

Хвороба Крона в дитячому віці: сучасні підходи до лікування (огляд літератури)

Д. С. Солейко  *^{1,B,C,D}, О. М. Горбатюк  ^{2,A,F}, Н. П. Солейко  ^{1,3,A,E}, В. В. Солейко  ^{1,B}

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, ²Національний університет охорони здоров'я України імені П. А. Шулика, м. Київ, ³КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР», Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – шляхом огляду й аналізу сучасних наукових літературних джерел показати світовий досвід та особливості лікування хвороби Крона (ХК) у дітей, зважаючи на необхідність розроблення єдиної стратегії лікування цієї патології в дитячому віці.

Актуальність лікування ХК у дітей зумовлена її дебютом у дитячому віці у великій кількості пацієнтів (а отже її важчим та агресивнішим перебігом), наявністю різних хірургічних ускладнень, великим ризиком малигнізації, відсутністю загальноприйнятих підходів до консервативного та хірургічного лікування. Здійснили аналіз результатів сучасних науково-клінічних досліджень щодо лікування ХК у дітей із характеристикою груп медикаментозних препаратів та їхніх окремих представників, методів лікування пацієнтів із хірургічними ускладненнями ХК у дитячому віці, корекції способу життя, психосоціальної адаптації, ентерального харчування, реабілітації та диспансерного спостереження. Наведено принцип каскадного підходу до лікування ХК на прикладі рекомендацій WGO.

Висновки. Лікування ХК має бути індивідуальним і комплексним, зі здійсненням одночасної корекції локальних проявів захворювання, хірургічних ускладнень і змін загального стану пацієнта, дотриманням дієти, корекцією способу життя. Очікуваний лікувальний ефект від застосування при ХК багатьох медичних препаратів із різних груп у дітей є дискусійним або клінічно не доведеним, що зумовлює необхідність здійснення нових науково-клінічних досліджень. Викладена інформація допоможе лікарям визначити оптимальний комплекс індивідуальних лікувальних, реабілітаційних заходів і рекомендацій для кожного пацієнта із ХК у дитячому віці, ефективно здійснювати активне диспансерне спостереження.

Ключові слова:
хвороба Крона,
діти, лікування.

**Запорізький
медичний журнал.
2021. Т. 23, № 2(125).
С. 309-318**

***E-mail:**
[logo22logo23@
gmail.com](mailto:logo22logo23@gmail.com)

Crohn's disease in childhood: modern approaches to treatment (a literature review)

D. S. Soleiko, O. M. Horbatiuk, N. P. Soleiko, V. V. Soleiko

The aim of the work. To provide world experience and features of Crohn's disease (CD) treatment in children by reviewing and analyzing modern scientific literary sources, given the need to develop a unified therapeutic strategy for CD in childhood.

The relevance of CD treatment in children stems from its debut in childhood in a large number of patients, in connection with this, a more severe and aggressive course; the presence of various surgical complications, a high risk of malignancy, and the absence of generally accepted approaches to conservative and surgical treatment. The analysis of the results of modern scientific and clinical studies on the treatment of CD in children with the characteristics of drug groups and their individual representatives, methods of treatment for patients with surgical complications of CD in childhood, lifestyle correction, psychosocial adaptation, enteral nutrition, rehabilitation, and dispensary observation is presented. The principle of a cascade approach to the treatment of CD is illustrated by an example of the WGO recommendations.

Conclusions. The treatment of CD should be individual and comprehensive, with the simultaneous correction of local manifestations of the disease, surgical complications and changes in the general condition of a patient, as well as with dieting and lifestyle correction. The expected therapeutic effect of the use in children with CD of a large number of the proposed groups of medications is debatable or clinically unproven, which necessitates the implementation of further scientific and clinical research. The information presented will help doctors determine the optimal range of individual medical, rehabilitation measures and recommendations for everyone with CD in childhood and effectively provide active follow-up for patients.

Key words:
Crohn's disease,
children, treatment.

**Zaporozhye
medical journal
2021; 23 (2), 309-318**

Болезнь Крона в детском возрасте: современные подходы к лечению (обзор литературы)

Д. С. Солейко, О. М. Горбатюк, Н. П. Солейко, В. В. Солейко

Цель работы – путем обзора и анализа современных научных литературных источников представить мировой опыт и особенности лечения болезни Крона (БК) у детей, учитывая необходимость разработки единой стратегии лечения этой патологии в детском возрасте.

Актуальность лечения БК у детей обусловлена ее дебютом в детском возрасте у большого количества пациентов (а значит более тяжелым и агрессивным течением), наличием различных хирургических осложнений, большим риском малигнизации, отсутствием общепринятых подходов к консервативному и хирургическому лечению. Представлен анализ результатов современных научно-клинических исследований лечения БК у детей с характеристикой групп медикаментозных препаратов и их отдельных представителей, методов лечения больных с хирургическими осложнениями БК в детском

Ключевые слова:
болезнь Крона,
дети, лечение.

**Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 2(125).
С. 309-318**

возрасте, коррекции образа жизни, психосоциальной адаптации, энтерального питания, реабилитации и диспансерного наблюдения. Описан принцип каскадного подхода к лечению БК на примере рекомендаций WGO.

Выводы. Лечение БК должно быть индивидуальным и комплексным, с осуществлением одновременной коррекции локальных проявлений заболевания, хирургических осложнений и изменений общего состояния пациента, соблюдением диеты, коррекцией образа жизни. Ожидаемый лечебный эффект от применения значительного количества предложенных групп медицинских препаратов при БК у детей остается дискутабельным или клинически не доказанным, что обуславливает необходимость осуществления дальнейших научно-клинических исследований. Изложенная информация поможет врачам определить оптимальный комплекс индивидуальных лечебных, реабилитационных мероприятий и рекомендаций для каждого пациента с БК в детском возрасте, эффективно осуществлять активное диспансерное наблюдение.

Хвороба Крона (ХК) – автоімунне захворювання шлунково-кишкового тракту невизначеної етіології, що характеризується трансмуральним, сегментарним, гранулематозним запаленням із розвитком кишкових ускладнень і позакишкових патологічних станів. Проблема ХК у дітей стає все актуальнішою, оскільки у 30–50 % випадків захворювання дебютує саме в дитячому віці [1,2]. Від віку залежать також особливості перебігу ХК. Ранній початок захворювання характеризується важчим перебігом і супроводжується істотними змінами в розвитку дитини. Доведено, що розвиток запальних захворювань кишечника (ЗЗК), як-от ХК і виразковий коліт, відбувається внаслідок взаємодії факторів довкілля, мікробних агентів та імуноопосередкованих факторів у генетично схильних до цих захворювань людей. Здійснюють наукові дослідження щодо ролі мікріоіома в розвитку, прогресуванні та лікуванні ЗЗК. Під час вивчення генетичних особливостей ХК у дітей виявлені гени, що пов'язані саме з раннім початком захворювання [3]. Це зумовило необхідність зробити зміни в міжнародну класифікацію ЗЗК і ХК у дітей. Так, серед педіатричних захворювань виділили підгрупи: з раннім початком захворювання (до 10 років життя); з дуже раннім початком (до 6 років життя); малюкова (до 2 років життя); неонатальна (в перші 28 днів життя) [4].

У ранньому віці (до 6 років) перебіг захворювання особливо важкий і характеризується високою активністю запального процесу передусім товстої кишки, ускладненнями та позакишковими автоімунними ураженнями. Це зумовлює призначення агресивнішої терапії, результати якої часто не однозначні або незадовільні [5]. Велика кількість кишкових і позакишкових системних ускладнень, висока летальність, низька якість життя пацієнтів із ХК потребують чималої уваги спеціалістів різного профілю.

Незважаючи на удосконалення методів лікування ХК у дітей, досягнення в генетиці, імунології, мікробіології тощо, сучасна лікувальна тактика при ХК у дітей залишається дискусійною, її активно обговорюють фахівці з усього світу.

Мета роботи

Шляхом огляду й аналізу сучасних наукових літературних джерел показати світовий досвід та особливості лікування хвороби Крона (ХК) у дітей, зважаючи на необхідність розробки єдиної стратегії лікування цієї патології в дитячому віці.

Лікувальні заходи в разі розвитку ХК включають призначення лікарських препаратів, хірургічне лікування, психосоціальну підтримку, дієтотерапію, призначення реабілітаційних заходів [6].

Консервативне лікування хвороби Крона. Діагностично-лікувальний процес у пацієнтів із ХК має базуватися на визначенні локалізації хвороби, її фенотипі, ступені важкості, наявності супутніх захворювань та їх ускладнень, індивідуальній відповіді організму на лікування, доступності для пацієнта методів діагностики та лікування, інформації про перебіг попередніх епізодів захворювання, їхню тривалість і кількість у календарному році. Метою лікування мають бути покращення та підтримання на належному рівні загального стану пацієнта, оптимізація якості життя, усунення симптомів захворювання та запалення кишечника з відновленням слизової оболонки, пролонгація вільних від кортикостероїдів періодів ремісії, запобігання розвитку ускладнень, наступних госпіталізацій і хірургічного лікування, забезпечення постійного якісного дієтичного харчування, а в разі прогресування процесу, виникнення небезпечних для життя ускладнень – своєчасна діагностика й адекватне комплексне консервативно-хірургічне лікування [7].

Лікувальні препарати, що рекомендовані для застосування при ХК, умовно поділяють на три групи:

1. Препарати для індукції ремісії (системні глюкокортикоїди, імуносупресори, моноклональні антитіла, антибіотики, саліцилати).

2. Препарати для підтримки ремісії: 5-аміносаліцилова кислота та її похідні, імуносупресори (азатиоприн, 6-меркаптопурин як монотерапія, у разі непереносності доцільне призначення метотрексату), для підтримки ремісії в оперованих хворих рекомендоване призначення азатиоприну в поєднанні з метронідазолом протягом 3 місяців.

3. Допоміжні симптоматичні препарати (парентеральні препарати заліза, препарати для корекції білково-електролітних розладів, профілактики остеопору тощо).

Відзначимо, що глюкокортикоїди не можна застосовувати як підтримувальну терапію, а також їх не можна призначати більше ніж на 12 тижнів.

Терапевтичні підходи при ХК у дітей залежать від ступеня важкості патологічного процесу, його локалізації, перебігу та характеру ускладнень. Уперше виявлені випадки захворювання потребують обов'язкової госпіталізації для здійснення діагностичних заходів, призначення лікувальних препаратів, встановлення їхньої переносності й ефективності. Мета терапії – досягнення ремісії не тільки за результатами додаткових методів обстеження (ендоскопічних, лабораторних тощо), але й за клінічними показниками із запобіганням виникненню загострень у майбутньому [8,9].

Рідка дієта шляхом ентерального харчування (принцип «нічого через рот» – NPO status) із вживан-

ням спеціальних поживних сумішей сприяє зменшенню обструктивних симптомів, запальних змін кишечника. Ентеральне харчування можна вважати альтернативою традиційним кортикостероїдам для стимуляції ремісії ХК у дітей: підтримання фізіологічного процесу зростання дитини або коли неможливе призначення препаратів групи імуносупресорів (у разі складноконтрольованого сепсису) [10]. Думки фахівців із різних країн щодо застосування ентерального харчування як альтернативного методу лікування при ХК у дітей різняться. Так, гастроентерологи країн Північної Америки використовують його тільки у 4 % випадків, а фахівці країн Західної Європи – у 62 % [11].

У лікуванні легких і середньо-важких форм захворювання препаратами першої лінії є аміносаліцилати (сульфасалазин – сульфамідне похідне месалазину та його аналоги). Аміносаліцилати – протизапальні препарати групи 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК), до яких належать сульфасалазин, месаламін, олсалазин, месалазин, бальсалазид (у таблетках, гранулах або мультиматричних формах); клізми з месаламіном (рідкі або піністи), супозиторії для ректального використання. Приблизно 1/3 дози сульфасалазину абсорбується з тонкої кишки, 2/3 потрапляють у товсту кишку, де розщеплюються бактеріями на 5-АСА та сульфапіридин (СП). Препарати цієї групи треба призначати для лікування загострень ХК і як підтримувальну терапію у разі її ремісії. У пацієнтів із ХК, які мають ураження ілеоцекальної ділянки або висхідної ободової кишки, відмовляються від кортикостероїдів, мають непереносність чи протипоказання, доцільність призначення 5-АСК необхідно оцінювати при першому прояві хвороби, або в разі єдиного загострення за 12 місяців. Протипоказаннями до застосування 5-АСК є важкий перебіг ХК, поширене ураження тонкої кишки, пенетрація та фіброзостеноз [12]. Під час лікування сульфасалазином потрібно призначати фолієву кислоту. Клінічний досвід показав: рекомендована доза препарату 50 мг/кг/добу недостатня та має бути збільшена до 80 мг/кг/добу, а це призводить до виникнення побічних явищ (головний біль, нудота, диспепсія). Кращу переносність мають препарати месалазину (салофальк, месакол, пентаса).

Кортикостероїди забезпечують суттєве пригнічення запалення та швидке зникнення симптомів ХК, викликають ремісію в пацієнтів із маніфестом хвороби, єдиним загостренням за 12-місячний період, але недоцільні в підтримці ремісії, їхнє тривале застосування обмежене побічними ефектами. Під час лікування кортикостероїдами мають бути призначені препарати кальцію та вітамінів групи D, треба здійснювати моніторинг рівня глюкози крові й артеріального тиску. Спосіб уведення залежить від локалізації та важкості захворювання: внутрішньовенний (метилпреднізолон, гідрокортизон), оральний (преднізон, преднізолон, будесонід, дексаметазон), ректальний (клізма, піністи форми, супозиторії) [13]. Доволі часто виникає необхідність призначення препаратів групи кортикостероїдів, що ефективні при будь-якій локалізації патологічного процесу. Але призначаючи препарати групи кортикостероїдів, слід враховувати: за результатами аналізу 49 популяційних досліджень дитячого контингенту з ХК за період 1935–2016 рр., 48–88 % пацієнтів отримували кортикостероїди, 30 % із них набули стероїдну залежність [14, 19].

Призначення препаратів кальцію та вітамінів групи D для запобігання розвитку остеопорозу є обов'язковим як замісна терапія.

Імуномодифікатори – тіопурини – ефективні як засоби, що підтримують ремісію, індуковану застосуванням кортикостероїдів [14]. Є немало прихильників раннього призначення тіопуринів (азатиоприн, 6-меркаптопурин) при ХК [15]. Механізм дії цих препаратів полягає у впливі на синтез і метаболізм нуклеїнових кислот (порушують синтез нуклеїнових кислот), що призводить до припинення антигенної стимуляції. Азатиоприн – імуносупресивний препарат цитотоксичної та цитостатичної дії (імідазолне похідне 6-меркаптопурину, конкурентний антагоніст гіпоксантину). Препарат синтезували Гертруда Белл Елайон і Джордж Хітчінг у 1959 р. Механізм дії полягає в конкуванні з гуаніном і гіпоксантином замість гіпоксантин-гуанін-фосфо-рібозил-трансферази, за участю якої відбувається утворення тіозинової кислоти (ТІК) із меркаптопурину. ТІК пригнічує ряд реакцій за участю інозиної кислоти, як-от її перетворення у ксантинову та аденілову кислоти. Додавання азатиоприну або меркаптопурину до терапії традиційними кортикостероїдами або будесонідом доцільне для досягнення ремісії ХК, якщо хворий мав два чи більше загострення протягом року, а також у разі неможливості зменшення дози чи скасування кортикостероїдів. Таку терапію можна застосовувати за наявності поганих прогностичних факторів на час встановлення діагнозу: застосування кортикостероїдів при першому загостренні, періанальна локалізація ускладнень, фенотип захворювання зі схильністю до розвитку перфорації. Протипоказання для застосування тіопуринів – дефіцит активності тіопурин-метилтрансферази (ТПМТ). Якщо активність ТПМТ менша, ніж норма, препарати групи тіопуринів необхідно застосовувати в менших дозах. Якщо визначення рівня ТПМТ неможливе, дозу тіопурину треба підвищувати від 50 мг до максимальної (3 мг/кг/добу) з обов'язковим контролем показників лейкоцитарної формули. За уніфікованим протоколом медичної допомоги дітям із хворобою Крона, що затверджений наказом № 59 МОЗ України від 29.01.2013 р., при досягненні ремісії ХК рекомендовано призначати підтримувальну моно- або комбіновану з препаратами інших груп терапію азатиоприном (залежно від ступеня активності та характеру перебігу захворювання) в дозі 1,5–2,0 мг/кг/добу (до 100 мг/добу) протягом 2 років. Під час приймання пацієнтом азатиоприну або меркаптопурину контролювати можливу появу нейтропенії слід навіть при нормальному рівні ТПМТ [13]. Лікування азатиоприном і 6-меркаптопурином безпечне, але необхідно контролювати гемограму та печінкові ферменти у зв'язку з потенційним ризиком виникнення лейкопенії та медикаментозного гепатиту.

Імуномодифікатори – інгібітори кальциневрину. При ХК застосовують циклоспорин А (ЦСА) і такролімус. ЦСА – імунодепресивний засіб, циклічний поліпептид, що складається з 11 амінокислот, пригнічує розвиток реакцій клітинного типу, а також залежне від Т-лімфоцитів утворення антитіл. На клітинному рівні блокує лімфоцити, що перебувають у фазах G0 або G1 клітинного циклу, пригнічує індуковану антигеном продукцію та секрецію лімфокінів (разом з інтерлейкіном-2 – фактором росту Т-лімфоцитів) активованими Т-лімфоцитами. Дія ЦСА

на лімфоцити, найімовірніше, зворотна. На відміну від цитостатиків, він не пригнічує гемопоєз і не впливає на функцію фагоцитів [16].

Такролімус належить до нестероїдних клітинно-селективних інгібіторів, класу аскоміцинових макролактамів. Такролімус пригнічує проліферацію та активацію корецепторів CD4+ Т-лімфоцитів хелперів унаслідок з'єднання з клітинними рецепторами, відомими як FK506-зв'язувальний білок (FK506-binding protein – FKBP). Утворений комплекс пригнічує кальциневрин-фосфатазу, що бере участь у перенесенні нуклеарного фактора Т-лімфоцитів у ядро. Це перешкоджає утворенню та вивільненню запальних цитокинів (ІЛ 2, ІЛ 3, ІЛ 4, ІЛ 5, ФНП, інтерферону-гамма) і проліферації Т-лімфоцитів, що виникає під час стимуляції клітинних рецепторів [17]. Такролімус не застосовують у дітей віком до 2 років. Рівень такролімусу у крові треба контролювати, нижня межа – 10–15 нг/л.

Використання ЦСА майже повністю обмежене пацієнтами з гострим резистентним до кортикостероїдів важким колітом. Такролімус слід застосовувати тільки тоді, коли інші методи терапії не ефективні. Але питання ефективності ЦСА і такролімусу дискусійне. Так, за результатами двох плацебо-контрольованих досліджень, що здійснені у 2018 р. державним експертним центром МОЗ України та Всеукраїнською асоціацією гастроентерологів, не вдалося показати переваги від перорального приймання циклоспорину протягом 3–18 місяців у дозі 5 мг/кг/добу для індукції та підтримки ремісії. Контрольовані дослідження, що свідчили б про ефективність використання такролімусу для підтримання ремісії, відсутні. Приймання інгібіторів кальциневрину має бути обмежене 6 місяцями для запобігання розвитку нефротоксичності. Також потрібно оцінювати доцільність призначення альтернативних імуносупресорів, як-от азатиоприн, 6-меркаптопурин або метотрексат, особливо якщо передбачається призначення ЦСА. Після внутрішньовенного курсу ЦСА та досягнення клінічної відповіді необхідне переведення пацієнта на оральну терапію з додаванням 6-меркаптопурину, азатиоприну або метотрексату [13].

Імуномодифікатори – метотрексат (МТС). Метотрексат ефективний для стимулювання ремісії ХК і як засіб підтримувальної терапії під час ремісії, що досягнута завдяки застосуванню кортикостероїдів. Додавання МТС до терапії традиційними кортикостероїдами або будесонідом необхідно розглядати, коли пацієнт не переносить азатиоприн або меркаптопурин, коли виникає два або більше загострень протягом року при дефіциті активності ТПМТ, а також коли неможливо зменшити дозу кортикостероїдів. Як засіб підтримувальної терапії МТС треба застосовувати тільки у випадках, коли ремісія викликана цим препаратом, або в пацієнтів, які не переносять чи мають протипоказання до застосування азатиоприну чи меркаптопурину. Призначення МТС потрібно уникати в молодих жінок у зв'язку з можливою вагітністю. МТС треба призначати разом із фолієвою кислотою. Гепатотоксичність під час лікування метотрексатом зазвичай помірна, зворотна після припинення приймання препарату. Контроль гепатотоксичного ефекту необхідно здійснювати і на початку, і протягом усього курсу лікування. Імуномодифікатори можна використовувати для

зменшення або припинення кортикостероїдної залежності в пацієнтів із ХК, коли 5-АСК частково або повністю неефективні, для підтримання ремісії. Препарати цієї групи є альтернативним лікуванням рецидивів ХК після кортикостероїдної терапії, їх можна застосовувати в разі кортикостероїдної залежності для підтримання ремісії та наступного скасування кортикостероїдів. Або тіопурин, або метотрексат можна конкурентно використовувати в поєднанні з терапією біопрепаратами для посилення ефективності лікування і зменшення ймовірності продукції антитіл [13].

Препарати анти-фактора некрозу пухлини (анти-ТНФ) можна призначати як терапію першої лінії в пацієнтів з агресивним перебігом захворювання, у разі періанальної локалізації ХК. Інфліксимаб (ІФМ), адаліумаб і цертолізумаб-пегол схвалені Департаментом адміністрації США з харчових продуктів і ліків (Food and Drug Administration – FDA) для лікування ХК помірного та важкого ступенів, коли немає адекватної відповіді на стандартну терапію. ІФМ і адаліумаб схвалені для застосування в Канаді та ЄС. Зазначимо, що ІФМ включений в уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із хворобою Крона, який затверджено наказом МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р. В Україні ІФМ зареєстрований під комерційною назвою Ремікейд, адліумаб – під комерційною назвою Хуміра, цертолізумаб-пегол в Україні не зареєстрований. Застосування цих препаратів показало кращу клінічну відповідь, загоєння слизової та досягнення ремісії в порівнянні з плацебо без збільшення побічних ефектів. ІФМ, адаліумаб і цертолізумаб-пегол ефективні для підтримання ремісії ХК, що викликана анти-ТНФ препаратами. ІФМ використовували як «терапію порятунку» при резистентному до кортикостероїдів перебігу ХК. Одночасне введення імуномодулювальних препаратів знижує ризик появи антитіл до ІФМ і ризик виникнення реакції на інфузійну терапію. ІФМ – єдиний доведений на підставі рандомізованих досліджень, що коректно виконані, засіб консервативного лікування фістул. Але контрольованих досліджень результатів застосування цього препарату в дітей немає. Лікування ІФМ зменшує кількість госпіталізацій і хірургічних втручань у пацієнтів із ХК, а також суттєво зменшує вартість лікування. Лікування ІФМ, адаліумабом, цертолізумабом, голіумабом істотно підвищує ризик розвитку опортуністичних інфекцій порівняно з плацебо. Застосування анти-ТНФ препаратів пов'язане з низьким ризиком виникнення серйозних інфекцій, але асоційоване з розвитком опортуністичних інфекцій, включаючи туберкульоз (ТБ), гістоплазмоз, кокцидіомікоз і лістеріоз. Є підвищений ризик реактивації латентного туберкульозу та гепатиту Б. Триває дискусія, чи впливає передопераційне застосування анти-ТНФ препаратів на підвищення ризику виникнення післяопераційних ускладнень [13].

Антагоніст молекул адгезії ведоліумаб (антитіло до альфа-4-бета-7) отримав схвалення для лікування ХК. Препарат ефективний як для стимуляції досягнення, так і підтримання ремісії захворювання [13].

Антибіотики використовують для лікування ускладнень ХК: періанальних фістул, запальних утворень, надлишкового бактеріального росту за наявності стриктур. Найчастіше використовують препарати групи цефалоспоринів і фторхінолонів [18]. Цефалоспори-

ни – препарати першої лінії антибактеріальної терапії. Метронідазол призначають для пригнічення бактероїдів, а також як імунорегуляльний препарат у разі товстокишкової локалізації процесу, при наявності нориць прямої кишки. Під час ХК завжди є підвищений ризик розвитку *C. difficile*-асоційованої хвороби (*Clostridium difficile* associated disease – CDAD), тому в пацієнтів із діарейним синдромом треба визначати наявність *C. difficile* та інших фекальних патогенів [13].

Ефективність пробіотиків у лікуванні ХК залишається дискусійною. Втім результати певних наукових досліджень свідчать, що більш раннє призначення при ХК після початку лікування імуносупресивних і біопрепаратів зумовлює зменшення кількості хірургічних ускладнень у дітей [14,19].

Позитивний ефект із локалізацією ХК у шлунку та дванадцятипалій кишці спостерігали під час лікування антацидними препаратами, H2-блокаторами гістамінових рецепторів та інгібіторами протонної помпи.

До симптоматичної терапії належать протидіарейні синтетичні препарати, анальгетики, вітаміни групи D, препарати кальцію, поживні суміші (при зменшенні перорального або у разі переведення на повне ентеральне харчування). Усім пацієнтам треба призначити стандартні синтетичні полівітамінні препарати. У разі хронічної залізодефіцитної анемії та непереносності орального приймання медикаментів, треба призначити парентеральні форми препаратів заліза [13].

Інші медикаментозні засоби, що належать до біологічних препаратів. Тривають дослідження щодо ефективності використання в лікуванні ХК гормона росту – соматотропіну, анти-інтерлейкіну-6 – тоцилізумабу, анти-інтерлейкіну-12-p40-антитіл – устекинумабу, анти-CD3 – вазлілізумабу, анти-CD4 – CM-T412, анти-CD28 – абатацепту, антитіл GM-CSF – філграстиму або саргамостриму, анти-інтерферону-гамма – фонтолізумабу, анти-адгезивних молекул – CCX-282-B і MLN-02, протизапальних цитокінів – інтерферону-бета, інтерлейкіну-10 та інтерлейкіну-11.

Хірургічне лікування ХК. Більшості пацієнтів із ХК протягом життя виконують хоча б одне хірургічне втручання. За статистикою, 70–75 % пацієнтів із ХК у певний час потребують хірургічного лікування для усунення симптоматики в разі неефективності медикаментозної консервативної терапії або для корекції вже наявних хірургічних ускладнень [20–22]. Загалом частота хірургічних операцій при ХК зменшується. Хірургічне втручання необхідно вважати альтернативою медикаментозній терапії на початку захворювання. Воно має обмежуватися тільки ураженим сегментом дистального відділу здухвинної кишки, в якій, за статистикою, найчастіше локалізуються хірургічні ускладнення. Хірургічне лікування при ХК призводить до виліковування в поодиноких випадках – доволі часто після операції виникає рецидив захворювання. Але в окремих пацієнтів із ХК хірургічне лікування сприяє досягненню тривалої ремісії.

Показаннями для оперативного лікування ХК є гострі хірургічні ускладнення захворювання (кишкова кровотеча, перфорація, токсична дилатація ободової кишки) та хронічні ускладнення (стриктури, інфільтрати черевної порожнини, внутрішні й зовнішні кишкові нориці, неопластичні процеси тощо) [24].

Сучасна тактика хірургічного лікування ХК у дітей має бути спрямована на здійснення обмежених резекцій, по можливості, – на виконання органозберігальних хірургічних утручань (дилатація стриктур ураженого відділу кишечника).

Після операції необхідно призначити курс азатиоприну та метронідазолу (щонайменше на 3 місяці). Доведено, що це зменшує ризик виникнення рецидиву [19,23,25]. У разі рефрактерного перебігу захворювання може виникнути потреба в хірургічному лікуванні – накладанні розвантажувальної ілеостоми або резекції ураженої кишки, по можливості, з відновленням її цілісності.

Стенотичні та стриктуровальні форми ХК також потребують хірургічного лікування. Показання для операції – епізоди кишкової непрохідності, що рецидивують; мета операції – резекція звуженого сегмента кишки [18].

Канадські фахівці в разі періанальних уражень вважають раціональним і доцільним як первинне лікування призначення біопрепаратів, застосування марлевих (сетонних) дренажів із ІФМ і біопрепаратами, проведення фістулектомії – конусоподібної резекції. Наголошують, що таке комбіноване лікування дає змогу мінімізувати ризик рецидивів хірургічних ускладнень ХК [26].

Рання післяопераційна смертність (у конкретному випадку маємо на увазі летальний наслідок упродовж двох тижнів після операції) у разі лапароскопічної ілеоцекальної резекції подібна або менше такої, ніж при відкритій хірургічній операції з приводу ХК. Відновлення пацієнтів після лапароскопічної операції відбувається швидше, хоча операція триваліша [27]. Балонну дилатацію можна застосовувати в пацієнтів з єдиною, короткою, прямою та досяжною під час колоноскопії стриктурою. При неможливості виконання або наявності ускладнень балонної дилатації потрібно виконувати хірургічне лікування шляхом абдомінального доступу. Хірургічні варіанти лікування: розкриття та дренивання абсцесів, сегментарна резекція кишки, шадна для кишечника стриктуропластика, накладання ілеоректального або ілео-колоно-анастомозу, ілео-колоно-резекції, накладання тимчасової ілео- та (або) колостоми при наявності періанальної фістули, лапароскопічна резекція ілеоцекального кута [28].

Результати дослідження, що здійснене в Бостоні, показали: післяопераційна частота ускладнень ХК у дітей становила 13 % [29]. З-поміж 123 випадків ХК із хірургічними ускладненнями 24 дитини отримали ІФМ до операції. Пацієнти, які отримували ІФМ, мали тільки 3 основні ускладнення: неспроможність анастомозу, гостра ниркова недостатність і внутрішньочеревний абсцес. У групі, в якій ІФМ не призначали, основних ускладнень дев'ять: інфекції, абсцеси черевної порожнини, кишкова непрохідність, шок, суправентрикулярна тахікардія, флегмона та стриктура зони анастомозу. У тих, хто не отримував і отримував ІФМ, не виявили значущі відмінності за частотою ускладнень або тривалістю післяопераційного лікування. Визначили, що ризик ускладнень після резекції кишки в дітей, які одержували ІФМ, не прогнозований. Залишається дискусійним питання, чи збільшує лікування ІФМ ризик виникнення хірургічних ускладнень у дітей. Дослідники схиляються до думки, що, враховуючи більшу частоту післяопе-

раційних ускладнень ХК у дитячому віці, необхідні мультицентрові дослідження для визначення впливу терапії ІФМ на збільшення ризику розвитку хірургічних ускладнень ХК у дітей [29].

Група науковців із Республіки Чилі та Канади визначили: лікування норичевих форм ускладнень ХК швидко змінюється у зв'язку з появою нових терапевтичних препаратів, але глобальні загальноприйняті підходи досі не визначені. У післяопераційному терапевтичному лікуванні ускладнених форм ХК вважають оптимальним комплексне застосування тіопуринів і біопрепаратів [30]. Фахівці з Нідерландів вважають факторами ризику важких післяопераційних ускладнень хірургічне лікування за терміновими показаннями, наявність запальних захворювань товстої кишки, резекцію ураженого відділу кишечника, що виконана не в межах здорових тканин за результатами гістологічного дослідження. Незважаючи на часті післяопераційні ускладнення, нідерландські колеги вважають ілеоцекальну резекцію ефективним методом лікування з тривалим позитивним ефектом, однак для запобігання виникненню рецидивів терапевтичне лікування треба негайно починати в післяопераційному періоді [31]. Дослідження є фундаментальним і охоплює лікування 122 пацієнтів дитячого віку з ХК у 7 лікувальних закладів третинного рівня Нідерландів за період 1990–2015 рр.

Вважають, що ризик прогресування захворювання невеликий, якщо накладена кінцева стома [13]. Однак після накладення кінцевої стоми ризик клінічного рецидиву, що є синонімом хірургічного рецидиву, залишається високим. Результати досліджень фахівців із Франції показали: необхідність у кінцевій стомі – показник найважливого варіанту перебігу ХК. Проте накладення кінцевої стоми мінімізує ризик прогресування захворювання надалі. Стому накладали, коли відновлення безперервності кишки не можливе через проктотомію, проктит, наявність аноперіанальних виразок або енкопрезу. Клінічний рецидив – показання до повторного курсу консервативного медикаментозного лікування або інтенсифікації призначеної терапії, а хірургічний рецидив – показання для наступної резекції ураженої частини кишечника. Після накладення кінцевої стоми при ХК ризик клінічного рецидиву високий, його вважали синонімом хірургічного рецидиву, особливо в пацієнтів з аноперіанальними ураженнями та накладеною колостоמוю [24].

Дискутабельним є питання загальної стратегії лікувальної тактики при ХК у дітей і матеріально-фінансової спроможності виконання необхідних лікувальних заходів. Розв'язати це питання фахівцям допомагають такі інформаційні ресурси, як World Gastroenterology Organization (WGO) (сайт Всесвітньої організації гастроентерології), на якому у вільному доступі викладені Global Guidelines (глобальні керівництва) з вичерпною інформацією з найактуальніших питань.

У статті щодо сучасних принципів діагностики хвороби Крона в дітей [32] ми наводили приклад каскадного підходу до діагностичних заходів. На нашу думку, такий принцип лікування ХК зокрема і ЗЗК загалом, наведений у прикладі 1, є змістовним і раціональним. Він дає можливість використовувати оптимальні лікувальні ресурси, доступність яких зумовлена рівнем соціального розвитку регіону, де проживає пацієнт.

Приклад 1.

Каскад 3 – лікування ХК.

Доступні обмежені ресурси:

1. В ендемічних областях й у разі обмежених можливостей діагностики треба призначити курс протиамебної терапії.

2. В ендемічних для туберкульозу областях – пробна протитуберкульозна терапія протягом 2–3 місяців для визначення відповіді на лікування.

3. Сульфасалазин (менш вартісний) для всіх помірних і середніх колітів і для підтримання ремісії.

4. Клізми із кортикостероїдами при ураженні дистальних відділів ободової кишки.

5. Пробна терапія метронідазолом при здухвинно-ободовій або ободовій локалізації хвороби.

6. Оральний преднізон для середнього або важкого ступеня захворювання. Якщо уражений короткий відрізок тонкої кишки, треба визначити доцільність хірургічного лікування.

7. Азатиоприн або метотрексат.

8. Метронідазол для короткої (3 місяці) післяопераційної підтримувальної терапії після резекції клубової кишки з накладанням первинного здухвинно-ободового анастомозу.

Доступні середні ресурси:

1. Лікування ТБ і паразитарної інфекції відразу після виявлення.

2. Сульфасалазин при помірній і середній активності ХК ободової кишки.

3. У разі помірної активності здухвинної або здухвинно-ободової (висхідна ободова кишка) локалізації ХК може бути призначений будесонід.

4. Якщо ремісія не зберігається після курсу кортикостероїдів, коли виявлені погані прогностичні показники ХК, треба призначити азатиоприн (або 6-МП). Якщо він не ефективний, призначають метотрексат.

5. Також можливе застосування анти-ТНФ замість АЗА/6-МП або МТС. Ці види терапії можуть бути оптимізовані в разі застосування їхньої комбінації (що доведено для АЗА/6-МП у поєднанні з інфліксимабом).

6. Терапевтичне спостереження за рівнями препарату й антитіл під час лікування засобами анти-ТНФ дає можливість скорегувати призначення, особливо в умовах вторинної втрати відповіді, або коли є бажання пацієнта зменшити дозу препарату, який він отримує, в разі тривалої ремісії.

Доступні значні ресурси:

1. При середній або важкій формі кортикостероїдозалежного або кортикостероїдорезистентного захворювання можна призначити інфліксимаб, адалімумаб або цертолізумаб.

2. Такі імуносупресорні препарати, як 6-МП або АЗА, також можуть сприяти лікуванню фістул під час ХК. Ці препарати показали здатність посилювати ефект інфліксимабу, їх можна призначити одночасно з іншими анти-ТНФ препаратами (зменшують їхню імуногенність).

3. Ведолізумаб можна застосовувати під час загострень і в разі неефективності анти-ТНФ препаратів.

4. Терапевтичний лікарський нагляд під час застосування біологічних препаратів – як уже наведено.

Каскад 4 – періанальні фістули.

Доступні обмежені ресурси:

1. Метронідазол.
2. Хірургічне лікування за наявності абсцесу.
3. Ципрофлоксацин.
4. Комбінація метронідазолу та ципрофлоксацину.

Ці антибіотики можна застосовувати по чергово як підтримувальну терапію при закритті фістул, якщо пацієнт добре переносить приймання препаратів протягом тривалого часу.

5. Хірургічне лікування. Доцільність хірургічного лікування треба оцінювати на ранніх стадіях і в разі необхідності тривалої підтримувальної терапії антибіотиками.

6. Комбіноване медикаментозне та хірургічне лікування забезпечує кращий результат.

Доступні середні ресурси:

1. Метронідазол.
2. Хірургічне лікування за наявності абсцесу.
3. Ципрофлоксацин.
4. Комбінація метронідазолу та ципрофлоксацину.

Ці антибіотики можна застосовувати по чергово як підтримувальну терапію при закритті фістул, якщо пацієнт добре переносить приймання препаратів протягом тривалого часу.

5. Хірургічне лікування. Доцільність хірургічного лікування треба оцінювати на ранніх стадіях і в разі необхідності тривалої підтримувальної терапії антибіотиками.

6. АЗА/6-МП як підтримувальна терапія при закритті фістули та відновленні цілісності кишки (кількість тривалих відновлень цілісності кишки та закриття фістул невелика).

Доступні значні ресурси:

1. Метронідазол.
2. Хірургічне лікування за наявності абсцесу (обстеження під анестезією, введення дренажу).
3. Ципрофлоксацин.
4. Комбінація метронідазолу та ципрофлоксацину.

Ці антибіотики можна застосовувати по чергово як підтримувальну терапію при закритті фістул, якщо пацієнт добре переносить приймання препаратів протягом тривалого часу.

5. Хірургічне лікування. Доцільність хірургічного лікування треба оцінювати на ранніх стадіях і в разі необхідності тривалої підтримувальної терапії антибіотиками.

6. АЗА/6-МП як підтримувальна терапія при закритті фістули.

7. Інфліксимаб.

8. Адаліумаб, коли інфліксимаб не ефективний, або як первинна альтернатива інфліксимабу.

9. Хірургічне лікування складних фістул [13].

Розроблено ефективні клінічні методи досягнення ремісії при ЗЗК, але для кожної групи препаратів є ризики рецидиву захворювання після припинення або завершення курсу лікування. Європейська організація ХК і коліту (European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO) за результатами аналізу джерел фахової літератури, що виконаний консенсусною групою фахівців, встановила ймовірність рецидиву для кожного класу препаратів для лікування ЗЗК, визначила стратегію моніторингу та раннього виявлення рецидиву захворювання; цю інформацію наведено в керівництві для клінічної практики. Здебільшого в пацієнтів із клінічни-

ми, біохімічними й ендоскопічними показниками ремісії хвороби визначають задовільні результати лікування. Повторне ідентичне лікування зазвичай ефективне, але не завжди, тому рішення про припинення саме медикаментозного лікування має бути індивідуальним у кожному клінічному випадку, його потрібно ухвалювати за згодою пацієнта, а в дитячому віці – його батьків (юридичних опікунів) [33].

Реабілітація. Специфічних реабілітаційних заходів при ХК немає. Сучасна медична реабілітація передбачає профілактику ускладнень консервативної терапії та негативних наслідків хірургічного лікування [6].

Основні реабілітаційні заходи:

1. профілактика опортуністичних інфекцій, особливо у дітей, які отримують імуносупресорні препарати;
2. чітке дотримання принципів гормональної терапії для зменшення ризиків, пов'язаних із прийманням глюкокортикостероїдів;
3. належний моніторинг за можливими післяопераційними ускладненнями в дітей, яким виконали хірургічне втручання.

Пацієнтів дитячого віку, яким сформована кишкова стома, треба консультувати, вони мають перебувати під наглядом фахівців із реабілітації стомованих пацієнтів.

Диспансерне спостереження. Оскільки ХК характеризується перебігом, що прогресує (особливо в дитячому віці), пацієнти мають отримувати постійну терапію та проходити регулярний моніторинг ступеня активності захворювання. Контролювати активність процесу дають змогу інструментальні і лабораторні методи дослідження (визначення показників маркерів запалення).

До заходів диспансерного спостереження за дітьми із ХК належать:

1. визначення рівня С-реактивного білка та фекального кальпротектину 1 раз на 3 місяці;
2. визначення показників загального аналізу крові 1 раз на 3 місяці, а в дітей, які отримують імуносупресори, – 1 раз на місяць;
3. УЗД органів черевної порожнини 1 раз на 3 місяці;
4. рентгенологічне дослідження або МРТ кишечника для виключення стриктуровальних та інших ускладнень 1 раз на рік;
5. регулярний огляд періанальної ділянки, пальцеве дослідження прямої кишки для виключення періанальних ускладнень;
6. виконання пацієнту колоноскопії в разі зростання рівня показників маркерів запалення.

Висновки

1. Відсутність чіткого уявлення про етіологічні фактори, патогенез ХК у дітей, комплексних алгоритмів лікування, можливості застосування препаратів, ефективність і безпечність яких науково та клінічно доведені, зумовлює чималу кількість хірургічних ускладнень, неможливість запобігати їхньому виникненню, рецидивний і непрогнозований перебіг захворювання.

2. Лікувальний процес ХК у дітей тривалий, матеріально витратний, потребує потужної матеріально-технічної бази та глибокої фундаментальної орієнтації лікаря в питаннях комплексного лікування, моніторингу, оцінювання результатів інструментальних і лабораторних

методів визначення активності патологічного процесу, дієти, реабілітації, корекції способу життя пацієнта.

3. Запропонований WGO каскадний підхід до лікування ХК дає змогу визначити оптимальний адресний лікувальний алгоритм для кожного пацієнта, враховуючи матеріально-технічну базу лікарського закладу і фінансові можливості пацієнта.

4. Лікування ХК у дітей має бути комплексним, патогенетично зумовленим, передбачає використання науково обґрунтованих груп препаратів із клінічно доведеним позитивним ефектом і методів хірургічної корекції хірургічних ускладнень та їхньої профілактики.

5. У разі клінічно, лабораторно, ендоскопічно підтверженої ремісії ХК, задовільних результатів лікування, рішення про припинення медикаментозного лікування має бути виваженим, індивідуальним, його треба ухвалювати за згодою пацієнта або його батьків (юридичних опікунів).

Перспективи подальших досліджень. Необхідні наступні наукові, клінічні дослідження для остаточного визначення, підтвердження ефективності, безпечності запропонованих, а також для пошуку нових методів адекватного лікування ХК у дітей, визначення показань та оптимізації обсягу хірургічного лікування. Зважаючи на велику кількість незадовільних результатів лікування та рецидивів хірургічних ускладнень ХК у дітей, мають бути розроблені та впроваджені у практичну діяльність принципи та заходи єдиної стратегії лікувальної тактики. Це має допомогти фахівцям у визначенні індивідуальної програми лікування для кожного хворого, прогнозуванні перебігу захворювання, визначенні ступеня ризику виникнення можливих хірургічних ускладнень і здійсненні заходів для їх запобігання.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 02.07.2020

Після доопрацювання / Revised: 07.12.2020

Прийнято до друку / Accepted: 23.12.2020

Відомості про авторів:

Солейко Д. С., канд. мед. наук, асистент каф. дитячої хірургії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8663-990X](https://orcid.org/0000-0002-8663-990X)

Горбатюк О. М., д-р мед. наук, професор, заслужений лікар України, професор каф. дитячої хірургії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1472-5737](https://orcid.org/0000-0002-1472-5737)

Солейко Н. П., асистент каф. дитячої хірургії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, лікар-хірург дитячий, КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР», Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6072-2633](https://orcid.org/0000-0002-6072-2633)

Солейко В. В., лікар-інтерн дитячий хірург каф. дитячої хірургії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2535-8952](https://orcid.org/0000-0002-2535-8952)

Information about authors:

Soleiko D. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatric Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Horbatiuk O. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatric Surgery, Honored Doctor of Ukraine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Soleiko N. P., MD, Assistant of the Department of Pediatric Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine.

Soleiko V. V., MD, Resident physician of the Department of Pediatric Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Сведения об авторах:

Солейко Д. С., канд. мед. наук, ассистент каф. детской хирургии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Горбатюк О. М., д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач Украины, профессор каф. детской хирургии, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.

Солейко Н. П., ассистент каф. детской хирургии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, врач-хирург детский, КНП «Винницкая областная детская клиническая больница ВОС», Украина.

Солейко В. В., врач-интерн детский хирург каф. детской хирургии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Список литературы

- [1] Management of Intra-abdominal Abscesses in Children With Crohn's Disease: A 12-year, Retrospective Single-center Review. / J. L. Dotson, H. Bashaw, B. Nwomeh, W. V. Crandall. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015. Vol. 21. Issue 5. P. 1109-1114. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000361>
- [2] Lourenço R., Azevedo S., Lopes A. I. Surgery in Pediatric Crohn Disease: Case Series from a Single Tertiary Referral Center. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 23. Issue 4. P. 191-196. <https://doi.org/10.1016/j.jpge.2016.03.007>
- [3] Glassner K. L., Abraham B. P., Quigley E. The microbiome and inflammatory bowel disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020. Vol. 145. Issue 1. P. 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.003>
- [4] Sherlock M. E., Benchimol E. I. Classification of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease* / eds. P. Mamula, A. Grossman, R. Baldassano, J. Kelsen, J. Markowitz. 3rd ed. Springer, Cham, 2017. P. 181-191. https://doi.org/10.1007/978-3-319-49215-5_15
- [5] Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом / Е. А. Корниенко, А. Н. Крупина, Т. В. Габруская, Н. М. Калинина. *Альманах клинической медицины*. 2016. Т. 44. № 6. С. 719-733. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733>
- [6] Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона / В. Т. Ивашкин и др. *Колопроктология*. 2017. № 2. С. 7-29. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-2-7-29>
- [7] Personalising medicine in inflammatory bowel disease – current and future perspectives / J. J. Ashton, E. Mossotto, S. Ennis, R. M. Beattie. *Translational Pediatrics*. 2019. Vol. 8. Issue 1. P. 56-69. <https://doi.org/10.21037/tp.2018.12.03>
- [8] The natural history of Crohn's disease in children: a review of population-based studies / D. Duricova et al. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2017. Vol. 29. Issue 2. P. 125-134. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000761>
- [9] Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases / E. I. Benchimol et al. *American Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 112. Issue 7. P. 1120-1134. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.97>
- [10] Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN / J. Amil-Dias et al. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017. Vol. 64. Issue 5. P. 818-835. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001562>
- [11] Enteral Nutrition in Adult Crohn's Disease: Toward a Paradigm Shift / S. Di Caro et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. Issue 9. P. 2222. <https://doi.org/10.3390/nu11092222>

- [12] Степанов Ю. М., Стойкевич М. В., Сорочан О. В. Застосування препаратів 5-аміносаліцилової кислоти в лікуванні запальних захворювань кишечника. *Гастроентерологія*. 2016. № 3. С. 80-87. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.3.61.2016.79163>
- [13] World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015 / C. N. Bernstein et al. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2016. Vol. 50. Issue 10. P. 803-818. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000660>
- [14] A practical guide to thiopurine prescribing and monitoring in IBD / B. Warner et al. *Frontline Gastroenterology*. 2018. Vol. 9. Issue 1. P. 10-15. <https://doi.org/10.1136/fgastro-2016-100738>
- [15] Azathioprine dosing and metabolite measurement in pediatric inflammatory bowel disease: does one size fit all? / R. Walker, J. Kammermeier, R. Vora, M. Mutalib. *Annals of Gastroenterology*. 2019. Vol. 32. Issue 4. P. 387-391. <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0381>
- [16] Goyal S., Ramawat K. G., Mérillon J. M. Different Shades of Fungal Metabolites: An Overview. *Fungal Metabolites* / eds. J. M. Mérillon, K. Ramawat. Springer, Cham, 2017. P. 1-29. https://doi.org/10.1007/978-3-319-25001-4_34
- [17] Safety and Efficacy of Combination Treatment With Calcineurin Inhibitors and Vedolizumab in Patients With Refractory Inflammatory Bowel Disease / B. Christensen et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol. 17. Issue 3. P. 486-493. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.060>
- [18] Seyfried S., Herold A. Management of Perianal Fistulas in Crohn's Disease. *Visceral Medicine*. 2019. Vol. 35. Issue 6. P. 338-343. <https://doi.org/10.1159/000504103>
- [19] The clinical effects of probiotics for inflammatory bowel disease: A meta-analysis / K. Jia, X. Tong, R. Wang, X. Song. *Medicine*. 2018. Vol. 97. Issue 51. P. e13792. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013792>
- [20] The burden of surgery and postoperative complications in children with inflammatory bowel disease / E. Fehmel et al. *Journal of Pediatric Surgery*. 2018. Vol. 53. Issue 12. P. 2440-2443. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.08.030>
- [21] Spontaneous Free Perforated Small Bowel (Jejunum) in Crohn Disease: A Case Report / D. R. Lim et al. *Surgical Infections Case Reports*. 2016. Vol. 1. Issue 1. P. 128-131. <https://doi.org/10.1089/crsi.2016.0035>
- [22] Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases / L. M. Spekhorst et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20. Issue 41. P. 15374-15381. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15374>
- [23] Spiceland C. M., Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2018. Vol. 24. Issue 35. P. 4014-4020. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.4014>
- [24] Post-operative recurrence of Crohn's disease after definitive stoma: an underestimated risk / D. Koriche et al. *International Journal of Colorectal Disease*. 2017. Vol. 32. Issue 4. P. 453-458. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2707-2>
- [25] Laparoscopic ileocecal resection in acute and chronic presentations of Crohn's disease. A single center experience / G. Cocorullo et al. *Giornale Di Chirurgia*. 2016. Vol. 37. Issue 5. P. 220-223. <https://doi.org/10.11138/gchir/2016.37.5.220>
- [26] The role of a defunctioning stoma for colonic and perianal Crohn's disease in the biological era / M. Marti-Gallostra et al. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 52. Issue 3. P. 251-256. <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1205127>
- [27] Kim S. Surgery in Pediatric Crohn's Disease: Indications, Timing and Post-Operative Management. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. 2017. Vol. 20. Issue 1. P. 14-21. <https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.1.14>
- [28] Perioperative management and early complications after intestinal resection with ileocolonic anastomosis in Crohn's disease: analysis from the PRACTICROHN study / A. Gutiérrez et al. *Gastroenterology Report*. 2019. Vol. 7. Issue 3. P. 168-175. <https://doi.org/10.1093/gastro/roz010>
- [29] Postoperative Complications in Children With Crohn Disease Treated With Infliximab / L. A. Zimmerman et al. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016. Vol. 63. Issue 3. P. 352-356. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001151>
- [30] Cost-utility Analysis: Thiopurines Plus Endoscopy-guided Biological Step-up Therapy is the Optimal Management of Postoperative Crohn's Disease / R. Candia, D. Naimark, B. Sander, G. C. Nguyen. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017. Vol. 23. Issue 11. P. 1930-1940. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001233>
- [31] Complications and Disease Recurrence After Primary Ileocecal Resection in Pediatric Crohn's Disease: A Multicenter Cohort Analysis / K. Diederer et al. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017. Vol. 23. Issue 2. P. 272-282. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000999>
- [32] Сучасні принципи діагностики хвороби Крона в дітей / Д. С. Солейко, О. М. Горбатюк, Н. П. Солейко, В. В. Солейко. *Запорозький медичинський журнал*. Т. 22. № 3. С. 411-419. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204957>
- [33] European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal [Exit Strategies] in Inflammatory Bowel Disease / G. Doherty et al. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018. Vol. 12. Issue 1. P. 17-31. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx101>

References

- [1] Dotson, J. L., Bashaw, H., Nwomeh, B., & Crandall, W. V. (2015). Management of Intra-abdominal Abscesses in Children With Crohn's Disease: A 12-year, Retrospective Single-center Review. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(5), 1109-1114. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000361>
- [2] Lourenço, R., Azevedo, S., & Lopes, A. I. (2016). Surgery in Pediatric Crohn Disease: Case Series from a Single Tertiary Referral Center. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*, 23(4), 191-196. <https://doi.org/10.1016/j.jpge.2016.03.007>
- [3] Glassner, K. L., Abraham, B. P., & Quigley, E. (2020). The microbiome and inflammatory bowel disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(1), 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.003>
- [4] Sherlock, M. E., & Benchimol, E. I. (2017). Classification of Inflammatory Bowel Disease in Children. In P. Mamula, A. Grossman, R. Baldassano, J. Kelsen, & J. Markowitz (Eds.), *Pediatric Inflammatory Bowel Disease* (3rd ed., pp.181-191). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-49215-5_15
- [5] Kormienko, E. A., Krupina, A. N., Gabrusskaya, T. V., & Kalinina, N. M. (2016). Vospalitel'nye zabolovaniya kishechnika s ochen' rannim nachalom [Inflammatory bowel disease with a very early onset]. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, 44(6), 719-733. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733> [in Russian].
- [6] Ivashkin, V. T., Shelygin, Yu. A., Khalif, I. L., Belousova, E. A., Shifrin, O. S., Abdulganieva, D. I., Abdulkhakov, R. A., Alekseeva, O. P., Alekseenko, S. A., Achkasov, S. I., Baranovskii, A. Yu., Bolikhov, K. V., Valuiskikh, E. Yu., Vardanyan, A. V., Veselov, A. V., Veselov, V. V., Golovenko, A. O., Golovenko, O. V., Grigor'ev, E. G., ... Yakovlev, A. A. (2017). Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii i assotsiatsii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniyu bolezni Krona [Clinical guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease]. *Koloproktologiya*, (2), 7-29. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-2-7-29> [in Russian].
- [7] Ashton, J. J., Mossotto, E., Ennis, S., & Beattie, R. M. (2019). Personalising medicine in inflammatory bowel disease – current and future perspectives. *Translational Pediatrics*, 8(1), 56-69. <https://doi.org/10.21037/tp.2018.12.03>
- [8] Duricova, D., Fumery, M., Annese, V., Lakatos, P. L., Peyrin-Biroulet, L., & Gower-Rousseau, C. (2017). The natural history of Crohn's disease in children: a review of population-based studies. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 29(2), 125-134. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000761>
- [9] Benchimol, E. I., Bernstein, C. N., Bitton, A., Carroll, M. W., Singh, H., Otley, A. R., Vutcovici, M., El-Matary, W., Nguyen, G. C., Griffiths, A. M., Mack, D. R., Jacobson, K., Mojaverian, N., Tanyingoh, D., Cui, Y., Nugent, Z. J., Coulombe, J., Targownik, L. E., Jones, J. L., Leddin, D., ... Kaplan, G. G. (2017). Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases. *American Journal of Gastroenterology*, 112(7), 1120-1134. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.97>
- [10] Amil-Dias, J., Kolacek, S., Turner, D., Pæregaard, A., Rintala, R., Afzal, N. A., Karolewska-Bochenek, K., Bronsky, J., Chong, S., Fell, J., Hojsak, I., Hugot, J. P., Koletzko, S., Kumar, D., Lazowska-Przeorek, I., Lillehei, C., Lionetti, P., Martin-de-Carpi, J., Pakarinen, M., Ruemmele, F. M., ... IBD Working Group of ESPGHAN (IBD Porto Group). (2017). Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64(5), 818-835. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001562>
- [11] Di Caro, S., Fragkos, K. C., Keetarut, K., Koo, H. F., Sebepos-Rogers, G., Saravanapavan, H., Barragry, J., Rogers, J., Mehta, S. J., & Rahman, F. (2019). Enteral Nutrition in Adult Crohn's Disease: Toward a Paradigm Shift. *Nutrients*, 11(9), Article 2222. <https://doi.org/10.3390/nu11092222>
- [12] Stepanov, Yu. M., Stoykevich, M. V., & Sorochan, O. V. (2016). Zastosuvannya preparativ 5-aminosalitsylovoi kysloty v likuvanni zapalnykh zakhvoriuvan kyshechnyka [Application of 5-aminosalicylic acid preparations in the treatment of inflammatory bowel diseases]. *Hastroenterolohiia*, (3), 80-87. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.3.61.2016.79163> [in Ukrainian].
- [13] Bernstein, C. N., Eliakim, A., Fedail, S., Fried, M., Geary, R., Goh, K. L., Hamid, S., Khan, A. G., Khalif, I., Ng, S. C., Ouyang, Q., Rey, J. F., Sood, A., Steinwurz, F., Watermeyer, G., LeMair, A., & Review Team. (2016). World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *Journal*

- of *Clinical Gastroenterology*, 50(10), 803-818. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000660>
- [14] Warner, B., Johnston, E., Arenas-Hernandez, M., Marinaki, A., Irving, P., & Sanderson, J. (2018). A practical guide to thiopurine prescribing and monitoring in IBD. *Frontline Gastroenterology*, 9(1), 10-15. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2016-100738>
- [15] Walker, R., Kammermeier, J., Vora, R., & Mutalib, M. (2019). Azathioprine dosing and metabolite measurement in pediatric inflammatory bowel disease: does one size fit all? *Annals of Gastroenterology*, 32(4), 387-391. <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0381>
- [16] Goyal, S., Ramawat, K. G., & Mérillon, J. M. (2017). Different Shades of Fungal Metabolites: An Overview. In J. M. Mérillon, K. Ramawat (Eds.), *Fungal Metabolites* (pp. 1-29). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-25001-4_34
- [17] Christensen, B., Gibson, P. R., Micic, D., Colman, R. J., Goeppinger, S. R., Kassim, O., Yarur, A., Weber, C. R., Cohen, R. D., & Rubin, D. T. (2019). Safety and Efficacy of Combination Treatment With Calcineurin Inhibitors and Vedolizumab in Patients With Refractory Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(3), 486-493. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.060>
- [18] Seyfried, S., & Herold, A. (2019). Management of Perianal Fistulas in Crohn's Disease. *Visceral Medicine*, 35(6), 338-343. <https://doi.org/10.1159/000504103>
- [19] Jia, K., Tong, X., Wang, R., & Song, X. (2018). The clinical effects of probiotics for inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Medicine*, 97(51), Article e13792. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013792>
- [20] Fehmel, E., Teague, W. J., Simpson, D., McLeod, E., Hutson, J. M., Rosenbaum, J., Oliver, M., Alex, G., & King, S. K. (2018). The burden of surgery and postoperative complications in children with inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Surgery*, 53(12), 2440-2443. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.08.030>
- [21] Lim, D. R., Kuk, J. C., Kim, T., Woo, C. G., Kim, H. K., & Shin, E. J. (2016). Spontaneous Free Perforated Small Bowel (Jejunum) in Crohn Disease: A Case Report. *Surgical Infections Case Reports*, 1(1), 128-131. <https://doi.org/10.1089/crsi.2016.0035>
- [22] Spekhorst, L. M., Visschedijk, M. C., Alberts, R., Festen, E. A., van der Wouden, E. J., Dijkstra, G., Weersma, R. K., & Dutch Initiative on Crohn and Colitis. (2014). Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 20(41), 15374-15381. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15374>
- [23] Spiceland, C. M., & Lodhia, N. (2018). Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 24(35), 4014-4020. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.4014>
- [24] Koriche, D., Gower-Rousseau, C., Chater, C., Duhamel, A., Salieron, J., Tavernier, N., Colombel, J. F., Pariente, B., Cortot, A., & Zerbib, P. (2017). Post-operative recurrence of Crohn's disease after definitive stoma: an underestimated risk. *International Journal of Colorectal Disease*, 32(4), 453-458. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2707-2>
- [25] Cocorullo, G., Tutino, R., Falco, N., Salamone, G., Fontana, T., Licari, L., & Gulotta, G. (2016). Laparoscopic ileocecal resection in acute and chronic presentations of Crohn's disease. A single center experience. *Giornale Di Chirurgia*, 37(5), 220-223. <https://doi.org/10.11138/gchir/2016.37.5.220>
- [26] Martí-Gallostra, M., Myrelid, P., Mortensen, N., Keshav, S., Travis, S. P., & George, B. (2017). The role of a defunctioning stoma for colonic and perianal Crohn's disease in the biological era. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 52(3), 251-256. <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1205127>
- [27] Kim, S. (2017). Surgery in Pediatric Crohn's Disease: Indications, Timing and Post-Operative Management. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 20(1), 14-21. <https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.1.14>
- [28] Gutiérrez, A., Rivero, M., Martín-Arranz, M. D., García Sánchez, V., Castro, M., Barrio, J., de Francisco, R., Barreiro-de Acosta, M., Juliá, B., Cea-Calvo, L., Romero, C., Borruel Sainz, N., & Domènech, E. (2019). Perioperative management and early complications after intestinal resection with ileocolonic anastomosis in Crohn's disease: analysis from the PRACTICROHN study. *Gastroenterology Report*, 7(3), 168-175. <https://doi.org/10.1093/gastro/goz010>
- [29] Zimmerman, L. A., Saites, C. G., Bairdain, S., Lien, C., Zurakowski, D., Shamberger, R. C., Linden, B. C., & Bousvaros, A. (2016). Postoperative Complications in Children With Crohn Disease Treated With Infliximab. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 63(3), 352-356. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001151>
- [30] Candia, R., Naimark, D., Sander, B., & Nguyen, G. C. (2017). Cost-utility Analysis: Thiopurines Plus Endoscopy-guided Biological Step-up Therapy is the Optimal Management of Postoperative Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 23(11), 1930-1940. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001233>
- [31] Diederer, K., de Ridder, L., van Rheenen, P., Wolters, V. M., Mearin, M. L., Damen, G. M., de Meij, T. G., van Wering, H., Tseng, L. A., Oomen, M. W., de Jong, J. R., Sloots, C. E., Benninga, M. A., & Kindermann, A. (2017). Complications and Disease Recurrence After Primary Ileocecal Resection in Pediatric Crohn's Disease: A Multicenter Cohort Analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 23(2), 272-282. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000999>
- [32] Soleiko, D. S., Horbatiuk, O. M., Soleiko, N. P., & Soleiko, V. V. (2020). Suchasni pryntyspy diagnostyky khvoroby Krona v ditei [Modern principles of Crohn's disease diagnosis in children]. *Zaporozhye medical journal*, 22(3), 411-419. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204957> [in Ukrainian].
- [33] Doherty, G., Katsanos, K. H., Burisch, J., Allez, M., Papamichael, K., Stallmach, A., Mao, R., Berset, I. P., Gisbert, J. P., Sebastian, S., Kierkus, J., Lopetuso, L., Szymanska, E., & Louis, E. (2018). European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal [‘Exit Strategies’] in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 12(1), 17-31. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jix101>