

УДК 616.34-002.-036-053.2

**А.А. Ковальчук<sup>1</sup>, С.В. Дюкарева<sup>1</sup>, Т.Л. Марушко<sup>1</sup>, Р.В. Мостовенко<sup>2</sup>,  
В.О. Шадрін<sup>3</sup>, Н.Ю. Бондаренко<sup>3</sup>, М.Г. Горянська<sup>1</sup>**

## Клініко-параклінічна характеристика запальних захворювань кишечника з дуже раннім початком у дітей

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ<sup>2</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна<sup>3</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024. 3(99): 87-95; doi: 10.15574/PP.2024.3(99).8795

**For citation:** Kovalchuk AA, Dukareva SV, Marushko TL, Mostovenko RV, Shadrin VO, Bondarenko NYu, Goryanska MG. (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; doi: 10.15574/PP.2024.3(99).8795.

Протягом останніх десятиліть спостерігається значне підвищення рівня захворюваності на запальні захворювання кишечника (ЗЗК) у віковій групі дітей до 6 років. Складність ведення таких пацієнтів зумовлена як тяжким і резистентним до лікування перебігом, так і атипovими варіантами захворювання.

**Мета** — вивчити клініко-параклінічні особливості ЗЗК із дуже раннім початком.

**Матеріали та методи.** Обстежено 10 дітей раннього віку із ЗЗК, у тому числі 3 дитини мали хворобу Крона (ХК), 2 — виразковий коліт (ВК), 5 — некласифікований тип ЗЗК. Застосовано клініко-анамнестичні, лабораторні, ендоскопічні та патоморфологічні методи дослідження.

**Результати.** Тяжкий перебіг захворювання мали 6 дітей, середньотяжкий — 4 дитини. Ймовірними тригерами ініціації ЗЗК у 6 пацієнтів були коронавірусна або ротавірусна інфекція, харчова алергія, ранній початок штучного вигодовування. 3 дитини мали обтяжений сімейний анамнез по ЗЗК. У 80% дітей із дебютом ЗЗК після початку повномасштабної війни в Україні захворювання почалося на 1-му році життя, мало тяжкий і рефрактерний до лікування перебіг. Клінічні і лабораторні ознаки захворювання практично не мали відмінностей між дітьми з ХК та ВК. Ендоскопічне та патоморфологічне обстеження показало, що 80% пацієнтів мали ознаки хронічного запалення в усіх відділах товстої кишки, 2 дитини з ХК — ознаки хронічного термінального ілеїту. У 50% пацієнтів ендоскопічна та гістологічна картина патологічного процесу була нечіткою і мала ознаки як ХК, так і ВК (некласифікований тип ЗЗК).

**Висновки.** ЗЗК у більшості дітей раннього віку характеризується високою активністю запального процесу та залученням усіх відділів товстої кишки до патологічного процесу. Відзначається клініко-лабораторна, ендоскопічна та гістологічна схожість ХК і ВК, що ускладнює діагностику і розширює групу дітей із некласифікованим типом ЗЗК.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти раннього віку, запальне захворювання кишечника, хвороба Крона, виразковий коліт, діагностика.

## Clinical and paraclinical characteristics of inflammatory bowel diseases with very early onset in children

**A.A. Kovalchuk<sup>1</sup>, S.V. Dukareva<sup>1</sup>, T.L. Marushko<sup>1</sup>, R.V. Mostovenko<sup>2</sup>, V.O. Shadrin<sup>3</sup>, N.Yu. Bondarenko<sup>3</sup>, M.G. Goryanska<sup>1</sup>**<sup>1</sup>SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine", Kyiv<sup>2</sup>National Children's Specialized Hospital "OKHMATDYT", Kyiv, Ukraine<sup>3</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Over recent decades, there has been a notable increase in the incidence of inflammatory bowel disease (IBD) among children under the age of six. The management of such patients is challenging due to the severe and treatment-resistant course of the disease, alongside atypical presentations.

**Aim** — examine the clinical and paraclinical features of IBD with an onset at a very young age.

**Materials and methods.** The study involved 10 young children diagnosed with IBD including 3 with Crohn's Disease (CD), 2 with Ulcerative Colitis (UC), and 5 with an unclassified form of IBD. Clinical, anamnestic, laboratory, endoscopic, and histopathological methods was employed to gather comprehensive data on each case.

**Results.** Six children experienced a severe course, while four had a moderate disease course. Identified triggers included COVID-19 or rotavirus infections, food allergies, and early artificial feeding. Three children had a family history of IBD. For 80% of children, IBD onset occurred within the first year of life following the escalation of war in Ukraine, with a severe, treatment-resistant progression. Symptoms and laboratory findings were similar in children with CD and UC. Endoscopic and histopathological findings revealed the chronic inflammation in the colon of 80% patients, with two CD patients showing terminal ileitis. In 50% of cases, endoscopic and histological features were ambiguous, presenting characteristics of both CD and UC (IBD- unclassified).

**Conclusion.** IBD in early childhood is marked by high inflammatory activity involving the entire colon, with overlapping clinical, endoscopic, and histopathological characteristics between CD and UC, complicating accurate diagnosis and expanding the group classified as IBD- unclassified.

The study adhered to the Helsinki Declaration principles, received ethical approval from local ethical committee, and obtained parental consent for child participation.

Authors report no conflicts of interest.

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

**Вступ**

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) становлять одну з найактуальніших проблем сучасної дитячої гастроентерології. Традиційно ця група імуноопосередкованих захворювань, яка включає хворобу Крона (ХК), виразковий коліт (ВК) і некласифікований тип ЗЗК (ЗЗК-н), характерна для дітей старшого віку, підлітків і дорослих. Однак протягом останніх десятиліть відзначається стрімке «омолодження» цієї патології, зростання рівня захворюваності на ЗЗК у дитячій популяції та особливо у віковій групі дітей віком до 6 років [15,19].

Епідеміологічні дослідження свідчать, що від 4% до 34% випадків ЗЗК у дітей маніфестує саме до 6-річного віку, а ранній початок ЗЗК суттєво впливає на клінічну картину та особливості перебігу захворювання [6,7,12,14]. За даними США, ВК виявляють у 2,3 випадку на кожні 100 000 дітей віком до 5 років, а ХК — у 5,4 випадку на 100 000 дітей цього ж віку [3–5,9]. За даними канадських і французьких реєстрів, захворюваність на ЗЗК із дебютом до 6-річного віку становить 0,4 випадку на 100 000 дітей [1,2].

В Україні, як і у всьому світі неухильно зростає рівень захворюваності на ЗЗК у дитячій популяції і особливо серед дітей раннього віку. Складність ведення таких пацієнтів зумовлена як тяжким, так і атиповим, резистентним до лікування перебігом захворювання. Патогенез ЗЗК із дуже раннім початком має певні особливості і потребує вивчення. Але, як свідчить аналіз доступної літератури, дотепер наукових робіт у цьому напрямку вкрай недостатньо.

За сучасною міжнародною термінологією, ЗЗК із дебютом протягом перших 6 років життя виділяють в окрему форму (ЗЗК із дуже раннім початком — *inflammatory bowel disease with a very early onset*), у тому числі малюкову форму ЗЗК при дебюті захворювання протягом перших 2 років життя та неонатальну форму при дебюті протягом перших 28 днів життя. Таке розділення обумовлене не тільки особливостями клінічної картини та перебігу захворювання, але й генетичними характеристиками кожної вікової групи, які стали відомими завдяки прогресу молекулярно-генетичного діагностування.

У наукових оглядах обмаль досліджень, які вивчають ЗЗК цих вікових груп. Як свідчать клінічні дослідження, ЗЗК у дітей раннього

віку мають патогенетичні й фенотипічні відмінності, тяжкий перебіг, високу частоту атипових і рефрактерних форм захворювання порівняно з ЗЗК у пацієнтів старшого віку, а більшість загальноприйнятих діагностичних маркерів ЗЗК у пацієнтів із дуже раннім дебютом захворювання виявляються малоінформативними [10,19]. За даними літератури, у половини дітей з дуже раннім початком ЗЗК відзначається висока активність і тяжкий перебіг захворювання [6,7,17]. Водночас деякі науковці стверджують, що ЗЗК у дітей раннього віку має більш м'який перебіг, ніж у дітей старшого віку та дорослих, а велика частка пацієнтів із тяжким перебігом малюкової форми ЗЗК пов'язана із генетичними дефектами імунної системи та реалізацією ЗЗК-подібних станів, асоційованих із первинним імунodefіцитом [16].

До особливостей перебігу захворювання в цієї категорії дітей можна віднести тотальне ураження товстого кишечника як при ВК, так і при ХК, що ускладнює нозологічне диференційне діагностування [17]. Клінічні дослідження свідчать, що в частини пацієнтів, особливо серед дітей раннього віку на початкових етапах, неможливо є верифікація ЗЗК, як ВК або як ХК, що слугувало причиною виділення таких пацієнтів в окрему групу з некласифікованим типом ЗЗК. У діагнозі близько 20% дітей до 6-річного віку та 35% дітей раннього віку тип ЗЗК визначається як «некласифікований» [13], що утруднює вибір напряму та необхідного обсягу терапевтичних заходів.

Накопичені на цей час результати спостережень свідчать, що ЗЗК із дуже раннім початком найчастіше представлені тяжкими формами із тотальним ураженням кишечника, високою активністю запального процесу і розвитком позакишкових ускладнень, вираженим синдромом мальабсорбції зі значним порушенням нутритивного статусу, затримкою фізичного та психоемоційного розвитку дитини. Незважаючи на значні успіхи педіатрії та гастроентерології, більшість пацієнтів раннього віку із ЗЗК має тяжкий, рефрактерний до медикаментозної терапії перебіг, неухильне прогресування захворювання, що значно погіршує якість життя пацієнта та сім'ї, швидко призводить до тяжкої інвалідизації [18].

Додатковим фактором, який спонукає до виокремлення групи ЗЗК із дебютом у ранньому дитячому віці, є наявність високої частоти ЗЗК-подібних захворювань у цій віковій

групі пацієнтів, більшість з яких представлені первинними імунodefіцитами, що потребують специфічного лікування [14,16].

Серед тригерних факторів, що провокують розвиток ЗЗК у дітей раннього віку, називають розлади ентеральної нервової системи, перенесені інфекційні захворювання, харчову алергію, генетичну схильність [8].

Більшість дослідників наголошує на важливій патогенетичній ролі порушень мікробіому, адже при дії основних тригерів кишкових інфекцій (кампілобактер, сальмонела, рота-і норовіруси, герпесвіруси та ін.) порушуються співвідношення бактерій, запускаються прозапальні і автоімунні процеси. Встановлено, що важливим тригерним фактором для ініціації ЗЗК є перенесений або триваючий, гострий або хронічний стрес, що слід враховувати в умовах повномасштабної війни в Україні, яка триває вже понад 2 роки.

Діагностування ЗЗК у дітей ґрунтується на комбінації аналізу індивідуального та сімейного анамнезу пацієнта, результатах клінічного та лабораторного обстеження, езофагогастро-дуоденоскопії (ЕГДС) і фіброілеоколоноскопії (ФІКС), патоморфологічному дослідженні слизової оболонки кишечника, а також візуалізації тонкої кишки в усіх випадках ЗЗК, яка є важливою при підозрі на ХК, нетипових проявах ВК і в пацієнтів із ЗЗК-н.

Виразковий коліт у дітей буває як типовим, так і нетиповим. Надостовірнішою ознакою типового ВК є постійне запалення слизової оболонки кишечника, яке розпочинається дистально від прямої кишки, без ураження тонкої кишки (на відміну від ретроградного ілеїту при ХК) і без епітеліоїдних гранульом (за результатами біопсії). Типовими гістологічними ознаками ВК є також порушення структури крипт і вогнищевий або дифузний базальний плазмоцитоз. Серед нетипових фенотипів ВК у дітей більшість фахівців виділяють найпоширеніший другий – «короткотривалий» варіант захворювання з макроскопічними ознаками помірного ураження прямої кишки і мікроскопічними ознаками вогнищевого характеру запалення без порушення структури і ознак хронічного перебігу.

Однозначних діагностичних критеріїв ХК у дітей не існує. Діагноз встановлюють на підставі поєднання даних анамнезу, клінічної картини та типових ендоскопічних і морфологічних (гістологічних) змін. До діагностичних

ознак ХК у дітей належать: ураження будь-якого відділу шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (від порожнини рота до анального каналу); хронічне гранулематозне ураження слизової оболонки губ або щік; пілородуоденальне і тонкокишкове ураження тонкої кишки; хронічне перианальне ураження; переривчастий характер ураження ШКТ; трансмуральний характер ураження – афтозні виразки, виразки-тріщини, абсцеси, нориці; фіброз; стриктури; лімфоїдне: трансмуральне запалення, лімфоїдні накопичення; нормальний вміст муцину в зоні активного запалення слизової оболонки товстої кишки; виявлення неказіозної гранульоми. Діагноз ХК вважають достовірним за наявності 3 вищенаведених ознак або 1 ознаки + гранульома [17].

Некласифікований тип ЗЗК стосується пацієнтів із ЗЗК, при якому запалення обмежується товстою кишкою і має ознаки, що роблять розрізнення ВК і ХК непевними, навіть після повного обстеження. Не існує загального правила стосовно того, яка кількість допоміжних факторів має стати вирішальною для встановлення діагнозу ЗЗК-н. У динаміці запального процесу в кишечнику, особливо в дітей при ЗЗК із дуже раннім початком, некласифікований тип захворювання з часом може ідентифікуватися як ВК або ХК.

В умовах повномасштабної війни збільшується частота і тяжкість перебігу значно поширених сьогодні ЗЗК, які мають особливо тяжкий і резистентний до лікування перебіг у дітей раннього віку. Наразі питання діагностування ЗЗК у дітей раннього віку, верифікації нозологічних форм (ВК, ХК, ЗЗК-н) та удосконалення терапії з урахуванням особливостей патогенезу в дітей раннього віку потребують подальшого вивчення. Це визначає актуальність наведеного дослідження.

**Мета** дослідження – вивчити клініко-параклінічні особливості ЗЗК із дуже раннім початком.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 10 дітей раннього віку з уперше діагностованим у відділенні проблем харчування і соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (ІПАГ НАМН України) ЗЗК, у тому числі 3 дитини з ХК, 2 дитини з ВК, 5 дітей із ЗЗК-н. Розподіл дітей за віком був таким:

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

4–12 місяців — 3 дитини, 2-й рік життя — 3 дитини, 3-й рік життя — 2 дитини, 4-й рік життя — 1 дитина. Хлопчиків було більше за дівчаток (6 і 4, відповідно).

Дітей обстежено відповідно до рекомендацій Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN) щодо діагностування ЗЗК у дітей та підлітків [15,17].

Загальноклінічне обстеження передбачало ретельний аналіз індивідуального та сімейного анамнезу, динамічне спостереження за пацієнтами з урахуванням скарг і динаміки гастроентерологічних та позакишкових симптомів захворювання, оцінювання фізичного та соматичного статусу, характеру та частоти випорожнень, даних клінічного та біохімічного аналізів крові, визначення фекального кальпротектину.

Усіх дітей із малюковою формою ЗЗК консультировано імунологом, проведено розширене імунологічне дослідження з визначенням стану всіх ланок імунітету, у разі підозри на первинний імунодефіцит виконано генетичне обстеження пацієнта — панельне секвенування генів.

Для оцінювання тяжкості ХК і ВК застосовано педіатричний індекс активності цих захворювань (PCDIA та PUCAI).

Інструментальні методи дослідження передбачали ЕГДС і ФІКС із біопсією слизової оболонки різних відділів товстої та тонкої кишки, ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини.

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 та клінічного обстеження показали таке. Загальний стан дітей на момент госпіталізації був тяжким у 6 пацієнтів, середньої тяжкості — у 4 пацієнтів. Оцінювання фізичного розвитку пацієнтів свідчить, що переважна більшість (8 дітей) в анамнезі мали уповільнення темпів прибавки або від'ємну динаміку маси тіла, а на момент первинного огляду — дефіцит маси тіла від 14% до 23%. Дві дитини з ХК та 1 дитина із ЗЗК-н мали відставання у зрості (мінус 1–2 центилі), яке

вважають патогенетично зумовленим проявом ХК.

Вивчення анамнезу показало, що дебюту ЗЗК в 3 дітей передувала підтверджена коронавірусна інфекція, у 2 дітей — ротавірусна інфекція, у 3 дітей — клінічні прояви харчової алергії із сенсibiliзацією до білків коров'ячого молока, курячого білка, пшениці, 4 дитини переведені на раннє штучне вигодовування або застосування молочних сумішей у ранньому неонатальному періоді, у 3 дітей був обтяжений сімейний анамнез (хронічні захворювання ШКТ, у тому числі у 2 дітей — ЗЗК в одного з батьків).

У 5 із 10 взятих під спостереження дітей з дуже раннім початком ЗЗК захворювання почалося після початку повномасштабної війни в Україні, усі вони мали малюкову форму ЗЗК. У 4 пацієнтів захворювання почалося на першому році життя і відразу з тяжкого, стрімко прогресуючого перебігу, із резистентністю до лікування.

Час від перших проявів захворювання до верифікації діагнозу серед обстежених пацієнтів мав широкий діапазон — від 3 до 14 місяців. При цьому в 3 дітей першого півріччя життя, які мали високу активність і стрімке прогресування захворювання, діагноз ЗЗК був встановлений швидко (через 3–4 місяці від дебюту). Водночас у 6 дітей діагноз був встановлений досить пізно (через 8 і більше місяців від дебюту захворювання), що стало причиною відтермінованого початку належного лікування. Це збігається з даними літератури про високу частоту тривалого часу встановлення діагнозу ЗЗК у дітей раннього віку, який може становити від кількох місяців до 2 років [1]. До госпіталізації до ІПАГ НАМН України ці діти отримували амбулаторне та стаціонарне лікування з приводу різної патології ШКТ (функціональні розлади ШКТ, харчова алергія, затяжний інфекційний ентероколіт, вроджені ферментопатії).

У 9 пацієнтів відзначався больовий абдомінальний синдром, проте характер, сила та тривалість епізодів болю були різними, при цьому найбільшу інтенсивність абдомінального болю мали діти з ХК.

Диспептичний синдром при ЗЗК пов'язують як із недостатністю продукції травних ферментів, так і з хибною їхньою інактивацією через «закислення дванадцятипалої кишки», розведенням ензимів у просвіті кишки, швидким транзитом кишкового вмісту, порушен-

ням змішування ферментів. У 9 дітей проявами диспептичного синдрому були зниження і/або вибірковість апетиту, відмова від їжі. У 5 обстежених пацієнтів, у тому числі в 3 дітей із ХК і 2 дітей із ЗЗК-н, він проявлявся зригуванням і блюванням від трьох до восьми разів на добу (в 1 дитини із домішками крові).

Діарейний синдром (збільшення кратності дефекацій, порушення характеру випорожнень), домішки слизу та гематокезія є найбільш характерними клінічними проявами ЗЗК, їх мали всі обстежені діти, у тому числі в 7 дітей частота випорожнень становила від 6 до 12 разів на добу, 4 дитини постійно мали розріджені випорожнення, 3 дитини — кашкоподібний характер випорожнень, у 3 дітей кашкоподібні випорожнення чергувалися із випорожненнями невеликими порціями зі значною домішкою слизу та крові. У 5 дітей домішки крові у фекаліях були практично при кожному випорожненні, у 5 дітей — 1–3 рази на добу, при цьому 3 дитини мали кишкові кольки та домішки крові у випорожненнях переважно в нічний час, у 4 дітей відзначався виражений абдомінальний біль перед дефікаціями.

Колір і консистенція домішки крові у випорожненнях мають важливе діагностичне значення, оскільки вказують на відділ ШКТ-джерело кровотечі. Так, яскраво-червона, відокремлена від калових мас у вигляді прожилок або у слизу — при незначній або помірній кровотечі з нижніх відділів ШКТ; рівномірне забарвлення випорожнень у темно-червоний колір — при значній кровотечі в товстій кишці; домішки крові темно-червоного кольору в слизі або перемішані із каловими масами — при кровотечі із тонкої кишки та проксимальних відділів товстої кишки; візуально відсутність домішок крові у випорожненнях, але калові маси темно-зеленого або чорного кольору — при кровотечі із верхніх відділів ШКТ (від стравоходу до дванадцятипалої кишки).

Аналіз особливостей гематокезії в обстежених дітей з урахуванням встановленого типу ЗЗК показав таке: серед 3 дітей із ХК у 2 дітей на початку захворювання домішка крові мала вигляд незначних прожилок яскравого кольору наприкінці дефекації, тільки згодом гематокезія набула змішаного характеру (темно-червона у складі слизу, яскраво-червона, ізольована від калових мас і рожеве забарвлення слизу). В 1 дитини з ХК гематокезія від початку захворювання мала змішаний характер. У пацієнтів

із ВК домішка крові у випорожненнях мала переважно яскраво-червоний колір, але періодично калові маси містили домішку темно-червоної крові, переважно в слизі, у помірній або значній кількості. Такі характеристики домішки крові в калових масах вказують на залучення до запального процесу як нижніх, так і верхніх відділів товстої кишки не тільки в пацієнтів із ХК, але й при ВК.

У 3 дітей із ЗЗК-н домішка крові в калі тривалий час мала вигляд поодиноких прожилок, відокремлених від калових мас, згодом у 2 дітей вони поєднувалися з рожевим забарвленням слизу, в 1 дитини гематокезія набула змішаного характеру.

Дві дитини першого року життя з ЗЗК-н на момент госпіталізації до відділення мали рясну домішку крові у всіх випорожненнях яскравого та темного кольору, що вказувало на значну кишкову кровотечу. У результаті лікування інтенсивність кишкової кровотечі в цих пацієнтів значно зменшилася.

Як показало вивчення анамнезу, гематокезію, діарейний синдром, абдомінальний болювий синдром та затримку фізичного розвитку в пацієнтів раннього віку можна віднести до «первинних» скарг, які стають причиною звернення батьків по медичну допомогу в дебюті захворювання.

Анемію різного ступеня мали 8 обстежених дітей з ЗЗК, у тому числі всі діти з ВК та ХК і 3 дитини з ЗЗК-н. У більшості дітей анемія була середнього (у 4 дітей) і легкого (у 2 дітей) ступеня, 2 дитини з тяжким перебігом ЗЗК-н та рясною гематокезією мали анемію тяжкого ступеня. Високу частоту анемії та швидку анемізацію організму в динаміці захворювання в обстежених пацієнтів можна пояснити як втратами крові з калом і недостатнім екзогенним забезпеченням організму залізом і вітамінами В<sub>12</sub> та В<sub>9</sub> за рахунок синдрому мальабсорбції при ураженні тонкої кишки, так і фізіологічними особливостями дітей раннього віку (недостатні депо заліза в організмі та спроможність його відновлення). Вважають також, що важливу роль у розвитку анемії при ЗЗК має також інший патогенетичний механізм — так звана «анемія хронічного запалення», що пояснює недостатню ефективність лікування анемії при ЗЗК.

У 3 дітей ЗЗК ускладнилося приєднанням клостридіальної інфекції, що підвищило тяжкість перебігу захворювання і потребува-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ло призначення відповідної антибактеріальної терапії.

Позакишкові прояви відзначалися у 2 дітей із ХК і в 1 дитини із ЗЗК-н, у тому числі в 1 дитини артрит кульшового суглобу передував кишковим проявам захворювання, у 2 дітей позакишкові прояви спостерігались одночасно з періодом загострення запального процесу в кишечнику (1-ша дитина мала афтозний стоматит і перианальний дерматит із виразками, 2-га дитина — обмежений глибокий дерматит, який був нечутливим до лікування).

За результатами лабораторного обстеження у всіх дітей виявлялися такі позитивні маркери запалення в крові, як збільшення швидкості осідання еритроцитів, С-реактивного білка, лейкоцитоз (часто зі зсувом лейкоцитарної формули вліво), тромбоцитоз. При цьому відмінностей між показниками пацієнтів із ХК, ВК і ЗЗК-н не було, а більш високий рівень маркерів запалення відзначався в дітей із тяжким перебігом хвороби.

Також 5 пацієнтів, у тому числі всі діти зі встановленим діагнозом ХК і 2 дитини із ЗЗК-н, у крові мали гіпопротеїнемію, гіпоальбумінемію, недостатність вітамінів, зокрема, вітаміну D, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub> і мінералів, що вказувало на порушення перетравлення їжі та всмоктування нутрієнтів за рахунок залучення тонкого кишечника до патологічного процесу.

Рівень фекального кальпротектину був підвищеним у всіх пацієнтів, але показники мали широкий діапазон розбіжностей. Так, незначне підвищення рівня кальпротектину (у 1,5–2 рази вище за верхню межу вікової норми) мали 3 дитини, помірне підвищення (у 2,5–4 рази вище за верхню межу вікової норми) — 5 дітей, значне підвищення (у  $\geq 4,5$  разів вище за верхню межу вікової норми) — 2 дитини. Випадків виявлення надвисокого рівня фекального кальпротектину (у 8–10 разів вище верхньої межі вікової норми) у наведеному дослідженні не було. При цьому в 3 дітей із тяжким перебігом ЗЗК рівень фекального кальпротектину був незначно або помірно підвищеним. Тобто в дітей раннього віку із ЗЗК цей показник не завжди віддзеркалює тяжкість перебігу захворювання.

Отже, хоча невелика когорта обстежених дітей не дає змоги провести статистичну обробку даних, отримані результати свідчать, що після дебюту в більшості дітей раннього віку ЗЗК швидко набуває тяжкого перебігу і, що важли-

во, клінічні й лабораторні ознаки захворювання практично не мають відмінностей між дітьми з ХК і ВК. Це підтверджує необхідність проведення всім дітям у разі підозри на ЗЗК ендоскопічного обстеження — ЕГДС і ФІКС з обов'язковою біопсією та патоморфологічним дослідженням слизових оболонок різних відділів кишечника для уточнення діагнозу.

Ендоскопічне обстеження провели усім залученим до дослідження дітям, у результаті якого в 5 дітей верифікували діагноз: 3 дитини мали ХК, 2 дитини — ВК. Під час ЕГДС виявили макроскопічні зміни стану слизової оболонки верхніх відділів ШКТ. У всіх дітей із ХК відзначили ознаки помірної еритематозної гастропатії, у 2 із них — ознаки ерозивного дуоденіту.

У всіх дітей із ВК та у 2 дітей із некласифікованим типом ЗЗК відмічалися мінімальні макроскопічні зміни стану слизової оболонки верхніх відділів ШКТ у вигляді еритематозного езофагіту. У 3 дітей із некласифікованим типом ЗЗК спостерігалися ерозії в усіх відділах товстої кишки, в 1 дитини — глибокі виразки, вкриті фібрином у попереково-ободовій кишці, і лише в 1 дитини не було макроскопічних змін кишечника.

Нами проаналізовано результати патоморфологічного дослідження біоптатів товстої кишки і термінального відділу тонкої кишки взятих під спостереження дітей, на основі яких визначено характерні гістологічні ознаки типу ЗЗК.

На практиці ендоскопічно в дітей раннього віку, особливо при субклінічному або латентному перебігу ЗЗК, використовують таблиці типових і допустимих ендоскопічних ознак, а також визначають індекс ендоскопічної активності запального процесу в кишечнику [11]. На відміну від ХК, при ВК немає беззаперечних гістологічних критеріїв.

Морфологічно ХК виявлявся в 3 дітей. За результатами гістологічного дослідження у всіх випадках спостерігалася вогнищева гіпотрофія слизових оболонок товстої кишки з фокальним зменшенням кількості залоз, рельєф слизових оболонок був незмінений. У всіх пацієнтів були ознаки хронічного запалення у всіх відділах товстої кишки, у 2 дітей — ознаки хронічного термінального ілеїту (в 1 випадку біопсію клубової кишки не проводили). При цьому на тлі помірної лімфо-плазмоцитарної інфільтрації відзначалися фокальні підвищення щільності клітинного інфільтрату, не було

гістологічних ознак дискретності хронічного запалення та епітеліоідно-клітинних гранульом. В 1 випадку спостерігалася виражена активність запального процесу з утворенням виразки. Морфологічні ознаки хронічного запалення в підслизовій основі у вигляді вогнищ фіброзу, лімфо-плазмоцитарної інфільтрації відзначалися у всіх випадках. У 2 випадках у слизових оболонках товстої кишки візуалізувалися ділянки грануляційної тканини. У всіх спостереженнях виявлялася вогнищева деформація залоз. Морфологічні ознаки хронічного запалення в підслизовій основі у вигляді вогнищ фіброзу спостерігалися у двох випадках.

Діагноз активного типового ВК був встановлений в однієї дитини — за результатами гістологічного дослідження слизова оболонка товстої кишки була вогнищево витончена, з фокальним зменшенням кількості залоз, поверхня слизової оболонки мала невеликі випини, поверхневий епітелій із ділянками сплюснення та десквамації. У другій дитини відзначався нетиповий варіант ВК, який, за даними ЕГДС і ФІКС, відповідав другому нетиповому фенотипу: захворювання з макроскопічними ознаками помірного ураження прямої кишки і мікроскопічними ознаками вогнищевого характеру запалення без грубого порушення структури та ознак хронічного перебігу в інших відділах товстої кишки.

Власна пластинка слизової оболонки значної площі товстої кишки була трансмукозно інфільтрована лімфоцитами, плазматичними клітинами, еозинофілами (1–2 у полі зору), спостерігалися вогнища набряку, фіброзу, виявлявся базальний плазмцитоз. У низхідному відділі ободової кишки, на тлі трансмукозної лімфо-плазмоцитарної інфільтрації, спостерігалася вогнищева інфільтрація власної пластинки нейтрофілами, у деяких залозах виявлялися явища криптити. Залози у власній пластинці були розташовані нерівномірно, відмічалися вогнища деформованих крипт, частина з яких була вистелена дистрофічним епітелієм. У частині залоз виявлялася гіоплазія келихоподібних клітин. Отже, у пацієнтів із ВК відзначалася трансмукозна лімфо-плазмоцитарна інфільтрація власної пластинки з базальним плазмцитозом. Відмічався безперервний характер хронічного запалення, який поширювався на всі відділи товстої кишки. Була виявлена також вогнищева деформація залоз.

У 5 обстежених пацієнтів раннього віку з ЗЗК результати ендоскопічного та патоморфологічного обстеження однозначно не підтверджували ВК або ХК, тому їх віднесли до групи ЗЗК-н. У цій групі пацієнтів активна форма коліту з наявністю ерозій спостерігалася у 3 дітей, виразки не виявлялися. Вогнищева гіпотрофія слизової оболонки товстої кишки з фокальним зменшенням кількості залоз спостерігалася у 2 дітей. Хронічне запалення слизових оболонок було у всіх відділах товстої кишки. Виявлялася інфільтрація власної пластинки лімфоцитами, плазматичними клітинами, еозинофілами в 4 дітей. При активній формі хронічного коліту в запальному інфільтраті були нейтрофіли. У 4 дітей відзначалися фокальні підвищення щільності клітинного інфільтрату. Вогнищева деформація крипт спостерігалася у 2 випадках. У більшості спостережень виявлялася вогнищева дистрофія епітелію залоз. Також у всіх випадках були вогнища фіброзу у власній пластинці слизової оболонки. Ділянки грануляційної тканини виявлялися у 2 спостереженнях. Залучення до запального процесу підслизової основи спостерігалася в 4 дітей. При проведенні ФІКС виконали біопсію слизової оболонки тонкої кишки в 4 дітей. Хронічний термінальний ілеїт встановлений у 2 дітей.

Тобто в частині дітей із дуже раннім початком ЗЗК ендоскопічна та гістологічна картина патологічного процесу була нечіткою та мала окремі ознаки як ХК, так і ВК, що змусило віднести їх до групи «некласифікований тип ЗЗК» та потребувало подальшого обстеження в динаміці захворювання для уточнення діагнозу. Тривале спостереження за дітьми та результати контрольних обстежень у динаміці захворювання дали змогу через 6–12 місяців уточнити діагноз у 4 із 5 дітей із некласифікованим типом ЗЗК, зокрема, у 3 дітей хвороба набула типових ознак ХК, в 1 дитини — типових ознак ВК.

Для оцінювання тяжкості захворювання, визначення тактики лікування та контролю за його ефективністю в дітей із ХК та ВК встановлювали активність захворювання, застосовуючи педіатричні індекси активності PCDAI та PUCAI. Серед дітей із верифікованим діагнозом ХК двоє мали високий ступінь активності, одна дитина — середній ступінь активності, а обидві дитини з верифікованим діагнозом ВК мали середній ступінь активності захворювання.

Між тим, наш досвід застосування педіатричних індексів активності показав, що вони

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

орієнтовані переважно на дітей більш старшого віку. У разі застосування в дітей раннього віку не всі показники можливо було об'єктивно оцінити (ступінь активності дитини, інтенсивність абдомінального болю), деякі показники (наприклад, частота випорожнень, нормальна для дітей раннього віку, у педіатричних індексах оцінюється як прояв активності захворювання).

Ступінь активності захворювання в дітей із некласифікованим типом ЗЗК ми не оцінювали, оскільки педіатричні індекси активності ЗЗК-н наразі не розроблені, що створює труднощі для об'єктивного оцінювання тяжкості перебігу хвороби, визначення адекватної терапії та контролю за її ефективністю терапії.

**Висновки**

Запальні захворювання кишечника в більшості дітей раннього віку характеризуються високою активністю запального процесу і залученням усіх відділів товстої кишки до патологічного процесу. Вивчення особливостей клініко-параклінічного перебігу ЗЗК у дітей раннього віку сприяє ранньому встановленню

діагнозу, своєчасному лікуванню і контролю за їхнім перебігом.

У дітей із дуже раннім початком ЗЗК спостерігається клініко-лабораторна та ендоскопічна схожість ХК і ВК, що ускладнює діагностування і розширює групу дітей із ЗЗК-н, який з часом може ідентифікуватися у ВК або ХК.

Застосування загальноприйнятих педіатричних індексів активності ХК і ВК у дітей раннього віку має деякі труднощі, оскільки ці індекси орієнтовані на дітей старшого віку та підлітків, а для оцінювання активності ЗЗК-н загальноприйняті індекси відсутні, що створює труднощі в об'єктивізації ступеня тяжкості й контролі ефективності лікування дітей цієї вікової групи.

У 80% дітей із дебютом ЗЗК після початку повномасштабної війни в Україні захворювання почалося на першому році життя, мало тяжкий, швидко прогресуючий перебіг і складно піддавалося лікуванню. Тому роль тригерів в ініціації, стрімкому прогресуванні та тяжкому перебігу ЗЗК у дітей раннього віку в умовах війни потребує подальшого вивчення.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

**References/Література**

- Aloi M, Lionetti P, Barabino A, Guariso G et al. (2014). Phenotype and disease course of early-onset pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 20(4): 597–605. doi: 10.1097/01.MIB.0000442921.77945.09.
- Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Carroll MW et al. (2017). Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases. *Am J Gastroenterol.* 112(7): 1120–1134. doi: 10.1038/ajg.2017.97.
- 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 Crohns Colitis.* 11(5): 519–526. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw194.
- Capriati T, Cardile S, Papadatou B, Romano C, Knafelz D et al. (2016). Pediatric inflammatory bowel disease: specificity of very early onset. *Expert Rev Clin Immunol.* 12(9): 963–972. https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1184571.
- Duricova D, Burisch J, Jess T, Gower-Rousseau C et al. (2014). Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: An update on the population-based literature. *J Crohn's Colitis.* 8(11): 1351–1361. doi: 10.1016/j.crohns.2014.05.006.
- Gomollon F, Dignass F et al. (2017). 3<sup>rd</sup> European Evidence – based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 11(1): 3–25. Epub 2016 Sep 22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168. PMID: 27660341.
- Harbord M, Eliakim R et al. (2017). 3<sup>rd</sup> European Evidence – based Consensus on the Diagnosis and Management and Medical Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's disease and Colitis.* 17(1): 149. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw104. PMID: 28513805.
- Hwang S, Kim J, Im J, Ye B et al. (2017). Influence of age at diagnosis on the clinical characteristics of Crohn's disease in Korea: Results from the CONNECT study. *J Gastroenterol Hepatol.* 32(10): 1716–1722. https://doi.org/10.1111/jgh.13775.
- Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K et al. (2007). The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 5: 1424. doi: 10.1016/j.cgh.2007.07.012.
- 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.
- Ko CW, Singh S, Feuerstein JD et al. (2019). On behalf of the American Gastroenterological Association institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild – to Moderate

- Ulcerative Colitis. *Gastroenterological*. 156: 748–764. doi: 10.1053/j.gastro.201812.009.
12. Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, Brown KA, Russo PA et al. (2002). Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol*. 97(8): 2005–2010. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05915.x>.
  13. Shim JO. (2019). Recent Advance in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 22(1): 41–49. doi: 10.5223/pghn.2019.22.1.41.
  14. Sun Y et al. (2019). Stress Triggers Flare of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adults. *Front. Pediatr*. 7: 432. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00432>.
  15. 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.
  16. 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. doi: 10.1097/MPG.0000000000002035.
  17. Van Rheenen PF, Aloi M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL et al. (2020). The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: av ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohn's and Colitis*. 15; 2: 171–194. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161.
  18. Zhang M, Chen CY, Hu Y, Lyu B. (2020). The relationship between adherens junction and tight junction and clinical symptoms in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1; 59(1): 40–46. doi: 10.3760/cma.j.isn.0578-1426.2020.01.007.
  19. Zhang R, Zhong XM, Gong YZ et al. (2020). Analysis of clinical characteristics and drug treatment of inflammatory bowel disease in children: a single center study. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 58(7): 570–575. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20200504-00468.

#### Відомості про авторів:

**Ковальчук Алла Андріївна** — к.мед.н., ст.н.с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: +38 (044) 483-06-20-51. <https://orcid.org/0009-0000-3561-2865>.

**Дюкарева Світлана Володимирівна** — к.мед.н., ст.н.с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: +38 (044) 483-06-20-51. <https://orcid.org/0009-0009-3415-6736>.

**Марушко Тетяна Лемарівна** — к.мед.н., пров.н.с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: +38 (044) 483-06-20-51. <https://orcid.org/0000-0001-5139-882X>.

**Мостовенко Раїса Василівна** — к.мед.н., зав. інфекційного діагностичного боксованого відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. тел. (044) 2344062. <https://orcid.org/0009-0001-1228-9484>.

**Бондаренко Наталія Юрївна** — к.мед.н., ст.н.с., доц. каф. педіатрії НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, Берестейський проспект, 34; тел. (044) 2344062. <https://orcid.org/0000-0002-7982-0970>.

**Горяньська Марина Геннадіївна** — мол.н.с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: +38 (044) 483-06-20-51. <https://orcid.org/0000-0002-1820-8972>.

Стаття надійшла до редакції 15.07.2024 р.; прийнята до друку 04.09.2024 р.