



Сукало А.В., Строгая Н.В. ✉

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Поражение желудочно-кишечного тракта при системных заболеваниях соединительной ткани (ювенильный идиопатический артрит, системная красная волчанка) в детском возрасте

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Сукало А.В.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста – Строгая Н.В.

Подана: 26.11.2021

Принята: 16.05.2022

Контакты: nata931994@gmail.com

Резюме

В статье представлены данные о частоте и особенностях поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при системных заболеваниях соединительной ткани, в частности при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) и системной красной волчанке (СКВ). Большинство исследований, посвященных изучению факторов риска, диагностики и лечению поражения гастроинтестинальной системы, проведено на взрослой группе пациентов. В развитии поражения ЖКТ у детей с ревматическими заболеваниями ведущими патогенетическими факторами являются активность заболевания, наличие васкулита и проводимая терапия. Поражение ЖКТ может быть первичным, т. е. являться следствием аутоиммунного процесса, либо возникать вторично на фоне проводимой агрессивной противовоспалительной терапии. В обзоре указаны данные о связи ЮИА и сахарного диабета 1-го типа, а также СКВ и целиакии вследствие развития так называемого синдрома перекреста (overlap-синдром).

Ключевые слова: системные заболевания соединительной ткани, ювенильный идиопатический артрит, системная красная волчанка, НПВП-гастропатия, overlap-синдром, целиакия, болезнь Крона

Sukalo A., Strohaya N. ✉

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Gastrointestinal Tract Damage in Systemic Connective Tissue Diseases (Juvenile Idiopathic Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus) in Childhood

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, design of the study, editing – Sukalo A.; concept, design of the study, collecting material, writing a text – Strohaya N.

Submitted: 26.11.2021

Accepted: 16.05.2022

Contacts: nata931994@gmail.com

Abstract

The article presents data on the frequency and characteristics of damage of the gastrointestinal tract (GIT) in systemic diseases of the connective tissue, in particular in juvenile idiopathic arthritis (JIA) and systemic lupus erythematosus (SLE). Most of the studies devoted to the study of risk factors, diagnosis and treatment of lesions of the gastrointestinal system were carried out on an adult group of patients. In the development of gastrointestinal lesions in children with rheumatic diseases, the leading pathogenetic factors are the activity of the disease, the presence of vasculitis and ongoing therapy. The lesion of the gastrointestinal tract can be primary, i. e. be a consequence of an autoimmune process, or occur a second time against the background of aggressive anti-inflammatory therapy. The review provides data on the relationship between JIA and type 1 diabetes mellitus, as well as SLE and celiac disease due to the development of the overlap-syndrome.

Keywords: systemic connective tissue diseases, juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus, NSAIDs gastropathy, overlap syndrome, celiac disease, Crohn's disease

■ ВВЕДЕНИЕ

Особое место в клинической картине ревматических заболеваний у детей, в том числе страдающих ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) и системной красной волчанкой (СКВ), занимает поражение желудочно-кишечного тракта. Согласно данным, полученным S.M. Benseler, E.D. Silverman, B. Bader-Meunier, T. Lee, клинические проявления СКВ у детей могут быть разнообразны и поражать любой орган [1, 2]. При этом поражение желудочно-кишечного тракта встречается примерно в 30% случаев. Проблема поражения ЖКТ у детей с ЮИА и СКВ является одной из актуальных в детской ревматологии.

Большинство исследований, посвященных изучению факторов риска, диагностики и лечению поражения гастроинтестинальной системы, проведено на взрослой группе пациентов. В развитии поражения ЖКТ у детей с ревматическими заболеваниями ведущими патогенетическими факторами являются активность заболевания,

наличие васкулита и проводимая терапия. Следует отметить, что поражение ЖКТ может быть первичным, т. е. являться следствием аутоиммунного процесса, либо возникнуть вторично на фоне проводимой агрессивной противовоспалительной терапии.

Ведущим патогенетическим звеном при поражении ЖКТ является васкулит. Воспаление сосудистой стенки приводит к нарушению функции вегетативной нервной системы и гладких мышц кишечной стенки. Помимо прямого поражения мышечных волокон, васкулит также может приводить непосредственно к поражению слизистой оболочки кишечника за счет избыточной кишечной проницаемости.

Кроме того, возможно выявление в процессе и других, вторичных, симптомов. Так, поражение височно-нижнечелюстных суставов при ЮИА может вызвать местный отек, боль, приводя к ухудшению жевательной функции [3]. В рамках системных проявлений – нарушение моторики ЖКТ, ишемическое воспаление желчного пузыря и аппендикса. Воспалительный процесс может привести к амилоидозу с признаками псевдообструкции кишечника, энтеропатии, связанной с потерей белка. Но наиболее частой формой поражения ЖКТ у детей данной группы является все же поражение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ.

■ ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ЮИА

Согласно исследованию Жолобовой Е.С. (2010), заболеваемость хроническим гастритом (ХГ) у детей с ЮИА составляет 91–93% [4]. Отмечено, что особенность ХГ у детей с ЮИА заключается в несоответствии жалоб и эндоскопической картины поражения слизистой оболочки желудка [4]. Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки выявляются в 18,1–30% случаев у детей с олигоартикулярным и системным вариантами ЮИА соответственно [5]. Кроме того, в исследованиях, проведенных Жолобовой Е.С., Гешевой З.В. (2010), Adams J. (2002) и Zentilin P., Bilardi C. (2004), описана взаимосвязь между течением ЮИА и наличием носительства *H. pylori*. Однако роль *H. pylori* в развитии аутоиммунного воспаления при ЮИА является неоднозначной. По данным Шахбазян И.Е. (1991), носительство *H. pylori* у детей с ЮИА составляет 86,7%, *H. pylori* обнаруживался в слизистой оболочке желудка, участках метаплазии в двенадцатиперстной кишке, в участках эрозивных и язвенных поражений гастродуоденальной зоны [6]. Это же исследование выявило обратно пропорциональную взаимосвязь между уровнем микробной колонизации и активностью ЮИА: чем выше активность ЮИА, тем ниже уровень микробной колонизации. Следует сказать, что широкомасштабных рандомизированных исследований по изучению взаимосвязи ЮИА и инфекции *H. pylori* не проводилось.

Иммунологически обусловленные изменения слизистой оболочки ЖКТ при ЮИА у детей убедительно подтвердило исследование J. Kokkonen (2007), которое показало, что у большинства детей, страдающих ЮИА и имеющих симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, наблюдаются отклонения, соответствующие активации иммунной системы кишечника с последующим увеличением количества зрелых лимфоцитов, содержащих α -, β -, γ - и δ -клеточные рецепторы. Причина этой реакции остается неизвестной. Так, у 19% пациентов был выявлен язвенный колит, лимфоидная узловая гиперплазия встречалась у 74% и локализовалась в луковице двенадцатиперстной кишки, терминальной части подвздошной кишки [4]. Увеличение количества α -, β -, γ - и δ -лимфоцитов чаще встречалось при ЮИА (89%), чем в контрольной группе (13%, $p < 0,0001$) [8].

Подобное исследование было проведено М. Arvonen в 2010 году. В нем была подтверждена связь ЮИА с имеющимися поражениями ЖКТ. Было обследовано 23 пациента с ЮИА, имеющих желудочно-кишечные симптомы [9]. Иммуногистохимическое исследование биоптатов двенадцатиперстной и подвздошной кишок выявило увеличение интраэпителиальных лимфоцитов, экспрессирующих гранзимы В, в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. В подвздошной кишке увеличивалось количество лимфоцитов, экспрессирующих как гранзим А, так и гранзим В. Экспрессия фермента не была связана с продолжительностью, тяжестью заболевания или приемом лекарств. Согласно М. Arvonen (2010), эти наблюдения предполагают, что цитотоксичность лимфоцитов ненормально повышена в слизистой оболочке кишечника при ЮИА [9]. Согласно этому же автору, у пациентов с ЮИА по результатам полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и иммуногистохимического исследования экспрессия HLA-DR была увеличена в эпителиальных клетках крипт и в базальной эпителиальной мембране подвздошной кишки, низкая экспрессия в подвздошной кишке ИЛ-10, трансформирующего фактора роста β (TGF- β), коробочного протеина P3 (FoxP3), Toll-подобного рецептора-2 (TLR-2) и транскриптов Toll-подобного рецептора-4 (TLR-4) достоверно коррелировала с высокой клинической активностью заболевания у пациентов с ЮИА. Корреляция между клинической активностью заболевания и низкой экспрессией генов толерогенных медиаторов в подвздошной кишке подтверждает гипотезу о существовании связи между иммунной системой кишечника и ЮИА.

Особенность связи ЮИА и сахарного диабета 1-го типа выявлена Н. Pohjankoski. Между 1976–1985 и 1996–2005 гг. увеличилась в 4,5 раза частота заболеваемости ЮИА и сахарным диабетом 1-го типа, возможно, вследствие развития так называемого синдрома перекреста (overlap-синдром) [10]. Overlap-синдром в мировой литературе определяют как две болезни одного органа, причем оба заболевания могут носить аутоиммунный характер или одно из них может быть иного генеза. Частота увеита у этой группы пациентов составила 7%, серопозитивность по ревматоидному фактору – 15%, а также 22% пациентов имели третье сопутствующее аутоиммунное заболевание.

Воспалительное заболевание кишечника может развиваться во взаимосвязи с другими иммуноопосредованными заболеваниями. С помощью ретроспективного анализа историй 82 пациентов с ЮИА В. Hügler et al. было обнаружено 3 случая воспалительного заболевания кишечника, подтвержденных колоноскопией (2 случая – болезнь Крона, 1 случай – язвенный колит), через 0,8–4,3 года от постановки диагноза ЮИА [11]. Согласно J. Pichler et al., у большинства детей с ЮИА гистологически обнаруживались признаки легкого неспецифического воспаления желудка и двенадцатиперстной кишки, у некоторых были выявлены активный колит и выраженная инфильтрация слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки эозинофилами.

Ji Han Yu et al. описан случай развития псевдомембранозного колита у 13-летнего пациента с ЮИА на фоне терапии метотрексатом. При инструментальном исследовании были выявлены диффузные пятна желтоватых псевдомембран на прямой кишке. Гистологические данные подтвердили псевдомембранозный колит [12].

Поражение печени с признаками мезенхимального воспаления, гипоальбуминемии, гипербилирубинемии, гиперферментемии при ЮИА выявляется у

64,8% детей [13]. Поражение может быть как первичным на фоне системного варианта ЮИА, развития синдрома активации макрофагов (САМ), так и вторичным на фоне терапии метотрексатом. При системном варианте ЮИА, САМ поражение печени проявляется цитолитическим синдромом. Синдром цитолиза характеризуется некрозом гепатоцитов, их дистрофией, повышением проницаемости мембран. Лабораторно проявляется повышенным уровнем тех веществ, которые синтезируются или депонируются в гепатоцитах (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы и др.). Стойкое увеличение печени у пациентов с системным вариантом ЮИА может свидетельствовать о развитии вторичного амилоидоза [13].

При олигоартикулярном варианте ЮИА наблюдаются повышенное количество активированных Т-клеток и повышенные уровни цитокинов, таких как TNF- α , интерлейкин-1 β и растворимый рецептор интерлейкина-2 в синовиальной жидкости. Подобные патофизиологические находки были обнаружены в органах-мишенях при первичном билиарном циррозе (ПБЦ) [14]. Известно, что ПБЦ или его вариант аутоиммунный холангит часто связаны с другими аутоиммунными заболеваниями, но не с ЮИА. Апоптоз, вызванный взаимодействием между CD95 (Fas) на клетках-мишенях и лигандом Fas на активированных Т-клетках, считается одним из основных механизмов, ведущих к прогрессивному разрушению при аутоиммунном холангите.

У. Когда описан случай развития аутоиммунного холангита на фоне ЮИА у 17-летней пациентки [15]. Уровни АСТ, АЛТ, общего билирубина и желчной кислоты были повышены, щелочная фосфатаза сыворотки, азот мочевины крови, креатинин и электролиты не показали отклонений. Серологические исследования на вирусы гепатита были отрицательными. Проточный цитометрический анализ периферических лимфоцитов выявил увеличение содержания клеток CD19+ и CD3+. Также было повышено содержание человеческого лейкоцитарного антигена-DR+. Данные биопсии печени подтвердили наличие хронического негнойного холангита [15].

■ ПОРАЖЕНИЕ ЖКТ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ

Дети с ЮИА и СКВ представляют собой многочисленную группу пациентов, нуждающихся в продолжительном использовании лекарственных препаратов, агрессивных по отношению к ЖКТ. Базисная терапия у детей с ЮИА может приводить к поражению ЖКТ. На фоне терапии метотрексатом в течение 1–5 лет отмечались повышенные уровни АлАТ (40%), 17% пациентов, получавших метотрексат более 5 лет, также имели повышенное содержание гамма-глутамилтранспептидазы [16]. Метаболическая функция печени не изменялась, поскольку уровни Апо-А, гаптоглобина, общего билирубина, холестерина были в пределах нормы на всех этапах приема метотрексата. Повышенный уровень α 2-макроглобулина как предиктора фиброза печени определялся во всех исследуемых группах со средней частотой 36% и не соответствовал длительности лечения метотрексатом. По данным FibroTest, у 14% детей был фиброз печени F1, который не зависел от продолжительности лечения метотрексатом. Цитолитический синдром чаще всего проявляется в течение 15 лет после приема метотрексата. Риск фиброза печени не зависит от продолжительности лечения метотрексатом. V. Wiegeling et al. описаны случаи развития болезни Крона у детей с ЮИА на фоне терапии этанерцептом [17]. Терапия этанерцептом была прекращена, и было начато лечение моноклональными антителами против TNF α – адалимумабом.

На фоне проведения терапии отмечался регресс симптомов поражения желудочно-кишечного тракта.

Фактор некроза опухоли α (TNF α) выполняет две функции: регуляторную и провоспалительную. При некоторых системных заболеваниях, таких как ЮИА, болезнь Крона, применение препаратов, конкурентно блокирующих TNF α , давало положительный эффект. Однако имеется высокий риск индукции иммунного воспаления в других органах, таких как: глаза, ЦНС, кожа и желудочно-кишечный тракт [18, 19]. Такие случаи указывают на то, что конкурентный ингибитор связывания – этанерцепт – оказывает иммуномодулирующий и в некоторой мере провоспалительный эффект, в то время как адалимумаб селективно связывается с TNF α , изменяя биологические реакции, контролируемые TNF α , подавляя воспаление в слизистой оболочке кишечника [20].

Одними из препаратов, способных проявлять агрессию к ЖКТ, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), вызывающие НПВП-гастропатию. В это понятие может входить не только поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, вызванное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, но и функциональные нарушения, гастроэзофагеальный рефлюкс, геморрагические и язвенные поражения тонкой и толстой кишок [21]. В настоящее время имеются многочисленные исследования, посвященные НПВП-гастропатии, которые доказали токсическое воздействие НПВП на слизистую оболочку желудка [22]. Слизистая оболочка верхних отделов ЖКТ находится под постоянным воздействием как факторов защиты (секреция слизи, бикарбонатов, простагландинов, обеспечение адекватного кровоснабжения, регенерация слизистой оболочки), так и факторов агрессии (секреция соляной кислоты, желчи, пепсинов, персистенция *H. pylori*) [22]. НПВП оказывают патологическое действие на слизистую оболочку ЖКТ, угнетая защитные факторы. В настоящее время выделяют три механизма, приводящих к повреждению слизистой оболочки ЖКТ: 1) изменение баланса между факторами защиты и факторами агрессии с повышением роли последних; 2) возможное угнетение регенеративной способности под влиянием НПВП; 3) ингибирование функции тромбоцитов в формировании кровяного сгустка [22]. При этом основная роль в повреждающем действии НПВП отводится ингибированию синтеза циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента синтеза арахидоновой кислоты, предшественника простагландинов. Простагландины представляют собой производные арахидоновой кислоты, которые синтезируются в клетках под действием различных физиологических и патологических процессов. Простагландины, принимающие участие в физиологических процессах, синтезируются преимущественно при помощи ЦОГ-1, провоспалительные простагландины – в ЦОГ-2 [23]. Большинство НПВП не селективны, таким образом, подавляя ЦОГ-2, они подавляют и ЦОГ-1. Ингибирование ЦОГ-1 приводит к уменьшению выработки защитной слизи и бикарбонатов, что в последующем приводит к образованию повреждений [23].

При НПВП-гастропатии в патологический процесс могут вовлекаться все отделы желудочно-кишечного тракта, однако чаще наблюдается поражение верхних отделов ЖКТ с формированием эрозивных и язвенных изменений в слизистой оболочке. Согласно немногочисленным исследованиям, частота эрозивных и язвенных изменений верхних отделов ЖКТ на фоне терапии у детей с СКВ и ЮИА составляет от 15–25% [24] до 29% [25]. Следует отметить преобладание поверхностных изменений

слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки от 49% до 68,6%. Отмечена более высокая частота поражения луковицы двенадцатиперстной кишки, чем желудка: 16,1% и 4,8%, согласно исследованию Никишиной И.П., 42% и 29%, по данным Mok C. [26, 27]. Различные НПВП имеют разные риски поражения ЖКТ. Пироксикам, индометацин относятся к препаратам повышенного риска, в то время как напроксен, диклофенак и ибупрофен имеют лучшую переносимость. Риск поражения ЖКТ повышается при приеме высоких доз НПВП. Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами может обострить уже существующее воспалительное заболевание кишечника, вызвать колит либо некротический энтероколит. Поражение печени в результате лечения НПВП встречается редко.

По данным исследований Никишиной И.П. (2000) и M. Bogas (2006), отмечено асимптоматическое течение НПВП-гастропатий. Только 27,9–29,7% пациентов детского возраста предъявляют жалобы на боли в эпигастральной области, синдром диспепсии (тошнота, рвота, изжога, тяжесть в эпигастральной области). 16% детей не испытывают какого-либо дискомфорта со стороны ЖКТ, из них у 14,3% выявляются эрозивное и язвенное поражения верхних отделов ЖКТ [26, 28]. Болевой абдоминальный синдром представляет наибольшие трудности в клинической практике из-за проведения дифференциальной диагностики, особенно если в системный процесс вовлечены сосуды брыжейки. Это нередкое явление при различных системных заболеваниях.

Имеются многочисленные данные о воздействии на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки других групп препаратов у взрослых, и прежде всего ГКС [29]. Необходимо отметить влияние сочетанного использования НПВП и глюкокортикостероидов (ГКС) на повышенный риск развития НПВП-гастропатии. Многими авторами отмечено увеличение риска поражения ЖКТ на фоне использования комбинации препаратов. Однако другие исследования показали, что прием только ГКС не повышает, а, напротив, уменьшает частоту поражения ЖКТ. Так, в группе пациентов, получавших терапию только НПВП, частота развития гастропатии составила 38,2%, у пациентов, получавших НПВП и ГКС, – 32,4%, в группе пациентов, получавших только ГКС, – 12,5% [30]. Исследования данного вопроса у детей с ЮИА и СКВ единичные.

■ ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С СКВ

Поражение ЖКТ у детей с СКВ редко выходит на первый план в клинической картине заболевания. Согласно исследованию Richer et al., 2007, поражение ЖКТ встречалось у 19% детей с СКВ. Средний возраст появления желудочно-кишечных симптомов составил 11,3 (4,5–16) года [31]. Поражение желудочно-кишечного тракта проявлялось неспецифическими симптомами, такими как тошнота, рвота, боль в животе. Симптомы выявлялись в течение 1 месяца после постановки диагноза СКВ у 32% пациентов. Наиболее частым симптомом являлась боль в животе, она отмечена у 87% пациентов. Боль часто связана с васкулитом сосудов брыжейки, возможным развитием тромбов, приводящих к геморрагиям, инфарктам и некрозам. Ультрасонография органов брюшной полости и компьютерная томография показали отклонения от нормы у 58% и 83% обследованных пациентов с СКВ соответственно [31].

Интересные данные получены по результатам исследования, проведенного у взрослых пациентов с СКВ И.А. Дорошкевичем и соавт. в 2006 г., наряду с

персистенцией *H. pylori* у пациентов выявлялись вирусы семейства герпес-вирусов (вирус простого герпеса 1-го типа и цитомегаловирус) в 42% случаев [32]. Клинически микст-инфекция проявлялась болевым абдоминальным синдромом в эпигастральной области – 52%, преобладали жалобы на периодические боли, чувство давления, жжения в области эпигастрия.

Нередким у пациентов с СКВ является поражение полости рта (афтозный стоматит), встречается также паротит, синдром Шегрена, энтерит [33]. Три основных проявления волчаночного энтерита включают: брыжеечный волчаночный васкулит, псевдообструкцию кишечника и энтеропатию с потерей белка. Наиболее часто брыжеечному васкулиту подвержены тощая и подвздошная кишки. Описаны случаи перитонита, панкреатита, кишечной непроходимости. Они могут быть поражением вследствие васкулита или иметь связь с приемом лекарств, в частности азатиоприна [33]. Реже встречаются панкреатит и поражение гепатобилиарной системы.

Афтозный стоматит является частым признаком поражения слизистых оболочек при системной красной волчанке [33]. Клинические проявления афтозного стоматита могут включать в себя: небную эритематозную язву, оральный дискоид (атрофическая бляшка с белыми иррадирующими стриями и телеангиэктазией), налет на твердом нёбе по типу сот (четко очерченные эритематозные бляшки с белым кружевным кератозом). Язвы в полости рта безболезненны, затрагивают верхнее (твердое) нёбо и не связаны с системными уровнями комплемента или уровнями аутоантител. Они затрагивают 25–50% пациентов с СКВ. Отмечено также развитие синдрома Шегрена у детей с ЮИА или СКВ, длительное время не имеющего клинических проявлений [33].

На основании обзора, проведенного S. Trapani et al. с 2000 по 2020 год, описаны случаи волчаночного энтерита у детей с СКВ, клиническими проявлениями которого могут быть псевдообструкция кишечника, экссудативная энтеропатия [34]. Псевдообструкция кишечника определяется как неэффективное продвижение кишечного содержимого в кишечном тракте. Патологические процессы, характерные для псевдообструкции кишечника, включают васкулит сосудов кишечника, приводящий к повреждению висцеральных гладких мышц. Обычно поражаются не только гладкие мышцы, но и нервы ЖКТ, что приводит к дисфункции висцеральной вегетативной нервной системы, что больше снижает моторику желудочно-кишечного тракта [34]. Основные области поражения при псевдообструкции кишечника включают нижнюю треть пищевода, а также антральный отдел и двенадцатиперстную кишку. Наиболее частыми жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта у детей являлись боль в животе, анорексия, тошнота, рвота.

Наиболее частой причиной болевого абдоминального синдрома, согласно Ju J.H. et al., у детей с СКВ был брыжеечный волчаночный васкулит (18,5%), за которым следовали острый гастроэнтерит (14,4%), панкреатит (10,3%), аппендицит (7,5%) и холецистит (6,2%) [35]. По сравнению со взрослыми, дети чаще госпитализировались из-за брыжеечного волчаночного васкулита (31,6% против 13,9%; $P=0,016$), имели более частые рецидивы (39,1% против 14,8%; $P=0,009$) и чаще получали иммунодепрессанты (31,6% против 7,4%; $P<0,001$) на момент поступления. Брыжеечный волчаночный васкулит обычно проявляется как острая боль в животе с внезапным началом, сильной интенсивности и с диффузной локализацией. Патогенез включает отложение иммунных комплексов и активацию комплемента с последующим отеком подслизистой оболочки, лейкоцитокластическим васкулитом и образованием тромбов;

большинство этих изменений ограничиваются небольшими мезентериальными сосудами [35]. С. Cellini et al. был описан случай развития острого аппендицита у пациента с СКВ, в основе которого был волчаночно-ассоциированный васкулит [36].

Термин «волчаночный энтерит» первоначально использовался для обозначения истинного мезентериального васкулита от других причин внутрибрюшных проявлений желудочно-кишечных осложнений, связанных с СКВ [37]. Как правило, мезентериальный васкулит включает артериит или венулит мелких сосудов брыжейки. Основная проблема нелеченого заболевания связана с развитием инфаркта стенки кишечника, ишемии или ее перфорации. Эти осложнения приводят к высокому уровню сопутствующей смертности. Основная этиология кишечного васкулита остается неизвестной. В основе патогенеза лежит воспаление кровеносных сосудов с отложением иммунных комплексов, а также активацией комплемента, что приводит к активации эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Как правило, тощая и подвздошная кишки являются наиболее частыми участками поражения желудочно-кишечного тракта. Макроскопическое исследование выявляет отечную, гиперемизированную или ишемическую стенку кишки с инфарктом или без него. Гистологическое исследование выявляет инфильтрацию подслизистого и мышечного слоев, некротизирующий васкулит с преобладанием эозинофильного, нейтрофильного или смешанного инфильтрата на протяжении всей стенки кишки.

Экссудативная энтеропатия – одно из поражений желудочно-кишечного тракта при СКВ вследствие васкулита сосудов брыжейки или тромбоза [38]. Гистологически определяется как глубокий отек с гипоальбуминемией, вторичный по отношению к чрезмерной потере белка из желудочно-кишечного тракта. Васкулит, ведущий непосредственно к увеличению проницаемости кишечных сосудов, может вызывать кровотечение, образование стриктур, формирование язвенных дефектов, перфорацию толстой кишки с последующим развитием перитонита. Выявляется псевдообструкция кишечника, проявляющаяся преимущественно поражением тонкой кишки. Экссудативная энтеропатия, характеризующаяся диареей, отеками и гипоальбуминемией, может быть начальным проявлением СКВ [39].

Проведенные современные исследования выявили возможную связь между СКВ и целиакией [39]. Предполагается роль overlap-синдрома, что проявляется в высоких титрах ANA и серотипах HLA при целиакии. Имеется также аналогичная СКВ активация иммунной системы в форме повышенного уровня растворимого рецептора интерлейкина-2 и растворимой молекулы межклеточной адгезии-1. Эти клинические и биомаркерные совпадения позволяют предположить наличие связи между СКВ и целиакией.

Распространенность язвенного колита при СКВ у взрослых составляет 0,4% [40]. Что касается болезни Крона (БК), то распространенность составляет от 0,3% до 0,7% пациентов с СКВ, что, в отличие от язвенного колита, предполагает возможную патогенетическую связь между СКВ и болезнью Крона. К сожалению, в литературе отсутствуют данные о частоте язвенного колита и болезни Крона у детей с СКВ. Описано несколько случаев развития болезни Крона на фоне системной красной волчанки [41]. Клинические проявления, лабораторные и рентгенологические данные могут иметь схожесть, следовательно, дифференциальная диагностика поражения ЖКТ при СКВ и поражения ЖКТ при БК может быть затруднена. При инвазивном обследовании длительно наблюдаются продольные и афтозные язвы в толстой кишке.

Биопсия выявляла легкое воспаление и не показывала ни формирования гранулем, ни абсцесса крипт. Только гистологическое исследование выявило неказеозную гранулему, отсутствие васкулита, соответствующие болезни Крона [41].

Поражение прямой кишки при СКВ встречается довольно редко. Во всем мире зарегистрировано примерно 14 случаев заболевания у взрослого и детского населения [42]. Морфологическое исследование биоптатов прямой кишки показывало наличие признаков ишемического колита на фоне СКВ. Ишемический колит возникает при высокой активности СКВ и, несомненно, является следствием васкулита мелких сосудов, поражающего толстую или тонкую кишки. Ишемический проктит с язвой прямой кишки как характерный признак СКВ встречается еще реже: на сегодняшний день в мире зарегистрировано всего два случая заболевания среди взрослого населения и ни одного среди детского [43].

Относительно редко выявляется поражение печени при СКВ. Только около 10% пациентов с СКВ страдают аутоиммунным (волчаночным) гепатитом, до 4,7% пациентов с СКВ имеют хронический активный гепатит, у таких пациентов часто определяются антитела к рибосомальному белку (Ribo P) [44]. При этом у большинства пациентов отмечается гепатомегалия различной степени выраженности, которая в большинстве случаев имеет реактивный характер. Увеличение печени может появиться на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии и свидетельствует о жировой дистрофии печени. Вследствие вызванного васкулитом повреждения интрамуральной капиллярной сети у пациентов с СКВ относительно редко встречается развитие первичного склерозирующего холангита и аутоиммунного холецистита [44].

Не является исключением развитие СКВ на фоне аутоиммунного гепатита. По данным M.H. El-Shabrawi (2014), есть пациенты, у которых развилась СКВ через определенное время после дебюта аутоиммунного гепатита [45]. Возможными виновниками токсического поражения печени при СКВ являются такие лекарства, как метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил, глюкокортикостероиды [45]. При наличии антимитохондриальных антител и повышения щелочной фосфатазы у пациентов с СКВ возможно развитие первичного билиарного цирроза [45].

Панкреатит редко встречается при системной красной волчанке у детей, чаще являясь клиническим проявлением синдрома активации макрофагов (САР). Частота возникновения САР у детей с волчаночным панкреатитом не известна, как и их прогноз. Согласно Q. Lin et al., за последние 30 лет было зарегистрировано 127 случаев, 40 случаев были исключены из-за неадекватной информации. Из 87 пациентов уровень смертности составил 33,33%, и 52,86% пациентов с панкреатитом также имели САР [46]. Васкулит, приводящий к некрозу тканей, тромбоз артерий и артериол поджелудочной железы, утолщение интимы с отложением иммунных комплексов в стенке артерий поджелудочной железы являются возможными причинами развития панкреатита при СКВ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с ЮИА и СКВ является многогранной проблемой, что обусловлено необходимостью своевременного начала лечения, ранней диагностики вследствие ранней инвалидизации, профилактики данных изменений. Особенности поражения ЖКТ заключаются как в первичном поражении вследствие развития аутоиммунного процесса, так и в проводимой

агрессивной терапии. Эти составляющие необходимо учитывать при лечении данной группы пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Benseler S.M., Silverman E.D. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52(2):443–67. DOI: 10.1016/j.pcl.2005.01.010.
2. Lee T., von Scheven E., Sandborg C. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescents. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13(5):415–21. DOI: 10.1097/00002281-200109000-00013.
3. Cassidy J., Petty R. (eds.) *Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th edition.* Canada: Saunders; 2010. 816 p.
4. Zholobova E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and their importance in the development of gastropathies in children with juvenile arthritis. *Questions of modern pediatrics.* 2006;5(2):87–90. (in Russian)
5. Gesheva Z. *NSAID-gastropathy in juvenile arthritis (risk factors, prevention, treatment)* (PhD Thesis), Moscow. 2012. 23 p. (in Russian)
6. Shakhbazyan I., Zholobova E., Meleshkina A. NSAID gastropathy in children with juvenile chronic arthritis. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2006;6:23–28.
7. Kokkonen J., Arvonen M., Vähäsalo P., Karttunen T.J. Intestinal immune activation in juvenile idiopathic arthritis and connective tissue disease. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(5):386–9. DOI: 10.1080/03009740701394005.
8. Pichler J., Ong C., Shah N. Histopathological features of gastrointestinal mucosal biopsies in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Res.* 2016;79(6):895–901. DOI: 10.1038/pr.2016.27.
9. Arvonen M., Ikni L., Augustin M. Increase of duodenal and ileal mucosal cytotoxic lymphocytes in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(1):128–34.
10. Pohjankoski H., Heini & Kautiainen, Hannu & Korppi Simultaneous Juvenile Idiopathic Arthritis and Diabetes Mellitus Type 1-A Finnish Nationwide Study. *The Journal of rheumatology.* 2011;39:377–81. DOI: 10.3899/jrheum.110654.
11. Hügler B., Speth F., Haas J.P. Inflammatory bowel disease following anti-interleukin-1-treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;14–15(1):16.
12. Yu J.H., Kim N.Y., Lee H.M. A case of pseudomembranous colitis in a juvenile rheumatoid arthritis patient taking methotrexate. *Korean J Gastroenterol.* 2010;56(6):387–90. Korean. DOI: 10.4166/kjg.2010.56.6.387.
13. Panko N., Tsiura O., Shevchenko N. Liver lesion in children with juvenile idiopathic arthritis with different duration of methotrexate treatment. *Georgian Med News.* 2020;304–305:95–99.
14. Shomuradova S., Alimov A. Condition of hepatobiliary system in juvenile rheumatoid arthritis. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2016;7:38–42. (in Russian)
15. Koga Y., Kuromaru R., Takada H., Hara T. Juvenile idiopathic arthritis associated with autoimmune thyroid disorders and autoimmune cholangitis. *Rheumatology.* 2001;40(8):942–943. DOI: 10.1093/rheumatology.40.8.942.
16. Vratskikh E., Balabanova R. Liver pathology in rheumatoid arthritis. *Scientific and practical rheumatology.* 2003;41(1):60–63. (in Russian)
17. Wiegering V., Morbach H., Dick A. Crohn's disease during etanercept therapy in juvenile idiopathic arthritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2010;30(6):801–804. DOI: 10.1007/s00296-009-0991-7.
18. Kakkassery V., Mergler S., Pleyer U. Anti-TNF-alpha treatment: a possible promoter in endogenous uveitis? observational report on six patients: occurrence of uveitis following etanercept treatment. *Curr Eye Res.* 2010;35(8):751–6. DOI: 10.3109/02713683.2010.486520.
19. Oikonomou K.A., Kapsoritakis A.N., Tsiopoulos F.D. Emergence of Crohn's disease in juvenile idiopathic arthritis during treatment with etanercept: a causal link or a mere coincidence? *J Gastrointest Liver Dis.* 2010;19(3):342.
20. Pontikaki I., Shahi E., Frasin L.A. Skin manifestations induced by TNF-alpha inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42(2):131–4. DOI: 10.1007/s12016-011-8262-2.
21. Lanas A. Prevention and treatment of NSAID-induced gastroduodenal injury. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2006;9(2):147–56. DOI: 10.1007/s11938-006-0033-4.
22. Singh G., Triadafilopoulos G. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage. *Int J Clin Pract.* 2005;59(10):1210–7. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2005.00660.x.
23. Keenan G.F., Giannini E.H., Athreya B.H. Clinically significant gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995;22(6):1149–51.
24. Komelyagina E., Nikishina I. Pathology of the upper gastrointestinal tract in children with juvenile. *Scientific and practical rheumatology.* 2007;45(2):64–70.
25. Abdulganieva D., Salikhov I. Gastroenterological problems in rheumatic diseases. *Practice. Medicine.* 2011;1:89–95.
26. Nikishina I. NSAID-induced gastropathy in children with rheumatic diseases: diagnosis and treatment. *Scientific and practical rheumatology.* 2000;1:42–48.
27. Mok C.C. Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(5):741–66. DOI: 10.1016/j.berh.2005.04.002.
28. Bogas M., Afonso M. C., Araújo D. Anti-inflamatórios não esteróides e toxicidade intestinal [Non-steroidal anti-inflammatory drugs and lower intestinal tract toxicity]. *Acta Reumatol Port.* 2006;31(3):227–35. (in Portuguese)
29. Keenan G.F., Giannini E.H., Athreya B.H. Clinically significant gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995;22(6):1149–51.
30. Belyanskaya N. (2010) *Clinical and pathogenetic features of NSAID-induced gastropathy in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis* (PhD Thesis), Kazan, 23 p. (in Russian)
31. Richer O., Ulinski T., Lemelle I. Abdominal manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):174–8. DOI: 10.1136/ard.2005.050070.
32. Doroshkevich I., Reshetnyak T., Karateev A. The role of Helicobacter pylori and viruses of the Herpesviridae family in the development of pathological changes in the gastric mucosa in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Scientific and practical rheumatology.* 2006;3:21–26.

33. Schildt E., Sessions K.L., De Ranieri D. Juvenile Systemic Lupus Erythematosus Presenting with Esophagitis and Severe Oral Mucositis. *Case Rep Rheumatol.* 2021;2021:5868655. DOI: 10.1155/2021/5868655.
34. Trapani S., Rubino C., Simonini G. Gastrointestinal and hepatic involvement in paediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(4):899–906.
35. Ju J.H., Min J.K., Jung C.K. Lupus mesenteric vasculitis can cause acute abdominal pain in patients with SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(5):273–81. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.53.
36. Cellini C., Hoda S.A., Spigland N. Lupus-associated vasculitis manifesting as acute appendicitis in a 16 year old girl. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2008;6:10. DOI: 10.1186/1546-0096-6-10.
37. Li Z., Xu D., Wang Z. Gastrointestinal system involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017;26(11):1127–1138. DOI: 10.1177/0961203317707825.
38. Zheng W.J., Tian X.P., Li L. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of the clinical features of fifteen patients. *J Clin Rheumatol.* 2007;13(6):313–6. DOI: 10.1097/RHU.0b013e31815bf9c6.
39. Soltani Z., Baghdadi A., Nejadhosseini M. Celiac disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Reumatologia.* 2021;59(2):85–89. DOI: 10.5114/reum.2021.105416.
40. Fernández Rodríguez A.M., Fernández I.M., Navas García N. Systemic lupus erythematosus and Crohn's disease: a case report. *Reumatol Clin.* 2012;8(3):141–142. DOI: 10.1016/j.reuma.2011.08.001.
41. Yamashita H., Ueda Y., Kawaguchi H. Systemic lupus erythematosus complicated by Crohn's disease: a case report and literature review. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:174. DOI: 10.1186/1471-230X-12-174.
42. Sohn K.C., Heo W.G., Chu M.S. Rectal Ulcer Developed in Systemic Lupus Erythematosus without Ischemic Colitis. *Korean J Gastroenterol.* 2019;73(5):299–302. Korean. DOI: 10.4166/kjg.2019.73.5.299.
43. Chattopadhyay P., Abby Philips C., Dhua D. Systemic lupus erythematosus presenting as ischaemic proctitis. *Lupus.* 2011;20(6):653–5. DOI: 10.1177/0961203310386277.
44. Ebert E.C., Hagspiel K.D. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(5):436–41. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820f81b8.
45. El-Shabrawi M.H., Farrag M.I. Hepatic manifestations in juvenile systemic lupus erythematosus. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2014;8(1):36–40. DOI: 10.2174/1872213x07666131229110501.
46. Lin Q., Zhang M., Tang H. Acute pancreatitis and macrophage activation syndrome in pediatric systemic lupus erythematosus: case-based review. *Rheumatol Int.* 2020;40(5):811–819. DOI: 10.1007/s00296-019-043884.