

Особливості комплексної діагностики хвороби Крона в педіатричній практиці

С. М. Недельська^{А,С,Е,Ф}, Т. Г. Бессікало^{А,В,С,Д}, О. В. Лямцева^{В,Д}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; Д – написання статті; Е – редагування статті; Ф – остаточне затвердження статті

Запальні захворювання кишечника, зокрема хвороба Крона та неспецифічний виразковий коліт, становлять одну з найскладніших проблем сучасної гастроентерології. Ці стани спричиняють тяжкі ускладнення та мають високу частоту хронічного перебігу. Дебют цих захворювань найчастіше відбувається в дитячому або молодому віці. Ключову роль у патогенезі запальних захворювань кишечника відіграє імунна система, втім точні механізми їх виникнення залишаються недостатньо вивченими. Відомо, що порушення імунної відповіді організму на мікрофлору кишечника є одним з основних факторів, що спричиняють хронічне запалення.

Мета роботи – навести особливості та труднощі діагностики хвороби Крона у дітей.

Матеріали і методи. Описано клінічний випадок 11-річної дівчинки, яка надійшла до стаціонару з симптомами системного запалення, болями в животі, гепатомегалією та іншими ознаками, що імітували вірусно-бактеріальну інфекцію. За результатами лабораторних досліджень та ендоскопії виявлено запальні зміни у шлунково-кишковому тракті, що характерні для хвороби Крона. Однак під час патогістологічного дослідження не зафіксовано типові ознаки хвороби. В пацієнтки діагностували хворобу Крона за результатами комплексного аналізу клінічних проявів і даних обстеження.

Висновки. Хронічні запальні захворювання кишечника залишаються складною проблемою під час діагностики в дітей через варіабельність проявів. Ретельний аналіз скарг, анамнезу хвороби у поєднанні з комплексним оцінюванням результатів об'єктивного обстеження, що здійснене з використанням додаткових методів, а також чітке врахування стандартів діагностики дають змогу запобігти встановленню хибного діагнозу й сприяють призначенню оптимального лікування.

Ключові слова: виразковий коліт, хвороба Крона, запальні захворювання кишечника, діагностика, патогістологічне дослідження.

Патологія. 2025. Т. 22, № 1(63). С. 69-73

Features of comprehensive diagnostics of Crohn's disease in pediatric practice

S. M. Nedelska, T. H. Bessikalo, O. V. Liamtseva

Inflammatory bowel diseases, particularly Crohn's disease and ulcerative colitis, represent some of the most challenging conditions in contemporary gastroenterology. These disorders are associated with significant complications and a high tendency toward chronicity. Onset typically occurs during childhood or early adulthood. The immune system plays a central role in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases; however, the precise mechanisms involved remain incompletely understood. It is well established that dysregulation of the immune response to the intestinal microbiota is a key factor contributing to the development of chronic inflammation.

Aim: to demonstrate the features and challenges of diagnosing Crohn's disease in children.

Material and methods. The case of an 11-year-old girl who was admitted to the hospital with symptoms of systemic inflammation, abdominal pain, hepatomegaly, and other signs mimicking a viral-bacterial infection is presented. Laboratory tests and endoscopy revealed inflammatory changes in the gastrointestinal tract characteristic of Crohn's disease. However, histopathological examination did not show classical signs of the disease. The diagnosis of Crohn's disease was made based on a comprehensive analysis of clinical manifestations and examination results.

Conclusions. Chronic inflammatory bowel diseases remain a diagnostic challenge in children due to their variable presentation. A meticulous evaluation of patient complaints and medical history, integrated with a comprehensive assessment of physical examination findings supported by auxiliary diagnostic methods, and guided by adherence to established diagnostic standards, minimizes the risk of misdiagnosis and supports the selection of the most appropriate treatment strategy.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, diagnosis, pathohistological examination.

Pathologia. 2025;22(1):69-73

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК), як-от хвороба Крона та неспецифічний виразковий коліт, становлять одну з найскладніших проблем гастроентерології та досліджені недостатньо. Зумовлено це тим, що вони спричиняють тяжкі ускладнення та високу частоту хронічного перебігу [1]. Дебют цих захворювань найчастіше відбувається в дитячому або молодому віці, середній вік становить 10,5 року [2].

Хоча імунна система відіграє ключову роль у патогенезі цих захворювань, механізми їх виникнення остаточно не з'ясовано. Згідно з результатами досліджень, порушення імунної відповіді організму на мікрофлору кишечника є одним з основних факторів, що спричиняють хронічне запалення [3,4].

Захисна функція кишкового бар'єра залежить від цілісності епітеліального шару, який зазвичай перешкоджає проникненню патогенів. У разі виникнення ЗЗК цей бар'єр стає більш проникним, і це активує вроджену й адаптивну імунні системи, що спричиняють хронічне запалення [4]. Клітинний імунітет, зокрема Т-лімфоцити, має важливе значення у контролі за мікробами в кишечнику, однак при порушенні регуляції цей процес стає неконтрольованим і призводить до запальних реакцій. Крім того, адаптивна імунна система забезпечує розпізнавання антигенів через В-лімфоцити та продукцію антитіл, як-от IgA, який захищає слизові оболонки [5].

Встановлено, що генетичні фактори впливають на ризик розвитку запальних захворювань кишківника. Це підтверджено виявленням понад 240 генетичних локусів, пов'язаних із цією патологією [6]. Мікробіом кишечника також відіграє важливу роль у патогенезі ЗЗК, а зміни його складу можуть спричинити неадекватну імунну відповідь. Серед факторів ризику визначають і окремі медикаменти, що можуть впливати на кишковий бар'єр та імунну систему [7].

Критерії діагностики хвороби Крона подібні до критеріїв виявлення інших ЗЗК. Діагностика цих станів ускладнена, коли захворювання дебютує з позакишкових проявів, не має патологічних симптомів з боку травної системи, а також коли в патологічний процес залучаються очі, шкіра, суглоби, печінка, слизова оболонка порожнини рота на фоні спільних ознак запалення та метаболічних порушень [8].

Діагностика ЗЗК багатоступенева, передбачає аналіз клінічної симптоматики, лабораторні обстеження та застосування візуалізаційних методів, наприклад ендоскопії, що дає змогу виявити запальні зміни в кишечнику та диференціювати різні форми захворювання. Патоморфологічні дослідження також є вкрай важливими, адже дають змогу підтвердити діагноз, коли є специфічні ознаки запалення або виявлено неказеозні гранульоми при хворобі Крона [9].

Основною метою терапії ЗЗК нині є досягнення ремісії та збереження якості життя пацієнта. Лікування передбачає призначення медикаментозних засобів, що сприяють зменшенню запалення, а також підтримання функцій слизової оболонки кишечника [8,9].

Мета роботи

Навести особливості та труднощі діагностики хвороби Крона у дітей.

Матеріали і методи дослідження

Описано клінічний випадок пацієнтки з хворобою Крона. Під час дослідження детально вивчено дані анамнезу, проаналізовано перебіг основного захворювання. Ці результати зіставили з даними ендоскопії та патогістологічного дослідження, встановили остаточний діагноз.

Дослідження здійснили, дотримуючись етичних норм, що викладені в Гельсінській декларації (BOOЗ, 1964 р. із поправками), та чинного законодавства України. Батьки пацієнта надали письмову інформовану згоду на обстеження, використання клінічних даних для наукових цілей і публікацію результатів. Дослідження схвалене Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол № 4 від 03.04.2025 року).

Результати

Наводимо аналіз клінічного випадку дитини з хворобою Крона. Дівчинка М., 20.04.2012 р. н., надійшла до одного з відділень КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР (м. Запоріжжя) у стані середньої важкості, що зумовлений інтоксикаційним синдромом: гіпертермією до 39,4 °С, вираженою астеноїзацією. Турбували болі в горлі без проявів гострого тонзиліту.

З анамнезу відомо, що пацієнтка – єдина дитина в родині; вагітність і пологи мали фізіологічний перебіг. До часу звернення дитина не хворіла на тяжкі захворювання, але часто мала гострі респіраторні вірусні інфекції з типовим перебігом. Періодично пацієнтка скаржилася на болі в животі, відчуття гіркоти у роті; батьки визначали вибіркові смаки.

За кілька днів до госпіталізації батьки звернули увагу на те, що дитина не витримувала навіть мінімальних фізичних навантажень (піші прогулянки) через виражену слабкість. У березні 2023 року дівчину лікував хірург у зв'язку з абсцесом шкіри, фурункуллом і карбункуллом на нижній кінцівці. Цей епізод лікування не пов'язали з ЗЗК.

Під час загального огляду: вираз обличчя апатичний, шкірні покриви бліді, слизові оболонки чисті, осередків набряків і висипки не виявлено. Перкуторно й аускультативно з боку бронхолегеневої системи патологічні зміни не зафіксовані. Межі серця – за віком, визначена помірна тахікардія (до 108 ударів на хвилину). Живіт доступний пальпації, безболісний. Печінка на 4 см нижче від правої реберної дуги, гладенька, безболісна; селезінка не збільшена. Пальпація кишківника – без особливостей, випорожнення без порушень. Маса тіла – 46,5 кг.

З-поміж лабораторних показників звернули уваги на підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШЗЕ) – до 30 мм/год, у динаміці зафіксовано підвищення до 40 мм/год; еритроцити – 4,38 г/л, гемоглобін – 100 г/л, гематокрит – 33 %, середній об'єм еритроцитів – 76 фл, середній вміст гемоглобіну – 22,9 пг, середня концентрація гемоглобіну – 303 г/л; лейкоцити – 9,2 г/л, паличкоядерні нейтрофіли – 20 %, сегментоядерні – 31 %, еозинофіли – 0 %, лімфоцити – 36 %, моноцити – 12 %, плазматичні клітини – 1. За час перебування в стаціонарі на цьому етапі клітинні

показники суттєво не змінилися, але підвищувалася ШЗЕ – до 44 мм/год.

Результати аналізу сечі – без патологічних відхилень. Копроцитограма – без патологічних відхилень. Біохімічні показники: зафіксовано підвищення рівня АЛат до 51 од., що в динаміці збільшився до 110 од. (референтні значення – до 37 од.); рівень загального білка становив 74 г/л (норма); виявлено зниження альбуміну до 40,4 % (референтні значення – 52,0–65,0 %), підвищення показників альфа2-глобулінів – 16,5 % (норма – до 13 %), бета-глобулінів – 17,3 % (норма – до 14,0 %), гамма-глобулінів – 24,7 % (норма – до 22,0 %); рівень прокальцитоніну становив 0,07 нг/мл (не підвищений); показники функції нирок нормальні. Виявлено зниження рівня сироваткового заліза до 3,89 мкмоль/л (референтні значення – 9,00–21,50 мкмоль/л), залізов'язувальна властивість сироватки – 79,9 мкмоль/л (норма – 53,7–62,6 мкмоль/л). Рівні феритину та гострофазових показників, зокрема С-реактивного білка та серомукоїдів нормальні; КФК-МВ – 10,4 Од/л (норма); ГГТ – 154 Од/л (референтні значення – до 17 Од/л). Маркери вірусних гепатитів негативні. АСЛ(о) – у межах норми.

За результатами ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, заочеревинного простору, серця, патологічних змін не виявлено, крім незначної спленомегалії.

Встановлено діагноз: гостра респіраторна вірусна інфекція, гострий фарингіт; реактивний гепатит; залізодефіцитна анемія. Призначено антибактеріальне лікування (амоксил, що згодом замінений на цефтазидим), інфузійну дезінтоксикаційну терапію з розчином Рінгера, фізіологічним розчином, преднізолоном.

На третю добу перебування пацієнтки в стаціонарі на фоні стійкої гіпертермії з'явилися симптоми стоматиту, тріщини в кутиках рота, губ. Ураження слизової оболонки ротової порожнини мало тотальний характер. Зберігалися симптоми інтоксикації, астенизація. На десятю добу перебування у стаціонарі зафіксовано втрату маси тіла – 4,5 кг, пацієнтка схудла до 42 кг. Виникли арталгії в правому кульшовому суглобі.

Визначили, що після введення глюкокортикостероїдів протягом доби трималася нормальна температура тіла. Консультант зауважив, що необхідно виключити аутоімунні й аутозапальні захворювання, продовжити діагностичний пошук до встановлення остаточного діагнозу. Батьки вирішили завершити обстеження вдома. Під час виписки в аналізах зберігалася висока ШЗЕ (47 мм/год) на фоні нормального рівня лейкоцитів із незначним паличкоядерним зсувом, зберігалася підвищення рівня АЛат (втричі щодо референтних значень). Слизова оболонка ротової порожнини відновилася, нормалізувалася температура тіла (протягом двох діб). Дівчина виписана з діагнозом: гостра респіраторна вірусна інфекція; афтозний стоматит (не виключено, що вірусної етіології); токсичний гепатит; залізодефіцитна анемія.

Батькам дитини рекомендовано отримати консультації інфекціоніста та гематолога; доцільним є контроль загального аналізу крові. Пацієнтці призначено «Лактовіт форте» по 1 капсулі двічі на добу протягом

двох тижнів, «Укрлів» у дозі 250 мг двічі на добу протягом місяця, «Мальтофер» по 1 таблетці двічі на добу.

Наступного разу дівчинка надійшла до стаціонару менше ніж через місяць після виписки. Під час госпіталізації мала скарги на виражену слабкість, нездужання, гіпертермію, діарею (визначена як ротавірусна інфекція), дискомфорт і болі в животі, афту на м'якому піднебінні. Порівняно з даними щодо маси тіла під час виписки в попередньому епізоді стаціонарного лікування, визначено її збільшення – 43,2 кг порівняно з 42,0 кг.

Стан пацієнтки – середньої тяжкості внаслідок інтоксикації. Визначено блідість шкірних покривів і слизових оболонок, підвищення температури до фебрильних значень. З боку органів грудної клітки під час обстеження патологічних змін не виявлено. Живіт помірно здутий, доступний глибокій пальпації, помірно чутливий при пальпації по ходу кишечника та в епігастральній ділянці. Селезінка не виступає з-під реберної дуги; печінка виступає на 4 см, неволюча, гладка, еластична. Випорожнення рідкі, з домішками зелені та слизу, до 4–5 разів на добу.

За цей період хвора обстежена, проконсультована в інфекціоніста у профільному лікувальному закладі. Згідно з висновком, на підставі підвищення рівнів IgG до вірусу Епштейна–Барр та вірусу герпесу 6 типу встановлено діагноз гострої вірусно-бактеріальної інфекції.

Під час другої госпіталізації дівчинка мала скарги на слабкість, знижений апетит, підвищення температури тіла до фебрильних значень, біль у горлі та животі, діарею. Зміни загального аналізу крові: зниження гемоглобіну до 88 г/л при нормальному рівні еритроцитів; лейкоцити – 13,8 г/л, паличкоядерні – 28 %, сегментоядерні – 37 %, ШЗЕ – 40 мм/год. З-поміж біохімічних показників зафіксовано підвищення рівнів гострофазових, зокрема С-реактивного білка – 33,8 мг/л (референтні значення – <6 мг/л), низький рівень сироваткового заліза (2,89 мкмоль/л), високий рівень АЛат (до 233 од/л), інші печінкові показники – в нормі. Зберігалися підвищені рівні бета2- та гамма-глобулінів на фоні гіпоальбумінемії (39,1 %).

За результатами дослідження функції нирок, патології не виявлено. Бактеріологічне дослідження зі слизової оболонки ротоглотки не показало ріст патологічних збудників. Випорожнення – до 4–5 разів на добу, розріджені, з домішкою слизу, макроскопічно без домішок крові; ріст патологічних кишкових збудників – негативно. Діурез не порушений.

Цей епізод не розглядали як складову частину та продовження захворювання, що було причиною попередньої госпіталізації, визначений як новий. Пацієнтці встановлено діагноз діареї вірусної етіології, що ускладнена залізодефіцитною анемією, токсичним гепатитом.

Пацієнтці призначено антибактеріальну терапію цефалоспоринами, ацикловір, дезінтоксикаційну терапію з преднізолоном, але це не сприяло позитивній динаміці: вона продовжувала лихоманити, зберігався абдомінальний синдром і діарея, не виявлено також покращення лабораторних показників. Втім, звернули увагу, що навіть одноразове введення глюкокорти-

костероїдів внутрішньовенно (у складі інфузійної терапії) сприяло нормалізації температури тіла та покращенню самопочуття протягом доби.

Для визначення доцільності призначення глюкокортикостероїдної терапії коротким курсом для нормалізації температури запросили консультанта. Він припустив розвиток у пацієнтки хвороби Крона, дав відповідні рекомендації для дообстеження.

Додаткові лабораторні обстеження показали нормальний рівень антинуклеарних антитіл до двоспиральної ДНК – 9,4 од/мл (позитивний – >15 од/мл), ANA – 1:1000 (<1:100), високий рівень кальпротектину – 424,24 мкг/г (референтні значення – до 50 мкг/г).

Ендоскопічне обстеження здійснили колоноскопом Fujinon EC-530 RD/L. Відеоколоноскоп введено у сліпу кишку, далі – у її термінальні відділи. Слизова оболонка сліпої кишки без запальних змін, ворсинки добре виражені. Баугінієва заслонка не деформована, орієнтована у купол сліпої кишки. Слизова оболонка купола сліпої кишки гіперемована, набрякла, судинного рисунку немає, при контакті з ендоскопом кровить. Просвіти висхідної, поперечно-ободової, низхідної та сигмоподібної кишок збережені, гаустрація задовільна. Слизова у всіх відділах товстої кишки гіперемована, набрякла, виявлено множинні крововиливи, дрібні виразки вкриті фібрином; уражається при контакті з ендоскопом, судинного рисунку немає. Запальні зміни більше виражені у правих відділах товстого кишечника. Анальний канал прохідний, сфінктер у тонусі. Патологічних новоутворень на оглянутих ділянках не виявлено.

За результатами ендоскопії зробили висновок, що в пацієнтки ЗЗК (неспецифічний виразковий коліт?), ступінь активності за індексом Меіо – 6 балів, активності за Truelovt–Witts – III ступеня. Під час езофагогастродуоденоскопії також виявлено значні зміни: ерозивно-геморагічну гастропатію, еритематозну дуоденопатію. Взято біоптати слизової оболонки шлунка, тонкого та товстого кишечника для патогістологічного дослідження.

Патогістологічно підтверджено ураження всіх цих органів, в запальному інфільтраті переважали лімфоцити, плазмоцити. Діагностовано гастрит зі слабо вираженим фіброзом і крововиливами у поверхневих відділах власної пластинки слизової оболонки (*Helicobacter pylori* не виявлено). Фрагменти слизової оболонки тонкої кишки – з осередковим помірно вираженим хронічним запаленням, гіперплазією лімфоїдних фолікулів та осередковим слабо вираженим фіброзом. Фрагменти слизової оболонки товстої кишки – з дифузним вираженим хронічним запаленням; виявлено ерозії, виразкування, крововиливи, поодинокі крипт-абсцеси, помірно виражений фіброз, псевдополіпоз слизової, гіперплазію лімфоїдних фолікулів і поодинокі локуси акомодативної Low-Grade дисплазії епітелію залоз.

За цими даними лікар-патолог зробив висновок, що морфологічні зміни відповідають неспецифічному виразковому ентероколіту. Саме відсутність у фрагментах неказеозних гранул з епітеліоїдних клітин дало підставу виключити хворобу Крона.

Обговорення

Діагноз хвороби Крона обґрунтований дебютом захворювання з позакишкових проявів, залученням у патологічний процес усіх відділів шлунково-кишкового тракту. Відеокапсулярна ендоскопія має вкрай важливе значення під час диференційної діагностики різних колітів [2]. Але ураження слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ротова порожнина, шлунок, тонкий кишечник) у поєднанні з вираженим набряком, плазматичною інфільтрацією, ерозіями слизової оболонки кишківника притаманні хворобі Крона [2,3]. Саме ці ознаки дали змогу діагностувати це захворювання.

Хворій призначено відповідне лікування: для досягнення ремісії – системні глюкокортикостероїди («Метипред» 20 мг/добу 3 тижні), як базисну терапію – «Салофальк» 30 мг/кг. Протягом місяця стан дитини нормалізувався. Зник інтоксикаційний синдром, нормалізувалися лабораторні показники крові, збільшилася маса тіла, але рівень кальпротектину знизився лише до 250 мкг/г.

Пацієнтка перебуває під спостереженням і отримує лікування у профільного фахівця у лікувальному закладі III рівня.

Наведений клінічний випадок актуалізує проблему комплексного підходу до кожного пацієнта, передусім це стосується недостатньо ретельного аналізу анамнестичних, клініко-лабораторних даних та їх екстраполяції на стан дитини. Синдроми часто аналізують не як складові одного можливого захворювання, а як прояви окремих нозологій. Крім того, недотримання вітчизняних стандартів діагностики призводить до встановлення помилкового діагнозу.

Висновки

1. Проблема хронічних запальних захворювань кишечника залишається актуальною в сучасній гастроентерології, особливо в педіатричній практиці, оскільки їхній перебіг часто супроводжується вираженим синдромом системного запалення.

2. Ретельний аналіз скарг, анамнезу хвороби у поєднанні з комплексним оцінюванням результатів об'єктивного обстеження, що здійснене з використанням додаткових методів дають змогу запобігти встановленню хибного діагнозу.

3. Наявність у фрагментах слизової оболонки травної трубки типових для хвороби Крона змін (неказеозні гранули з епітеліоїдних клітин), звісно, сприяє правильній діагностиці цього захворювання. Разом із тим, якщо ці зміни не виявлені у препараті, хвороба Крона все одно не виключена.

4. Фрагментарне сприйняття епізодів захворювання без поєднання з можливими попередніми епізодами може бути причиною пізньої діагностики запальних захворювань кишківника.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 13.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 19.02.2025

Схвалено до друку / Accepted: 03.03.2025

Відомості про авторів:

Недельська С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2277-3875](https://orcid.org/0000-0003-2277-3875)

Бессікало Т. Г., канд. мед. наук, асистент каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5953-9391](https://orcid.org/0000-0001-5953-9391)

Лямцева О. В., аспірант каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0009-0003-5479-5953](https://orcid.org/0009-0003-5479-5953)

Information about the authors:

Nedelska S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Bessikalo T. H., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Liamtseva O. V., MD, PhD student of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Світлана Недельська (Svitlana Nedelska)
nedelskayasvetlana@gmail.com

References

1. Peppercom MA, Cheifetz AS. Definitions, epidemiology, and risk factors for inflammatory bowel disease. UpToDate [Internet]. 2025 Feb. 24 Available from: <https://www.uptodate.com/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease>
2. Zitomersky N, Bousvaros A. Overview of the management of Crohn disease in children and adolescents. UpToDate [Internet]. 2025 Feb. 24 Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-crohn-disease-in-children-and-adolescents>
3. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(1):17-30. doi: [10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4)
4. Agrawal M, Christensen HS, Bøgsted M, Colombel JF, Jess T, Allin KH. The Rising Burden of Inflammatory Bowel Disease in Denmark Over Two Decades: A Nationwide Cohort Study. *Gastroenterology.* 2022;163(6):1547-54.e5. doi: [10.1053/j.gastro.2022.07.062](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.07.062)
5. Bancel AS, Sandall AM, Rossi M, Chassaing B, Lindsay JO, Whelan K. Food Additive Emulsifiers and Their Impact on Gut Microbiome, Permeability, and Inflammation: Mechanistic Insights in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2021;15(6):1068-79. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjaa254](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa254)
6. Nguyen LH, Örtqvist AK, Cao Y, Simon TG, Roelstraete B, Song M, et al. Antibiotic use and the development of inflammatory bowel disease: a national case-control study in Sweden. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(11):986-95. doi: [10.1016/S2468-1253\(20\)30267-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30267-3)
7. Oh SJ, Kim HJ, Lee CK; Big Data Research Group (BDRG) of the Korean Society of Gastroenterology. A dose-dependent increase in the risk of inflammatory bowel disease after exposure to broad-spectrum antibiotics: A national population study in Korea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;58(2):191-206. doi: [10.1111/apt.17542](https://doi.org/10.1111/apt.17542)
8. Narula N, Wong EC, Pray C, Marshall JK, Rangarajan S, Islam S, et al. Associations of Antibiotics, Hormonal Therapies, Oral Contraceptives, and Long-Term NSAIDs With Inflammatory Bowel Disease: Results From the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(10):2649-59.e16. doi: [10.1016/j.cgh.2022.11.037](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.11.037)
9. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JW, Kaplan GG, Ng SC, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology.* 2022;162(4):1147-59.e4. doi: [10.1053/j.gastro.2021.12.282](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.282)