

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА
І ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

БУКУЛОВА НАНА ЮРІЇВНА

УДК 616.348.002– 053.2– 07– 037

**УДОСКОНАЛЕННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ДІАГНОСТИКИ
ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ
І КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ У ДІТЕЙ**

14.01.10 – Педіатрія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Денисова Маргарита Федорівна,
Державна установа «Інститут педіатрії,
акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової
НАМН України» (м.Київ), завідувачка відділення проблем
захворювань органів травлення у дітей

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор,
Бєлоусова Ольга Юрїївна, Харківська медична академія
післядипломної освіти (м.Харків), завідувачка кафедри
педіатричної гастроентерології та нутриціології

доктор медичних наук, професор
Бекетова Галина Володимирівна,
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика (м.Київ), завідувачка кафедри дитячих
та підліткових захворювань

Захист дисертації відбудеться „28” вересня 2021 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України” (04050, м.Київ, вул.П. Майбороди,8).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України” (04050, м. Київ, вул.П. Майбороди,8).

Автореферат розісланий „19” серпня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Л.В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Виразковий коліт (ВК) – запальне захворювання слизової оболонки товстої кишки нез’ясованої етіології, на сьогодні є однією з найбільш серйозних проблем дитячої гастроентерології, актуальність якого зумовлена неконтрольованим ростом його поширеності серед дитячого населення у всіх країнах світу, прогресуючим перебігом, наявністю тяжких загрозливих для життя хворої дитини ускладнень, високим ризиком розвитку колоректального раку, ранньою інвалідністю та низькою соціальною адаптацією хворих в подальші роки життя [Е.М. Лукьянова и др., 2004; О.Ю. Белоусова, 2015; Г.В. Бекетова та ін., 2017; М.Ф. Денисова, 2020; III European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis, 2017; J. Sýkora et al., 2018; M. Putowski et al., 2019].

За багато років вивчення різних аспектів проблеми ВК, переважно у дорослих хворих, проведені численні клініко–експериментальні дослідження і отриманні нові наукові дані, які суттєво розширили існуючі уявлення відносно патогенезу ВК [П.В. Шумилов, 2010; С.Ю. Сереброва и др., 2017; А.М. Першко, 2018; J.H. Park et al., 2017; Nishida A. et al., 2018; Y.Sun et al., 2019; А.Е. Dorofeyev et al., 2020; А. Fasano, 2020; S. Peppas et al., 2021].

В той же час найменш вивченими у дітей залишаються питання особливостей клінічного перебігу ВК з урахуванням сімейної схильності до захворювань органів травлення, віку, статі хворої дитини, локалізації запального процесу, його ускладнень, що обґрунтовує доцільність подальшого поглибленого вивчення клінічних фенотипів захворювання в дитячому віці.

На сучасному етапі вивчення проблеми ВК збільшується кількість наукових клініко–експериментальних досліджень щодо ролі функціональних і структурних порушень слизової оболонки товстої кишки та її епітеліального бар’єру, як важливого патогенетичного фактору розвитку та прогресування хвороби [И.В. Василенко, 2010; Н.А. Золотова, 2017; Н.Ю. Орлинская и др., 2018; М.Л. Чиркова и др., 2018; В. Yue et al., 2019; E.E.L. Nyström et al., 2021]. Дослідженнями у дорослих з ВК доведено, що у відсутності відновлення та регенерації слизової оболонки товстої кишки важливу патогенетичну роль відіграють зміни епітеліально–стромальних співвідношень, порушення щільності зовнішнього і внутрішнього шарів слизу, які сформовані секреторними (MUC2) та мембрано–асоційованими (MUC4) муцинами, дисбаланс регуляторного впливу трептоїлових пептидів на протективні властивості муцинів [А.Э. Дорофеев и др., 2013; Н.А. Золотова и др., 2019; В.А. Шестопалов и др., 2019; R. Nakov et al., 2019; J. Fang et al., 2021; E. Bankole, 2021]. Нажаль, аналогічні дослідження у дітей з ВК, результати яких могли би бути використані для удосконалення сучасних протоколів діагностики та лікування ВК в дитячому віці, в нашій країні не проводилися.

В прогностичному аспекті важливою є оцінка перебігу ВК в перші роки хвороби, особливо на час дебюту, коли визначається характер та тяжкість захворювання, розвиток загрозливих для життя ускладнень, можливість

формування резистентності до базисного лікування та інше [О.А. Рукшина, 2003; А.И. Щиголева и др., 2018; J.J. Ashton et al, 2017; K. Arai, 2020].

Але здатність прогнозування перебігу ВК у дітей на момент діагностики або на ранніх стадіях захворювання залишається обмеженою, хоча надійні прогнози перебігу хвороби дозволяють робити більш персоніфікованим і більш ефективним підхід до формування груп ризику виникнення ВК, особливо тяжких його форм, що дозволить підвищити ефективність лікування, зменшити кількість небажаних явищ під час терапії, мінімізувати ускладнення, які загрожують життю хворої дитини [Э.Н. Федулова и др., 2013, 2014; M. Gasparetto et al., 2018; Z. Grover, 2019; A. Yerushalmy–Feler et al., 2020].

Наведені дані літератури вказують на ряд невирішених питань ВК – актуальної проблеми педіатрії, а саме – частоти та клінічних особливостей фенотипів хвороби, закономірностей її патоморфозу, значимості таких патогенетичних факторів як структурна перебудова слизової оболонки та епітеліального бар'єру кишківника, можливість прогнозування перебігу захворювання, вирішення яких сприяло би покращенню якості життя дітей хворих на ВК.

Все вищенаведене визначило напрямок, мету і завдання роботи.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом ДУ Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» і є фрагментом НДР «Вивчити особливості перебігу виразкового коліту у дітей та встановити предиктори прогресування хвороби» (№ державної реєстрації 01.15U003300). Здобувач є співвиконавцем даної НДР.

Мета: удосконалення діагностичних та прогностичних заходів у дітей з виразковим колітом на підставі уточнення факторів ризику, визначення клінічних форм захворювання та їх клініко-параклінічних особливостей, структурних змін слизової оболонки товстої кишки та стану її епітеліального бар'єру, предикторів ризику виникнення та перебігу хвороби.

Завдання дослідження:

1. Провести клініко–статистичний аналіз історій хвороб дітей з виразковим колітом в періоді загострення хвороби, визначити фактори ризику, частоту клінічних форм захворювання та їх особливості.

2. Провести порівняльний аналіз клініко–лабораторних та ендоскопічних критеріїв різних форм виразкового коліту в періоді загострення, визначити диференціально–діагностичні критерії клінічних форм ВК та предиктори активності запального процесу.

3. Оцінити патоморфологічні зміни слизової оболонки товстої кишки у дітей з різними клінічними формами в періоді загострення хвороби.

4. Вивчити стан епітеліального бар'єру товстої кишки в періоді загострення виразкового коліту за показниками синтезу слизу і його біохімічних властивостей, експресії секреторних (MUC2), мембрано–асоційованих (MUC4) муцинів та трефойлового фактору (TFF3) у дітей з різними формами захворювання.

5. Розробити алгоритми прогнозування ризику виникнення та клінічного перебігу ВК у дітей.

Об'єкт дослідження: виразковий коліт у дітей.

Предмет дослідження – фактори ризику виникнення ВК та його несприятливого перебігу, сучасний клінічний перебіг, структура слизової оболонки товстої кишки, епітеліальний бар'єр слизової оболонки товстої кишки.

Методи дослідження: анкетно–опитувальні, клінічні, біохімічні, морфологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Отримано нові дані щодо сучасного клінічного перебігу ВК в дитячому віці. Показано, що для дітей з ВК характерними особливостями є зростання частоти обтяженої родинної спадковості по запальним і онкологічним захворюванням кишечника, надзвичайно ранній початок хвороби (4–6 років), повільний розвиток основних клінічних симптомів захворювання, переважання тотальних форм ураження кишечника, наявність різної активності запального процесу в межах однієї і тієї ж клінічної форми, відсутність кореляції між клінічними та гістологічними маркерами хвороби.

Вперше надана клініко–параклінічна характеристика основних за локалізацією форм ВК (тотальна, сегментарна, дистальна) з урахуванням активності запального процесу, структурних змін СО товстої кишки та епітеліального бар'єру; визначені їх диференціально–діагностичні критерії.

Вперше доведена роль структурних порушень СО товстої кишки – епітеліального пласту та строми в патогенезі загострення всіх клінічних форм ВК, їх взаємозв'язок із ступенем активності запально–деструктивного процесу і клінічними проявами захворювання.

Вперше у дітей з різними за клінічними формами ВК в періоді загострення встановлено зменшення синтезу та щільності слизу, зниження експресії муцинів – основного компоненту слизу секреторного (MUC2), мембрано-асоційованого (MUC4), недостатність компенсаторного збільшення експресії трефоїлового фактору (TFF3), що сприяє проникності епітеліального бар'єру, втраті толерантності СО товстої кишки до різноманітних антигенів, підтримці запального процесу.

Вперше в педіатричній практиці з урахуванням етапності надання медичної допомоги дітям з ВК розроблено алгоритм індивідуального прогнозування ризику виникнення ВК, створено математичну модель прогнозу хронічного безперервно–рецидивуючого перебігу виразкового коліту.

Практичне значення одержаних результатів. Для практичної ланки охорони здоров'я запропоновано критерії формування груп ризику виникнення ВК серед дітей з гастроентерологічною патологією.

Для підвищення ефективності діагностики клінічних форм ВК в дитячому віці запропоновано використання диференціально–діагностичних критеріїв, заснованих на достовірності розбіжностей клінічних, лабораторних, ендоскопічних та гістологічних ознак.

Розроблено математичну модель прогнозування хронічного безперервно–рецидивуючого перебігу ВК у дітей, що сприятиме підвищенню ефективності лікування, попередженню формуванню важких його ускладнень, підвищенню якості життя хворих.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджено в роботу установ: «Київська міська дитяча клінічна лікарня №2», КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», КНП «Міська дитяча клінічна лікарня № 19» (м. Харків), КНП «Дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» (м. Суми), кафедри гастроентерології ФРМ ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (м. Запоріжжя), кафедри підліткової медицини ХМАПО (м. Харків).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Автором особисто проведено інформаційний пошук, аналіз наукової літератури за темою дисертації, визначено мету і завдання дисертаційної роботи, сформовані групи спостереження, обрані методи досліджень, що були необхідні для виконання роботи, проведено збір первинного матеріалу. Самостійно проведена систематизація та статистична обробка первинного матеріалу із застосуванням сучасних методів статистичного аналізу. Автором написано текст дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації, проведено впровадження отриманих результатів у лікувальну практику та підготовлено до друку статті, тези, проведено виступи на науково–практичних конференціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації було викладено на: науково–практичній конференції «Актуальні питання дитячої гастроентерології» (Київ, 2017), XII Конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (Київ, 2017), науково–практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25–річчю НАМН України (Київ, 2018; доповідь відмічено дипломом за кращу наукову роботу), Конгресі з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гастроентерології» (Київ, 2018), науково–практичній конференції з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника» (Київ, 2018), IV Конгресі з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гастроентерології» (Київ, 2019), науково–практичній конференції з міжнародною акредитацією «Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології в практиці педіатра і сімейного лікаря» (Харків, 2021).

Публікації. Основні положення дисертації викладено у 11 друкованих наукових працях, з них 7 – в журналах, що включено ДАК України до складу спеціалізованих наукових видань України в галузі медичних наук, 2 – в зарубіжних виданнях; 2 тези – у збірниках матеріалів наукових конференцій; отримано патент на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 178 сторінках тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який включає 240 посилань і займає 26 сторінок. Робота ілюстрована 41 таблицією, 43 рисунками, що займають 32 сторінки. Додатки займають 3 сторінки

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для визначення поставлених завдань був проведений клініко–статистичний аналіз 116 історій хвороб дітей з ВК віком

4–18 років в періоді загострення хвороби, які находились на обстеженні і лікування у відділенні проблем захворювання органів травлення у дітей в 2015–2019 рр., та 52 історії хвороб в катамнезі. Для порівняння частоти зустрічаємості факторів ризику виникнення ВК проанкетовано 30 матерів здорових дітей (група порівняння).

Діагноз ВК формувался з урахуванням вітчизняної класифікації ВК (Е.М. Лукьянова, М.Ф. Денисова, 2004) і встановлювався на основі комплексного клінічного та лабораторно–інструментального обстеження хворих дітей, морфологічного дослідження біоптатів товстої кишки.

Діти з ВК за віком були розподілені наступним чином: дошкільного віку (4–6 років) – 37 (32 %), шкільного (7–11 років) – 32 (28 %), підлітки (12–18 років) – 47 (40 %). Дівчат було 51 (44 %); хлопчиків – 65 (56 %). Розподіл дітей за віком виконано згідно з класифікацією ВООЗ (1973). Групи дітей з ВК та порівняння – репрезентативні за віком та статтю.

Дизайн дослідження включав 5 етапів: на першому етапі проводився літературно–патентний пошук, на підставі якого визначені актуальність проблеми ВК в дитячому віці, перспективні напрямки патогенезу хвороби, можливості прогнозування її перебігу. На другому етапі дослідження був проведений аналіз клініко–анамнестичних, лабораторних та ендоскопічних даних дітей з різними клінічними формами ВК. На третьому етапі проводився поглиблений аналіз змін структури слизової оболонки товстої кишки та її епітеліального бар'єру. На четвертому етапі проведено статистичний аналіз, визначення предикторів, прогнозування ризику виникнення ВК та його перебігу. На п'ятому етапі проведено аналіз виконаних досліджень згідно мети та завдань дисертаційної роботи.

Дисертаційну роботу виконано відповідно до основних положень GCP (goodclinicalpractice) ICH (InternationalConferenceonHarmonisation) і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціацією прав людини (1964–2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини (1997 р.) і діючих законів України – Конституції України (ст.3.21,24,28,32), Основи законодавства України про охорони здоров'я (ст.43.1, 44.1), Закон України «Про лікарські засоби» (ст. 7,8).

Вибір дітей проводився згідно розроблених критеріїв включення і виключення. Критерії включення: діти обох статей від 4 до 18 років, наявність підписаної інформованої згоди батьків, наявність верифікаційного діагнозу виразкового коліту в дітей. Критерії виключення: відмова дитини або їх батьків від участі в клінічному обстеженні, відсутність інформативної згоди; хвороба Крона, алергічний коліт, недиференційований коліт.

Верифікація діагнозу та лікування дітей з ВК проводилась відповідно протоколу «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із виразковим колітом» (наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013 р.), а також Consensus guideline ECCO/ ESPGHAN (2018).

Діагноз ВК встановлювався на основі аналізу результатів комплексного клінічного, лабораторно–інструментального обстеження хворих та морфологічного дослідження біоптатів товстої кишки і включав загальноклінічне

та біохімічне дослідження крові, сечі, визначення серологічних (pANCA, ASCA) та фекальних (концентрація фекального кальпротектину) маркерів ЗЗК, стан мікробіоценозу кишечника, посіви калу на умовно–патогенну флору з визначенням чутливості до антибіотиків, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), фіброгастродуоденоскопію (ФГДС), колоноскопію з біопсією.

Ретельно проводився аналіз скарг, анамнезу захворювання та життя хворої дитини, об'єктивного обстеження, результатів лабораторно–інструментальних та морфологічних досліджень. Клінічний огляд проводився із застосуванням загальноприйнятих методів пальпації, перкусії та аускультатії. При огляді звертали увагу на загальний стан дитини, статуру і стан харчування, колір шкіри, температуру тіла, форму і об'єм живота.

Клінічна активність ВК оцінювалась за показниками педіатричного індексу активності (PUCAI, Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index), який включав бальну оцінку 6 клінічних проявів хвороби (абдомінальний біль, кровотеча з прямої кишки, консистенція і кількість стільця, епізоди нічного стільця, рівень активності хворої дитини). Важкість захворювання визначалась наступним чином: важка ступінь (65 балів та вище); середня ступінь (35–64 балів); легка ступінь (10–34 балів); ремісія (захворювання неактивне) (нижче 10 балів) [D. Turner, 2007; Consensus guideline ECCO/ESPGHAN, 2018].

Оцінка стану мікробіоценозу кишечника проводилась шляхом підрахунку колоній (колонієутворюючі одиниці – КУО); розрахунок інтенсивності колонізації виражали у вигляді десяткового логарифму $-1-12 \lg \text{КУО/г}$.

УЗД ОЧП виконані у 97 дітей на апараті MyLab, EsaoteS.p.A. (Іспанія).

Ендоскопічні дослідження – ФГДС та колоноскопія з прицільною біопсією СО шлунку, 12–ти палої кишки, всіх анатомічних відділів товстої кишки (висхідного, поперечно–ободової, сигмовидної і прямої кишки) виконанні на апараті Olympus GF–0150 L (Японія) з наступним морфологічним, гістохімічним, імуногістохімічним дослідженням на мікроскопі Axioskop 40 (Німеччина) із фотодокументуванням біоптатів. Оцінка ендоскопічної активності ВК проводилась шляхом визначення індекса Rachmilewitz (в балах) наступних ознак: зернистість, судинний малюнок, кровоточивість СО, пошкодження поверхні СО. Інтерпретація: ремісія – відсутність ознак; мінімальна активність – 3 бали; помірна – 5 балів; висока – 10 балів [D. Rachmilewitz, 1989].

Для визначення морфологічних особливостей слизової оболонки товстої кишки гістологічно було досліджено 445 біоптатів у пацієнтів в періоді загострення хвороби за загальноприйнятою методикою. Оцінка ступеня активності ВК проводилася якісно за гістологічними критеріями: висока активність – ерозії, виразки, виразна запальна інфільтрація з наявністю поліморфно ядерних лейкоцитів, часто з глікогеном в цитоплазмі, крипт–абсцеси; помірна – відсутність ерозій або виразок, крипт–абсцеси, виразна клітинна інфільтрація з наявністю поліморфно ядерних лейкоцитів, міжепітеліальна локалізація інфільтрата; мінімальна – відсутність ерозій або виразок, помірна і слабка клітинна інфільтрація з поодинокими нейтрофілами в інфільтратах або їх відсутністю [И.В. Василенко, 2010].

Для аналізу стану епітеліального бар'єру товстої кишки у дітей з різними клінічними формами виразкового коліту досліджено біоптати 42 дітей з хронічними колітами в стадії загострення, з них у 28 дітей – з виразковим колітом (14 хворих з активною тотальною формою, 14 пацієнтів – із сегментарною помірно активною); 14 дітей з хронічним неспецифічним невиразковим колітом (ХННК) склали групу порівняння.

Для оцінки слизоутворення проводили PAS–реакцію (забарвлення Шифф–йодною кислотою 500 мл, виробник USA), за допомогою якої визначали глікопротеїди, гліколіпіди і глікоген, та гістохімічну окраску альціановим синім рН 2,5 (виробник Italia) для виявлення сульфатованих і нессульфатованих протеогліканів і глікопротеїнів.

Імуногістохімічні дослідження виконано на серійних парафінових зрізах відповідно до стандартних протоколів із застосуванням моноклональних антитіл Mucin2 (MUC2) (Clone Ccp58), Mucin4 (MUC4) (Clone 8G7) та Anti Trefoil Faktor 3 Mouse anti human [EPR3973] ab109104 та системи візуалізації Ultra Vision Quanto Detection System HRP (USA).

Для прогнозування перебігу ВК проведено аналіз результатів катамнезу 52 дітей, розподілених на 2 групи: група I – 24 (46 %) дитини, у яких протягом 6 місяців діагностовано клінічну ремісію (індекс PUCAI < 10 балів); група II – 28 (54 %) хворих – не досягнуто клінічної ремісії (PUCAI ≥ 20 балів), що свідчило про хронічний безперервно–рецидивуючий перебіг ВК.

Отримані дані опрацьовано статистично на персональному комп'ютері з використанням програм Statistica 6.1, IBMSPSS Statistic версія 22 № 128 від 01.08.2016 та програми Microsoft Excel 2007 (12.0.6762.500).

Для аналізу даних проводився розрахунок середнього значення (M) і похибки середньої арифметичної (m), медіани (M) та 25 % (Q1) і 75 % (Q2) інтерквартильного інтервалу, відносних величин (%). Застосовували параметричні або непараметричні методи статистики – t–критерій Ст'юдента, U–критерій Манна–Уїтні, W–критерій Уїлкоксона; критерій χ^2 Пірсона, коефіцієнт спряженості Пірсона (C); відношення шансів (OR) і відносний ризик (RR) та їх 95% вірогідний інтервал [95% CI]; ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (r_s). Для оцінки якості прогностичної моделі проведено ROC–аналіз (Receiver Operating Characteristic Curve) з визначенням площі під кривою (AUC) та «точки відсічення». Для створення алгоритмів прогнозування виникнення ВК застосовували послідовну діагностичну процедуру Вальда–Генкіна зі складанням діагностичних таблиць та розрахунком діагностичного коефіцієнту (ДК) і оцінкою значимості ознак на основі міри інформативності (I).

Для розробки математичної моделі прогнозу ймовірності ризику хронічного безперервно–рецидивуючого перебігу ВК використано метод множинної регресії. Діагностичну ефективність розроблених методів оцінювали за такими критеріями як чутливість, специфічність, точність.

Статистично значущими вважалися відмінності даних при $p < 0,05$, що відповідає критеріям, прийнятим у медико–біологічних дослідженнях.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами клініко–статистичного аналізу 116 історій хвороб дітей з ВК у 71 (61 %) дитини була діагностована тотальна форма, у 30 (26 %) – сегментарна, у 15 (13 %) – дистальна. Розподіл дітей за статтю, віком та локалізацією ВК показав, що в групі дітей з тотальною формою частіше хворіють дошкільнята (68 %) та підлітки (66 %), ніж школярі. Сегментарні форми в більшості випадків (41 %) зустрічалися в шкільному віці; дистальні форми не мали розбіжностей за віком ($p>0,05$). За статтю при тотальних формах ВК у віці 4–6 років хлопчиків майже у 2 рази більше, ніж дівчат (46 % проти 22 %, $p<0,05$); у віці 7–11 років, навпаки, дівчат більше, ніж хлопчиків (34 % проти 13 %, $p<0,05$), у віці 12–18 років дівчат і хлопчиків було однаково (44 % та 41 %, $p>0,05$). У дітей із сегментарним та дистальним колітами достовірних розбіжностей за статтю та віком не встановлено ($p>0,05$).

Аналіз анамнезу життя хворих дітей на ВК показав, що 75 % пацієнтів народилися в сім'ях з обтяженою спадковістю по хворобам органів травлення, 20 % – з діагностованими у родичів хронічними колітами, включаючи виразковий коліт (2 %) та хворобу Крона (1 %), 11 % – колоректальний рак.

У 74 % матерів дітей з ВК визначено обтяжений акушерський анамнез та патологія пологів, в структурі яких мали місце ранній гестоз (40 % випадків), загроза переривання вагітності (20 %, $p<0,05$), анемія вагітних (6 %), перенесені інфекції під час вагітності (2 %), кесарів розтин або вакуумекстракція (8 %). Аналіз раннього дитинства (1–3 роки) хворих на ВК встановив ряд факторів несприятливого преморбідного фону, а саме – рецидивуючі кишкові дисфункції не визначеної етіології (66 %), частий прийом антибіотиків (64 %), непереносимість молочних продуктів (44 %), рецидивуючі респіраторні захворювання (43 %), супутню патологію органів травлення (43 %), паразитарні інфекції (32 %), харчову алергію (24 %), раннє змішане вигодування (27 %). Аналіз частоти зустрічаємості показав відсутність розбіжностей наведених показників залежно від локалізації запального процесу ($p>0,05$).

Найбільш вагомими тригерами ВК в обстежених дітей були бактеріально–вірусні інфекції (37 %), повторні курси антибіотикотерапії (28 %), стрес (8 %); в інших випадках (27 %) – чинник не встановлений.

Дебют хвороби у дошкільному віці мав місце у 47 % дітей на відміну від 28 % випадків у шкільному та 25 % випадків у підлітковому віці ($p<0,05$).

За даними анамнезу хвороби у більшості пацієнтів (88 %) незалежно від локалізації запального процесу початок захворювання був повільний і характеризувався появою домішок крові у стільці (78 % випадків), больовим абдомінальним синдромом (77 % випадків), хронічною діареєю (66 %), схудненням (46 % випадків), слабкістю та швидкою втомлюваністю (41 %), субфебрилітетом (22 % випадків). Гострий – дизентерієоподібний дебют ВК в 12 % випадків мав місце лише у дітей з високоактивним тотальним колітом.

Середня тривалість дебюту ВК у дітей складала $31,5\pm 3,1$ місяці та не мала статистичної розбіжності за віком і статтю ($p>0,05$).

В межах кожної групи відповідно клінічній формі спостерігались хворі з високою, помірною та мінімальною активністю, розподілених згідно

гістологічних критеріїв: тотальна форма у 68 % дітей характеризувалася високою активністю, в 21 % – помірною ($p < 0,05$), в 11 % – мінімальною активністю ($p < 0,05$). Сегментарна форма в 43 % була розцінена як високоактивна, у 30 % – як помірна, у 27 % – як мінімальна ($p < 0,05$). Дистальна форма в 54 % випадків мала мінімальну активність, в 33 % – помірну, в 13 % – високу ($p < 0,05$).

Незалежно від локалізації ураження товстої кишки високоактивні форми ВК характеризувалися абдомінальним болем, який у 14 % дітей потребував призначення спазмолітиків, ректальною кровотечею (100 %, з них в 30 % випадків – великою кількістю крові, що перевищує 50 % калу), 6-им та 7-им типом консистенції стільця за Бристольською шкалою (90 %) з частотою 6–8 разів на добу (29 %) або 3–5 разів на добу (54 %) та епізодами нічного стільця (29 %), обмеженою фізичною активністю хворої дитини (49 %).

Помірний запальний процес характеризувався абдомінальним синдромом (86 %), невеликою кількістю крові у більшості калу (14 %), 6-им та 5-им типом стільця за Бристольською шкалою (52 %) із частотою 3–5 разів на добу (52 %) та 6–8 разів (24 %), епізодами нічного стільця (7 %), частково обмеженою фізичною активністю пацієнтів (69 %).

Мінімальний запальний процес характеризувався помірним абдомінальним синдромом (96 %), невеликою кількістю крові у менш, ніж 50 % калу (93 %), 5-тим типом стільця за Бристольською шкалою без епізодів нічного стільця, частково обмеженою фізичною активністю дитини (17 %).

Середній показник PUSAI при тотальній формі склав $45,6 \pm 1,8$ балів, при сегментарній – $37,7 \pm 2,7$ балів ($p < 0,05$), при дистальній – $29,7 \pm 3,3$ балів, ($p < 0,05$).

При об'єктивному обстеженні хворих звертала увагу значна частота порушень фізичного розвитку переважно за рахунок втрати маси тіла (66 %–63 %–53 %, $p > 0,05$ відповідно тотальній, сегментарній, дистальній формі), що пов'язано із синдромом мальабсорбції, зниженням апетиту, а в деяких випадках відмовою хворої дитини від їжі. При пальпації органів черевної порожнини найчастіше відмічався біль в епігастральній, клубових областях; незначне збільшення об'єму живота за рахунок метеоризму; ущільнення і болочість відрізків товстої кишки переважно сигмовидної та поперечно-ободової. У 25 % дітей встановлено збільшення розмірів печінки та щільність її паренхіми; розміри селезінки в жодному випадку не були збільшені. Затримка статевого розвитку виявлена в 16 % дівчат, з тривалим дифузним процесом в товстій кишці.

В періоді загострення захворювання позакишкові симптоми діагностовані у 9 (7,8 %) пацієнтів, серед яких афтозний стоматит (2,6 %), еритема нодузум (0,9 %), гангренозна піодермія (0,9 %), артралгії (3,4 %). Серед супутніх захворювань органів травлення у 4 % хворих документовано езофагіт, у 38 % обстежених хронічний гастродуоденіт, які характеризувалися обмеженим поверхневим запальним процесом, в поодиноких випадках – дефектами слизової оболонки шлунку (ерозії, виразки), а також порушенням моторної функції верхніх відділів травного каналу у вигляді рефлюкс-езофагіту у 12 % пацієнтів та гастродуоденального рефлюксу – у 9 % хворих.

Аналіз показників гемограми виявив типові її зміни: лейкоцитоз (56 %–34 %–4 %), тромбоцитоз (41 %–7 %–0 %), підвищення ШОЕ (43 %–24 %–0 %)

відповідно активності запального процесу незалежно від його локалізації, які мали достовірні розбіжності між собою ($p < 0,05$). Середній показник гемоглобіну в групі хворих з тотальною формою ВК складав 109 ± 2 г/л, із сегментарною – 119 ± 4 г/л ($p < 0,05$), з дистальною – 118 ± 4 г/л ($p < 0,05$). Збільшення кількості лімфоцитів $>37\%$, моноцитів $>11\%$, еозинофілів $>5\%$ було документовано у пацієнтів всіх груп, але достовірних відмінностей їх показників знайдено не було ($p > 0,05$). Загальною направленістю змін показників протеїнограми в періоді загострення було підвищення загального білку > 80 г/л (у 13% хворих), фракції γ -глобулінів $>18,8\%$ (у 62% хворих), гіпоальбумінемія (92% дітей), зниження альбуміно-глобулінового (А/Г) коефіцієнту $<1,5$ (у 90% обстежених). Аналіз інших біохімічних показників крові показав лише збільшення активності трансаміназ: показника АлАТ $>39,0$ /л – у 22% хворих з активною і у 14% хворих з помірноактивною формою ВК; АсАТ $>48,0$ /л у 22% дітей з високоактивною та у 10% хворих з помірноактивною формою, що із сучасних позицій розглядається як транзиторна гіпертрансаміназемія. У 9% дітей з ВК були діагностовані перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (pANCA), як одного з характерних маркерів даної патології; антитіла *Saccharomyces cervissae* (ASCA) в жодному випадку не діагностовано.

Інформативним неінвазивним критерієм активності запального процесу є концентрація фекального кальпротектину (ФК), показники якої мали достовірні відмінності між групами хворих. Підвищення концентрації ФК >400 мкг/г виявлено у більшості випадках при тотальній та сегментарній формах (47% та 53% , відповідно, $p > 0,05$); незначне збільшення його концентрації в межах 50 – 199 мкг/г діагностовано у 56% дітей з дистальною формою ВК ($p < 0,05$).

У 100% обстежених дітей виявлено порушення мікроекології кишечника різного ступеню в залежності від активності запального процесу: активні форми ВК в 64% випадків характеризувалися дисбіозом кишківника III ступеню, помірно активні – в 56% випадків ($p > 0,05$); II ступеню – в 36% та в 44% ($p > 0,05$) відповідно. У всіх обстежених дітей мікробіота кишечника характеризувалася зниженням показників нормофлори, що належать до філуму Firmicutes, та підвищенням кількості умовно-патогенної мікрофлори роду Proteobacteria. Найтяжчі дисбіотичні процеси діагностувалися у хворих з активною формою ВК за рахунок підвищення частоти виявлення та концентрації гемолізуючих ешерихій, умовно-патогенних ентеробактерій, кокової мікрофлори, яка має патогенні властивості, грибів р. Candida.

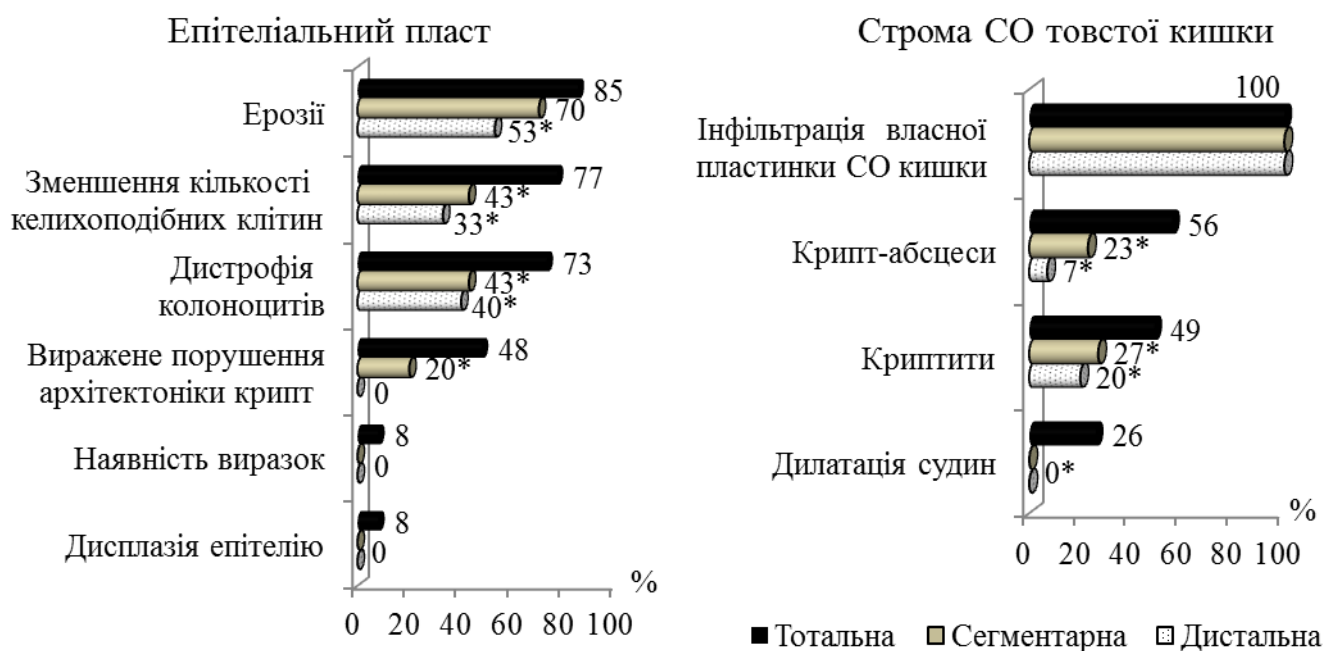
Аналіз результатів колоноскопії показав, що на сучасному етапі перебігу ВК у дітей в періоді загострення зміни СО товстої кишки у більшості хворих характеризувалися переважанням поверхневих дефектів СО (ерозії), які були діагностовані у 82% – 57% – 33% ($p < 0,05$) дітей, над глибокими (виразки) – 38% – 10% – 0% ($p < 0,05$) відповідно тотальній, сегментарній і дистальній формам, більшою частотою зустрічаємості при тотальних формах контактної кровоточивості (85% – 63% – 40% , $p < 0,05$), змін судинного малюнку (37% – 17% – 13% , $p < 0,05$) поряд із типовими ознаками запалення – набряк і гіперемія СО, показники яких не мали достовірних розбіжностей ($p > 0,05$) у дітей з різними формами хвороби.

У кожній дитині з ВК ендоскопічну активність оцінювали за допомогою Rachmilewitz endoscopic activity index (індекс Rachmilewitz), згідно якого у хворих з тотальною та сегментарною формами ВК його показник відповідав помірному ступеню ($5,8 \pm 0,3$ бала та $4,1 \pm 0,3$ бала, відповідно, $p < 0,05$), з дистальною формою – мінімальній активності ($2,9 \pm 0,4$ бала, $p < 0,05$ у всіх випадках).

За результатами ультразвукових досліджень органів черевної порожнини у 57 (59 %) хворих діагностовано збільшення розмірів печінки та ущільність її паренхіми; у 27 (28 %) дітей – зміни форми жовчного міхура, у 65 (56 %) хворих – збільшення мезентеріальних лімфатичних вузлів; в 6 (5 %) випадках діагностовано лише зміни розмірів підшлункової залози.

Отримані результати щодо порівняльної оцінки клініко–параклінічних ознак різних форм виразкового коліту були використані для визначення їх диференційно–діагностичних критеріїв: клінічні – велика кількість крові, яка перевищує 50 % калу (30 %–0 %–0 %), обмежений рівень активності дитини (49 %–7 %–0 %), PUSAI > 55 балів (44 %–7 %–0 %), епізоди нічного стільця (29 %–7 %–0 %); лабораторні – гемоглобін < 90 г/л (25 %–0 %–0 %), тромбоцити > 450×10^9 /л (41 %–7 %–0 %), ШОЕ > 22 мм/год (41 %–10 %–0 %), γ -глобуліни > 26,3 % (38 %–7 %–0 %), лейкоцити > 13×10^9 /л (29 %–10 %–0 %); ендоскопічні – зернистість СО (10 %–0 %–0 %), зміни судинного малюнку (46 %–14 %–0 %), виразки (44 %–7 %–0 %), індекс Rachmilewitz > 6 балів (75 %–3 %–0 %) відповідно активності запального процесу ($p < 0,05$ у всіх випадках).

Вивчення в періоді загострення ВК патоморфологічних особливостей слизової оболонки (СО) товстої кишки у дітей з різними по локалізації та активності запального процесу формами захворювання виявило суттєві зміни як епітеліального пласту, так і глибинних (stroma) її структур (рис. 1).



Примітка. * – $p < 0,05$ відносно показників тотальної форми

Рис. 1. Гістологічна характеристика СО товстої кишки дітей з ВК, %

Типовими ознаками змін епітеліального пласту була наявність дефектів поверхневого епітелію (переважно ерозії), зменшення кількості келихоподібних клітин, дистрофія колоноцитів, виразне порушення архітекtonіки залоз, частота зустрічаємості яких наростала із збільшенням поширеності запального–деструктивного процесу в СО товстої кишки.

При всіх формах ВК було діагностовано як поверхневі, так і більш глибокі дефекти СО, які не виходили за межі власної пластинки; поверхневі ерозії діагностувалися при всіх формах ВК (85 %–70 %–53 % випадків), але достовірні розбіжності встановлені лише між тотальною та дистальною формами ($p < 0,05$); виразки спостерігались при тотальній (8 %) та сегментарній формах (3 %, $p > 0,05$), що є характерною сучасною ознакою запально–деструктивного процесу в періоді загострення ВК у дітей. В більшості випадків спостерігались також побічні ознаки ерозій та виразок – фрагменти тканини з фібриноїдним некрозом та скупченням лейкоцитів або ділянки грануляційної тканини.

Характерним для періоду загострення було значне зменшення кількості келихоподібних клітин в поверхневому епітелії слизової оболонки – у 77 %–43 %, $p < 0,05$ –33 %, $p < 0,05$, пацієнтів відповідно тотальній, сегментарній та дистальній формам ВК. Виявлялися ділянки ушкодження клітин поверхневого епітелію з появою вакуолей в їх цитоплазмі, утворенням вакуольної дистрофії, яка призводила до його загибелі з формуванням мікроерозій. Зрідка спостерігалася нейтрофільна інфільтрація поверхневого епітелію з утворенням внутрішньо епітеліальних абсцесів, загибеллю частини келихоподібних клітин.

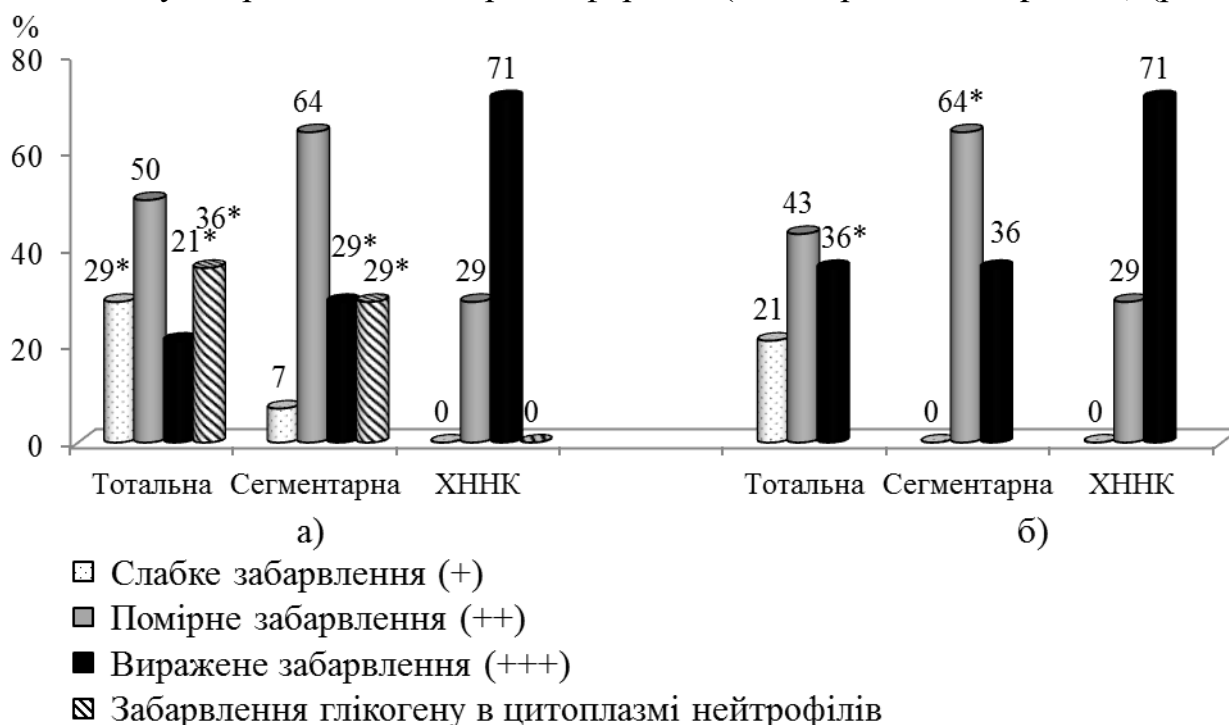
В періоді загострення власна пластинка СО була дифузно, рясно або помірно інфільтрована макрофагами, лімфоцитами, плазматичними клітинами, еозинофілами, нейтрофілами. Запальний інфільтрат поширювався на всю товщу власної пластинки СО, захоплюючи базальний відділ. На фоні запальної інфільтрації у власній пластинці СО спостерігалася наявність лімфоїдних скупчень на лімфатичних фолікулах. Залози у власній пластинці були розташовані нерівномірно, архітекtonіка частини з них була порушеною. Мали місце вогнища залоз різної конфігурації, які розташовувалися під кутом одна до одної, мали різні розміри, густоту розташування та не досягали до м'язової пластинки.

Клітини запального інфільтрату, окрім локалізації у власній пластинці, виявлялися інтраепітеліально, що є ознакою активності запального процесу. Наявність нейтрофільної інфільтрації епітелію залоз – криптити, при тотальній формі зустрічались у 49 % хворих, при сегментарній формі у 27 % дітей ($p < 0,05$), при дистальній – у 20 % пацієнтів ($p < 0,05$). Відмічалася накопичення сегментоядерних лейкоцитів у просвіті крипт, що призводило до часткової деструкції епітелію, закриття просвіту та утворенню крипт–абсцесів. Крипт–абсцеси частіше (в 56 % випадків) діагностувалися в групі дітей з тотальною формою ВК, ніж із сегментарною – в 23 % ($p < 0,05$), та дистальною формами – лише в 7 % ($p < 0,05$). Мали місце також вогнища дистрофії епітелію залоз (73 %–43 %, $p < 0,05$ – 40 %, $p < 0,05$, випадків відповідно формам ВК). У власній пластинці слизової оболонки відмічались явища набряку та вогнища фіброзу. В

декількох випадках при тотальній (4 %) та сегментарній (3 %) формах були діагностовані явища васкуліту у вигляді фібриноїдного некрозу та нейтрофільної інфільтрації стінки судин. В більшості випадків мало місце повнокров'я судин з дилатацією та судин із потоншенням їх стінок.

Проведений кореляційний аналіз між показниками активності запального процесу в товстій кишці у дітей виявив, що найсильніше співвідносяться індекси PUCAI та Rachmilewitz ($r_s=0,71$, $p<0,05$), найслабше – PUCAI та гістологічний індекс активності ($r_s=0,44$, $p>0,05$). Індекси Rachmilewitz та гістологічний мають кореляційну залежність помірної сили ($r_s=0,55$, $p<0,05$).

Проведені дослідження по вивченню стану епітеліального бар'єру СО товстої кишки показали, що в періоді загострення у хворих на ВК дітей на відміну від пацієнтів з ХННК (група порівняння) мало місце порушення синтезу слизу зі змінами його властивостей за рахунок зменшення структурних компонентів слизу (глікопротеїни, гліколіпіди, кислі мукополісахариди), забезпечуючих його міцність. У більшості хворих з ВК в періоді загострення встановлено зниження інтенсивності PAS-реакції в келихоподібних клітинах та епітелію залоз; слабка PAS-реакція (+) хоча і не мала статистичної розбіжності між групами з тотальною та сегментарною формами ВК (29 % проти 7 %, відповідно), але ступінь розбіжності був помірної сили ($C=0,269$, $p>0,05$). Помірна PAS-реакція (++) спостерігалась у більшості пацієнтів (50 %–64 % відповідно тотальній та сегментарній формам ВК), виражене забарвлення декілька частіше мало місце у хворих із сегментарною формою (29 % проти 21 %, $p>0,05$) (рис.2а).



Примітка. * – $p<0,05$ відносно групи ХННК

Рис. 2. Інтенсивність PAS-реакції в епітелії та нейтрофілах (а) та інтенсивність забарвлення альціановим синім вакуолей келихоподібних клітин в поверхневою епітелії та епітелії залоз (б) залежно від форми ВК у дітей

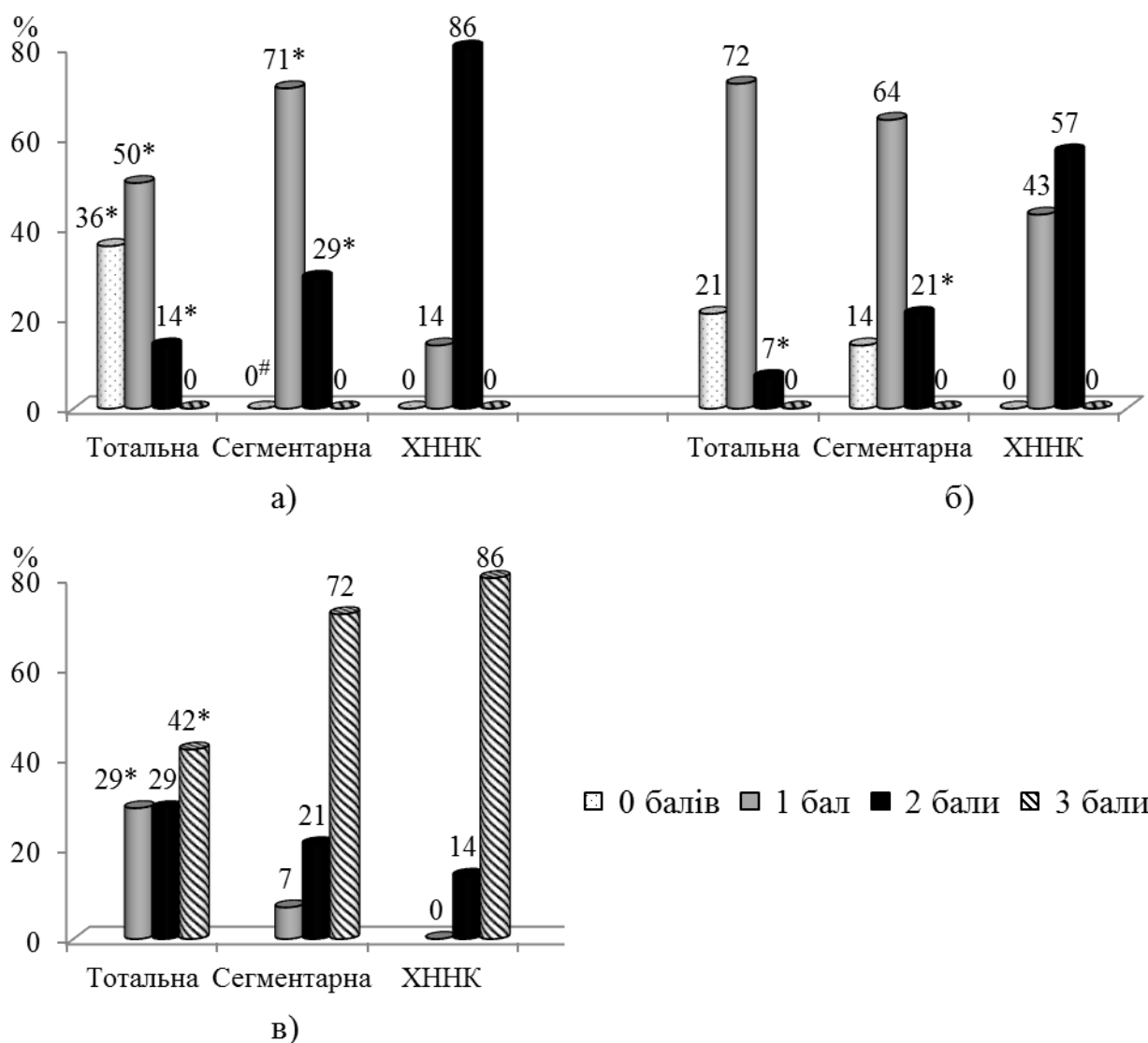
Аналогічні результати були отримані при використанні реакції з альціановим синім рН 2,5 (рис. 2 б). У дітей групи порівняння (діти з ХННК) встановлено виражене синьо-блакитне забарвлення келихоподібних клітин поверхневого епітелію залоз на відміну від пацієнтів з ВК з тотальною формою, у 21 % яких відзначалося слабе забарвлення келихоподібних клітин, чого не відмічалось при сегментарній формі ($p > 0,05$, $C = 0,327$). В більшості випадків (43 % при тотальній формі, 64 % – при сегментарній), виявлялося помірне (++) забарвлення келихоподібних клітин; виражену реакцію (+++) спостерігали однаково часто (в 36 % випадків) як у дітей з тотальною, так і сегментарною формами ($p > 0,05$).

При проведенні PAS-реакції в цитоплазмі нейтрофілів, які входили в склад запального інфільтрату, у 36 % дітей з тотальною та у 29 % хворих із сегментарною формою ВК встановлено інтенсивне PAS-позитивне забарвлення глікогену – маркеру найгострішої фази запалення [А.Э. Дорофеев и др., 2013].

Аналіз рівня експресії секреторного MUC2 у 36 % дітей з тотальною формою ВК в періоді загострення виявив її відсутність (0 балів), низьку експресію (1 бал) – у 50 % (проти 71 % при сегментарній формі), у 14 % хворих – помірне (2 бали) забарвлення вакуолей келихоподібних клітин з розповсюдженістю 1–30% (проти 29 % випадків при сегментарній формі), що співпадало з гістологічними маркерами запалення у дітей наведених груп та мало достовірні розбіжності з пацієнтами з ХННК ($p < 0,05$).

В періоді загострення ВК рівень експресії мембрано-асоційованих (MUC4) муцинів був знижений як при тотальній (у 72 % дітей), так і при сегментарній формі (у 64 % дітей, $p > 0,05$), але слід відмітити, що відсутність експресії (MUC4) мала місце не лише у дітей з тотальною (21 %), але із сегментарною формою (14 %), чого не спостерігалось при вивченні експресії секреторного MUC2. В той же час у хворих обох груп з ВК встановлена помірна експресія (2 бали) MUC2 та MUC4, тобто серед обстежених є пацієнти з більш збереженою захисною функцією кишкового бар'єру (рис. 3 б).

Експресія трефоїлового фактора (TFF3) в слизовій оболонці товстої кишки в цілому по групах була вираженою на відміну від експресії муцинів. Високий рівень експресії TFF3 при тотальній формі спостерігався у 42 % дітей, при сегментарній – у 72 % випадків ($p > 0,05$, $C = 0,277$). Помірний рівень експресії TFF3 був діагностований як при тотальній (29 % випадків), так і при сегментарній формах ВК (21 % випадків, $p > 0,05$). Низький рівень експресії зі слабким забарвленням цитоплазми був більш притаманний дітям з тотальною формою коліту (29 %), ніж із сегментарною (7 %), і хоча статистичної відмінності між даними групами хворих не було встановлено, проте відмічено помірну силу розбіжностей ($p > 0,05$, $C = 0,269$), що свідчить на користь тенденції до розбіжностей між клінічними формами ВК. Також виявлено достовірні відмінності вираженої експресії TFF3 між групою дітей з тотальною формою виразкового коліту і дітей групи порівняння (42 % проти 86 %, $p < 0,05$) на відміну від групи хворих із сегментарним колітом (72 % проти 86 %, $p > 0,05$), що може свідчити про менш агресивний перебіг сегментарної форми, як і у пацієнтів з хронічним неспецифічним невиразковим колітом (рис. 3 в).



Примітки: * – $p < 0,05$ відносно групи ХННК; # – $p < 0,05$ між формами ВК

Рис. 3. Експресія MUC2 (а), MUC4 (б), TFF3 (в) залежно від форми ВК у дітей

В результаті проведених досліджень встановлено суттєві зміни захисного бар'єру кишечника внаслідок зменшення синтезу та в'язкості слизу, зниження міцності розрідженого і щільного його шарів, пов'язаних із дистрофією епітелію, зменшенням кількості келихоподібних клітин, порушенням структури та функціонування епітеліоцитів, що вказує на вагомий їх внесок в структуру патогенетичних механізмів розвитку загострень ВК у дітей.

На підставі проведених досліджень відповідно завданням роботи була сформована база прогностично значущих критеріїв ризику виникнення та перебігу ВК.

Для розробки алгоритму ризику виникнення ВК застосована послідовна діагностична процедура Вальда–Генкина, заснована на складанні діагностичних коефіцієнтів (ДК) ознак в порядку від найбільш інформативного (I) до менш значущого, й при досягненні суми, що дорівнює «+13» і більше виноситься припущення про ризик виникнення ВК, при досягненні суми «-13» та менше – про відсутність ризику (табл. 1).

Алгоритм прогнозування ризику виникнення виразкового коліту в дітей

Ранг	Фактор ризику	Діагностичний коефіцієнт (ДК) залежно від наявності ознаки		Інформативність (I)
		так	ні	
1	Кишечні дисфункції в ранньому дитинстві	7	-5	3,6
2	Обтяжена спадковість	6	-5	3,0
3	Частий прийом антибіотиків	5	-4	2,0
4	Непереносимість молочних продуктів	5	-2	1,1
5	Часті респіраторні захворювання	5	-2	1,0
6	Супутня патологія кишечника	4	-2	0,8

Показники ефективності алгоритму прогнозування виникнення виразкового коліту в дітей: специфічність – 67 %, чутливість – 63 %, точність – 66 %.

На підставі аналізу бази предикторів перебігу виразкового коліту шляхом множинного регресійного аналізу створено математичну модель індивідуального прогнозу хронічного безперервно-рецидивуючого перебігу ВК. Предикторами хронічного безперервно-рецидивуючого перебігу ВК є: анамнестичні – непереносимість молочних продуктів (RR=2,1±0,4, p<0,05); клінічні – PUCAI ≥55 балів (RR=10,7±1,0, p<0,05); ендоскопічні – індекс Rachmilewitz ≥6 балів (RR=3,6±0,5, p<0,05); лабораторні – кількість тромбоцитів ≥450×10⁹/л (RR=6,4±0,7, p<0,05), рівень гемоглобіну ≤90 г/л (RR=5,6±0,7, p<0,05), ШОЕ ≥22 мм/год (RR=5,6±0,7, p<0,05), кількість лейкоцитів ≥13×10⁹/л (RR=3,4±0,7, p<0,05); морфологічні – висока гістологічна активність (RR=4,9±0,6, p<0,05), тотальна форма (RR=2,0±0,4, p<0,05); гістохімічні та імуногістохімічні – відсутність (0 балів) експресії MUC2 (RR=5,5±0,7, p<0,05), забарвлення глікогену в цитоплазмі нейтрофілів (RR=3,6±0,6, p<0,05), низький (1–2 бали) рівень експресії TFF3 (RR=2,5±0,4, p<0,05).

До найбільш вагомих факторів ризику несприятливого перебігу ВК після проведеного лікування відносяться: вміст тромбоцитів та концентрація фекального кальпротектину. ROC аналіз визначив порогове значення кількості тромбоцитів ≥380×10⁹/л (AUC=0,819, p<0,05; 57 %–4 %), концентрації фекального кальпротектину >100 мкг/г (AUC=0,782, p<0,05; 46 %–7 %), як прогностичних маркерів рецидиву захворювання.

Діагностична ефективність мультирегресійної моделі персонального прогнозу хронічного безперервно-рецидивуючого перебігу складала: чутливість – 93 %, специфічність – 86 %, точність – 89 %.

ВИСНОВКИ

1. Щорічне неконтрольоване зростання поширеності (40–150 на 100.000 дитячого населення в різних країнах світу) та захворюваності (15/100.000 в Європі) ВК у дітей всіх вікових груп, рання інвалідизація хворих, негативний

вплив на фізичний, статевий розвиток, психо–емоційний стан та якість життя пацієнтів визначають медико–соціальну значимість проблеми ВК в дитячому віці та актуальність удосконалення діагностичних заходів, прогнозування ризику виникнення та клінічного перебігу даної патології.

2. Доведено, що ВК зустрічається у дітей всіх вікових груп, найбільш вразливою групою ризику щодо розвитку ВК є діти 4–6 років. Клінічні форми ВК (тотальна, сегментарна, дистальна), серед яких домінуючою є тотальна (61 %), мають залежність від віку: тотальні форми ВК більш характерні для дітей дошкільного (68 % випадків) та підліткового віку (66 %), сегментарні – для дітей шкільного віку (41 %); дистальні форми не мають розбіжностей за віком.

3. Особливостями сучасного клінічного перебігу ВК у дітей є: ранній початок хвороби (47 % у віці 4–6 років, $p < 0,05$), повільний розвиток (88%), обтяженість позакишковими проявами (7,8 %), супутньою патологією верхніх відділів органів травлення (43 %), відставання у фізичному розвитку (85% випадків при тотальній формі та 37% – при сегментарній, $p < 0,05$), затримка статевого розвитку (у 16% дівчат), наявність різної активності запального процесу в межах однієї і тієї ж клінічної форми, перевага поверхневих дефектів слизової оболонки товстої кишки над глибинними (69 % проти 26 %, $p < 0,05$). Тригерами хвороби ВК є бактеріально–вірусні інфекції (37%), повторні курси антибіотикотерапії (28%), стрес (8%). Клінічну активність ВК визначають 6 основних ознак (абдомінальні болі, ректальна кровотеча, консистенція і кількість стільця з нічними епізодами, рівень активності хворої дитини), які мають розбіжності залежно від локалізації та активності запального процесу.

4. Визначено диференціально–діагностичні критерії тотальних та сегментарних форм виразкового коліту: клінічні – обмежений рівень активності хворої дитини ($RR=3,3 \pm 0,4$, $p < 0,05$), 7–й тип випорожнень за Бристольською шкалою ($RR=1,8 \pm 0,2$, $p < 0,05$), значна ректальна кровотеча ($RR=1,7 \pm 0,3$, $p < 0,05$); лабораторні – кількість тромбоцитів $> 450 \times 10^9 / \text{л}$ ($RR=2,3 \pm 0,4$, $p < 0,05$), лейкоцитів $> 9,0 \times 10^9 / \text{л}$ ($RR=2,2 \pm 0,3$, $p < 0,05$), фракція γ –глобулінів $> 18,8\%$ ($RR=2,2 \pm 0,2$, $p < 0,05$), рівень гемоглобіну < 110 г/л ($RR=1,7 \pm 0,2$, $p < 0,05$); ендоскопічні – наявність виразок ($RR=6,1 \pm 0,7$, $p < 0,05$), зміни судинного малюнку ($RR=2,6 \pm 0,4$, $p < 0,05$), контактна кровоточивість ($RR=1,5 \pm 0,1$, $p < 0,05$), наявність ерозій ($RR=1,4 \pm 0,1$, $p < 0,05$); гістологічні – виражене порушення архітектоники залоз ($RR=3,6 \pm 0,4$, $p < 0,05$), крипт–абсцеси ($RR=3,2 \pm 0,3$, $p < 0,05$), крипти ($RR=2,0 \pm 0,3$, $p < 0,05$), зменшення кількості келихоподібних клітин ($RR=1,9 \pm 0,1$, $p < 0,05$), дистрофія колоноцитів ($RR=1,7 \pm 0,1$, $p < 0,05$), ерозії ($RR=1,3 \pm 0,1$, $p < 0,05$); імуногістохімічні – відсутня або низька експресія MUC2 ($RR=5,5 \pm 0,7$, $p < 0,05$), що сприяє удосконаленню комплексної діагностики хвороби.

5. У всіх обстежених дітей (100 %) мікробіота кишечника хворих на ВК характеризувалася зниженням показників нормофлори, що відносяться до філуму Firmicutes, та підвищенням кількості умовно–патогенної мікрофлори, які належать до Proteobacteria (гемолізуючі ешеріхії, умовно патогенні ентеробактерії, кокова мікрофлора з патогенними властивостями, гриби р. Candida), ступінь змін яких залежала від активності запально–деструктивного процесу. Зниження популяції біфідо–бактерій філуму Firmicutes на тлі

підвищення кількості умовно-патогенної мікрофлори (гемолізуючі ешеріхії, умовно патогенні ентеробактерії, кокова мікрофлора з патогенними властивостями, гриби р.Candida) порушують цілісність мікробної біоплівки, що може негативно впливати на структуру і функціональний стан слизової оболонки товстої кишки, підтримувати запальний процес.

6. Рівень порушень епітеліального пласту (ерозії, дистрофія епітелію, зменшення кількості келихоподібних клітин) і власної пластинки СО товстої кишки (дифузна лимфоплазмоцитарно–нейтрофільна інфільтрація, крипт–абсцеси, крипти, дилатація судин) в періоді загострення ВК визначають активність запально–деструктивного процесу кожної форми та їх роль в патогенетичних механізмах формування загострення хвороби. Наявність нейтрофілів із вмістом в них глікогену – маркера високої активності запального процесу, може бути рекомендована як додатковий критерій ступеню тяжкості хвороби.

7. Період загострення ВК супроводжується порушенням стану епітеліального бар'єру слизової оболонки товстої кишки, що проявляється зменшенням синтезу та міцності слизу, зниженням експресії секреторного (MUC2) та мембрано–асоційованого (MUC4) муцинів, відсутністю регулюючого впливу треоїлових пептидів (TFF3) на їх захисні властивості, що свідчить про неспроможність епітеліоцитів до синтезу муцинів внаслідок запально–деструктивного процесу в СО товстої кишки та сприяє проникності епітеліального бар'єру.

8. Факторами ризику виникнення ВК є обтяжена спадковість за хворобами ШКТ ($RR=3,8\pm 0,37$, $p<0,05$), кишечні дисфункції невизначеної етіології в ранньому віці ($RR=4,9\pm 0,5$, $p<0,05$), повторні курси антибіотикотерапії ($RR=3,2\pm 0,4$, $p<0,05$), часті респіраторні захворювання ($RR=3,2\pm 0,5$, $p<0,05$), непереносимість молочних продуктів ($RR=3,3\pm 0,5$, $p<0,05$), супутня патологія органів травлення ($RR=2,6\pm 0,4$, $p<0,05$), на основі яких розроблено алгоритм індивідуального прогнозування ризику виникнення ВК шляхом застосування послідовної діагностичної процедури Вальда–Генкіна (специфічність – 67 %, чутливість – 63 %, точність – 66 %), що дозволяє формувати групи ризику серед дітей з гастроентерологічними хворобами.

9. Основними чинниками хронічного безперервно–рецидивуючого перебігу ВК є: анамнестичні – непереносимість молочних продуктів ($RR=2,1\pm 0,4$, $p<0,05$); клінічні – PUCAI ≥ 55 балів ($RR=10,7\pm 1,0$, $p<0,05$); ендоскопічні – індекс Rachmilewitz ≥ 6 балів ($RR=3,6\pm 0,5$, $p<0,05$); лабораторні – кількість тромбоцитів $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ ($RR=6,4\pm 0,7$, $p<0,05$), рівень гемоглобіну ≤ 90 г/л ($RR=5,6\pm 0,7$, $p<0,05$), показник ШОЕ ≥ 22 мм/год ($RR=5,6\pm 0,7$, $p<0,05$); морфологічні – висока гістологічна активність ($RR=4,9\pm 0,6$, $p<0,05$), тотальна форма ($RR=2,0\pm 0,4$, $p<0,05$); гістохімічні та імуногістохімічні – відсутність (0 балів) експресії MUC2 ($RR=5,5\pm 0,7$, $p<0,05$), забарвлення глікогену в цитоплазмі нейтрофілів ($RR=3,6\pm 0,6$, $p<0,05$), низький (1–2 бали) рівень експресії TFF3 ($RR=2,5\pm 0,4$, $p<0,05$), на підставі яких створено математичну модель персоніфікованого прогнозу хронічного безперервно–рецидивуючого перебігу виразкового коліту методом множинної регресії (чутливість – 93 %, специфічність

– 86 %, точність – 89 %), що обґрунтовує доцільність призначення хворим комбінованої терапії системними кортикостероїдами в поєднанні з тіопуринами незалежно від локалізації запального процесу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Основні результати роботи мають безпосереднє відношення до практичної діяльності педіатрів, сімейних лікарів, дитячих гастроентерологів і спрямовані на підвищення ефективності діагностики та прогнозування ризику виникнення та перебігу виразкового коліту в дитячому віці.

2. При встановленні діагнозу ВК рекомендується застосування комплексної його діагностики, заснованої на визначенні індексів клінічної активності хвороби (індекс PUCAI), ендоскопічного індексу (індекс Rachmilewitch), морфологічної шкали Василенко, що дає змогу підвищити ефективність діагностики клінічних форм захворювання та індивідуалізувати обсяг їх лікування.

3. З метою покращення клінічної діагностики та результатів лікування дітей з ВК на амбулаторному етапі спостереження рекомендується враховувати визначені маркери високого ступеня активності – концентрація гемоглобіну <90 г/л, вміст тромбоцитів $\geq 450 \times 10^9$ /л, рівень γ -глобулінів $>26,3$ %, А/Г коефіцієнт нижче 1, ШОЕ ≥ 22 мм/год, рівень лейкоцитів $\geq 13 \times 10^9$ /л, концентрація фекального кальпротектина >500 мкг/г, загальна оцінка PUCAI ≥ 55 балів.

4. Для оцінки стану слизового бар'єру товстої кишки в періоді загострення ВК рекомендується використання PAS-реакції, яка виявляє глікопротеїни, гліколіпіди, глікоген, та реакції з альціановим синім рН 2,5 для виявлення кислих мукополісахаридів. Результати реакції оцінюються залежно від ступеня забарвлення епітеліальних клітин і визначаються кількістю плюсів: (+) – слабо виражена інтенсивність забарвлення, (++) – помірно виражене забарвлення, (+++) – виражене забарвлення. Слабо або помірно виражене забарвлення вказує на зменшення синтезу слизу, зміну його біохімічних властивостей.

5. Для прогнозування ризику виникнення ВК у дітей з гастроентерологічною патологією рекомендується враховувати наявність в анамнезі життя дитини обтяженої спадковості за хворобами органів травлення, патологічного перебігу вагітності у матерів, кишкових дисфункцій невизначеної етіології в ранньому віці, частих респіраторних захворювань, повторних курсів антибіотикотерапії, непереносимості молочних продуктів. Для персоніфікованого прогнозу ризику виникнення ВК у дітей на етапі амбулаторного спостереження рекомендовано використовувати розроблений алгоритм, оснований на складанні діагностичних коефіцієнтів факторів ризику в порядку від найбільш інформативного до менш значущого; при досягненні суми, що дорівнює «+13» і більше з вірогідністю 95 % виноситься припущення про ризик виникнення ВК, при досягненні суми «-13» та менше – про його відсутність.

6. Обґрунтування та призначення обсягу комплексу лікування доцільно проводити після визначення індивідуального ризику безперервно-рецидивуючого перебігу ВК за допомогою розробленої мультирегресійної моделі на основі

клініко-анамнестичних, лабораторних, ендоскопічних та морфологічних предикторів:

$$Fd = -0,46 + 0,35 \times Fd_1 + 0,44 \times Fd_2 + 0,19 \times Fd_3 + 0,27 \times Fd_4 + 0,56 \times Fd_5 ,$$

$$\text{де: } Fd_1 = -0,32 + 0,08 \times X_1 + 0,41 \times X_2 ,$$

$$Fd_2 = 0,04 + 0,32 \times X_3 - 0,11 \times X_4 + 0,1 \times X_5 ,$$

$$Fd_3 = -0,36 + 0,39 \times X_6 ,$$

$$Fd_4 = -0,79 + 0,39 \times X_7 + 0,19 \times X_8 ,$$

$$Fd_5 = 1,06 + 0,42 \times X_9 - 0,32 \times X_{10} - 0,1 \times X_{11} ,$$

X_1 – непереносимість молочних продуктів (так – 1, ні – 0); X_2 – показник PUSAI (≥ 55 балів – 3; 35–50 балів – 2; 20–34 бали – 1);

X_3 – вміст тромбоцитів ($\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ – 3, 350–450 $\times 10^9/\text{л}$ – 2, $< 350 \times 10^9/\text{л}$ – 1);

X_4 – концентрація гемоглобіну (≤ 90 г/л – 1, 90–110 г/л – 2, > 110 г/л – 3); X_5 – ШОЕ (≥ 22 мм/год – 3, 15–22 мм/год – 2, < 15 мм/год – 3);

X_6 – Індекс Rachmilewitz (≥ 6 балів – 3, 4–5 балів – 2, < 4 балів – 1);

X_7 – гістологічна активність запального процесу (висока – 3, помірна – 2, мінімальна – 1); X_8 – локалізація запального процесу (тотальний коліт – 3, сегментарний – 2; дистальний – 1);

X_9 – забарвлення глікогену в цитоплазмі нейтрофілів при PAS-реакції (так – 1, ні – 0); X_{10} – рівень експресії MUC2 (0 балів – 1, 1 бал – 2, 2 бали – 3); X_{11} – рівень експресії TFF3 (1 бал – 1, 2 бали – 2, 3 бали – 3).

Алгоритм прогнозування полягає в підстановці конкретних індивідуальних значень пацієнта з ВК у стадії загострення у дискримінантні функції (Fd_1 – Fd_5), розрахунку загальної дискримінантної функції (Fd) та порівнянні з пороговим значенням. Якщо розраховане значення дискримінантної функції $Fd \geq 0,7$ – прогнозується можливість розвитку безперервно-рецидивуючого перебігу; якщо $Fd < 0,7$ – ймовірність сприятливого перебігу.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Денисова М.Ф., Чернега Н.В., Музыка Н.Н., Реминная Н.Т., Палкина И.С., Задорожная Т.Д., Арчакова Т.Н., Букулова Н.Ю. Сравнительная клинико-параклиническая характеристика язвенного колита и болезни Крона у детей. Здоров'я дитини. 2016; 2 (70): 10–15. (Особистий внесок – збір та аналіз матеріалу, статистична обробка результатів дослідження).

2. Денисова М.Ф., Музыка Н.М., Чернега Н.В., Задорожна Т.Д., Арчакова Т.М., Букулова Н.Ю. Особенности перебігу виразкового коліту в дітей на сучасному етапі. Здоров'я дитини. 2017; 12 (2): 136–141. (Особистий внесок – збір та аналіз матеріалу, статистична обробка результатів дослідження).

3. Лісяна Т.О., Денисова М.Ф., Чернега Н.В., Музыка Н.М., Пономарьова І.Г., Букулова Н.Ю., Дорошенко О.О. Стан біоценозу кишечника в дітей з виразковим колітом. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2019; 1 (33): 27–34. (Особистий внесок – відбір відповідних груп хворих, статистична обробка й аналіз отриманих результатів).

4. Денисова М.Ф., Букулова Н.Ю. Клінічні форми виразкового коліту та їх особливості у дітей. Science Review. 2020; 7 (34): 22–29. (Особистий внесок –

відбір відповідних груп хворих, статистична обробка й аналіз отриманих результатів).

5. Букулова Н.Ю. Фактори ризику виразкового коліту в дітей. Здоров'я дитини. 2020; 15(2): 106–111.

6. Букулова Н.Ю., Денисова М.Ф. Особенности клиники и диагностики язвенного колита в детском возрасте по данным ретроспективного анализа. Экспериментальная и клиническая медицина. Журнал им. Н.А. Джавахишвили. 2020; (2): 12–17. (Особистий внесок – концепція і дизайн дослідження, аналіз літературних джерел, збір і узагальнення матеріалу, статистична обробка результатів, написання статті).

7. Денисова М.Ф., Задорожна Т.Д., Букулова Н.Ю., Арчакова Т.Н. Патоморфологічні особливості клінічних форм виразкового коліту у дітей. Здоров'я дитини. 2021; 16(1): 6–11. (Особистий внесок – підготовка первинної документації та створення бази даних, аналіз результатів).

8. Денисова М.Ф., Задорожна Т.Д., Букулова Н.Ю., Арчакова Т.Н. Стан епітеліального бар'єру товстої кишки у дітей з різними клінічними формами виразкового коліту. Перинатология и педиатрия. 2021; 1(85): 53–61. (Особистий внесок – збір та аналіз матеріалу, статистична обробка результатів дослідження).

9. Букулова Н.Ю. Прогнозування перебігу виразкового коліту в дітей на стаціонарному етапі. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2021; 2 (42): 69–74.

10. Пат. 142229, Україна, МПК G01N 33/49. Спосіб лікування безперервно рецидивуючого виразкового коліту / Денисова М.Ф., Музика Н.М., Чернега Н.В., Букулова Н.Ю., Арчакова Т.М.–З. № u201911041 від 08.11.2019. – Опубл. 25.05.2020, бюл. № 10. (Особистий внесок – патентно-інформаційний пошук, збір та аналіз матеріалу, оформлення документації).

11. Денисова М.Ф., Музика Н.М., Чернега Н.В., Задорожна Т.Д., Арчакова Т.М., Букулова Н.Ю. Прогностичні морфологічні критерії перебігу виразкового коліту у дітей. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. Актуальні проблеми педіатрії. Матеріали XII з'їзду педіатрів України (10–12 жовтня 2017 р., м. Київ). 2017; 11 (3): 17. (Особистий внесок – збір та аналіз матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, підготовка до друку).

12. Денисова М.Ф., Чернега Н.В., Музика Н.М., Букулова Н.Ю., Задорожна Т.Д., Арчакова Т.М., Ремінна Н.Т., Дорощенко О.О. Виразковий коліт у дітей: фенотипи хвороби та критерії активності та перебігу. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. Актуальні проблеми педіатрії. Матеріали XIII Конгресу педіатрів України (9–11 жовтня 2018 р., м. Київ). 2018; 12 (3): 26. (Особистий внесок – збір та аналіз матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, підготовка до друку).

АНОТАЦІЯ

Букулова Н.Ю. Удосконалення комплексної діагностики та прогнозування ризику виникнення і клінічного перебігу виразкового коліту у дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія». – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України». – Київ, 2021.

Дисертацію присвячено удосконаленню діагностичних та прогностичних заходів у дітей з виразковим колітом на підставі вивчення клінічних особливостей різних форм захворювання, факторів ризику, структурних змін слизової оболонки товстої кишки та стану її епітеліального бар'єру, предикторів виникнення та перебігу хвороби.

Встановлено клініко–параклінічні особливості сучасного перебігу виразкового коліту в дитячому віці – ранній початок хвороби, домінування тотальних активних форм переважно у дітей дошкільного віку та підлітків, зменшення частоти виразкових дефектів СО товстої кишки, відсутність кореляції між клінічними, лабораторними та гістологічними маркерами запалення.

Порушення епітеліально–стромальних взаємовідношень в слизовій оболонці товстої кишки визначають ступень активності запального процесу та різноманітність клінічних проявів виразкового коліту. Зменшення кількості келихоподібних клітин може розглядатися як маркер несприятливого перебігу захворювання.

Стан епітеліального бар'єру товстої кишки в періоді загострення виразкового коліту характеризується зниженням синтезу слизу, зміною його біохімічних властивостей, низькою експресією секреторного (MUC2) та мембрано–асоційованого (MUC4) муцинів з втратою регулюючого впливу тріфоліового фактору на регенерацію та захист слизової оболонки кишечника.

Розроблено алгоритм індивідуального прогнозу ризику виникнення ВК та математична модель несприятливого перебігу хвороби.

Ключові слова: діти, виразковий коліт, клініка, фактори ризику, структура слизової оболонки товстої кишки, муцини, тріфоліовий фактор, прогнозування

АННОТАЦІЯ

Букулова Н.Ю. Совершенствование комплексной диагностики и прогнозирования риска возникновения и клинического течения язвенного колита у детей. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 «Педиатрия». – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины», – Киев, 2021.

Диссертация посвящена усовершенствованию диагностических и прогностических мероприятий у детей с язвенным колитом на основе изучения, клинических особенностей разных форм заболевания, факторов риска, структурных изменений слизистой оболочки толстой кишки и ее эпителиального барьера, предикторов возникновения и течения заболевания.

Установлены клинико–параклинические особенности современного течения язвенного колита в детском возрасте – раннее начало болезни, доминирование

тотальных активных форм преимущественно у детей дошкольного возраста и подростков, уменьшение частоты язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки, отсутствие корреляции между клиническими, лабораторными и гистологическими маркерами воспаления.

Нарушения эпителиально–стромальных взаимоотношений в слизистой оболочке толстой кишки определяют степень активности воспалительного процесса и разнообразие клинических проявлений язвенного колита. Уменьшение количества бокаловидных клеток может рассматриваться как маркер неблагоприятного течения заболевания.

Состояние эпителиального барьера толстой кишки в период обострения язвенного колита характеризуется снижением синтеза слизи, изменением его биохимических свойств, низкой экспрессией секреторного (MUC2) и мембранно–ассоциированного (MUC4) муцинов с потерей регулирующего воздействия трефоилового фактора на регенерацию и защиту слизистой оболочки кишечника.

Разработан алгоритм индивидуального прогноза риска возникновения ВК и математическая модель неблагоприятного течения болезни.

Ключевые слова: дети, язвенный колит, клиника, факторы риска, структура слизистой оболочки толстой кишки, муцины, трефоиловый фактор, прогнозирование

ANNOTATION

Bukulova N.Yu. Improvement of complex diagnostics and prediction of the risk of development and clinical course of ulcerative colitis in children. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.10 «Pediatrics». – State institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. E.M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine», – Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to the improvement of diagnostic and prognostic measures in children with ulcerative colitis based on the study of clinical features of various forms of the disease, risk factors, structural changes of the colonic mucosa and the state of its epithelial barrier, predictors of the disease.

Dissertation develops features of the current clinical course of ulcerative colitis in childhood, namely: confirmed family history of intestinal diseases (20 %, including ulcerative colitis, Crohn's disease, colorectal cancer); very early onset of the development of the disease (47 %, from 4–6 years); gradual development of the main clinical syndromes of the disease (88 %); prevalence of total forms (61 %), mainly in preschool children (68 %) and adolescents (66 %); the presence of different frequencies of the inflammatory process within the same form; presence of extraintestinal symptoms and concomitant diseases of the digestive system (43%); lack of correlation between clinical endoscopic and histological markers of disease activity.

Also, typical changes in the hemogram in the period of exacerbation of ulcerative colitis were established, namely: leukocytosis (56 %–34 %–4 %), thrombocytosis (41 %–7 %–0 %), increased ESR (43 %–24 %–0 %), respectively, the activity of the

inflammatory process regardless of its location, which had significant differences among themselves ($p < 0,05$).

Dissertation develops the peculiarities of disorders in the structure of the mucous membrane of the colon and its epithelial barrier in the pathogenesis of exacerbation of the disease in children with various forms of ulcerative colitis for the first time, as well as changes in the epithelial layer of the intestinal mucosa – dystrophy of the epithelium in combination with a violation of its histoarchitectonics (a decrease in the number of goblet cells) and stroma (diffuse inflammatory infiltration, crypt deformation, crypt abscesses, cryptitis, vascular dilation) that are simultaneously accompanied by disintegration of the inflammatory process, thick alteration colon and a variety of clinical symptoms of ulcerative colitis, the severity of which increased according to the number and magnitude of focal lesions of the mucous membrane and the activity of the inflammatory process.

Also, for the first time in children with different clinical forms of ulcerative colitis in the period of exacerbation, a decrease in mucus synthesis, changes in biochemical composition, low expression of secretory (MUC2) and membrane-associated (MUC4) mucins, mainly in active total forms of ulcerative colitis, insufficient expression of trefoil factor (TFF3) were found.

For the first time in pediatric practice, taking into account the staged provision of medical care to children with ulcerative colitis, on the basis of mathematical analysis of the results obtained, an algorithm for individual prediction of the risk of ulcerative colitis has been developed (specificity – 67 %, sensitivity – 63 %, accuracy – 66 %), created a mathematical model for predicting chronic continuous recurrent course of ulcerative colitis (sensitivity – 93 %, specificity – 86 %, accuracy – 89 %).

Key words: children, ulcerative colitis, clinical picture, risk factors, structure of the colon mucosa, mucins, trefoil factor, prediction

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ВК – виразковий коліт

ДК – діагностичний коефіцієнт

ЗЗК – запальні захворювання кишечника

І – інформативність

СО – слизова оболонка

УЗД ОЧП – ультразвукове дослідження органів черевної порожнини

ФГДС – фіброгастроуденоскопія

ХННК – хронічний неспецифічний невиразковий коліт

ШКТ – шлунково–кишковий тракт

AUC – площа під кривою

MUC2 – муцин 2

MUC4 – муцин 4

PUSAI – педіатричний індекс активності виразкового коліту

RR – відносний ризик

TFF3 – треоїловий фактор