

Воспалительные заболевания кишечника у пациентов с системным ювенильным артритом

Е.С. Жолобова^{✉1,2}, В.Т. Юсупова^{1,2}, Е.Ю. Афонина¹, В.А. Серая¹, М.Н. Николаева¹, М.С. Дзис²,
О.Г. Суховьёва¹, С.Х. Курбанова², С.И. Валиева²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) в структуре ювенильного артрита встречается у 10–15% пациентов. Частота воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в целом при ЮИА выше, чем в общей детской популяции, однако связь развития ВЗК с сЮИА выявляется достаточно редко. Среди 65 больных сЮИА, наблюдаемых в 2 детских ревматологических центрах, ВЗК выявлены у 3 пациентов на 3, 8 и 10-м году от дебюта сЮИА. Клиническая картина ВЗК у больных сЮИА достаточно скудная, диагностика преимущественно основана на результатах колоноскопии и биопсии. В 2 случаях диагностирована болезнь Крона, у одного пациента – недифференцированный колит.

Ключевые слова: системный ювенильный идиопатический артрит, ювенильный артрит, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, недифференцированный колит

Для цитирования: Жолобова Е.С., Юсупова В.Т., Афонина Е.Ю., Серая В.А., Николаева М.Н., Дзис М.С., Суховьёва О.Г., Курбанова С.Х., Валиева С.И. Воспалительные заболевания кишечника у пациентов с системным ювенильным артритом. *Consilium Medicum*. 2023;25(8):530–534. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202357

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Inflammatory bowel disease in patients with systemic juvenile arthritis: Case report

Elena S. Zholobova^{✉1,2}, Valeriya T. Yusupova^{1,2}, Elena Iu. Afonina¹, Valentina A. Seraya¹, Mari N. Nikolaeva¹,
Marina S. Dzis², Olga G. Sukhovjova¹, Seda Kh. Kurbanova², Saniia I. Valieva²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) accounts for 10–15% of juvenile arthritis cases. The incidence of inflammatory bowel disease (IBD) is generally higher in SJIA patients than in the general pediatric population; however, the association of IBD with SJIA is rare. Among 65 patients with SJIA managed in two pediatric rheumatology centers, IBD was detected in 3 patients 3, 8, and 10 years from the SJIA onset. The clinical presentation of IBD in patients with SJIA is rather scanty; the diagnosis is mainly based on the colonoscopy and biopsy results. In 2 patients, Crohn's disease was diagnosed, and undifferentiated colitis in 1 patient.

Keywords: systemic juvenile idiopathic arthritis, juvenile arthritis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, undifferentiated colitis

For citation: Zholobova ES, Yusupova VT, Afonina Elu, Seraya VA, Nikolaeva MN, Dzis MS, Sukhovjova OG, Kurbanova SKh, Valieva SI. Inflammatory bowel disease in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Inflammatory bowel disease in patients with systemic juvenile arthritis: Case report*. *Consilium Medicum*. 2023;25(8):530–534. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202357

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Жолобова Елена Спартаковна** – д-р мед. наук, проф. каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), руководитель Центра детской ревматологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ». E-mail: Zholobova_1959@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2835-2839

Юсупова Валерия Тимуровна – врач-ревматолог Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач-ревматолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ». ORCID: 0009-0008-6696-2196

Афонина Елена Юрьевна – канд. мед. наук, врач-ревматолог Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-9643-5567

Серая Валентина Анатольевна – канд. мед. наук, врач-ревматолог Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-9186-0126

[✉]**Elena S. Zholobova** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Morozov Children's City Clinical Hospital. E-mail: Zholobova_1959@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2835-2839

Valeriya T. Yusupova – rheumatologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Morozov Children's City Clinical Hospital. ORCID: 0009-0008-6696-2196

Elena Iu. Afonina – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-9643-5567

Valentina A. Seraya – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-9186-0126

Юношеский артрит с системным началом, или, согласно определению ILAR (Международной лиги ревматологических ассоциаций), системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА), в структуре ЮИА встречается у 10–15% пациентов [1–4]. Отличие сЮИА от других форм ювенильного артрита – в преобладании в этиопатогенезе нарушений врожденного иммунитета в отличие от суставных форм, где преобладают нарушения в системе приобретенного иммунитета. Системный ЮИА характеризуется наличием внесуставных проявлений: лихорадки в течение не менее 2 нед и артрита в сочетании с рядом экстраартикулярных проявлений, таких как преходящие пятнисто-папулезные высыпания, лимфаденопатия, гепато-спленоомегалия, серозиты (перикардит и плеврит), а также высокими значениями лабораторных маркеров системного воспаления [1–3].

Частота воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) при ЮИА выше, чем в общей детской популяции. Так, в ряде исследований показано, что пациенты с ЮИА имеют повышенный риск иммунных поражений желудочно-кишечного тракта, включая болезнь Крона (БК) и язвенный колит. Частота ВЗК у пациентов с ЮИА в 20–40 раз выше, чем в общей детской популяции [5, 6]. Однако сообщения о развитии ВЗК у пациентов с сЮИА ограничены. Так, в работе В. Hügle и соавт. ВЗК диагностирован у 3 из 82 пациентов с сЮИА в 1 центре [6]. При этом у 2 из 3 больных выявлена БК. В работе J. Maller и соавт. представлены результаты опроса членов CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) – Организации детских ревматологов Северной Америки, где респонденты предоставили обезличенные данные о 16 пациентах с диагнозом ЮИА (установленным через онлайн-платформу), у которых ВЗК развилось после установления диагноза сЮИА [5]. Среди этих пациентов 8 девочек и 8 мальчиков. Средний возраст на момент постановки диагноза сЮИА составил $9,9 \pm 3,9$ года (диапазон 1,5–16,1 года), а средний возраст на момент постановки диагноза ВЗК – $12,9 \pm 3,2$ года (диапазон 7,5–18,8 года). Наиболее частыми клиническими проявлениями при диагностике сЮИА были артрит (100%), лихорадка (94%) и сыпь (69%). В группе с сЮИА и ВЗК персистирующее течение сЮИА наблюдалось у 12 (75%) пациентов, при этом у 4 из них имели место стойкие системные проявления, у 5 из 12 – стойкий артрит. Синдром активации макрофагов выявлялся у 25% больных сЮИА-ВЗК.

Клинические проявления, характерные для ЮИА, отмечались со следующей частотой: артрит – у всех 16 пациентов, лихорадка – 15 (94%), сыпь – 11 (69%), лимфаденопатия – 4 (25%), гепато/спленоомегалия – 3 (19%), серозиты – 2 (13%). Клинические признаки ВЗК: диарея (75%), боль в животе (69%) и потеря массы тела (63%). У 81% (13) пациентов с ВЗК на фоне сЮИА диагностирована БК (являющаяся наиболее

распространенной формой ВЗК среди всех подтипов ЮИА), у 19% (3) пациентов – недифференцированный колит. На момент постановки диагноза ВЗК средняя продолжительность сЮИА составляла 3 года (стандартное отклонение $\pm 2,3$ года, диапазон 1–9,5 года). В течение 3 мес до постановки диагноза ВЗК у 9 (56%) пациентов отмечался активный сЮИА, а у остальных 7 заболевание находилось в неактивном состоянии. В когорте больных сЮИА-ВЗК средний возраст на момент постановки диагноза сЮИА значительно выше, чем у больных сЮИА без ВЗК (9,9 и 6 лет соответственно, $p=0,0005$). Гендерное распределение среди этих двух групп существенно не различалось. По сравнению с пациентами с сЮИА без ВЗК выявили статистически значимые различия в доле пациентов, получавших канакинумаб [5]. В ряде исследований предположена связь развития ВЗК у пациентов с ЮИА, получающих определенные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – этанерцепт [7, 8], анакинру и канакинумаб [5, 6, 9].

Цель – описание 3 клинических случаев пациентов с подтвержденным диагнозом сЮИА, у которых в процессе наблюдения развилось ВЗК, диагностированное с помощью колоноскопии и результатов биопсии. Дети наблюдались в 2 детских ревматологических отделениях Университетской ДКБ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) и ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» в 2012–2022 гг.

Среди 65 больных сЮИА, наблюдающихся в 2 ревматологических отделениях, у 3 выявлены ВЗК. В табл. 1 приведены демографические, клинические и лабораторные данные, характеризующие период манифестации сЮИА и ВЗК.

Ниже представлено краткое описание клинических случаев выявления ВЗК у пациентов с ранее диагностированным сЮИА.

Пациент 1

Диагноз сЮИА впервые выставлен в 2005 г. в возрасте 4 лет на основании клинико-лабораторных данных – лихорадка, артрит, кожные высыпания, лимфаденопатия, высокая воспалительная активность. Пациент получал пульс-терапию глюкокортикоидами (ГК), метотрексат 15 мг/нед с хорошим эффектом – достигнута ремиссия заболевания. В возрасте 11 лет (по прошествии 7 лет от дебюта заболевания) развилось обострение сЮИА, характеризовавшееся лихорадкой, сыпью, суставным синдромом на фоне болей в горле, выявлены лимфаденопатия, гепатомегалия, высокая лабораторная активность. Учитывая тяжелое течение сЮИА и угрозу развития вторичного гемофагоцитарного синдрома, мальчику проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, а также инициирована терапия ГИБП – тоцилизумабом из расчета 8 мг/кг внутривенно

Николаева Мария Николаевна – врач-ревматолог, зав. детским ревматологическим отд-нием №1 Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6696-1950

Дзис Марина Станиславовна – канд. мед. наук, врач-ревматолог, врач-педиатр, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ»

Суховьева Ольга Геннадиевна – канд. мед. наук, врач-ревматолог, врач-педиатр, ассистент каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-5551-7611

Курбанова Седа Хасановна – зав. ревматологическим отд-нием, врач-ревматолог, врач-педиатр ГБУЗ «Морозовская ДГКБ». ORCID: 0000-0003-0509-1055

Валиева Саня Ириковна – д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «Морозовская ДГКБ»

Mari N. Nikolaeva – rheumatologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6696-1950

Marina S. Dzis – Cand. Sci. (Med.), Morozov Children's City Clinical Hospital

Olga G. Sukhovjeva – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-5551-7611

Seda Kh. Kurbanova – rheumatologist, pediatrician, Morozov Children's City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-0509-1055

Saniia I. Valieva – D. Sci. (Med.), Prof., Morozov Children's City Clinical Hospital

1 раз в 2 нед. Терапию получал в течение 3 лет, в связи с достижением неактивного состояния заболевания интервал введения тоцилизумаба увеличен до 8 нед.

В конце июля 2019 г. поступил с обострением основного заболевания (лихорадка, линейная сыпь, лимфаденопатия, активный артрит коленных и голеностопных суставов, высокая лабораторная активность). Введен тоцилизумаб из расчета 8 мг/кг, однако после инфузии ГИБП сохранились лихорадка, сыпь, воспалительная активность. Учитывая высокую активность заболевания и вторичную неэффективность тоцилизумаба, пациент переведен на терапию антителами к интерлейкину-1 – канакинумабом – из расчета 4 мг/кг 1 раз в 4 нед. У ребенка периодически отмечались жалобы на боли и урчание в животе.

В 2019 г., на фоне обострения артрита, впервые появилась кровь в стуле. При проведении колоноскопии выявлен эрозивно-геморрагический колит. Гистологическое исследование: фрагменты из слизистой оболочки слепой кишки с выраженным диффузным воспалительным инфильтратом, признаками криптдеструктивных изменений. Во всех остальных фрагментах отмечаются неравномерный отек, трансмукозальная лимфоплазматическая инфильтрация, лимфоидная гиперплазия, отсутствует деформация крипт. Диагноз: БК с поражением тонкой и толстой кишки, илеоколит, воспалительная форма, эндоскопическое обострение, PCDAI < 10 баллов. По данным эзофагогастродуоденоскопии – эрозивный бульбит. Назначен месалазин, с хорошим эффектом, подтвержденным эндоскопически и результатами биопсии, свидетельствующими о ремиссии. Пациент продолжает получать канакинумаб.

Пациент 2

Болен с 10 лет, с августа 2017 г., когда появились лихорадка, полиартрит, лимфаденопатия, узловатая эритема, пятнисто-папулезные высыпания, гепатоспленомегалия, лейкоцитоз до $17 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз до $644 \times 10^9/\text{л}$, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 57 мм/ч, антистрептолизин-О (АСЛО) до 1400 МЕ (при норме до 250). В ходе постановки диагноза исключались инфекции, острая ревматическая лихорадка, онкогематологические заболевания. Получал курсы антибактериальной терапии (АБТ), нестероидные противовоспалительные препараты, инфузионную терапию, на фоне чего динамики в состоянии не наблюдалось. Проводилось повторное исследование костного мозга: по результатам второй пункции выявлялись признаки синдрома активации макрофагов. Получал пульс-терапию ГК, циклоsporин А, внутривенный иммуноглобулин, преднизолон (перорально) в дозе 15 мг/сут – с положительным эффектом (купированы лихорадка, кожный синдром, нормализовались показатели крови). Системные проявления к началу 2018 г. полностью купированы, сохранился умеренный артрит голеностопных суставов. Ребенку назначен метотрексат из расчета 15 мг/нед. В течение 2018–2019 гг. состояние было стабильным. ГК полностью отменены к лету 2018 г. В 2018 г. выявлено тубинфицирование, по поводу чего мальчик получал курс противотуберкулезной терапии изониазидом и пиразинамидом.

В конце декабря 2019 г. развилось обострение, в связи с чем госпитализирован в ревматологическое отделение. При поступлении: лихорадка до фебрильных цифр, рецидивирующая узловатая эритема, интоксикация, артралгии, высокая лабораторная активность: СОЭ – 58 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) – 136 мг/л, ферритин – до 411 мкг/л, АСЛО – 1326 МЕ. Реакция Манту от 10.01.2020: папула – 44 мм, пренекроз, гиперемия 15 см. Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) – без патологии. Консультирован фтизиатром, диагноз – тубинфицированность, гиперергическая реакция Манту. При проведении колоноскопии выявлен недифференцированный колит,

Таблица 1. Демографические, клинические и лабораторные данные во время постановки диагноза сЮИА и ВЗК

Показатель	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
	Пол		
	Муж.	Муж.	Муж.
Возраст постановки диагноза сЮИА, лет	4	10	5,5
Возраст диагноза ВЗК, лет	14	13	13
Время от дебюта сЮИА до ВЗК, лет	10	3	8
Критерии сЮИА (ILAR)	Лихорадка, олигоартрит, линейная сыпь, лимфаденопатия	Лихорадка, полиартрит, лимфаденопатия, узловатая эритема, пятнисто-папулезные высыпания, гепатоспленомегалия	Лихорадка, полиартрит, сыпь, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия
Артрит	Коленные, голеностопные	Полиартрит	Полиартрит
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	33,4	17,0	35,9
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	281	644	635
СОЭ, мм/ч	97	57	58
СРБ, мг/л	350	136	101
Ферритин, мкг/л	1120	411	Не определялся
Кальпротектин, мкг/г	Не определялся	Не определялся	Менее 5
АНФ, РФ	Отр., отр.	Отр., отр.	Отр., отр.
ГИБП-терапия сЮИА	Тоцилизумаб/канакинумаб	Не получал	Тоцилизумаб
ВЗК	БК	Недифференцированный колит	БК
Клинические проявления ВЗК	Кровь в стуле, боли в животе	Нет	Боли в животе
ГИБП после диагностики ВЗК	Тоцилизумаб/канакинумаб	Адалимумаб	Адалимумаб

Примечание. АНФ – антинуклеарный фактор, РФ – ревматоидный фактор

исключен туберкулез кишечника. По результатам клинико-лабораторного обследования установлен диагноз: сЮИА, недифференцированный колит, узловатая эритема. Получил курсы АБТ с неполным эффектом, начата терапия ВЗК месалазином, преднизолоном перорально в дозе 0,5 мг/кг. В связи с неполным эффектом от терапии и наличием на ее фоне стойкого артрита с января 2020 г. получает ГИБП – адалимумаб. Рекомендовано проведение бициллин-профилактики на 6 мес.

На фоне терапии отмечена положительная динамика: купированы лихорадка, артралгии, узловатые элементы на коже в начале лечения перестали рецидивировать, а позже купированы. Лабораторные показатели нормализовались к 02.2020. В последующем ГК полностью отменены. Продолжает получать адалимумаб, месалазин (3 г/сут). Проведен повторный курс противотуберкулезной терапии изониазидом и пиразинамидом (в течение 6 мес). При контрольном осмотре в 07.2020: не лихорадит, лабораторной активности нет, кожный синдром не рецидивирует, уровень АСЛО нормализовался.

В июне 2021 г. перенес острый шейный лимфаденит справа, поднижнечелюстной лимфаденит в стадии инфильтрации. Получал дезинтоксикационную терапию, 3 курса антибактериальных препаратов, внутривенный иммуноглобулин, дексаметазон коротким курсом. На фоне массивной комбинации АБТ отмечалось улучшение, однако сохранялись высокая лабораторная активность, признаки

хронической интоксикации. Суставной синдром не выражен, кишечный синдром отсутствует. По данным колоноскопии и биопсии: явления недифференцированного колита купированы. Возобновлена бициллинопрофилактика, продолжена терапия метотрексатом, адалимумабом.

Контрольный осмотр в 2022 г.: состояние стабильное, клиничко-лабораторная активность низкая. Продолжает получать адалимумаб, метотрексат, месалазин. Однако сохраняются высокие титры АСЛО (до 1757 МЕ), в связи с чем бициллинопрофилактику рекомендовано продолжить до 18 лет. Противоревматическую терапию рекомендовано продолжить в прежнем объеме.

Особенностью случая является развитие сЮИА на фоне смешанной инфекции – тубинфицирования и хронической стрептококковой инфекции. В клинической картине обращает внимание наличие узловатой эритемы, которая является внекишечным проявлением ВЗК и не типична для сЮИА. Выявление недифференцированного колита в процессе диагностического поиска является находкой, так как никаких клинических проявлений в виде потери массы тела, учащения стула, появления патологических примесей в стуле, болей в животе у пациента не отмечалось.

Пациент 3

Мальчик болен с 5 лет, с декабря 2012 г., когда появилась лихорадка, на высоте которой отмечались пятнисто-папулезная сыпь, слабость, интенсивные боли в суставах ног (ребенок перестал ходить). Госпитализирован по месту жительства, получал АБТ. В связи с ригидностью в шейном отделе позвоночника проведена люмбальная пункция, исключен менингит. Получал нестероидные противовоспалительные препараты – без эффекта, внутримышечно инъекции преднизолона. Заподозрен дебют ЮИА. На высоте лихорадки сохранялись высыпания на внутренней поверхности предплечий, отмечались лимфаденопатия, гепатомегалия, полисерозиты. В дальнейшем получал внутривенный иммуноглобулин, антибиотики, метотрексат 15 мг/нед, преднизолон per os. Однако лихорадка и артралгии сохранялись.

С марта 2013 г. наблюдается в ревматологическом отделении, исключены инфекции, онкогематологические заболевания, диагностирован сЮИА. С марта 2013 г. начата терапия тоцилизумабом. Также получал преднизолон 15 мг/сут, метотрексат 15 мг/нед. После 3-го введения тоцилизумаба клинические и лабораторные проявления заболевания купированы, в связи с чем преднизолон отменен. В течение 1,5 года на фоне терапии тоцилизумабом и метотрексатом сохранялась медикаментозная ремиссия. С июля 2015 г. ГИБП отменен. Мальчик продолжал получать метотрексат. С июня 2018 г. противоревматическая терапия полностью отменена. В течение длительного периода состояние оставалось стабильным, жалоб не было.

Летом 2020 г. отдыхал на море, после чего вновь появилась лихорадка до 39,7°C, периодически – папулезная сыпь. Также появились боли в левой половине грудной клетки, в левом плечевом суставе, периодически – боли в животе. В результатах анализов: СОЭ – 58 мм/ч, лейкоциты – $11,6 \times 10^9$ /л, СРБ – 101 мг/л. Госпитализирован в ревматологическое отделение, где при проведении колоноскопии выявлены язвенные дефекты слепой и поперечной ободочной кишки. Ограниченный сигмоидит. Умеренная лимфофолликулярная гиперплазия слизистой оболочки прямой кишки. Эндоскопическая картина может соответствовать БК. По результатам биопсии диагноз БК подтвержден. По данным КТ ОГК от 14.10.2020: легкие расправлены за исключением субсегментарных ателектазов в нижней доле слева, с обеих сторон жидкость толщиной слоя до 11 мм справа и 18 мм слева, в полости перикарда жидкость толщиной слоя до 14 мм. По данным ультразвукового исследования в брюшной полости – эхо-признаки увеличения

печени, селезенки, реактивного увеличения мезентериальных лимфатических узлов, лимфатических узлов в воротах печени, умеренных структурных изменений стенок толстой кишки. Реакция Манту от 23.10.2020: папула 14 мм, Диаскинтест от 23.10.2020 – отриц. КТ ОГК от 29.10.2020: в легких, плевре патологии не выявлено. По сравнению с исследованием от 14.10.2020 отмечается положительная динамика в виде исчезновения выпота в плевральных полостях и полости перикарда. Консультирован фтизиатром, рекомендовано провести курс превентивного лечения противотуберкулезными препаратами (изониазидом и пирразинамидом).

С 11.2020 инициирована терапия ГИБП – адалимумаб 80 мг, далее 40 мг подкожно каждые 14 дней. Также мальчику назначен месалазин. В межгоспитальном периоде на фоне лечения отмечалась положительная динамика. В июне и декабре 2022 г. – повторная плановая госпитализация. Признаков сЮИА нет. По результатам проведенной колоноскопии: эндоскопическая картина на доступных участках соответствует БК в стадии ремиссии. Биопсия без видимых патологических изменений. КТ: изменений не выявлено.

Таким образом, среди 65 пациентов с сЮИА, наблюдающихся в 2 ревматологических отделениях, у 3 (4,6%) в процессе наблюдения выявлены ВЗК. У всех 3 пациентов в дебюте заболевания были все необходимые критерии сЮИА – артрит, лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, у 3-го пациента – также плеврит и перикардит, выявленные по данным КТ и ультразвукового обследования. У всех отмечалась высокая лабораторная активность. Дифференциальной диагностики с ВЗК в дебюте заболевания у 1 и 2-го пациентов не проводилось, 3-му пациенту исследовали уровень кальпротектина, который оказался в норме. Двое пациентов (1 и 3-й) ответили на противоревматическую терапию тоцилизумабом, у 2-го пациента ГИБП для лечения сЮИА не использовали, так как выявили тубинфицирование и хроническую стрептококковую инфекцию, он получал ГК, АБТ и противотуберкулезную терапию. У всех больных удалось достичь ремиссии, в том числе безлекарственной у 3-го пациента. У 1-го больного эффект тоцилизумаба потерян на 3-м году лечения, в связи с высокой клиничко-лабораторной активностью сЮИА его переключили на терапию канакинумабом. Выявление ВЗК произошло в процессе наблюдения соответственно на 10, 3 и 8-м году от дебюта сЮИА. Клинические проявления ВЗК были довольно скудными, только у 1 пациента отмечалась кровь в стуле, 2 жаловались на боль в животе, а у 1 пациента жалоб не было, недифференцированный колит у него явился случайной находкой при проведении колоноскопии в процессе диагностического поиска. Лечение адалимумабом назначено 2 и 3-му больным в соответствии с рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов. Пациенту 1 назначена терапия месалазином [10]. Этот больной продолжил получать канакинумаб. У всех детей с сЮИА-ВЗК отмечено купирование проявлений как сЮИА, так и ВЗК, в том числе эндоскопически и по результатам биопсии слизистой оболочки кишечника.

Обсуждение

ВЗК у детей с ЮИА встречаются чаще, чем в популяции [5, 6]. В то же время при сЮИА ВЗК развиваются достаточно редко. Так, недавнее исследование Немецкого регистра биологических препаратов обнаружило ВЗК у 11 из 3071 пациента с ЮИА, но ни у одного из пациентов с сЮИА [9]. Однако в ряде работ приведены сведения о развитии ВЗК на фоне ранее диагностированного сЮИА [5–9]. В российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению сЮИА всем больным рекомендовано проведение колоноскопии, с биопсией и патологоанато-

мическим исследованием биопсийного (операционного) препарата толстой кишки для исключения ВЗК [1]. Однако в реальной практике это исследование проводили пациентам с сЮИА при наличии клинических признаков ВЗК – снижения массы тела, учащения стула, появления патологических примесей в стуле, болей в животе. В настоящее время эта процедура в детских ревматологических отделениях Университетской ДКБ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) и ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» проводится всем больным сЮИА.

Связь развития ВЗК у пациентов с ЮИА до сих пор не выявлена. В некоторых работах авторы связывают развитие ВЗК у больных сЮИА с применением таких ГИБП, как этанерцепт, анакинра, канакинумаб [5–9]. Среди наших пациентов только 1 получал канакинумаб. Интерес представляет тот факт, что развитие ВЗК у 3-го пациента произошло на фоне длительной безлекарственной ремиссии.

Высказывается предположение, что у больных сЮИА-ВЗК может быть первичным диагнозом ВЗК, которое первоначально ошибочно диагностировано как сЮИА из-за преобладания внекишечных признаков и минимальных желудочно-кишечных жалоб. Необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше понять биологическую взаимосвязь между ВЗК и сЮИА. В любом случае при проведении дифференциальной диагностики сЮИА необходимо выполнение колоноскопии с биопсией. Более подробное изучение клинических особенностей сЮИА, ВЗК, роли интерлейкинов в развитии этих заболеваний, иммунофенотипирование, выявление генетических особенностей, изучение ответа на определенные методы лечения могут пролить свет на вопрос взаимосвязи развития ювенильного артрита и ВЗК [5].

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work,

drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patients' legal representatives to analyze and publish medical data and photographs.

Литература/References

1. Юношеский артрит с системным началом. Клинические рекомендации. М., 2017 [Juvenileskii artrit s sistemnym nachalom. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow, 2017 (in Russian)].
2. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):56-9. DOI:10.1016/j.autrev.2012.07.022
3. Zariyova LN, Midgley A, Christmas SE, et al. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021;19(1):135. DOI:10.1186/s12969-021-00629-8
4. Севостьянов В.К., Рябцева А.И., Какорина Е.П., и др. Результаты пятилетнего мониторинга данных регистра детей с ювенильным идиопатическим артритом в Москве. *Вопросы практической педиатрии.* 2021;16(5):50-6 [Sevost'yanov VK, Riabteva AI, Kakorina EP, et al. Rezul'taty piatiletnego monitoringa dannykh registra detei s iuvenil'nym idiopatcheskim artritom v Moskve. *Voprosy prakticheskoi pediatrii.* 2021;16(5):50-6 (in Russian)]. DOI:10.20953/1817-7646-2021-5-50-56
5. Maller J, Fox E, Park KT, et al; CARRA Legacy Registry Investigators. Inflammatory Bowel Disease in Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol.* 2021;48(4):567-74. DOI:10.3899/jrheum.200230
6. Hügler B, Speth F, Haas JP. Inflammatory bowel disease following anti-interleukin-1-treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15(1):16. DOI:10.1186/s12969-017-0147-3
7. Dallochio A, Canioni D, Ruemmele F, et al. Occurrence of inflammatory bowel disease during treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept: a French retrospective study. *Rheumatology.* 2010;49(9):1694-8. DOI:10.1093/rheumatology/keq136
8. Van Dijken TD, Vastert SJ, Gerloni VM, et al. Development of inflammatory bowel disease in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1441-6. DOI:10.3899/jrheum.100809
9. Barthel D, Ganser G, Kuester RM, et al. Inflammatory bowel disease in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologics. *J Rheumatol.* 2015;42:2160-5. DOI:10.3899/jrheum.140472
10. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al; European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(10):1179-207. DOI:10.1016/j.crohns.2014.04.005

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.08.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.09.2023



OMNIDOCOR.RU