



Клінічний випадок маніфестації фульмінантного гепатиту у дитини з гепатолентикулярною дегенерацією

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2021;16(8):541-545. doi: 10.22141/2224-0551.16.8.2021.248710

Резюме. Стаття присвячена детальному аналізу діагностичного пошуку при хворобі Вільсона у дитячому віці. Поліморфізм клінічної симптоматики призвів до різнобічного описання нозології та її маніфестації. Незважаючи на більше ніж столітній досвід з вивчення особливостей перебігу гепатолентикулярної дегенерації, на сучасному етапі діагностика, особливо у дітей, все ще залишається складним питанням. Згідно з літературними даними, немає симптомів, специфічних для цього захворювання, немає типової клінічної картини, що є причиною запізнілої діагностики даної патології у дітей. Чим раніше розпочато лікування, краще в доклінічній стадії, тим вища ефективність і сприятливіший прогноз. У статті узагальнено відомості щодо об'єктивних труднощів встановлення правильного діагнозу. У конкретному клінічному випадку, що наведений у статті, дебют гепатолентикулярної дегенерації відбувся у вигляді фульмінантного гепатиту з розвитком гострої печінкової недостатності, при якій цитоліз гепатоцитів призвів до вивільнення з них міді, яка і підвищила показники мікроелемента в крові. Особливо акцентовано увагу на симптоматиці, яка повинна насторожити практикуючого лікаря щодо хвороби Вільсона: наявність жовтяниці невідомого генезу, кровоточивості ясен або множинних екхімозів на шкірі грудей і спини, своєрідних «смужок» (білих, що періодично змінюють забарвлення на червонувато-синюшне) на стегнах і в пахових ділянках; гормональні порушення у вигляді аменореї або дисменореї у дівчаток, а також зниження інтелекту і зміни психіки у вигляді перепадів настрою або нападів агресії, проблем з успішністю в школі. Особливо увагу приділено ролі набряково-асцитичного синдрому за відсутності ознак портальної гіпертензії, що є патогномонічною ознакою дебюту абдомінальної форми гепатолентикулярної дегенерації, яка пов'язана з раннім порушенням функцій печінки.

Ключові слова: хвороба Вільсона — Коновалова; гепатолентикулярна дегенерація; фульмінантний гепатит; діагностика; діти

Вступ

Гепатолентикулярна дегенерація (ГЛД), в англійській літературі — хвороба Вільсона (синоніми: хвороба Вільсона — Коновалова, хвороба Вестфала — Вільсона — Коновалова, гепатocereбральна дистрофія), це рідкісне, прогресуюче, за відсутності лікування — тяжке генетично детерміноване захворювання, при якому порушується екскреція міді з організму [1, 2, 5].

На сьогодні, аналізуючи останні досягнення у вивченні цього захворювання, ми впевнено можемо сказати, що ключовою проблемою органів охорони здоров'я в різних країнах залишається рання діагнос-

тика ГЛД. Чим раніше розпочато лікування, краще в доклінічній стадії, тим вища ефективність і сприятливіший прогноз [3, 4].

Метою роботи став аналіз клінічної маніфестації хвороби Вільсона (гепатолентикулярної дегенерації) на підставі опису клінічного випадку та даних наукових джерел.

Результати та обговорення

Хвора А., 15 років, госпіталізована в гастроентерологічне відділення обласної дитячої клінічної лікарні з діагнозом: хронічний криптогенний гепатит. Цироз

печінки. Печінковоклітинна недостатність. Печінкова енцефалопатія I ст. Набряково-асцитичний синдром. Правобічний плеврит. Шкірно-геморагічний синдром. Нейроендокринне ожиріння 2–3-го ст. Гіпоталамічний синдром. Порушення менструального циклу. Гіпертрихоз. Закрита черепно-мозкова травма. Струс мозку. Неможливо виключити фульмінантний гепатит.

З анамнезу хвороби відомо, що дівчинка переведена з відділення інтенсивної терапії дитячої міської лікарні, куди була госпіталізована з приводу гострої печінкової недостатності, з ознаками ДВЗ-синдрому, які діагностовано після закритої черепно-мозкової травми, що сталася в ендокринологічному відділенні, де вона лікувалась зі скаргами на збільшення маси тіла (ІМТ 30,5), періодичне підвищення температури до 38 °С, біль та набряки нижніх кінцівок, збільшення живота, порушення менструального циклу, численні багрово-ціанотичні смужки розтягнених шкіри (стрії) на плечах, животі, молочних залозах, стегнах, сідницях. Після отриманої черепно-мозкової травми загальний стан хворої різко погіршився. З'явилися скарги на головний біль, запаморочення, нудоту, крововиливи в параорбітальні ділянки, через декілька днів з'явилися іктеричність шкіри і склер, оніміння і біль у нижніх кінцівках, головний біль, підкашлювання вранці, субфебрилітет, немотивоване збудження, крововиливи в місцях ін'єкцій та в ділянки склер. У зв'язку з ознаками ДВЗ-синдрому, вираженим інтоксикаційним і набряковим синдромом (правобічний ексудативний плеврит, асцит) дитина переведена до відділення інтенсивної терапії.

Із анамнезу життя відомо, що дівчинка від перших стрімких пологів у терміні гестації 39–40 тижнів. Народилася в асфіксії. Оцінка за шкалою Апгар — 5 балів. Росла і розвивалася нормально. На диспансерному обліку не перебувала, алергологічний анамнез не обтяжений. Щеплена за віком. Протягом останніх 1,5 року перенесла дві черепно-мозкові травми. Лікувалась амбулаторно. Спадковість обтяжена: рідний брат батька помер у 40 років від цирозу печінки.

При надходженні загальний стан дівчинки було розцінено як тяжкий за рахунок печінкової недостатності. Дівчинка емоційно лабільна. Відмічається постійна зміна настрою, навіть до проявів агресивної поведінки при проведенні маніпуляцій.

Результати комплексного лабораторного обстеження. У клінічному аналізі крові: гемоглобін — 104 г/л, еритроцити — $3,15 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити — 55×10^9 /л, лейкоцити — $12,7 \times 10^9$ /л, паличкоядерні нейтрофіли — 21 %, сегментоядерні — 36 %, лімфоцити — 38 %, моноцити — 4 %, ШОЕ — 46 мм/год. У біохімічному аналізі крові: загальний білок — 75 г/л (норма 65–85 г/л), АЛТ — 131 од/л (норма до 40 од/л), АСТ — 261 од/л (норма до 37 од/л), гаммаглутаміл-трансфераза — 196 од/л (норма до 30 од/л), лужна фосфатаза — 131 од/л (норма 360 од/л), альфа-амілаза — 102 од/л (норма 60 од/л), холестерин — 1,2 ммоль/л (норма 3,15–5,17 ммоль/л), В-ліпопротеїди — 7 ум.од. (норма 35–55 ум.од.), гаммаглобулі-

ни — 74,2 % (норма 40 %), загальний білірубін — 142,3 мкмоль/л, прямий білірубін — 88,2 мкмоль/л, непрямий — 54,1 мкмоль/л. Коагулограма: протромбіновий індекс — 43 % (норма 80–100 %), фібриноген — 1,55 г/л (норма 2–4 г/л). Рівень антитіл до нативної ДНК — 65 од. (норма 25 од.), денатурованої ДНК — 48 од. (норма 25 од.), ANA — 2,4 од. (норма 1,1 од.), SMA, Anti-LKM-1, Anti-LC-1 — негативні; ревматоїдний фактор — 46 МО/мл (норма до 20 МО/мл), антистрептолізін-О — 1000 МО (норма до 250 МО/мл). Альфа-фетопротеїн — 38,1 нг/мл (норма 8,5 нг/мл), церулоплазмін — 320,41 мг/л (норма 180–200 мг/л), загальна мідь сироватки крові — 27,8 мкмоль/л (норма 12,56–24,34 мкмоль/л).

При езофагогастродуоденоскопії: патології з боку стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки не виявлено. При УЗД органів черевної порожнини: ультразвукові ознаки хронічного гепатиту. Помірні дифузні зміни в підшлунковій залозі. Збільшені розміри селезінки. Асцит. Вільна рідина в плевральному синусі справа в об'ємі 420 мл. При комп'ютерній томографії органів черевної порожнини і заочеревинного простору, проведеної у спіральному режимі з кроком 5 мм: гепатолієнальний синдром. Жирова інфільтрація печінки. Асцит. Правосторонній ексудативний плеврит. Синдром «мутної брижейки», ймовірно, через асцит. Помірно виражена лімфаденопатія черевної порожнини та заочеревинного простору невідомого генезу. МРТ головного мозку: помірна внутрішня гідроцефалія. Мукоцеле або кіста з високим вмістом білка в лівій лобній пазусі. МРТ органів черевної порожнини: цироз печінки. Помірна спленомегалія. Виражений асцит. Правобічний ексудативний плеврит.

Аналіз крові на маркери вірусних гепатитів А, В, С, D, G, TT, вірус Епштейна — Барр, цитомегаловірус, віруси простого герпеса, антитіла до ВІЛ методами ІФА та ПЛР — негативні. Генетичне консультування: рекомендовано визначення поліморфізму в гені АТР7В. Консультація гематолога: не можна виключити автоімунну тромбоцитопенічну пурпуру. Консультація окуліста: патології з боку органів зору не виявлено, кільця Кайзера — Флейшера не виявлено.

За час лікування в гастроентерологічному відділенні (протягом 4 тижнів) стан дитини залишався тяжким. З огляду на скарги, клінічну симптоматику у вигляді прогресуючої печінкової недостатності з синдромами порушення білково-синтетичної, печінковоклітинної функції, вторинних порушень гемостазу, вираженого набрякового синдрому, а також автоімунного компонента у розвитку захворювання у дитини, тромбоцитопенію імунного генезу, наявність антитіл до нативних і денатурованих білків, антинуклеарних антитіл, значне підвищення рівня гаммаглобулінів і гострофазових показників, а також проведено диференціальну діагностику, дитині було встановлено діагноз: автоімунний гепатит, тип I, з помірною активністю запалення. Цироз печінки. Субкомпенсована печінкова недостатність. Печінкова енцефалопатія

1–2-го ступеня. Набряково-асцитичний синдром. Правобічний плеврит. Гіперспленізм. Нейроендокринне ожиріння 3-го ст. Порушення менструального циклу. Вторинна кардіоміопатія.

Призначено імуносупресивну терапію, після чого клініко-лабораторні показники дещо стабілізувались. Але після місячного лікування показники цитолітичного синдрому знову почали зростати. Виявлення гомозиготного носійства мутації гена АТР7В дозволило запідозрити у дівчинки хворобу Вільсона. Для верифікації діагнозу та визначення тактики лікування дівчинка була направлена в спеціалізований гепатологічний центр, де був встановлений діагноз: хвороба Вільсона, абдомінальна форма. Цироз печінки, стадія С за Чайлдом — Пью (12 балів). Фульмінантний гепатит. Набряково-асцитичний синдром. Правобічний плеврит, ДН 0–1-го ст. Спленомегалія. Гіперспленізм. Анемія 2-го ступеня змішаного генезу. Токсико-метаболічна енцефалопатія. Вторинна кардіоміопатія.

До імуносупресивної терапії був включений купреніл (D-пеніциламін) у дозі 1000 мг/добу в 4 прийоми з поступовим підвищенням дози до 1500 мг. Після місячного курсу специфічної терапії зберігались виражена жовтяниця (загальний білірубін — 204 мкмоль/л, прямих — 99 мкмоль/л, непрямий — 105 мкмоль/л), зниження протромбінового індексу (34 %) та фібриногену з холестерином (1,3 г/л та 2,06 ммоль/л відповідно), що свідчило про відсутність покращення синтетичної функції печінки та є прогностично несприятливим. У зв'язку з недостатнім ефектом патогенетичної терапії дівчинка була консультована хірургом-трансплантологом, який рекомендував термінову трансплантацію печінки від живого близького родича. Від проведення трансплантації печінки та клітинної терапії (фетальні стовбурові клітини) батьки категорично відмовились.

Для подальшого лікування дівчинка в стабільно тяжкому стані була направлена до гастроентерологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні за місцем проживання. Після 6 тижнів прийому специфічної патогенетичної терапії наросли ознаки цитопенії (еритроцити — $2,0 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити — 40×10^9 /л, лейкоцити — $1,5 \times 10^9$ /л, ШОЕ — 59 мм, фібриноген — 0,7 г/л), і після проведених консультацій зі спеціалістами спеціалізованого гепатологічного центру купреніл був замінений на цинктерал з рекомендацією після нормалізації показників крові знову розпочати хелатну терапію. Через 3 тижні проведеного лікування у дівчинки з'явився інтенсивний біль в епігастрії, підвищення температури тіла до 39 °С, блювання кров'ю, різко посилилася слабкість аж до втрати свідомості. Дитина в коматозному стані була госпіталізована в реанімаційне відділення. Стан вкрай тяжкий, переведена на дихання апаратом штучної вентиляції легень. Після 4 тижнів інтенсивної терапії була констатована біологічна смерть.

Заключний клінічний діагноз: ДВЗ-синдром. Набряк головного мозку, мозкова кома, гостра серцево-судинна, гостра дихальна недостатність. Супутній:

декомпенсований цироз печінки як наслідок хвороби Вільсона. Патологоанатомічний висновок: основним захворюванням хворої А. слід вважати хворобу Вільсона (гепатолентикулярна дегенерація) з патоморфологічними проявами у вигляді великовузлового цирозу печінки, дистрофії і дегенерації клітинних структур базальних гангліїв і лентикулярного ядра.

Таким чином, хвороба Вільсона перебігала у хворої в найбільш несприятливій у прогностичному відношенні тяжкій абдомінальній формі зі швидким прогресуванням ураження печінки й розвитком цирозу. Загострення захворювання маніфестувало у вигляді фульмінантної печінкової недостатності. Аналізуючи даний клінічний випадок, необхідно відмітити, що дебют ГЛД відбувся у 15-річному віці з ознак ураження печінки. Із анамнезу життя хотілось звернути увагу на характерологічні особливості особистості дівчинки, складнощі в спілкуванні з однолітками і батьками, погану успішність і поведінку у шкільному колективі (бійки з однокласниками). У сімейному анамнезі привертає увагу факт смерті рідного дядька від цирозу печінки у 40 років. Вказівка на смерть родича від цирозу печінки повинна була насторожити щодо спадкового захворювання. Аналізуючи наведений клінічний випадок, ми можемо констатувати, що ознаки ураження печінки були досить неспецифічними. У період першої госпіталізації процес оцінений як криптогенний гепатит, і тільки наявність циротичних змін печінки наштовхнула на думку про хронічний процес, який дебютував у вигляді фульмінантного гепатиту. При другій госпіталізації провідними в клініці були прояви аутоімунної агресії (підвищення гострофазових показників, імуноглобулінів, гаммаглобулінів, антинуклеарних антитіл, ревматоїдного фактора та ін.). При огляді окуліст не виявив кільця Кайзера — Флейшера. Помилковим, але найбільш частим, за літературними даними, був діагноз аутоімунного гепатиту на даному етапі лікування. По-перше, аналіз наукових джерел доводить, що у дитячому віці частіше зустрічається II тип аутоімунного гепатиту, а наявність антинуклеарних антитіл (ANA та ін.) в низьких титрах (у дорослих аутоантитіла підвищуються у 100 разів, а у дітей — у 20 разів), за відсутності маркерів вірусного гепатиту, спостерігається при цирозі печінки будь-якої етіології, будучи вторинною, зумовленою деструкцією тканини і поліклональною активацією В-лімфоцитів цитокинами [6, 7]. Таким чином, слід зазначити, що мали місце і об'єктивні труднощі встановлення правильного діагнозу: підвищені показники церулоплазміну, загальної міді сироватки крові у даної хворої. Об'єктивним скринінговим тестом хвороби Вільсона є лабораторні порушення обміну міді: зазвичай церулоплазмін і вільна мідь сироватки знижені, а вміст міді в добовій сечі підвищений. І з цими показниками можуть бути пов'язані найчастіші діагностичні помилки через те, що рівень церулоплазміну в крові може бути нормальним і навіть підвищеним, тому що він не тільки білок — переносник міді, а й реагент гострої фази. У конкретному клінічному випадку де-

бют ГЛД відбувся у вигляді фульмінантного гепатиту з розвитком гострої печінкової недостатності, при якій цитоліз гепатоцитів призвів до вивільнення з них міді, яка і підвищила показники мікроелемента в крові. Однак чи можливо було все ж таки запідозрити ГЛД у хворої за результатами клініко-лабораторного обстеження? Напевно, скоріше так, ніж ні. Запідозрити ранню стадію хвороби, за наявності настороженості, можна на підставі таких симптомів: наявність жовтяниці невстановленого генезу, кровоточивості ясен або множинних екхімозів на шкірі грудей і спини, своєрідних «смужок» (білих, що періодично змінюють забарвлення на червонувато-синюшне) на стегнах і в пахвових ділянках; гормональних порушень у вигляді аменореї або дисменореї у дівчат, а також зниження інтелекту і зміни психіки у вигляді зниженого настрою або нападів агресії, проблем з успішністю в школі [2, 6, 8]. Також необхідно було звернути увагу на поєднання ураження печінки і анемії ще при першій госпіталізації. Генез анемії не було уточнено, проте, виходячи з того, що підвищення білірубину було обумовлене рівною мірою обома його фракціями, реально припустити наявність внутрішньосудинного гемолізу, що, як зазначалося вище, характерно для дебюту ГЛД. При госпіталізації в гастроентерологічне відділення у хворої виявлено наявність набряку ніг і асцити (до 420 мл вільної рідини в черевній порожнині) за відсутності ознак портальної гіпертензії (діаметр портальної вени й інших судин у нормі, немає варикозного розширення вен стравоходу). Висока частота набряково-асцитичного синдрому за відсутності ознак портальної гіпертензії також є своєрідною патогномонічною ознакою дебюту абдомінальної форми ГЛД, що пов'язана з раннім порушенням функцій печінки.

Чому ж усе-таки цілеспрямований діагностичний пошук щодо хвороби Вільсона не був проведений до кінця? По-перше, ми, як і більшість лікарів, хворобу Вільсона, особливо у дитячому віці, вважали дуже рідкісним захворюванням і, як правило, скринінговий алгоритм верифікації діагнозу обмежувався дослідженням рівня церулоплазмину, у кращому випадку — міді сироватки крові. Як показав клінічний випадок, рівень церулоплазмину і вільної міді потрібно визначати декілька разів для підтвердження діагнозу. Також обстеження необхідно було обов'язково доповнити визначенням міді в добовій сечі. Але, на наш погляд, основною причиною помилковості діагнозу на першому етапі була тяжкість загального стану пацієнтки, яка вимагала невідкладних дій із лікування печінкової недостатності. Наше спостереження підтверджується

аналізом подібних випадків у різних авторів. Він свідчить, що печінкова недостатність при хворобі Вільсона може мати фульмінантний характер, спостерігається частіше у дітей і молодих людей і закінчується смертю, незважаючи на лікування [1, 4, 7, 8].

Отже, як говорить медичний афоризм, «щоб правильно встановити діагноз, потрібно передусім про нього пам'ятати», тому скринінг на ГЛД (хвороба Вільсона) повинен проводитись усім хворим з підвищенням (навіть незначним) рівня печінкових трансаміназ, при неуточненій етіології хронічного гепатиту і цирозу печінки, у дітей з розладами поведінки і психічними симптомами, за наявності гемолітичної анемії, обтяженого сімейного анамнезу щодо захворювань печінки.

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

References

1. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Feb;66(2):334-344. doi: 10.1097/MPG.0000000000001787.
2. Ferenci P. Phenotype-genotype correlations in patients with Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2014 May;1315:1-5. doi: 10.1111/nyas.12340.
3. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012 Mar;56(3):671-85. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.007.
4. Moller LB, Horn N, Jeppesen TD, et al. Clinical presentation and mutations in Danish patients with Wilson disease. *Eur J Hum Genet.* 2011 Sep;19(9):935-41. doi: 10.1038/ejhg.2011.80.
5. Hermann W. Classification and differential diagnosis of Wilson's disease. *Ann Transl Med.* 2019 Apr;7(Suppl 2):S63. doi: 10.21037/atm.2019.02.07.
6. Dziężyc-Jaworska K, Litwin T, Członkowska A. Clinical manifestations of Wilson disease in organs other than the liver and brain. *Ann Transl Med.* 2019 Apr;7(Suppl 2):S62. doi: 10.21037/atm.2019.03.30.
7. Chang IJ, Hahn SH. The genetics of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:19-34. doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00003-3.
8. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Sep 6;4(1):21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3.

Отримано/Received 29. 11. 2021

Рецензовано/Revised 09. 12. 2021

Прийнято до друку/Accepted 20. 12. 2021 ■

Information about authors

I.M. Nesina, PhD, associate professor at the Department of pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: nesinainna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1514-2434>
 T.O. Kruchko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; phone/fax: (0532) 60-64-91; e-mail: drkruchko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>
 O.A. Poda, PhD, associate professor at the Department of pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: olha.poda@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2314-8628>
 L.A. Kovalenko, pediatric gastroenterologist of Poltava Regional Children's Clinical Hospital, Poltava, Ukraine; e-mail: lyana.kovalenko2018@gmail.com
 M.O. Pavlenko, student of Poltava State Medical University; Poltava, Ukraine; e-mail: mopavlenko98@gmail.com

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

*I.M. Nesina, T.O. Kryuchko, O.A. Poda, L.A. Kovalenko, M.O. Pavlenko
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine*

Clinical case of fulminant hepatitis in a child with hepatolenticular degeneration

Abstract. The article presents a detailed analysis of the diagnostic search for Wilson's disease in childhood. Polymorphism of clinical symptoms of the disease has led to various descriptions of this pathology and its manifestations. Despite more than a century of experience in studying the peculiarities of hepatolenticular degeneration, at the present stage the diagnosis of the disease, especially in children, remains a difficult issue. According to the literature data, there are no characteristic symptoms and typical clinical picture of this disease, which is the reason for the late diagnosis of this pathology in children. The earlier treatment is started, especially if at the preclinical stage, the higher is the efficacy and the more favorable the prognosis will be observed. The article summarizes information about the objective difficulties of proper diagnosis of this disease. In a specific clinical case presented in the article, the onset of hepatolenticular degeneration arose in the form of fulminant hepatitis with the development of acute liver failure, in which cytolysis of

hepatocytes led to the release of copper that increased the content of the microelement in the blood. Particular attention should be paid to the symptoms that should alert the practitioner to Wilson's disease, exactly such as the presence of jaundice of unknown origin, bleeding gums or multiple ecchymoses on the skin of the chest and back, a specific type of stripes (white, periodically changing color to reddish-blue) on thighs and axillary areas; hormonal disorders in the form of amenorrhea or dysmenorrhea in girls, as well as decreased intelligence and mental changes in the form of mood swings, or attacks of aggression, problems with school performance. Particular attention is paid to the role of an edema-ascites syndrome, in the absence of signs of portal hypertension, which is a pathognomonic sign of the onset of abdominal hepatolenticular degeneration, which is associated with early liver dysfunction.

Keywords: Wilson's disease; hepatolenticular degeneration; fulminant hepatitis; diagnosis; children