

УДК 616.34-002-092

Системные проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей

Б.О. Мацукатова, С.И. Эрдес, М.А. Ратникова

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Systemic manifestations of chronic inflammatory bowel diseases in children

B.O. Matsukatova, S.I. Erdes, M.A. Ratnikova

Цель обзора. Представить клиническую картину, методы диагностики и подходы к лечению системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей.

Основные положения. Внекишечные проявления встречаются у 25–60% больных ВЗК – более чем у 40% больных болезнью Крона (БК) и существенно ниже у больных язвенным колитом (ЯК). При сравнении частоты внекишечных проявлений ЯК и БК у детей и взрослых оказалось, что у детей реже встречаются поражения суставов (13% при БК и 7% при ЯК против 28 и 26% у взрослых), глаз (менее 1% при БК и ЯК против 4% при ЯК у взрослых), кожи (7% при БК и 1% при ЯК против 14 и 19% у взрослых). Представлено клиническое наблюдение ребенка 10 лет с неспецифическим язвенным колитом, у которого заболевание манифестировало суставным синдромом, что значительно осложнило диагностику.

Заключение. Правильная трактовка внекишечных симптомов способствует своевременному установлению диагноза ВЗК и назначению адекватной терапии при возможном атипичном варианте болезни, что позволяет добиться стойкой ремиссии, избежать осложнений и препятствует формированию резистентности к лечению.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, неспецифический язвенный колит, внекишечные проявления.

The aim of review. To present clinical pattern, methods of diagnostics and approaches to treatment of systemic manifestations of inflammatory bowel diseases (IBD) in children.

Original positions. Extraintestinal manifestations are present in 25–60% of patients of IBD – over 40% of patients with Crohn's disease (CD) and is much rare in patients with ulcerative colitis (UC). At comparison of frequency of extraintestinal manifestations of UC and CD at children and adults appeared, that children have less often lesions of joints (13% at CD and 7% at UC vs. 28 and 26% in adults), eyes (less than 1% at CD and UC vs. 4% at UC in adults), skin (7% at CD and 1% at UC vs. 14 and 19% at adults). Clinical case of 10 years-old child with ulcerative colitis in whom disease was manifested by joint lesions that considerably complicated diagnostics is presented.

Conclusion. Correct treatment of extraintestinal signs promotes well-timed establishment of the IBD diagnosis and prescription of adequate treatment at possible atypical variant of disease that allows to achieve sustained remission, to avoid complications and prevents development of treatment resistance.

Key words: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, extraintestinal manifestations.

Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) — два основных воспалительных заболевания кишечника (ВЗК), представляющие собой аутоиммунные нарушения неизвестной этиологии. Однако при ВЗК поражаются и многие другие системы и органы [13]. Системные внекишечные проявления встречаются у 25–60% больных ВЗК [1, 3, 24]. Эти проявления характерны как для ЯК, так и для БК (более чем у

40% больных БК и существенно ниже у больных ЯК) [1, 3]. У 8,4% детей внекишечные проявления являются первыми симптомами заболевания [6].

Среди внекишечных проявлений различают как связанные, так и не связанные с активностью процесса в кишечнике. К первым относят поражения кожи и слизистых оболочек (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный сто-

матит), глаз (эписклерит, увеит, иридоциклит), суставов (периферический артрит). К не связанным с активностью болезни проявлениям относят следующие: сакроилеит, анкилозирующий спондилоартрит, первичный склерозирующий холангит [2].

При сравнении частоты внекишечных проявлений ЯК и БК у детей и взрослых оказалось, что у детей реже встречаются поражения суставов (13% при БК и 7% при ЯК против 28 и 26% у взрослых), глаз (менее 1% при БК и ЯК против 4% при ЯК у взрослых), кожи (7% при БК и 1% при ЯК против 14 и 19% у взрослых) [9]. Наиболее частыми внекишечными проявлениями ВЗК считаются поражения кожи и суставов [4, 18, 26].

К поражениям кожи относятся узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит.

Узловатая эритема — наиболее частое кожное проявление при хронических ВЗК. Это горячий на ощупь пораженный участок кожи красного цвета, локализующийся на передней поверхности голеней. Появление узловатой эритемы соответствует в большинстве случаев активности хронического ВЗК. На фоне лечения она исчезает, оставляя после себя экхимозы, а затем участки гипопигментации [1, 15].

Гангренозная пиодермия чаще встречается при ЯК и реже при БК. Поражение начинается с образования гнойной пустулы, которая постепенно переходит в язву размерами до 4 см. Локализация преимущественно на разгибательной поверхности нижних конечностей. Патогенез остается недостаточно ясным. В лечении наилучшие результаты достигнуты при использовании комбинации местного воздействия на рану с терапией системными кортикостероидами или циклоспорином А. В некоторых случаях после резекции воспалительно-измененных участков кишечника наблюдается заживление очагов поражений [1, 11].

Поражения полости рта и кожи лица наблюдаются при БК в 6–30%. Они проявляются отеком и язвами губ, язвами и афтами на слизистой оболочке десен и щек. К числу факторов, способствующих возникновению афт на слизистой оболочке полости рта, можно отнести дефицит железа, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ или недостаточную выработку иммуноглобулина А. Терапия системными кортикостероидами или их местное применение способствуют заживлению поражений у 50% больных [1, 23].

Поражения суставов включают в себя артриты, сакроилеит и анкилозирующий спондилит.

При ЯК и БК с поражением толстой кишки частота артритов достигает 40–60% [16, 18]. Чаще всего страдают коленные (80–70%), тазобедренные (80%) и голеностопные (40–50%) суставы, далее следуют локтевые (10–30%), межфаланговые (25%) и плюсневые (10%). Возможно

одновременное поражение нескольких суставов. Артриты носят асимметричный характер, воспалительный процесс может переходить с одного сустава на другой. Заболевание обычно начинается остро: в суставах постепенно накапливается выпот, кожа над ними становится гиперемизированной и горячей на ощупь. Однако у большинства больных артриты не приводят к деформации или деструкции суставов. Все явления быстро стихают на фоне терапии основного заболевания кортикостероидными препаратами или сульфасалазином. Проведение колэктомии у больных ЯК способствует прекращению рецидивирования артритов [11].

Сакроилеит обнаруживается у 50% больных ВЗК. В 90% случаев он протекает бессимптомно, диагностируется при помощи рентгенологического или магнитно-резонансного исследования. Существующий на протяжении нескольких лет сакроилеит может предшествовать манифестации БК или ЯК. Обычно он не требует медикаментозного лечения. При необходимости применяются нестероидные противовоспалительные препараты [14].

Сакроилеит может быть ранним проявлением анкилозирующего спондилита. Симптомы последнего нередко предшествуют клинической манифестации БК или ЯК. У мужчин встречается чаще, чем у женщин. Отличительными особенностями клинической картины служат боли в поясничной области, утренняя скованность, улучшение состояния при движении [14, 25]. Анкилозирующий спондилит развивается почти у 60% больных хроническими ВЗК, у которых выявляется HLA B27. Течение заболевания обычно прогрессирует и приводит к ограничению двигательной активности. Лечение заключается в назначении нестероидных противовоспалительных препаратов, кортикостероидов.

Частота различных воспалительных заболеваний глаз у больных БК и ЯК составляет от 4 до 10%. При БК они встречаются чаще, чем при ЯК, а при илеоколите и колите — чаще, чем при изолированном поражении тонкой кишки [1]. Основными заболеваниями глаз при ВЗК являются склерит, эписклерит, иридоциклит и увеит [22].

Склерит и эписклерит характеризуются изменениями в виде гиперемии склер и конъюнктивы, а также инъекции склер, которые сопровождаются умеренным жжением и раздражением. Эписклерит наблюдается примерно у 3–4% пациентов, часто протекает бессимптомно и имеет хороший прогноз [24].

К клиническим симптомам иридоциклита относятся боли в глазах, появление пелены перед глазами и головные боли. Эти симптомы чаще предшествуют кишечным проявлениям ВЗК и не зависят от его активности. При исследовании,

проведенном с помощью щелевой лампы, обнаруживаются перилимбическая эритема, инъекция конъюнктивы, а также увеличение числа клеток воспаления в передней камере. Следствием иридоциклита является образование спаек между радужной оболочкой и передней поверхностью хрусталика с нарушением формы зрачка и расстройствами его функции. Лечение сводится к местному применению кортикостероидов [1, 24].

Увеит проявляется болью, фотофобией, ощущением пелены перед глазами и требует немедленного вмешательства для предотвращения рубцевания и ухудшения зрения [5]. В лечении быстрый эффект обычно дает кортикостероидная терапия.

Поражения печени и желчевыводящих путей часто встречаются при ЯК и БК. В первую очередь это жировая инфильтрация печени и перихолангит, затем следуют первичный склерозирующий холангит, желчнокаменная болезнь, гранулематозный гепатит и цирроз печени.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) наблюдается примерно у 2–7,5% больных ВЗК. С другой стороны, от 70 до 90% больных ПСХ страдают ВЗК (в 50–70% случаев ПСХ сочетается с ЯК, в 10–12% — с БК, в 10–25% встречается изолированный вариант) [6]. Несмотря на то, что ПСХ считается редким проявлением в педиатрической практике, его частота у детей, страдающих ВЗК, достигает 13% [7, 17]. Болезнь характеризуется возникновением участков сужения внутри- и внепеченочных желчных протоков с их отчетливым престенотическим расширением. Этиология ПСХ не известна. Установлена взаимосвязь с антигенами HLA-B8 (60–80%), DR3 (25–70%), DRW52 (100%); у HLA DR3-позитивных больных неспецифическим ЯК вероятность ПСХ увеличивается в 10 раз.

Клиническая картина ПСХ очень вариабельна. Вначале заболевание протекает бессимптомно и характеризуется лишь повышением уровня щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП). Наиболее частые симптомы: утомляемость, зуд, желтуха, потеря массы тела, лихорадка и боли в животе [12, 21]. В крови обнаруживаются увеличение активности АлАТ и АсАТ (90% случаев), незначительная гипербилирубинемия, повышение содержания IgM, уровня циркулирующих иммунных комплексов (70% случаев), а также различные антитела — антинуклеарные, антимитохондриальные, антитела к гладкой мускулатуре. С помощью УЗИ у больных ПСХ выявляется утолщение стенок желчных протоков. Компьютерная томография позволяет определить минимально расширенные участки на протяжении желчных протоков. Методом выбора при диагностике ПСХ является эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

Терапия ПСХ предусматривает применение

урсодезоксихолевой кислоты (15–20 мг/кг/сут), которая способна замедлить прогрессирование болезни и развитие холангиогенной карциномы [6, 9, 10]. Хирургическое вмешательство предусматривает бужирование гепатохоледоха с наложением Т-образного дренажа при условии значительной стриктуры желчных протоков. Кроме того, применяют билатеральную гепатикоеюностомию. Однако наиболее эффективна трансплантация печени: годовичная выживаемость у больных ПСХ после пересадки печени составляет 71–89%, двухлетняя — 83%, пятилетняя — 66–72%.

Жировая инфильтрация печени при ВЗК встречается в 20–40% [8, 20]. Протекает бессимптомно. Наблюдается только у пациентов с тотальными формами ЯК, имеющих хроническое непрерывное течение процесса в толстой кишке.

В ряде случаев при биопсии печени у больных ВЗК выявляется перихолангит. При тяжелой форме БК он регистрируется с частотой от 20 до 80% [8, 20]. Клинически проявляется интермиттирующими эпизодами холестаза, внезапным появлением желтухи и зуда.

Гранулематозный гепатит наблюдается у 1% больных хроническими ВЗК. При этом гранулемы обнаруживаются в печеночных долях. Клинические признаки: лихорадка, желтуха, повышение уровня щелочной фосфатазы и билирубина. У 1–5% больных хроническими воспалительными заболеваниями печени отмечается развитие микро- и макронодулярного цирроза печени. В большинстве случаев это заболевание является поздним осложнением перихолангита и ПСХ [1, 8, 20].

Клинический пример

Мальчик Данила 10 лет поступил в клинику с жалобами на учащение и изменение стула (кашицеобразный, с примесью слизи и прожилками крови), вздутие живота, отрыжку, энантему на небе, отек правой кисти. Из анамнеза заболевания: в конце февраля 2007 г. возникли боль в правом тазобедренном суставе и лихорадка, которые продолжались 2 дня и были купированы ибуклином. В начале марта боли в тазобедренном суставе возобновились. В этот же период наблюдались боли в животе и учащение стула. В конце марта повторился эпизод лихорадки и болей в тазобедренном суставе. В общем анализе крови: лейкоциты $10,5 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 13 мм/ч, на рентгенограмме тазобедренных суставов патологии не выявлено. В начале апреля на фоне артралгий участился стул до 3–5 раз в сутки, стал разжиженным, в испражнениях появилась кровь.

С 06 по 16.04 мальчик находился в Ставропольской инфекционной больнице с диагнозом: кишечная инфекция неизвестной этиологии, энтероколит, среднетяжелая форма; осложнение — артралгии. При обследовании общие анализы

крови и мочи без патологии, результаты исследования на антитела к антигенам шигелл, сальмонелл, иерсиний — отрицательные, на антистрептолизин-О, *ревматоидный фактор* (РФ) — отрицательные. Проводилось лечение левомецетином, мазью «диклофенак» местно на суставы. В конце апреля опять появились те же симптомы: учащенный (до 2–7 раз в сутки), разжиженный стул с примесью крови, артралгии. При обращении в поликлинику поставлен диагноз: ревматоидный артрит. В анализах: РФ — отрицательный, *С-реактивный белок* (СРБ) — 2 мг/л (норма до 6).

В начале мая в связи с появлением болей в левых коленном и голеностопном суставах мальчик госпитализирован в хирургическое отделение с подозрением на флегмону левой стопы. Диагноз не подтвердился. При проведении пункции левого голеностопного сустава выделено серозное отделяемое. Вскоре переведен в кардиоревматологическое отделение. Здесь появились отек правых стопы и кисти, геморрагическая сыпь на конечностях, ягодицах, половом члене с его отеком на фоне гипертермии. Сохранялся разжиженный стул. Проводилось лечение: пульс-терапия метипредом (10 мг/кг), затем преднизолоном *per os* (1 мг/кг) в максимальной дозе 25 мг/сут, гепарином, антиагрегантами, нестероидными противовоспалительными препаратами, левомецетином, назначена ГБО. В общих анализах: лейкоцитоз до $23,9 \times 10^9$ /л, умеренное увеличение СОЭ до 14 мм/ч, в биохимическом анализе: повышение активности АЛАТ до 42 ЕД/л (при норме до 32), иммуноглобулины М, G в норме, СРБ — положительный, антистрептолизин-О — отрицательный, антитела к уреазе, хламидиям, микоплазме — отрицательные. Поставлен диагноз: узелковый периартериит, тромбангиитический синдром, активность 1 стадии, обострение. Несмотря на проводимую терапию, сохранялась геморрагическая сыпь на коже и на слизистой оболочке рта, периодически беспокоили боли в голеностопных суставах, отмечались разжиженный стул с примесью крови, головные боли, повышение АД до 120/70 мм рт. ст. Доза преднизолона была повышена до 27 мг/сут, к терапии добавлены фраксепарин, тромбоасс, дважды проведена пульс-терапия циклофосфаном по 400 мг за введение.

С сентября 2007 г. мальчик наблюдается в клинике детских болезней ММА им. И.М. Сеченова. В ходе обследования диагноз «узелковый периартериит» был исключен. При колоноскопии выявлены эрозивно-геморрагический колит, перианальный дерматит. По результатам гистологического исследования биоптатов из всех отделов толстой кишки сделано заключение: хронический диффузный колит, сигмоидит, проктит (выражен-

ное обострение), свежие эрозии, множественные геморрагии. При проктосигмоидоскопии выявлены сглаженность складок сигмы без сужения, умеренное снижение тонуса кишки, диффузная гиперемия, скудный сосудистый рисунок, рыхлость слизистой оболочки, фаза умеренной активности. Заключение: неспецифический язвенный колит. Данные эзофагогастроудоденоскопии: терминальный эзофагит, распространенный гастрит, бульбодуоденит.

На УЗИ органов брюшной полости обнаружены признаки дискинезии желчевыводящих путей, синдрома дисхолии, уплотнение стенок желчного пузыря, утолщение и «слоистость» общего желчного протока, уплотнение и утолщение перипортального тракта, увеличение размеров печени, «пестроты» паренхимы, реактивные изменения в поджелудочной железе. Изменения желчного пузыря, общего желчного протока и перипортального тракта служат проявлениями первичного склерозирующего холангита.

Помимо этого на наличие ПСХ указывали выявленные изменения в крови: СОЭ — 14–7 мм/ч, повышение активности трансаминаз (АсАТ до 1,3 N, АлАТ до 4,6 N, γ -ГТП до 7,4 N). Было также проведено иммуногенетическое обследование: обнаружены HLA-антигены I класса — A24(9), A26(10), B51(5), B8; HLA-антигены II класса локуса DRB1 — 01, 17 (03). Из них B8 и DR3 являются диагностическими маркерами ВЗК и указывают на генетическую предрасположенность к развитию ПСХ у данного больного.

В настоящее время диагноз: тотальный, среднетяжелого течения неспецифический язвенный колит, обострение с внекишечными проявлениями — геморрагический микротромбоваскулит, кожно-висцеральная форма, первичный склерозирующий холангит; хронический гастрит (обострение); хронический дуоденит (обострение); терминальный эзофагит; функциональные изменения желчевыводящих путей; вторичные изменения поджелудочной железы; кишечный дисбактериоз; медикаментозный синдром Иценко—Кушинга.

Таким образом, ВЗК является системным заболеванием с крайне разнообразной клинической картиной поражения кишечника и большим спектром возможных внекишечных проявлений, что крайне затрудняет первичную диагностику. Часто кишечные симптомы болезни могут отсутствовать или протекают субклинически. Правильная трактовка внекишечных симптомов способствует своевременному установлению диагноза и назначению адекватной терапии при возможном атипичном варианте болезни, что, в свою очередь, позволяет добиться более стойкой ремиссии, избежать осложнений и препятствует формированию резистентности к лечению.

Список литературы

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит: Пер. с нем. — М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 2001. — 528 с.
2. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Болезнь Крона. — М.: Медицина, 2007. — 184 с.
3. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю., Репина И.Б. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона: диагностика и лечение осложненных форм. — www.gastro.ru.
4. Златкина А.Р., Белоусова Е.А. Внекишечные проявления болезни Крона // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 6. — С. 60–64.
5. Кушнир И.Э. Внекишечные проявления хронических ВЗК // Мед. газета «Здоровье Украины». — № 7/1. — 2007. — С. 64–67.
6. Флеркемайер В. Холестатические заболевания печени: Практическое руководство / Под ред. В.Ю. Голофеевского, С.И. Ситкина: Пер. с нем. — Dr. Falk pharma GmbH, 2004. — 96 с.
7. Цимбалова Е.Г. Клинико-лабораторные проявления и критерии активности воспалительных заболеваний кишечника у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 24 с.
8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 1999. — С. 233–236.
9. Behrens R. Practice manual. — Dr. Falk pharma GmbH, 2003.
10. Beuers U., Spengler U., Kruis W. et al. // Hepatology. — 1992. — Vol. 16. — P. 707–714.
11. Callen J.P. Pyoderma gangrenosum and related disorders // Med. Clin. North Am. — 1989. — Vol. 73. — P. 1247–1261.
12. Esber E.J., Ferguson D.R. Primary sclerosing cholangitis // Gastroenterologist. — 1994. — Vol. 2. — P. 131–146.
13. Evans P.E. Inflammatory Bowel Disease Clinic, Division of Gastroenterology and Hepatology, Miles and Shirley Fiterman Center for Digestive Diseases, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota Authors'. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Focus on the Musculoskeletal, Dermatologic, and Ocular Manifestations. — www.pubmedcentral.nih.gov.
14. Gravalles E.M., Kantrowitz F.G. Arthritic manifestation of inflammatory bowel disease // Am. J. Gastroenterol. — 1988. — Vol. 83. — P. 703–709.
15. Gregory B., Ho V.C. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Pt. 2 // J. Am. Acad. Dermatol. — 1992. — Vol. 26. — P. 371–383.
16. Hodson H.J.F. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease / Ed. G. Jarnerot. — 1992. — P. 515–536.
17. Hyams J.S. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1994. — Vol. 19. — P. 7–21.
18. Israel D.M., Olson A.D. Arthritis as the manifestation of inflammatory bowel disease in early infancy // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1989. — Vol. 9. — P. 123–125.
19. Kamm A.M. Inflammatory bowel disease. — Martin Dunitz Ltd, 1999. — 98 p.
20. Kirsner J.B. «Nonspecific» inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease) after 100 years — what next? // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 31. — P. 651–658.
21. Lee Y.-M., Kaplan M.M. Primary sclerosing cholangitis // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 332. — P. 924–933.
22. Mintz R., Feller E.R., Bahr R.L., Shah S.A. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease // Inflamm. Bowel Dis. — 2004. — Vol. 10. — P. 135–139.
23. Plauth M., Jenss H., Meyle J. Oral manifestations of Crohn's disease // J. Clin. Gastroenterol. — 1991. — Vol. 13. — P. 29–37.
24. Salmon J.F., Wright J.P., Murray A.D.N. Ocular manifestation in Crohn's disease // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98. — P. 480–484.
25. Scarpa R., D'Arienzo A., Del Puente A. et al. Reverse correlation between extent of colon involvement and number of affected joints in patients with ulcerative colitis // Am. J. Gastroenterol. — 1990. — Vol. 85. — P. 331–332.
26. Taravela F. Inflammatory extraintestinal manifestations associated with IBD. — International, 1994. — P. 232–236.