УДК 616.348-002.44-053.2:616.345-018.7

Денисова М.Ф., Букулова Н.Ю., Арчакова Т.М.
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О.М. Лук'янової», м. Київ, Україна

Стан епітеліального бар'єра слизової оболонки товстої кишки в дитини, хворої на виразковий коліт: клінічний випадок

Резюме. *Виразковий коліт (ВК), хронічне прогресуюче автоімунне запальне захворювання слизової оболонки товстої кишки, є актуальною проблемою дитячої гастроентерології, медико-соціальна значимість якої визначається неконтрольованим ростом його поширеності серед дитячого населення в усіх країнах світу, високим ризиком тяжких ускладнень, ранньою інвалідизацією. У розвитку хвороби найбільшої значущості набувають генетичні фактори, фактори зовнішнього середовища, стан мікробіоти, щільність епітеліального бар'єра слизової оболонки кишечника, дерегуляція імунологічних реакцій. На сучасному етапі ВК характеризується хронічним рецидивуючим/безперервно рецидивуючим перебігом, раннім дебютом, повільним розвитком основних клінічних ознак хвороби (абдомінальний біль, ректальна кровотеча, зміна частоти й консистенції випорожнень, наявність позакишкових симптомів). Наведено клінічне спостереження пацієнта з хронічним рецидивуючим перебігом ВК, лікування якого протягом 3 років згідно з рекомендаціями ESPGHAN (2018) не дало змоги отримати стійку ремісію захворювання. Оцінка стану епітеліального бар'єра кишечника виявила суттєві зміни експресії основних компонентів слизу — синтезуючих (MUC2), мембраноасоційованих (MUC4) муцинів, трефоїлового пептиду (TFF3), їх патогенетичну значимість у прогресуванні хвороби, доцільність оцінки епітеліального бар'єра кишечника під час моніторингу хворої дитини з ВК.*
Ключові слова: *виразковий коліт; діти; епітеліальний бар'єр; муцини; трефоїловий фактор*

Вступ

Виразковий коліт (ВК), хронічне прогресуюче автоімунне запальне захворювання слизової оболонки (СО) товстої кишки, є актуальною проблемою дитячої гастроентерології, медико-соціальна значимість якої визначається неконтрольованим ростом його поширеності серед дитячого населення в усіх країнах світу, високим ризиком тяжких ускладнень, ранньою інвалідизацією [1–4].

Серед багатьох актуальних напрямків цієї важливої проблеми недостатньо висвітленими на сьогодні залишаються питання ефективності базисної терапії ВК на всіх етапах надання пацієнтам медичної допомоги.

Міжнародними й вітчизняними протоколами лікування ВК у дітей чітко сформульовані його принципи, а саме використання препаратів 5-АСК (месалазин) при легких і середньотяжких формах хвороби як для індукційної, так і для підтримуючої терапії; системних кортикостероїдів (преднізолон, метилпреднізолон) — для індукційної терапії високоактивних форм ВК; тіопуринів (азатіоприн, 6-меркаптопурин) — з метою підтримки стійкої ремісії, антагоністів фактора некрозу пухлини альфа (інфліксимаб, адалімумаб) — за відсутності ефекту від призначення кортикостероїдів.

Головною метою лікування ВК є досягнення стійкої ремісії шляхом загоєння слизової оболонки кишечника. Доведено, що відсутність або неповне її відновлення вірогідно підвищують ризик рецидиву хвороби, низьку резистентність до потенціальних тригерів запального процесу, погіршують прогноз перебігу захворювання і якість життя пацієнтів [9–11].

Як загоювання СО товстої кишки слід розцінювати такий її стан, який як макроскопічно, так і гістологічно еквівалентний такому в здорової людини [10].

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2023
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Нана Букулова, к.м.н., науковий співробітник відділу хвороб органів травлення, Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: nusichka77@gmail.com
For correspondence: Nana Bukulova, PhD, Researcher of the Department of Diseases of Digestive Organs, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: nusichka77@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

Для оцінки стану слизової оболонки кишечника запропоновано низку клініко-лабораторних, інструментальних і гістологічних маркерів, до яких у педіатричній практиці належать індекс клінічної активності ВК (PUCAI), лабораторні показники (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), тромбоцитоз, С-реактивний білок (СРБ), фекальний кальпротектин), ендоскопічні індекси (Rachmilewitz, Мейо), гістологічні маркери (шкала І.В. Василенко) [12, 24].

Останнім часом прогнозування стабільної ремісії ВК пов'язують з відновленням резистентності слизового бар'єра кишечника, порушеної внаслідок структурно-функціональних змін пре- і епітеліальних ланцюгів слизового бар'єра товстої кишки, зменшення синтезу і щільності слизу, які забезпечують її толерантність до антигенів різної етіології та захист проти патогенної та умовно-патогенної мікрофлори кишечника [4, 14–16].

Відомо, що міцність СО товстої кишки забезпечується різними факторами, серед яких важливу роль відіграють такі компоненти слизу, як секреторні (MUC2), мембраноасоційовані (MUC4) муцини, сімейство трефоїлових факторів, а саме інтестинальний трефоїловий фактор 3 (TFF3) [4, 18–20].

Секреторний муцин, який продукується келихоподібними клітинами слизової оболонки кишечника, є основним структурним компонентом внутрішнього шару слизу, що покриває епітеліальну вистилку товстої кишки. Трансмембранні муцини (MUC1, MUC4, MUC12 та ін.) формують щільний шар на апікальній поверхні епітеліальних клітин, підсилюючи захисні властивості слизового бар'єра кишечника [14, 16, 21, 28].

Ще одним важливим фактором захисту СО кишечника є інтестинальний трефоїловий фактор 3, який виявляється в місцях локалізації муцинів і бере участь не тільки в резистентності епітеліального бар'єра, але й у регенерації слизової оболонки товстої кишки шляхом зміцнення зв'язків глікопротеїнових муцинів слизового бар'єра [17, 25].

За даними літератури і власними дослідженнями, у хворих на ВК у періоді загострення встановлено зниження спроможності епітеліоцитів до синтезу слизу, втрата його щільності, низька експресія основних компонентів слизу секреторних і мембраноасоційованих муцинів і TFF3 [4, 5, 9, 19, 26, 28].

Враховуючи, що в доступній нам педіатричній літературі ми не знайшли публікацій щодо стану епітеліального бар'єра СО кишечника в динаміці лікування дітей з ВК, наводимо власне спостереження, метою якого була оцінка стану кишкового бар'єра при ВК за показниками MUC2, MUC4, TFF3 у слизовій оболонці товстої кишки.

Пацієнт Ц., 12 років (історія хвороби № 3133), надійшов у відділення старшого дитинства ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» зі скаргами на абдомінальний біль, зниження апетиту, неоформлені випорожнення з домішками крові, слизу частотою 7–8 разів на добу з нічними епізодами, субфебрилітет, втрату маси тіла до 4 кг за останній місяць, швидку втомлюваність, слабкість.

Anamnesis vitae. Дитина друга в сім'ї, народився в строк, вага при народженні 4200 г, зріст 52 см. На грудному вигодуванні знаходився до 2 років, перший прикорм овочевий із 6 місяців. Зростав і розвивався за віком, щеплення згідно з календарем. Зі слів матері, дитина часто хворіла на гострі бронхіти, спостерігалась алергічна реакція на хліб, мед. Сімейний анамнез обтяжений онкологічними хворобами (рак шлунка в бабусі з боку матері).

Anamnesis morbid. Хворіє 3 роки; захворів гостро після перенесеної гострої респіраторної вірусної інфекції; дебют захворювання характеризувався частими рідкими випорожненнями з домішками крові й слизу, абдомінальними болями, субфебрилітетом, болями в попереково-крижовому відділі, зниженням маси тіла; пацієнт лікувався амбулаторно: антибактеріальна терапія, ферментні препарати, пробіотики — без позитивної динаміки, що обґрунтувало звернення дитини у відділення старшого дитинства з метою обстеження і встановлення діагнозу.

За сукупністю клініко-анамнестичних даних, результатів лабораторних, ендоскопічних, морфологічних досліджень, проведених відповідно до затвердженого МОЗ України протоколу діагностики та лікування запальних захворювань кишечника (ЗЗК), діагностовано: виразковий коліт, тотальний, період загострення, висока активність. Залізодефіцитна анемія I ступеня.

Об'єм лікувальних заходів включав модулен в індивідуальному дозуванні, метилпреднізолон *per os* 40 мг/добу (з розрахунку 1 мг/кг маси тіла), месалазин 3 г/добу, тардиферон (1 пігулка на добу), кальцимін (1 пігулка на добу).

У подальшому протягом двох років загострення хвороби на тлі підтримуючої терапії месалазином з розрахунку 30 мг/кг маси тіла спостерігались двічі на рік. Тригер захворювання встановлено не було. Курс системних кортикостероїдів у дозі 1,5 мг/кг маси тіла *per os* у поєднанні з месалазином у дозі 60 мг/кг маси тіла в періоді загострення з поступовим зниженням його дози до 30 мг/кг проводився лише один раз, що було обґрунтовано високою активністю клініко-ендоскопічних і морфологічних ознак виразкового коліту.

Під час прийому системних кортикостероїдів часто відзначалися болі в попереково-крижовому відділі хребта. Була проведена денситометрія, діагностовано остеопороз I ступеня. Рекомендовано носіння ортопедичного корсета, прийом препарату кальцію — кальций-Д3 нікомед 250 мг 3 рази на добу.

Status praesens objectives. При огляді загальний стан хворого середньої тяжкості, дитина у свідомості, на огляд реагує адекватно. Шкірні покриви бліді, сухі, видимі слизові оболонки звичайного кольору, периферичні лімфовузли не збільшено. Пацієнт астенічної статури, постава сутула, носить ортопедичний корсет упродовж 6 місяців. Підшкірно-жировий шар, тургор тканин знижений, вага 28 кг, зріст 129 см (індекс маси тіла 18,5 кг/м^2).

Перкуторно над легенями ясний легеневий звук, аускультативно — дихання везикулярне, межі серця відповідають віковій нормі, тони ритмічні, ясні. Язик обкладено білим нальотом, живіт симетричний, незначно здутий, бере участь в акті дихання; видимої перистальтики й контурів петель кишечника на передній черевній стінці немає. При пальпації живіт болючий переважно в правій клубовій ділянці, ділянки товстої

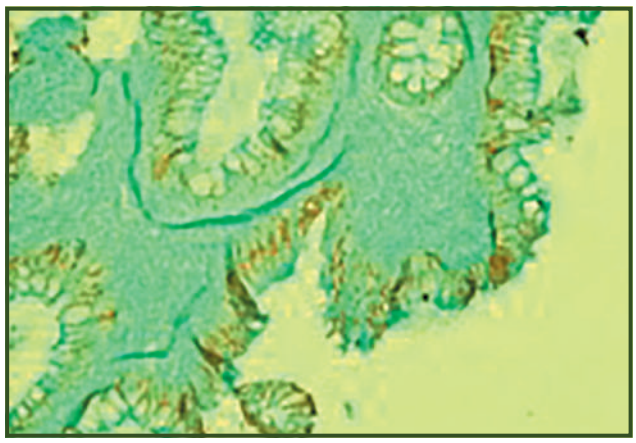


Рисунок 1 — Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини Ц. з тотальною формою виразкового коліту, період загострення хвороби. Експресія MUC2 відсутня у вакуолях келихоподібних клітин. Помірне забарвлення цитоплазми навколо вакуоль келихоподібних клітин. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами MUC2. Збільшення 10 × 10

кишки пальпаторно звичайних властивостей. Печінка біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Випорожнення кашоподібні (6–7 тип за Брістольською шкалою) з домішками крові, 6 раз на добу, з нічними позивами до одного разу. Сечовипускання достатнє.

Індекс клінічної активності хвороби (PUCAI) становив 55 балів, що відповідало середньотяжкому ступеню активності.

Лабораторні дослідження. Загальний аналіз крові: Hb — 90 г/л; ШОЕ — 22 мм/год; лейкоцити — 16 × 10^9/л; тромбоцити — 693 × 10^9/л; нейтрофіли паличкоядерні — 10 %. Коагулограма: протромбіновий час — 11,2 с; активність протромбіну за Квіком — 94,9; міжнародне нормалізоване співвідношення — 1,10; фібриноген — 4,36 г/л; фібрин — 20 мг; активний частковий тромбопластиновий час — 33,0 с; СРБ — 32 мг/л, p-ANCA — 1 : 80, фекальний кальпротектин — 800 мкг/г.

За даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини діагностовано ознаки реактивних змін паренхіми печінки, тканини підшлункової залози, наявність мезентеріальних лімфатичних вузлів у правій здухвинній і параумбілікальній ділянці розміром до 14 мм звичайної структури. УЗД кишечника: ознаки запальних змін стінок кишечника, мезаденіту.

Результати денситометрії: структурно-функціональний стан кісткової тканини 0,645–2,3, зниження кісткової маси.

За результатами фіброколоноілеоскопії діагностовано характерні ознаки запально-деструктивного процесу слизової оболонки товстої кишки: набряк, гіперемія, контактна кровоточивість, змазаний судинний рисунок, наявність виразок, ерозій; ендоскопічний індекс Rachmilewitz становив 10 балів, що відповідало високій активності запалення.

При гістологічному дослідженні біоптатів СО товстої кишки виявлені типові критерії її ураження — гіпотрофія СО, наявність ерозій, крипт-абсцесів, порушення архітектоніки крипт, зменшення кількості келихоподібних клітин, фіброз строми. Гістологічна активність за шкалою І.В. Василенко відповідала високому ступеню.

Імуногістохімічне дослідження експресії MUC2 і MUC4 виявило відсутність забарвлення вакуоль келихоподібних клітин на фоні помірного забарвлення цитоплазми (рис. 1, 2).

Експресія TFF3 спостерігалася в келихоподібних клітинах у вигляді слабкого забарвлення (1 бал) вакуоль з поширеністю 2 бали (рис. 3).

Пацієнт отримував таке лікування: індивідуальний лікувальний стіл (безмолочний, аглютеновий) з урахуванням уподобань хворої дитини, повноцінну ізокалорійну лікувальну суміш по 250 мл 2 рази на добу між прийомами їжі; системні кортикостероїди (метилпреднізолон з розрахунку 1,5 мг/кг маси тіла 3 тижні з поступовим зниженням на 5–2,5 мг щотижня до повної відміни); препарати 5-АСК із розрахунку 40 мг/кг, протианемічні препарати (мальтофер 5 мл на добу *per os*),

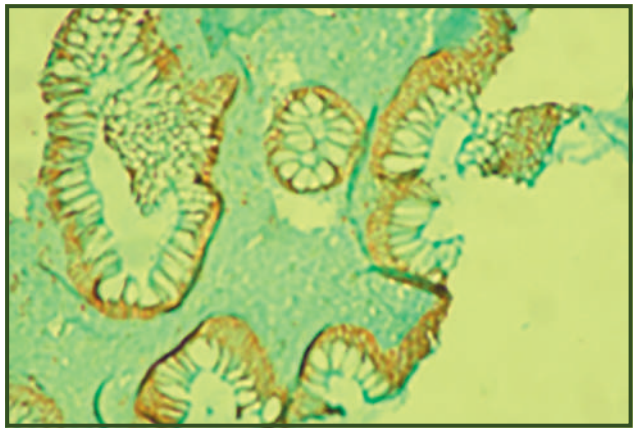


Рисунок 2 — Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини Ц. з тотальною формою виразкового коліту. Відсутність експресії MUC4 у вакуолях келихоподібних клітин. Помірне забарвлення цитоплазми навколо вакуоль. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами MUC4. Збільшення 10 × 10

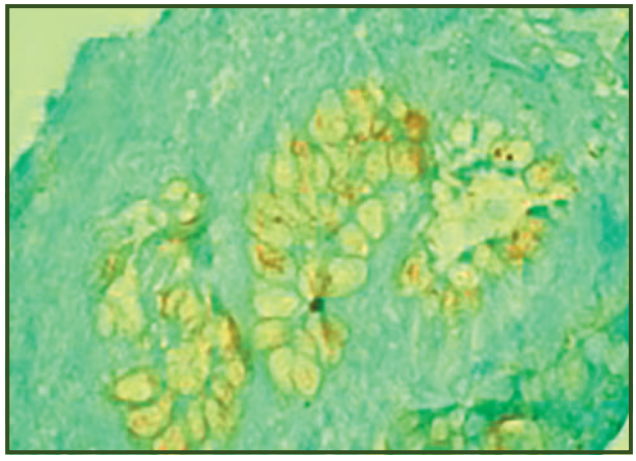


Рисунок 3 — Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини Ц. з тотальною формою виразкового коліту. Слабка експресія TFF3 у келихоподібних клітинах. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами TFF3. Збільшення 10 × 20

інгібітори протонної помпи (омез 20 мг на добу), прокінетики (мотиліум 3 пігулки на добу, 7 днів), антибіотики (метронідазол 80 мл в/в 2 рази на добу), пробіотики (ентерожерміна 1 флакон 2 рази на добу); вітамінно-мінеральні комплекси.

Пацієнт виписаний на двадцяту добу перебування у відділенні з позитивною клініко-лабораторною динамікою.

Повторно дитина надходить у відділення через 6 місяців безперервного лікування, яке включало системні кортикостероїди з поступовим зниженням дози протягом 3 місяців, тіопурини в дозі 75 мг на добу, ферментні, протианемічні препарати, пробіотики за показаннями.

За даними комплексного обстеження пацієнта стійкої ремісії хвороби не було досягнуто — клінічні ознаки відповідали мінімальному ступеню активності (PUCAI — 30 балів), ендоскопічні — помірному (індекс Rachmilewitz — 6 балів); мали місце маркери гостроти запального процесу — лейкоцитоз ($13{,}8 \times 10^9$/л), тромбоцитоз (670×10^9/л), СРБ — 16,1 мг/л, фекальний кальпротектин — 500 мкг/г.

При гістологічному дослідженні біоптатів СО товстої кишки на фоні хронічного запального процесу з ознаками гіпотрофії, порушення архітектоніки крипт, зменшення кількості келихоподібних клітин були виявлені прояви активності запального процесу — ерозії в слизових оболонках, виражена дифузна запальна інфільтрація власної пластинки з наявністю еозинофілів і нейтрофілів.

Не було встановлено і нормалізації показників епітеліального бар'єра СО кишечника — експресія MUC2 була відсутня в більшості вакуоль келихоподібних клітин; експресія MUC4, як і до лікування, характеризувалася відсутністю забарвлення вакуоль келихоподібних клітин (0 балів); експресія TFF3 у келихоподібних клітинах спостерігалася у вигляді помірного (2 бали) і вираженого (3 бали) в низці випадків забарвлення їх вакуоль (рис. 4–6).

Отже, дані катамнестичного спостереження пацієнта з тривалим хронічним рецидивуючим перебігом ВК засвідчили відсутність досягнення ремісії захворювання, що підтверджувалось як наявністю клініко-лабораторної та ендоскопічної активності ВК, так і відсутністю відновлення порушених структурно-функціональних змін СО кишечника та її епітеліального бар'єра. А саме: зберігалася деструкція його муцинового прошарку, особливо за рахунок щільного компонента, сформованого MUC4, що поряд з відсутністю експресії MUC2 у поверхневому епітелії та порушенням взаємозв'язку між TFF3 і муцинами може розглядатися як одна з патогенетичних ланок прогресування хвороби, вагомий фактор ризику розвитку більш глибоких деструктивних змін слизової оболонки, предиктор клінічного рецидиву.

Обговорення

Наведений клінічний випадок довготривалого перебігу ВК у дитини підтверджує існуючу точку зору щодо визначення даної патології як надзвичайно тяжкого запального захворювання кишечника, яке потребує не лише постійного динамічного моніторингу клініко-лабораторних, ендоскопічних і гістологічних даних, але й оцінки

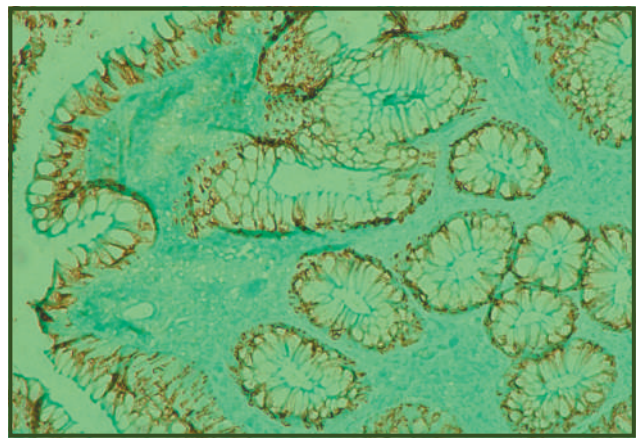


Рисунок 4 — Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини Ц. з тотальною формою виразкового коліту. Відсутність експресії MUC2 в більшості вакуоль келихоподібних клітин. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами MUC2. Збільшення 10 × 10

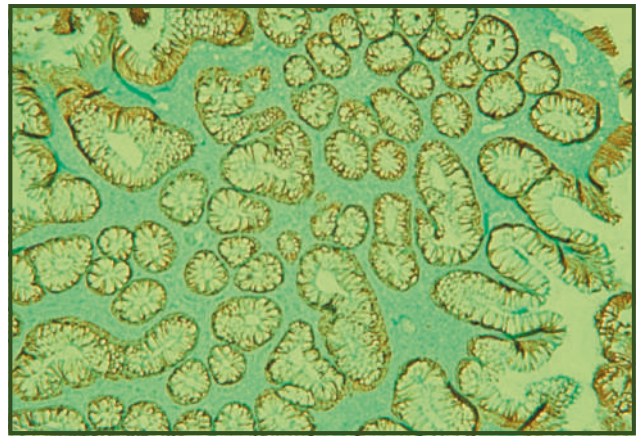


Рисунок 5 — Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини Ц. з тотальною формою виразкового коліту. Відсутність експресії MUC4 у вакуолях келихоподібних клітин. Помірне забарвлення цитоплазми навколо вакуоль. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами MUC4. Збільшення 10 × 5

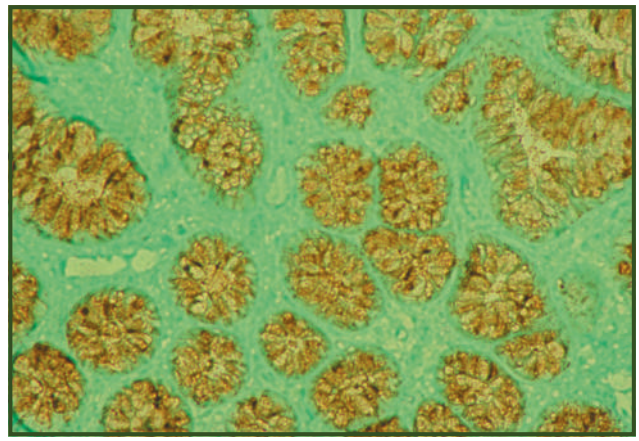


Рисунок 6 — Мікрофото. Біоптат слизової оболонки товстої кишки дитини Ц. з тотальною формою виразкового коліту. Помірна експресія TFF3 у келихоподібних клітинах (2 бали). Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами TFF3. Збільшення 10 × 10

стану епітеліального бар'єра товстої кишки як важливого прогностичного маркера прогресування хвороби.

Обґрунтуванням доцільності проведення дослідження слугували дані літератури відносно висвітлення ролі цитопротективного бар'єра СО шлунково-кишкового тракту в патогенезі хвороб органів травлення.

Натепер завдяки численним клініко-експериментальним роботам сформувалося чітке уявлення про епітеліальний бар'єр СО товстої кишки, який складається зі шару слизу, глікокаліксу і власної епітеліальної висилки і створює міцний бар'єр для бактерій і великих молекул, бере участь в регуляції імунних реакцій і коменсальної мікрофлори.

Сьогодні увага дослідників прикута до вивчення стану шарів кишкового слизу, а саме розрідженого, що складається зі щільної сітчастої мережі MUC2 і захищає від мікробної інвазії, ендо- та екзогенних подразників. Не меншу значимість у захисті СО кишечника мають розташовані в апікальних мембранах епітеліальних клітин MUC4 — основні компоненти надмембранного комплексу, що бере участь у створенні клітинних контактів. Крім муцинів до складу слизу входять трефоїлові пептиди (в слизу товстої кишки — TFF3), які відповідають за еластичні властивості слизу.

Згідно з отриманими нами даними, у дитини з довготривалим рецидивуючим перебігом ВК у періоді загострення хвороби встановлено суттєвий дефект захисного бар'єра кишечника, на що вказувало зменшення загальної кількості келихоподібних клітин, відсутність експресії як синтезуючих, так і мембраноасоційованих муцинів на тлі недостатньої компенсаторної експресії трефоїлового фактора (TFF3). Важливо, що встановлені зміни визначених муцинів і трефоїлового пептиду збіглися з клініко-ендоскопічною та морфологічною активністю ВК упродовж всього терміну спостереження за хворим і дали підставу вважати, що встановлена проникність СО кишечника була значущим фактором у підтримці й рецидивуванні запального процесу.

Отже, отримані результати свідчать, що тривалий перебіг ВК у нашого пацієнта супроводжувався суттєвими змінами як розрідженого, так і щільного шарів слизу, аж до їх виснаження за відсутності компенсаторних механізмів захисту епітеліального бар'єра. Втрата толерантності до бактеріальних, харчових та інших антигенів, порушення складу мікробіому, дефекти імунних реакцій хворої дитини як наслідок деструкцій захисних факторів СО товстої кишки можуть розглядатися як важливий ланцюг патофізіологічного процесу при ВК у дітей.

Отримані дані свідчать на користь суттєвої ролі порушень захисного бар'єра СО кишечника в патогенезі ВК у дитячому віці й обґрунтовують доцільність використання показників стану епітеліального бар'єра також як маркера оптимізації тактики лікування хронічних рецидивуючих форм ВК, а саме вибору терміну призначення препаратів біологічної терапії.

Наведені в статті імуногістохімічні дослідження є надзвичайно дорогим обстеженням, яке в Україні ще не може бути впроваджене як один із ключових методів діагностики стану слизового бар'єра при ЗЗК. У зв'язку з цим для оцінки стану резистентності епітеліального бар'єра товстої кишки можна рекомендувати використання PAS-реакції та реакції з альціановим синім pH 2,5. 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, втрату його в'язкопружності.

Висновки

1. Наведений клінічний випадок демонструє складності лікування дитини з рецидивуючим перебігом виразкового коліту, що було зумовлено суттєвим порушенням епітеліального бар'єра СО товстої кишки, який сприяв його проникності, втраті толерантності СО щодо різноманітних антигенів, пролонгації змін мікробіоти кишечника, дерегуляції місцевої імунної відповіді.
2. Вивчення стану епітеліального бар'єра СО кишечника в динаміці лікування ВК показало, що порушення захисної його функції може бути одним з факторів, що сприяють прогресуванню запального процесу.
3. Опис спектра гістологічних та імуногістохімічних змін СО товстої кишки в дітей з виразковим колітом у періоді загострення і в катамнезі допоможе практикуючим лікарям своєчасно оптимізувати тактику лікування пацієнтів, зменшити ризик ускладнень, поліпшити прогноз хвороби.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. *Денисова М.Ф.* — аналіз отриманих даних, написання тексту; *Букулова Н.Ю.* — концепція і дизайн дослідження, збирання матеріалу; *Арчакова Т.М.* — обробка гістологічних даних та аналіз.

Список літератури

1. Денисова М.Ф. Виразковий коліт та діти — складне питання діагностики та лікування. Здоров'я України. Педіатрія. 2020. 1(52). 10-11.

2. Денисова М.Ф., Задорожна Т.Д., Букулова Н.Ю., Арчакова Т.М. Стан епітеліального бар'єру товстої кишки у дітей із різними клінічними формами виразкового коліту. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021. 1(85). 53-61. doi: 10.15574/PP.2021.85.53.

3. Sýkora J. et al. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2018. 24(25). 2741-2763. doi: 10.3748/wjg.v24.i25.2741.

4. Kang Y., Park H., Choe B.-H., Kang B. The Role and Function of Mucins and Its Relationship to Inflammatory Bowel Disease. Front Med (Lausanne). 2022. 9. 848344. doi: 10.3389/fmed.2022.848344.

5. Dorofeyev A.E. et al. Genetic polymorphism in patients with early and late onset of ulcerative colitis. Wiad Lek. 2020. 73(1). 87-90.

6. Nishida A. et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Clin J Gastroenterol. 2018. 11. 1-10. https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5.

7. Arai K. Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Challenging Field for Pediatric Gastroenterologists. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2020 Sep. 23(5). 411-422. doi: 10.5223/pghn.2020.23.5.411.

8. Zhuang X. et al. Gut Microbiota Profile in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. Front Pediatr. 2021 Feb 2. 9. 626232. doi: 10.3389/fped.2021.626232.

9. Дорофеев А.Э., Рассохина О.А. Патогенетическая значимость изменений слизистого барьера толстой кишки у больных неспецифическим язвенным колитом. Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. 2011. (367).

10. Lichtenstein G.R. Emerging Prognostic Markers to Determine Crohn's Disease natural History and Improve Management Strategies. Gastroenterol Hepatol. 2010 Feb. 6(2). 99-107.

11. Riley S.A., Mani V., Goodman M.J., Dutt S., Herd M.E. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean Gut. 1991 Feb. 32(2). 174-8. doi: 10.1136/gut.32.2.174. PMID: 1864537; PMCID: PMC1378803.

12. Василенко И.В. Морфологическая диагностика неспецифического язвенного колита. Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. 2010. (313). http://www.mif-ua.com/archive/article/11922.

13. Turner D. et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care- an Evidence-Based Guideline from ECCO and ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug. 67(2). 257-291. doi: 10.1097/MPG.0000000000002035.

14. Дорофеев А.Э., Василенко И.В., Рассохина О.А. Изменения экспрессии MUC2, MUC3, MUC4, TFF3 в слизистой оболочке толстого кишечника у больных неспецифическим язвенным колитом. Гастроентерологія. 2013. 1(47). 80-84.

15. Fang J. et al. PPARγ: The Central Mucus Barrier Coordinator in Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis. 2021 Mar 27. izaa273. doi: 10.1093/ibd/izaa273.

16. Bankole E. et al. The Relationship between Mucins and Ulcerative Colitis: A Systematic Review. J Clin Med. 2021 Apr 30. 10(9). 1935. doi: 10.3390/jcm10091935.

17. Kondo S. et al. Downregulation of trefoil factor-3 expression in the rectum is associated with the development of ulcerative colitis-associated cancer. Oncol Lett. 2018. 16(3). 3658-3664. doi: 10.3892/ol.2018.9120.

18. Capaldo C.T., Powell D.N., Kalman D. Layered defense: how mucus and tight junctions seal the intestinal barrier. J Mol Med. 2017. 95. 927-34. doi:10.1007/s00109-017-1557-x.

19. Hensel K.O. et al. Differential expression of mucosal trefoil factors and mucins in pediatric inflammatory bowel diseases. Sci Rep. 2014. 4. 7343. doi:10.1038/srep07343.

20. Nakov R. et al. Serum trefoil factor 3 predicts disease activity in patients with ulcerative colitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019. 23(2). 788-794. doi: 10.26355/eurrev_201901_16893.

21. Grondin J.A., Kwon Y.H., Far P.M., Haq S., Khan W.I. Mucins in intestinal mucosal defense and inflammation: learning from clinical and experimental studies. Front Immunol. 2020. 11. 2054. doi:10.3389/fimmu.2020.02054.

22. Nakov R. et al. Serum trefoil factor 3 predicts disease activity in patients with ulcerative colitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019. 23(2). 788-794. doi: 10.26355/eurrev_201901_16893.

23. Ivković L. et al. IBD phenotype at diagnosis, and early disease-course in pediatric patients in Croatia: data from the Croatian national registry. Pediatr Res. 2020. doi:10.1038/s41390-020-0853-2.

24. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. Br Med J. 1989. 298. 82-86.

25. Aihara E., Engevik K.A., Montrose M.H. Trefoil factor peptides and gastrointestinal function. Ann. Rev. Phys. 2017. 79. 357-380. doi:10.1146/annurev-physiol-021115-105447.

26. Денисова М.Ф., Задорожна Т.Д., Букулова Н.Ю., Арчакова Т.М. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021. 1(85). 53-61. doi: 10.15574/PP.2021.85.53.

27. Дорофєєв А.Е., Василенко І.В., Дядик О.О. та ін. Морфологічні аспекти діагностики неспецифічного виразкового коліту: сучасний погляд на проблему. http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2017_4_5.

28. Shaoul R., Okada Y., Cutz E., Marcon M.A. Colonic expression of MUC2, MUC5AC, and TFF1 in inflammatory bowel disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004. 38. 488-93. doi: 10.1097/00005176-200405000-00006.

Отримано/Received 02.11.2023
Рецензовано/Revised 15.11.2023
Прийнято до друку/Accepted 24.11.2023

Information about authors

Denisova M.F., State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
Nana Bukulova, PhD, Researcher of the Department of Diseases of Digestive Organs, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
Archakova T.M., State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.
Authors' contribution. *M.F. Denisova* — analysis of the obtained data, writing the text; *N.Yu. Bukulova* — research concept and design, material collection; *T.M. Archakova* — histological data processing and analysis.

M.F. Denisova, N.Yu. Bukulova, T.M. Archakova
State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The state of the epithelial barrier of the mucous membrane of the large intestine in a child with ulcerative colitis: a clinical case

Abstract. Ulcerative colitis (UC), a chronic progressive autoimmune inflammatory disease of the colon mucosa, is an urgent problem of pediatric gastroenterology. Its medical and social significance is determined by the uncontrolled increase in the prevalence among the pediatric population in all countries of the world, high risk of severe complications, and early disability. Genetic, environmental factors, the state of the microbiota, the density of the epithelial barrier of the intestinal mucosa, and deregulation of immunological reactions are of greatest importance in the development of the disease. At the present stage, UC is characterized by a chronic recurrent/continuously recurrent course, early onset, and slow development of the main clinical signs (abdominal pain, rectal bleeding, changes in stool frequency and consistency, extraintestinal symptoms). The article presents the clinical observation of a patient with chronic recurrent UC, whose treatment for 3 years according to the ESPGHAN (2018) guidelines did not lead to a stable remission of the disease. The assessment of the intestinal epithelial barrier showed significant changes in the expression of the main mucus components: synthesizing (MUC2), membrane-associated (MUC4) mucins, trefoil peptide (TFF3), their pathogenetic significance in the progression of the disease, and the feasibility of assessing the intestinal epithelial barrier when monitoring a pediatric patient with UC.
Keywords: ulcerative colitis; children; epithelial barrier; mucins; trefoil factor