

АКАШКИНА Е. Ю., КРАСНОПОЛЬСКАЯ А. В., БАЛЫКОВА Л. А.,
МОТОРКИНА А. С., ЯСКИН Е. В.

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМИ АРТРИТАМИ

Аннотация. В настоящее время особую актуальность приобрела проблема поражения желудочно-кишечного тракта при хронических воспалительных заболеваниях суставов у детей. Результаты собственных исследований и анализ данных научной литературы позволили сделать вывод о высокой представленности сочетанной патологии желудочно-кишечного тракта, выявляемой, как правило, при инструментальном обследовании и связанной с инфицированностью *Helicobacter (H.) pylori*, высокой активностью заболевания, постоянным приемом нескольких противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: гастродуоденит, ювенильный артрит, ультразвуковое исследование, эзофагодуоденоскопия, нестероидные противовоспалительные препараты, метотрексат.

AKASHKINA E. YU., KRASNOPOLSKAYA A. V., BALYKOVA L. A.,
MOTORKINA A. S., YASKIN E. V.

FEATURES OF LESIONS OF GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN WITH JUVENILE ARTHRITIS

Abstract. Currently, the problem of acquired lesions of the gastrointestinal tract in chronic inflammatory joint diseases in children is highly relevant. The results of the authors' research and the analysis of scientific literature data shows a high representation of combined pathology of the digestive tract detected, as a rule, during instrumental examination and associated with *Helicobacter (H.) pylori* infection, high disease activity, regular intake of several anti-inflammatory drugs.

Keywords: gastroduodenitis, juvenile arthritis, ultrasound, esophagoduodenoscopy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate.

Введение. В настоящее время в литературе появляется все больше информации о поражении органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей с ювенильными артритами (ЮА) [1; 2]. Однако механизмы развития и клиническая значимость патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при хронических воспалительных заболеваниях суставов у детей остаются недостаточно изученными.

Обсуждается роль иммунных нарушений (с участием клеточно-опосредованного и гуморального иммунного ответа, цитокинового дисбаланса и вторичных нарушений микроциркуляции) в генезе как самого ЮА, так и повреждений слизистой оболочки (СО)

желудка и 12-перстной кишки, особенно при серопозитивном полиартрите [3]. Не меньшую проблему представляет и лекарственно-индуцированное поражение СО ЖКТ вследствие приема стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [4]. Механизм развития этих нарушений сходен у детей и взрослых [5; 6], но число исследований, посвященных гастродуоденопатиям, индуцированным приемом НПВП и глюкокортикостероидов (ГКС) у детей ограничено [7].

Окончательно не определена роль *H. pylori* в развитии патологии ЖКТ при артритах у детей [8]. Вышеизложенное определило актуальность данной работы.

Цель исследования – изучить особенности поражения ЖКТ у детей с ЮА в сравнении с детьми с реактивными артритами (РеА) по результатам объективного и лабораторно-инструментального обследования.

Материал и методы. В работе проведен анализ патологии системы пищеварения у детей с различными вариантами ЮА. На первом этапе изучены данные медицинской документации 170 пациентов с диагнозом ЮА (основная группа) в сравнении 170 пациентами с РеА (группа сравнения), находившимися на обследовании и лечении в отделении кардиоревматологии МДРКБ за период с 2013 по 2017 гг. В основную группу включали пациентов, удовлетворяющих критериям постановки следующих диагнозов по МКБ-10: юношеский ревматоидный артрит (M08.0), юношеский артрит с системным началом (M08.2), юношеский полиартрит (серонегативный) (M08.3), пауциартикулярный юношеский артрит (M08.4), юношеский артрит неуточненный (M08.9), юношеский анкилозирующий артрит (M08.1), псориатический артрит (M07).

Критериями включения в основную группу были активная фаза заболевания, диагноз «Ювенильный артрит» и «Реактивный артрит», установленный в соответствии с Российскими федеральными клиническими рекомендациями (2013), длительность болезни не менее 6 месяцев, наличие полного спектра обследования, лечение базисными противовоспалительными средствами и/или генно-инженерными биологическими препаратами в сочетании или без НПВС и ГКС в соответствии с вариантом ЮА.

Из исследования исключали детей, имевших выраженную клинически значимую патологию ЖКТ (язвенная болезнь, хронический гепатит и желчекаменная болезнь в стадии обострения, требующие специфического лечения, ферментопатии, врожденные аномалии развития ЖКТ, печени, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др.), установленную до заболевания ЮА, а также пациентов со смешанным заболеванием соединительной ткани и впервые установленным ЮА со стажем болезни менее 6 месяцев. На втором этапе проанализированы результаты углубленного обследования детей с ЮА с

установленной патологией системы пищеварения. Группу сравнения составили пациенты с РеА соответствующего пола и возраста.

Состояние ЖКТ изучали на основании: 1) жалоб, данных анамнеза и объективного исследования; 2) результатов эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС), ультразвукового исследования (УЗИ) печени, желчного пузыря, поджелудочной железы; 3) результатов биохимического тестирования функции печени и поджелудочной железы (прямой и непрямой билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспарагинаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза, α -амилаза, протеинограмма, общий холестерин (ОХ), индекс атерогенности (ИА)). Кроме того, оценивали активность основного заболевания по числу активных суставов, уровню С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, по визуальной аналоговой шкале пациентом и врачом; представленность инфекции, которые могли оказать влияние на состояние суставов и ЖКТ; характер проводимой терапии.

В основной группе пациентов с ЮА было практически поровну мальчиков и девочек (78 и 92 соответственно), средний возраст составил $12,9 \pm 0,8$ лет (от 2 до 17 лет). Пациентов с диагнозом юношеский ревматоидный артрит (ЮРА), соответствовавших критериям IULAR «ювенильный полиартрит, серопозитивный» было 22, юношеский артрит с системным началом (соответствовавших критериям IULAR «системный артрит») – 17, юношеский полиартрит (серонегативный) (соответствовавших критериям IULAR «ювенильный полиартрит, серонегативный») – 48, пауциартикулярный юношеский артрит, (соответствовавших критериям IULAR «ювенильный пауциартрит») – 52, пациентов с диагнозами артрит юношеский не уточненный и юношеский анкилозирующий артрит, имевших энтезопатии (удовлетворявших критериям постановки диагноза по IULAR «артрит, ассоциированный с энтезитом») – 21, псориатический артрит – 10.

В группе сравнения – с РеА было 95 мальчиков и 75 девочек, средний возраст $13,1 \pm 0,8$ лет. Анализ данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных признаков выполнено с помощью средней арифметической и ошибки средней. Сравнительный анализ количественных переменных произведен при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Качественные показатели представлены в виде абсолютных чисел и доли (в %) от общего числа в выборке в целом или в соответствующей группе; для сравнения качественных переменных использован критерий χ^2 Пирсона, для сравнения малых выборок применяли точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что патология ЖКТ при ЮА диагностирована у 100 из 170 детей (58,9%), что в 2 раза чаще ($p < 0,05$), чем при РеА – у 50 из 170 детей (29,4%). При этом

наиболее часто гастроэнтерологические проблемы имели дети с системным вариантом артрита (17 из 17) и пациенты с полиартритом, особенно серопозитивным (17 из 22).

Средняя длительность болезни составила $28,6 \pm 0,7$ мес (от 6 мес до 12 лет). Активность болезни у пациентов с поражением ЖКТ составила $2,8 \pm 0,2$ против $1,9 \pm 0,1$ у детей без поражения ЖКТ ($p < 0,05$). Среднее число активных суставов $-18,9 \pm 0,3$, против $-8,9 \pm 0,2$ у детей без поражения ЖКТ ($p < 0,05$), средняя оценка по ВАШ – $7,8 \pm 0,1$ см, против $-4,5 \pm 0,1$ см у детей без поражения ЖКТ ($p < 0,05$). Жалобы со стороны ЖКТ активно предъявляли 19 больных с ЮА и 28 из 50 детей с РеА (19% против 56%, $p < 0,05$). Наследственность по заболеваниям ЖКТ была отягощена у 17-20 детей в каждой группе. На «Д» учете у гастроэнтеролога до заболевания состояли 12 детей с ЮА и 9 с РеА.

По результатам клинко-инструментального обследования установлено, что наиболее часто у детей встречались: гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей, реактивный панкреатит (59-88%). У пациентов с РеА структура патологии была сходна с меньшей представленностью реактивного гепатита и гастрита /гастродуоденита (6% и 45% против 42% и 88% у детей с ЮА соответственно, $p < 0,05$) и более высокой частотой хронического холецистита (32% против 0%, $p < 0,05$). Кроме того, в нашем исследовании у детей с РеА в 2 раза чаще выявлялась глистная инвазия (22% против 11%, $p > 0,05$) (рис.1).

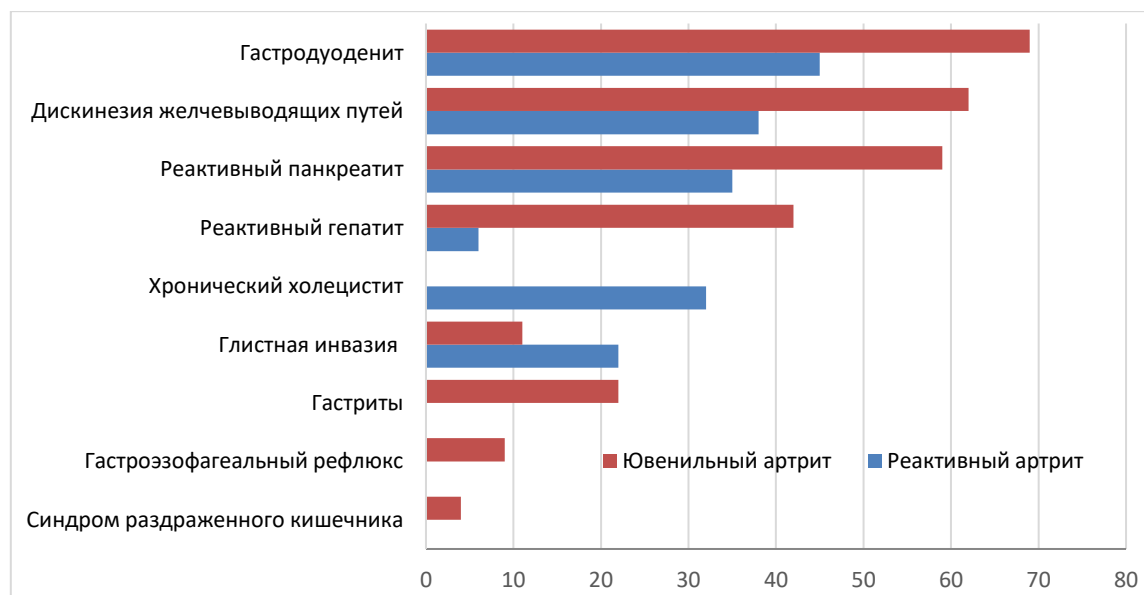


Рис. 1. Частота встречаемости нозологических форм поражений ЖКТ у детей с ЮА.

Анализ представленности поражения ЖКТ в зависимости от варианта ЮА позволил установить, что гастродуоденит диагностировался чаще при олигоартрите и системном артрите, реактивный гепатит – при полиартрите и системном артрите, ДЖВП – при олигоартрите, синдром раздраженного кишечника при энтезитном артрите.

У детей с ЮА как правило выявлялась сочетанная патология со стороны ЖКТ. У 15% детей с ЮА и у 27 детей (54%) с РеА выявляли по 1 диагнозу, 23 пациента с ЮА и 12 (24%) с РеА имели по 2 диагноза. Но наиболее часто в основной группе встречается сочетание 3 нозологических форм (у 42 детей). Тогда как среди детей с РеА таких было 9 детей. Больше 3 сочетанных диагнозов встречается только у 20 пациентов с ЮА. Наиболее часто сочетанная гастроэнтерологическая патология выявлялась у больных с системным артритом и полиартритом. Три и более диагноза имели 16 из 17 (94,1%) детей с системным артритом (причем только у ребенка с системной формой болезни развилось поражение поджелудочной железы по типу панкреатита с нарушением толерантности к глюкозе), 13 из 17 (76,5%) детей с ЮРА и 22 из 32 (68,8%) с серонегативным полиартритом. У этих детей в ходе обследования была установлена высокая активность ЮА, длительный (больше 2 курсов) и/или сочетанный прием НПВП, прием двух иммунодепрессантов и/или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

По данным УЗИ представленность перегибов желчного пузыря, признаков дискинезии желчевыводящих путей и хронического холецистита не зависела от варианта артрита. Но при хронических артритах наиболее часто выявлялись изменения со стороны сосудистого рисунка и структуры печени и поджелудочной железы (ПЖ), которые определялись у 27-42 % детей с ЮА и лишь у 2-4 % детей с РеА соответственно ($p<0,05$). Изменение структуры у части детей сопровождалось изменением функциональных биохимических показателей у детей с ЮА (табл. 1).

Таблица 1

Средние уровни основных биохимических показателей у детей с ЮА

Биохимический показатель		Средний уровень показателя		Число детей с патологическими значениями, %	
		при ЮА	при РеА	при ЮА	при РеА
Билирубин, ммоль/л	общий	12,7±0,23*	9,5±0,36	27	4
	непрямой	9,0±0,11*	7,8±0,12	25	6
	прямой	2,7±0,15	3,2± 0,16	3	2
АЛТ, Ед/л		28,9±0,45*	25,1±0,42	18	2
АСТ, Ед/л		23,3±0,83	21,9±0,97	10	0
ЩФ, Ед/л		169,5±7,12	170,2±8,66	5	0
α -амилаза, Ед/л		68,4±2,14*	59,1±2,43	20	0
Альбумины, %		53,4±1,81	56,5±1,40	4	0
Протромбиновый индекс, %		89,3±1,9	95,4±1,7	4	0
Общий холестерин, ммоль/л		5,0±0,24	4,7±0,10	12	0
Индекс атерогенности, ед.		2,9±0,04*	2,3±0,02	38	4

Примечание: отличия от детей с реактивным артритом достоверны при $p<0,05$.

В основном наблюдали повышение непрямой фракции билирубина – у 15 детей с системным артритом; у 7 детей с полиартритом, и по 1 пациенту с олигоартритом, энтезитным артритом и ЮРА. Повышение уровня АЛТ и/или АСТ отмечалось у 28 пациентов, в т. ч. 10 больных с системным ЮА, 7 детей с полиартритом, 5 детей с олигоартритом, у 4 детей с ЮРА и 2 – с энтезитным артритом. Четверо пациентов (3 детей с системным вариантом ЮА, 1 ребенок с полиартритом) имели снижение белковосинтетической функции печени. Нарушение функции печени ассоциировалось с высоким уровнем СРБ и большим числом активных суставов. Повышение α -амилазы определялось у 20 детей, из них 9 имели системный вариант, 6 – серонегативный полиартрит и по 2 ЮРА и энтезитный артрит. Нарушение липидного спектра очень четко ассоциировалось с высокой активностью болезни, и наиболее выраженные изменения ОХ и ИА отмечали у больных с системным ЮА и полиартритом. Для пациентов с РеА средние значения общего, в том числе непрямого билирубина, АЛТ, амилазы и индекса атерогенности были значимо ниже, чем у детей с ЮА, а патологические повышения не определялись. У детей с ЮА была выявлена высокая инфицированность *H. pylori* – 94% против 44% у больных РеА.

Терапия включала НПВС (системно и местно), глюкокортикостероиды (ГКС) внутрисуставно (при суставных вариантах) или в виде пульс-терапии (при системном артрите), базисную терапию (метотрексат или сульфасалазин), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (табл. 2). НПВП внутрь постоянно, ежедневно получали 82%, сочетанный прием НПВП был выявлен у 68% детей (чаще при полиартрите, при этом варианте также отмечена максимальная длительность приема НПВП). Метотрексат внутримышечно получали 58% детей, ГИБП – 9%. Максимальные изменения выявлялись у пациентов получавших сочетанную терапию.

Таблица 2

Характер проводимой терапии у детей с ЮА, РеА

	ЮА, n=100	Реактивный артрит, n=50
Средняя доза НПВП	2,5±0,3	2,3±0,2
НПВП (число дней приема в неделю)	4,9±0,7	5,9±0,3
Длительность приема, нед	7,2±1,2*	1,7±0,7
Доза метотрексата, мг/м ² /нед	15,6±1,9	0
Длительность приема метотрексата, мес.	26,7±7,9	0
ГКС в/с, в/в, число больных	21 (42%)	3 (6%)

Примечание: отличия от детей с реактивным артритом достоверны при $p < 0,05$.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что дети с ЮА имеют высокую представленность сочетанной патологии ЖКТ, выявляемой, как правило, при инструментальном обследовании. Развитие данных патологических состояний со стороны ЖКТ связано с инфицированностью *Helicobacter pylori*, высокой активностью ЮА, постоянным приемом нескольких НПВП в сочетании с метотрексатом и/или ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комелягина Е. Г., Никишина И. П. Патология верхних отделов ЖКТ у детей с ЮА // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 2. – С. 64.
2. Листопадова А. П., Новикова В. П., Петровский А. Н., Мельникова И. Ю., Слизовский Н. В., Булгакова Т. В. Этиологическая структура хронического гастрита у детей, больных ювенильным хроническим артритом // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2014. – № 24 (195), выпуск 28/1. – С. 33–36.
3. Goeldner I., Skare T.L., de Messias Reason I. T., Nisihara R. M., Silva M. B., da Rosa Utiyama S. R. Autoantibodies for gastrointestinal organspecific autoimmune diseases in rheumatoid arthritis patients and their relatives // Clinical Rheumatology. – 2011. – Vol. 30 (1). – P. 99–102.
4. Поражения органов пищеварения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / под общ. ред. А. В. Шаброва, Ю. П. Успенского. – СПб.: ИнформМед, 2013. – 284 с.
5. Yoshikawa T., Naito Y. Pathogenesis of NSAIDs -induced gastrointestinal ulcers // Nippon Rinsho. – 2011. – Vol. 69 (6). – P. 995–1002.
6. Schellack N. An overview of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs // South African Pharmacy Council. – 2012. – Vol. 79 (4). – P. 161–163.
7. Гешева З. В. НПВП-гастропатии при ювенильных артритах (факторы риска, профилактика, лечение) : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 23 с.
8. Голубкина Е. В., Умерова А. Р., Камнева Н. В., Панов А. Н., Сорокин В. М. НПВП-гастропатия, ассоциированная с *Helicobacter pylori*: генез и принципы лечения // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 1. – С. 35–38.