

Bệnh viêm ruột mạn - một đặc điểm hiếm gặp ở trẻ nữ nhi tại Bệnh viện Nhi đồng 2: báo cáo một trường hợp

Hà Văn Thiệu^{1,2*}, Lê Thụy Phương Trúc¹, Trịnh Hữu Tùng², Nguyễn Minh Ngọc², Ngô Văn Bách², Hà Huy Khôi¹

¹Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

²Bệnh viện Nhi đồng 2

Ngày nhận bài 9/12/2021; ngày chuyển phản biện 13/12/2021; ngày nhận phản biện 5/1/2022; ngày chấp nhận đăng 10/1/2022

Tóm tắt:

Bệnh nhân nam xuất hiện triệu chứng tiêu máu từ lúc 8 tháng tuổi. Triệu chứng: sốt, tiêu lỏng, tiêu máu kéo dài, chậm tăng trưởng, thiếu máu, suy dinh dưỡng. Bệnh nhân được chẩn đoán ban đầu là nhiễm trùng đường ruột và dị ứng đạm sữa bò. Sau khi điều trị tích cực nhiễm trùng và chế độ ăn giới hạn, tiêu máu vẫn còn diễn tiến lượng nhiều. Bệnh nhân được thực hiện các xét nghiệm tìm nguyên nhân tiêu máu kéo dài và nội soi tiêu hóa. Kết quả cho thấy, tốc độ lắng máu (Vs) tăng, albumin huyết thanh giảm, ASCA dương tính, calprotectin phân tăng >800 µg/g, nội soi tiêu hóa dưới ghi nhận viêm loét sâu toàn bộ niêm mạc đại trực tràng, xuất huyết. Giải phẫu bệnh niêm mạc đại trực tràng loét qua lớp dưới niêm mạc và xâm nhập tế bào viêm đủ loại. Chẩn đoán viêm ruột mạn thể trung gian tại thời điểm bệnh nhân 19 tháng tuổi. Điều trị với liệu pháp dinh dưỡng qua đường ruột hoàn toàn (EEN), corticosteroid và azathioprin đường uống, sau 2 tháng bệnh nhân không còn tiêu máu.

Từ khóa: bệnh viêm ruột, rối loạn dạ dày ruột ở trẻ em, suy dinh dưỡng, tiêu máu.

Chỉ số phân loại: 3.2

Đặt vấn đề

Viêm ruột mạn bao gồm 3 dạng bệnh chủ yếu là Crohn, viêm loét đại tràng và viêm ruột mạn thể trung gian. Viêm ruột mạn thể trung gian mô tả bệnh nhân bị viêm ruột mạn nhưng không có sự phân biệt các đặc điểm giữa bệnh Crohn hay viêm loét đại tràng một cách rõ ràng [1, 2]. Đặc điểm của bệnh viêm ruột mạn là những đợt tái phát và lui bệnh không dự đoán trước được, có thể kéo dài suốt đời. Một số yếu tố nguy cơ từ môi trường đã được xác định là những yếu tố quan trọng, quyết định tính nhạy cảm, liên quan đến cả khởi phát và tái phát của bệnh như: tình trạng dinh dưỡng, chế độ ăn uống và vệ sinh có tác động lên thành phần hệ vi sinh vật của đường tiêu hóa, tiền căn cắt ruột thừa trước đó, nhiễm trùng chu sinh, truyền máu, sử dụng thuốc tránh thai, hút thuốc lá, căng thẳng... [3].

Phân loại bệnh viêm ruột dựa vào độ tuổi khởi phát, bao gồm viêm ruột trẻ em (dưới 17 tuổi), khởi phát sớm (dưới 10 tuổi), khởi phát rất sớm (dưới 6 tuổi), khởi phát ở trẻ nữ nhi (dưới 2 tuổi), khởi phát ở trẻ sơ sinh (28 ngày tuổi) [4]. Khoảng 47,7% trẻ xuất hiện bệnh ở độ tuổi 6-12, tuổi trung bình khi chẩn đoán là 10,3±4,4. Sự khởi phát của viêm ruột mạn ở trẻ em là rất hiếm, chưa tới 1% trong tổng số các trường hợp mắc bệnh. Tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu gần đây cho thấy, tần suất mắc bệnh ngày càng tăng ở nhóm trẻ nhỏ, ngay cả ở năm tuổi đầu tiên [5].

Phân biệt bệnh Crohn và viêm loét đại tràng dựa vào biểu hiện lâm sàng, nội soi tiêu hóa và giải phẫu bệnh. Khoảng 10% các trường hợp bệnh nhân bị viêm ruột mạn không có sự phân biệt giữa bệnh Crohn hay viêm loét đại tràng một cách rõ ràng, trường hợp này được gọi là viêm ruột mạn thể trung gian hay viêm ruột mạn không xác định [4, 6].

Nhân có một trường hợp viêm ruột mạn thể trung gian khởi phát ở nhóm tuổi nữ nhi vào điều trị tại Khoa Tiêu hóa, Bệnh viện Nhi đồng 2, chúng tôi chia sẻ ca bệnh lâm sàng để cùng tham khảo và rút kinh nghiệm.

Ca lâm sàng

Bệnh nhân nam, 18 tháng tuổi, nhập viện vì tiêu phân đàm máu. Bệnh sử: bệnh nhân sốt ngày thứ 6, nhiệt độ cao nhất 39,5°C, tiêu phân lỏng 4-5 lần/ngày, phân vàng lẫn nhầy máu, lượng nhiều, người nhà đưa bệnh nhi nhập Bệnh viện Nhi đồng 2.

Tiền căn: từ 8 tháng tuổi tới nay, bệnh nhân tiêu máu kéo dài và tái phát nhiều lần. Bệnh nhân có tiền căn nhập viện 6 lần trước đây vì tiêu máu kèm sốt với chẩn đoán xuất viện là nhiễm trùng đường ruột do vi khuẩn và theo dõi dị ứng đạm sữa bò. Bên cạnh điều trị nhiễm trùng, bệnh nhân được hướng dẫn chế độ ăn giới hạn (sử dụng sữa thủy phân hoàn toàn và kiêng các thực phẩm từ bò, sữa bò, trứng, hải sản, các loại đậu). Tiền căn dinh dưỡng: từ 8 tháng tới nay, bệnh nhân không tăng cân, chế độ ăn: bệnh nhân uống sữa công thức từ sau sinh, ăn dặm lúc 5 tháng tuổi với đa dạng thực phẩm, từ 9 tháng tuổi bệnh nhân thực hiện chế độ ăn giới hạn. Tiền căn gia đình không ghi nhận các bệnh lý dị ứng, viêm ruột mạn hay bệnh di truyền.

Bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm trùng đường ruột do vi khuẩn, dị ứng đạm sữa bò, suy dinh dưỡng, thiếu máu. Điều trị kháng sinh tĩnh mạch, dùng sữa thủy phân hoàn toàn và chế độ ăn giới hạn. Sau 43 ngày điều trị, tình trạng nhiễm trùng đã ổn nhưng tiêu phân nhầy máu vẫn còn diễn tiến, bệnh nhân tiêu nhiều hơn (7-8 lần/ngày, lượng nhiều). Bệnh nhân được thực

*Tác giả liên hệ: Email: thieuhv@pnt.edu.vn

Chronic inflammatory bowel disease - a rare feature of infancy in Children's Hospital No. 2: a case report

Van Thieu Ha^{1,2*}, Thuy Phuong Truc Le¹,
Huu Tung Trinh², Minh Ngoc Nguyen²,
Van Bach Ngo², Huy Khoi Ha¹

¹Pham Ngoc Thach University of Medicine

²Children's Hospital No. 2

Received 9 December 2021; accepted 10 January 2022

Abstract:

An eight-month-old boy presented with bloody stool. The patient had a fever, loose stools, bloody stool, growth retardation, anaemia, and malnutrition. Preliminary diagnoses were enteric infections and cow's milk protein allergy. After aggressive treatment of the infection and a restricted diet, the bloody stool is still profuse. The patient was carried out tests to find the cause of prolonged bloody stool and gastrointestinal endoscopy. Results showed that erythrocyte sedimentation rate increased, serum albumin decreased, ASCA positive, faecal calprotectin increased >800 µg/g. Ileocolonoscopy revealed continuous mucosal inflammation of the colon, starting from the rectum, and haemorrhage. Histology showed deep ulcers and chronic inflammation. He was diagnosed with chronic inflammatory bowel disease unclassified at nineteen-month-old. Treatment with complete enteral nutrition therapy, oral corticosteroids and azathioprine, after 2 months, the patient no longer had bloody stool.

Keywords: bloody stool, gastrointestinal disorders in children, inflammatory bowel disease, malnutrition.

Classification number: 3.2

hiện các xét nghiệm tìm nguyên nhân tiêu viêm máu kéo dài và nội soi tiêu hóa.

Chẩn đoán xác định viêm ruột mạn thể trung gian, thiếu máu, thiếu sắt, suy dinh dưỡng. Bệnh nhân được điều trị tấn công với corticosteroid đường tĩnh mạch, kết hợp EEN với chế độ lỏng trong 8 tuần.

Sau 16 ngày điều trị, bệnh nhân giảm dần tiêu phân nhầy máu, tăng cân trở lại, chuyển sang corticosteroid và azathioprin đường uống và xuất viện. Tái khám tại thời điểm sau 2 tháng, bệnh nhân không còn tiêu máu. Sau 4 tháng, bệnh nhân tiêu phân vàng sệt, không còn các triệu chứng tiêu hóa, tăng cân tốt, không còn tình trạng suy dinh dưỡng và thiếu máu. Một số đặc điểm trước và sau điều trị được thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm trước và sau điều trị.

Triệu chứng	Trước điều trị	Sau 2 tháng điều trị
Sốt	+	-
Tiêu lỏng	Tiêu lỏng >6 lần/ngày	-
Tiêu máu	+	-
Đau bụng	Đau hàng ngày, ảnh hưởng hoạt động	-
Cân nặng	Sụt cân, <-3 SD (6,4 kg)	>-1 SD (11 kg)
Chiều cao	<-2 SD (71 cm)	>-1 SD (75 cm)
Tổn thương ngoài tiêu hóa	-	-
Sinh hoạt	Giới hạn sinh hoạt	-

Bàn luận

Bệnh nhi khởi phát triệu chứng tiêu nhầy máu từ 8 tháng tuổi. Vì tính chất hiếm gặp, bên cạnh đó, sốt, tiêu lỏng, tiêu máu cũng là các triệu chứng trong nhiễm trùng đường ruột, do đó chúng tôi không đặt chẩn đoán viêm ruột mạn lên đầu tiên. Tại thời điểm nhập viện, kết quả xét nghiệm bạch cầu là 17,0 K/ul, neutrophils ưu thế, CRP 5 mg/l nên chẩn đoán đầu tiên là nhiễm trùng đường ruột do vi khuẩn (bảng 2).

Bảng 2. Kết quả cận lâm sàng.

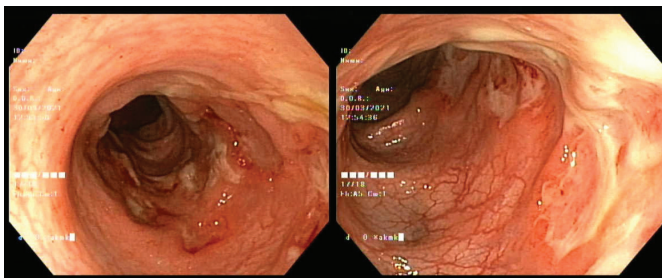
Xét nghiệm	Trước điều trị	Sau 2 tháng điều trị
WBC (K/ul)	17	15,9
Neutrophils	9,47	9,43
Eosinophils (K/ul)	0,02	0,25
RBC (K/ul)	3,88	5,31
Hemoglobin (g/dl)	8,06	11,2
Hematocrit (%)	27	37,3
Platelet (K/ul)	719	460
CRP (mg/l)	5	16,1
Procalcitonin	0,06	0,05
Vs (giờ 1/2 mm)	30/68	46/67
Albumin (g/dl)	25,6	38
Alpha-1-globulins (g/l)	5,46	-
Gamma-globulins (g/l)	14,01	-
IgA (g/l)	3,31	-
IgM (g/l)	3,7	-
IgE (kIU/l)	19,1	-
Calprotectin phân (µg/g)	>800	-
ASCA	Dương tính	-
ANCA	Dương tính	-
Soi phân	Bạch cầu (4+), hồng cầu (3+), không tìm thấy ký sinh trùng đường ruột	Âm tính
Cấy phân	Âm tính	Âm tính
Nội soi tiêu hóa trên	Không ghi nhận tổn thương	-
Nội soi tiêu hóa dưới	Hậu môn bình thường; trực tràng, đại tràng, manh tràng: viêm loét toàn bộ niêm mạc, các vết loét sâu, xuất hiện xen kẽ suốt đại tràng, xuất huyết; van hồi manh tràng: không ghi nhận tổn thương	-
Sinh thiết	Manh tràng, đại tràng lên, đại tràng ngang, đại tràng xuống, đại tràng sigma, trực tràng có loét qua lớp dưới niêm và xâm nhập tế bào viêm đủ loại với nhiều lympho bào	-

Ghi chú: ASCA: anti-saccharomyces cerevisiae antibody; ANCA: anti-neutrophil cytoplasmic.

Theo Hiệp hội Tiêu hóa, Gan mật và Dinh dưỡng Nhi khoa châu Âu (ESPGHAN), trẻ em nghi ngờ viêm ruột mạn, nhiễm trùng đường ruột nên được ưu tiên loại trừ trước khi nội soi tiêu hóa. Cần nuôi cấy phân và loại trừ các tác nhân *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* và *Clostridium difficile* ở tất cả bệnh nhi, loại trừ ký sinh trùng ở những vùng dịch tễ hoặc sau khi du lịch [2]. Chẩn đoán nhiễm trùng đường ruột không nhất thiết phải loại trừ chẩn đoán viêm ruột mạn vì nhiều trường hợp đợt bệnh đầu tiên hoặc đợt bùng phát của viêm ruột mạn có thể bị kích hoạt do nhiễm trùng [7].

Sau khi điều trị kháng sinh tích cực, tình trạng nhiễm trùng đã ổn định, cấy phân nhiều lần âm tính, bệnh nhân tuân thủ chế độ ăn giới hạn (sử dụng sữa thủy phân hoàn toàn và kiêng các thực phẩm có khả năng dị ứng) trong 14 tuần. Chẩn đoán nhiễm trùng đường ruột và dị ứng thức ăn được loại trừ, tuy nhiên bệnh nhân vẫn còn tiêu máu với lượng nhiều hơn, thiếu máu mức độ trung bình phải truyền máu (Hb 6,5 g/dl). Chúng tôi thực hiện các xét nghiệm tìm nguyên nhân tiêu máu kéo dài, bao gồm viêm ruột mạn tính, lao ruột, suy giảm miễn dịch, bệnh tự miễn, ác tính. Kết quả xét nghiệm cho thấy, có tình trạng viêm mạn tính đường tiêu hóa: Vs tăng, albumin giảm, calprotectin phân tăng cao ($>800 \mu\text{g/g}$). Calprotectin phân tăng khi mắc bệnh viêm ruột mạn có liên quan đến sự xâm nhập vào niêm mạc bởi bạch cầu đa nhân trung tính. Độ nhạy và độ đặc hiệu của calprotectin trong phân ở những người bị bệnh viêm ruột được tìm thấy là 93 và 96% ở người lớn, 92 và 76% ở trẻ em. Calprotectin phân âm tính có thể hữu ích để loại trừ chẩn đoán viêm ruột mạn ở những bệnh nhân có biểu hiện đau bụng hoặc tiêu chảy [8].

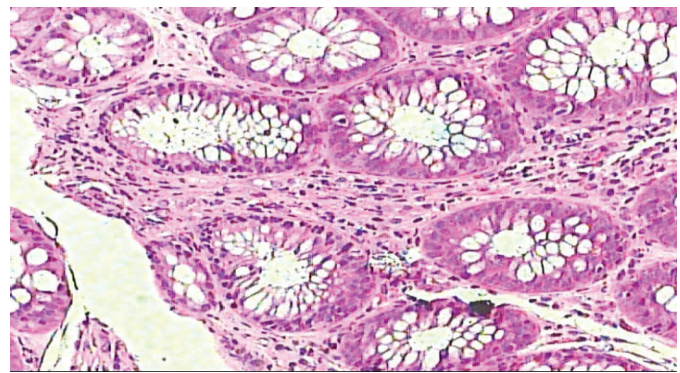
Bệnh nhân được thực hiện nội soi tiêu hóa trên và dưới. Kết quả nội soi tiêu hóa trên không ghi nhận tổn thương ở thực quản, dạ dày, tá tràng. Nội soi tiêu hóa dưới: trực tràng, đại tràng, manh tràng viêm loét toàn bộ niêm mạc, các vết loét sâu, xuất hiện xen kẽ suốt đại tràng, xuất huyết (hình 1). Hậu môn, van hồi manh tràng không ghi nhận tổn thương.



Hình 1. Hình ảnh nội soi đại tràng: niêm mạc viêm, xuất huyết, nhiều vết loét sâu.

Kết quả nội soi của bệnh nhân phù hợp với chẩn đoán viêm ruột mạn. Đặc điểm vị trí sang thương chỉ khu trú ở đại tràng, bao gồm trực tràng mà không có tổn thương ruột non, van hồi manh tràng còn nguyên vẹn, sang thương liên tục, nhiều ổ loét gợi ý bệnh viêm loét đại tràng [9].

Chúng tôi sinh thiết 2 mẫu ở mỗi vị trí manh tràng, đại tràng lên, đại tràng ngang, đại tràng xuống, đại tràng sigma, trực tràng. Theo hướng dẫn của các tổ chức uy tín thế giới, tất cả bệnh nhân nghi ngờ viêm ruột mạn nên được sinh thiết ít nhất 2 mẫu tại mỗi vị trí, bao gồm 5 vị trí ở đại tràng (gồm trực tràng) và 1 vị trí ở hồi tràng [9]. Nếu có tổn thương tại đường tiêu hóa trên, sinh thiết 2 mẫu tại thực quản, dạ dày, tá tràng. Các mẫu sinh thiết nên được lấy từ cả vùng niêm mạc tổn thương lẫn niêm mạc bình thường [10]. Giải phẫu bệnh cho thấy, loét qua lớp dưới niêm mạc và xâm nhập tế bào viêm đủ loại với nhiều lympho bào, bạch cầu đa nhân trung tính. Đặc điểm bệnh học tổn thương viêm loét sâu, xuyên qua lớp niêm mạc ruột thường gặp trong bệnh Crohn, viêm loét đại tràng tổn thương viêm thường khu trú tại lớp niêm mạc (hình 2).



Hình 2. Giải phẫu bệnh niêm mạc đại tràng xâm nhập tế bào viêm đủ loại với nhiều bạch cầu đa nhân trung tính.

Tác giả Nakaya và cs (2020) [11] báo cáo rằng, thời gian trung bình của các triệu chứng trước khi chẩn đoán viêm ruột mạn khởi phát ở trẻ nhỏ là 6,5 tháng. Tuy nhiên, ở trường hợp này, chúng tôi chẩn đoán bệnh nhi mắc viêm ruột mạn tại thời điểm 19 tháng tuổi (11 tháng kể từ lúc xuất hiện triệu chứng đầu tiên) dựa vào các đặc điểm triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm, nội soi, giải phẫu bệnh. Ở bệnh nhi này, việc chẩn đoán ban đầu gặp khó khăn vì các triệu chứng tiêu máu tương tự cũng gặp trong nhiễm trùng đường ruột và dị ứng đạm sữa bò, tỷ lệ mắc cũng chiếm đa số và ngày càng gia tăng. Về phân loại, chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn Porto có chỉnh sửa của ESPGHAN, cụ thể bệnh nhân có hình ảnh nội soi phù hợp với viêm loét đại tràng có kèm theo: chậm phát triển chiều cao ≤ -2 SD, không giải thích được bằng các bệnh lý khác, tổn thương viêm xuyên thành, ASCA dương tính và ANCA âm tính, bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm ruột mạn thể trung gian [2]. Viêm ruột mạn thể trung gian thường gặp hơn ở những trẻ khởi phát bệnh sớm (<6 tuổi) với tỷ lệ 11-22% so với trẻ lớn hơn là 4-10% [12]. Hơn nữa, ở những trẻ khởi phát bệnh sớm, bệnh có khuynh hướng diễn tiến nặng hơn theo thời gian, 25% trẻ chẩn đoán ban đầu là viêm loét đại tràng hoặc viêm ruột mạn thể trung gian, theo thời gian theo dõi được phân loại lại bệnh Crohn [13]. Do đó, cần chú ý đánh giá lại chẩn đoán phân loại của bệnh nhân khi xuất hiện các triệu chứng mới hoặc bệnh kém đáp ứng điều trị, tái phát.

Bệnh nhân được điều trị ban đầu với EEN và corticosteroid đường tĩnh mạch. EEN được định nghĩa là cung cấp 100% nhu cầu năng lượng cơ bản dưới dạng lỏng bằng đường miệng hay ống thông mũi dạ dày, với việc kiểm soát chế độ ăn chặt chẽ dựa trên độ dài ngắn của chuỗi polypeptide, acid amin hay protein đầy đủ. EEN làm giảm viêm, chữa lành niêm mạc ruột, thời gian điều trị 6-8 tuần với tỷ lệ đáp ứng lâm sàng xấp xỉ 80% [14]. EEN cải thiện tăng trưởng, điều chỉnh sự thiếu hụt vi chất dinh dưỡng cũng như cải thiện các tình trạng bệnh kèm theo như loãng xương và thiếu máu. ESPGHAN khuyến cáo EEN là phương pháp điều trị đầu tiên cho trẻ bị bệnh Crohn ở giai đoạn hoạt động [15]. Bệnh nhân của chúng tôi được hội chẩn bác sỹ chuyên khoa dinh dưỡng, ăn bằng đường miệng kết hợp ống thông mũi dạ dày với chế độ ăn bao gồm sữa thủy phân, cháo lỏng, bổ sung vitamin khoáng chất, acid béo chuỗi ngắn trong 8 tuần. Bên cạnh đó, bệnh nhân được điều trị methylprednisolon tĩnh mạch 1 mg/kg/ngày. Corticosteroid được sử dụng như liệu pháp đầu tay trong viêm ruột mạn mức độ trung bình - nặng, hay bệnh Crohn trong trường hợp không thể thực hiện EEN, viêm loét đại tràng không đáp ứng với 5-ASA. Corticosteroid liều khởi đầu dựa vào cân nặng, giảm dần liều khi bệnh thuyên giảm nhưng không được quá 4 tuần. Corticosteroid chỉ nên sử dụng trong giai đoạn tấn công, không nên sử dụng như một liệu pháp duy trì [16]. Chúng tôi đánh giá bệnh nhân trong giai đoạn hoạt động trung bình theo thang điểm Chỉ số đánh giá tình trạng hoạt động của bệnh Crohn ở trẻ em (PCDAI) là 45. Bên cạnh đó, bệnh nhân có kèm theo chậm tăng trưởng, suy dinh dưỡng nặng và thiếu máu, do đó chúng tôi kết hợp điều trị cả EEN và corticosteroid. Sau 5 ngày điều trị, tiêu máu giảm. Sau 16 ngày, bệnh nhân thuyên giảm còn tiêu phân nhầy máu lượng ít, tăng cân, điều trị corticosteroid đường uống kết hợp azathioprin và xuất viện.

Cơ chế bệnh sinh bệnh viêm ruột phức tạp, đa dạng do nhiều yếu tố kết hợp, bao gồm: gen, hệ miễn dịch và các yếu tố môi trường. Tất cả các yếu tố này tác động cộng gộp, hệ quả cuối cùng là hoạt hóa hệ miễn dịch ở niêm mạc ruột một cách không kiểm soát, các yếu tố tiền viêm cytokines được phóng thích vào ống tiêu hóa gây nên phản ứng viêm mạn tính. Kết quả điều trị bằng EEN và corticosteroid cho thấy, bệnh nhân đáp ứng tốt, tăng cân, các chỉ số xét nghiệm biến đổi theo chiều hướng tích cực, giảm mất protein qua ruột, albumin máu tăng từ 25,6 đến 38 g/l.

Tái khám tại thời điểm sau 2 tháng, bệnh nhân không còn tiêu máu. Sau 4 tháng, bệnh nhân tiêu phân vàng sệt, không còn các triệu chứng tiêu hóa, tăng trưởng cân nặng và chiều cao, không còn tình trạng suy dinh dưỡng và thiếu máu.

Kết luận

Viêm ruột mạn nên được nghi ngờ ở trẻ có các triệu chứng tiêu hóa kéo dài hay tái đi tái lại (đau bụng, tiêu lỏng, tiêu máu, sụt cân) không giải thích được. Bệnh rất hiếm gặp ở trẻ nhũ nhi, triệu chứng bệnh đa dạng và trùng lặp với các bệnh lý

khác nên gây khó khăn và chậm trễ trong chẩn đoán. Vì vậy, cần cân nhắc nội soi tiêu hóa trên và dưới sớm cùng với khảo sát mô học trong những trường hợp nghi ngờ để xác định, chẩn đoán và điều trị kịp thời.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] R.M. Kliegman, J.S. Geme (2019), "Inflammatory bowel disease", *Nelson's Textbook of Pediatrics*, **2**, Elsevier.
- [2] A. Levine, et al. (2014), "ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents", *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **58**(6), pp.795-806.
- [3] K. Clarke, J. Chintanaboina (2019), "Allergic and immunologic perspectives of inflammatory bowel disease", *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, **57**(2), pp.179-193.
- [4] E. Bequet, 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), pp.519-526.
- [5] I. Kern, et al. (2021), "Incidence trends of pediatric onset inflammatory bowel disease in the years 2000-2009 in Saxony, Germany - first results of the Saxon Pediatric IBD Registry", *PLOS ONE*, **16**(1), DOI: 10.1371/journal.pone.0243774.
- [6] J.V. Limbergen, et al. (2008), "Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease", *Gastroenterology*, **135**(4), pp.1114-1122.
- [7] J.E. Axelrad, et al. (2021), "The role of gastrointestinal pathogens in inflammatory bowel disease: a systematic review", *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **14**, DOI: 10.1177/17562848211004493.
- [8] N.E. Walsham, R.A. Sherwood (2016), "Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease", *Clin. Exp. Gastroenterol.*, **9**, pp.21-29.
- [9] C. Maaser, et al. (2019), "ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications", *J. Crohns Colitis*, **13**, pp.144-164.
- [10] C.M. Spiceland, N. Lodhia (2018), "Endoscopy in inflammatory bowel disease: role in diagnosis, management, and treatment", *World J. Gastroenterol.*, **24**(35), pp.4014-4020.
- [11] K. Nakaya, et al. (2020), "A case of a two-month-old boy diagnosed with infantile Crohn's disease based on an atypical perianal lesion", *Case Rep. Pediatr.*, **2020**, DOI: 10.1155/2020/8832856.
- [12] J.R. Kelsen, et al. (2015), "Maintaining intestinal health: the genetics and immunology of very early onset inflammatory bowel disease", *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, **1**(5), pp.462-476.
- [13] J.O. Shim (2019), "Recent advance in very early onset inflammatory bowel disease", *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.*, **22**(1), pp.41-49.
- [14] A. Assa, R. Shamir (2017), "Exclusive enteral nutrition for inducing remission in inflammatory bowel disease in paediatric patients", *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, **20**(5), pp.384-389.
- [15] T. Miller, D.L. Suskind (2018), "Exclusive enteral nutrition in pediatric inflammatory bowel disease", *Curr. Opin. Pediatr.*, **30**(5), pp.671-676.
- [16] P.F. Rhee, et al. (2020), "The medical management of paediatric Crohn's disease: an ECCO-ESPGHAN guideline update", *J. Crohns Colitis*, **16**(1), DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijaa161.