseur F et al. (2017). Incidence and Phenotype at Diagnosis of Very-early-onset Compared with Later-onset Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study [1988-2011]. *J Crohn's Colitis*. 11(5): 519-526. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw194>.
3. Burisch J, Munkholm P. (2015). The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 50(8): 942-951. doi: 10.3109/00365521.2015.1014407.
4. Cleynen 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.
5. Crowley E, Warner N, Pan J, Khalouei S, Elkadri A, Fiedler K et al. (2020, Jun). Prevalence and Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases Associated With Monogenic Variants, Identified by Whole-Exome Sequencing in 1000 Children at a Single Center. *Gastroenterology*. 158(8): 2208-2220. Epub 2020 Feb 19. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.023. PMID: 32084423; PMCID: PMC7283012.
6. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D et al; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. (2015). European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis*. 9: 211-222. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv009.
7. Dignass A, Farrag K, Stein J. (2018). Limitations of serum ferritin in diagnosing iron deficiency in inflammatory conditions. *Int J Chronic Dis*. 2018: 9394060. doi: 10.1155/2018/9394060.
8. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S et al. (2014). Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 20: 936-945. doi: 10.1097/01.MIB.0000442728.74340.f0.
9. Gomollon F, Dignass F et al. (2017). 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohn's Colitis*. 11(1): 3-25. Epub 2016 Sep 22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168. PMID: 27660341.

10. Gordon H, Burisch J, Ellul P, Karmiris K et al. (2024). ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 18: 1-37. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad108>.
11. Harbord M, Annese V, Vavricka SR et al. (2016). European Crohn's and Colitis Organisation. The First European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 10: 239-254. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
12. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ et al. (2019). The pathogenesis of extraintestinal manifestations: implications for IBD research, diagnosis, and therapy. *J Crohn's Colitis*. 13: 541-554. <https://doi.org/10.5167/uzh-181188>.
13. 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*. 70(3): 389-403. doi: 10.1097/MPG.0000000000002567. PMID: 32079889.
14. Kovalchuk AA, Dukareva SV, Marushko TL, Mostovenko RV, Shadrin VO et al. (2024). Clinical and paraclinical characteristics of inflammatory bowel diseases with very early onset in children. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 3(99): 87-95. [Ковальчук АА, Дюкарева СВ, Марушко ТЛ, Мостовенко РВ, Шадрін ВО та інш. (2024). Клініко-параклінічна характеристика запальних захворювань кишечника з дуже раннім початком у дітей. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 3(99): 87-95]. doi: 10.15574/PP.2024.3(99).8795.
15. Malamut G, Simon M, Nachury N, Uzzan M, Serrero M, Fumery M. (2022). Review: Inflammatory bowel diseases associated with primary immunodeficiency: a multicenter study. *J Crohn's Colitis*. 16; Suppl 1: i223-224. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab232.270>.
16. Martin J, Radeke HH, Dignass A, Stein J. (2017). Current evaluation and management of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 11: 19-32. doi: 10.1080/17474124.2017.1263566.
17. Mirkov M, Verstocck B, Cleynen I. (2017) Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2: 224-234. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30111-X.
18. Muise A. (2019). Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease (VEOIBD). *Textbook of Autoinflammation*: 383-404. doi: 10.1007/978-3-319-98605-0_21.
19. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, Shouval DS, Kowalik M, Peng K et al. (2020, May 12). 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. PMID: 31833544; PMCID: PMC7216773.
20. Patrick F, Marina A, Amit A et al. (2020). The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohn's Colitis*. 15(2): jjaa161.
21. Shim JO. (2019). Recent Advance in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol*. 22(1): 41-49. doi: 10.5223/pghn.2019.22.1.41.
22. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM 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.
23. Van Rhee PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL et al. (2020). The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohn's Colitis*. 15(2): 1-24. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161.

Відомості про авторів:

Марушко Тетяна Лемарівна – к.мед.н., пров.н.с. 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>.

Шадрін Олег Геннадійович – д.мед.н., проф., зав. відділенням 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 Ростислав Володимирович – д.мед.н., проф., зав. науковим відділенням 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>.

Арчакова Тетяна Миколаївна – к.мед.н., пров.н.с. лабораторії патоморфології ДУ «ВЦМД НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: +38 (044) 483–80–67. <https://orcid.org/0000-0001-5271-5479>.

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

Бондаренко Максим Вадимович – лікар-педіатр інфекційно-боксіваного відділення для дітей молодшого віку з центром проблем харчування, вроджених і набутих захворювань ШКТ у дітей ДУ «ВЦМД НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0009-0007-3435-6418>.

Стаття надійшла до редакції 11.06.2025 р., прийнята до друку 10.09.2025 р.