

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-161-169>



## ВЗК-подобные заболевания желудочно-кишечного тракта у детей

Новикова В. П.<sup>1</sup>, Хавкин А. И.<sup>2</sup>, Прокопьева Н. Э.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, ул. Литовская, 2 Санкт-Петербург, 194100, Россия

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, ул. Талдомская, 2, Москва, 125412, Россия

**Для цитирования:** Новикова В. П., Хавкин А. И., Прокопьева Н. Э. ВЗК-подобные заболевания желудочно-кишечного тракта у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4): 161–169. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-161-169

**Новикова Валерия Павловна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии

**Хавкин Анатолий Ильич**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева

**Прокопьева Наталья Эдуардовна**, лаборант-исследователь лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии

✉ Для переписки:

**Новикова Валерия Павловна**  
novikova-vp@mail.ru

### Резюме

Традиционно к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) относят язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). В то же время, существует ряд поражений желудочно-кишечного тракта, которые могут длительно протекать под видом ВЗК, маскируя истинную причину заболевания. Это приводит к поздней диагностике и, нередко, к фатальным последствиям. К таким заболеваниям относится аутоиммунная энтеропатия (АУЭ). Это достаточно редкое заболевание, характеризующимся тяжелой диареей и иммуноопосредованным повреждением слизистой оболочки кишечника.

**Цель** — на основе анализа современной литературы описать критерии диагностики, этиологию, патогенез, эпидемиологию, клинику и лечение АУЭ у детей.

**Результаты.** Диагностические критерии АУЭ включают хроническую диарею (продолжительностью более 6 недель), синдром мальабсорбции, специфические гистологические данные при биопсии тонкой кишки при исключении других причин атрофии ворсин. Дополнительный критерий — наличие антител против энтероцитов или бокаловидных клеток. Различают: 1) АУЭ, связанную с синдромами, такими как IPEX и APECED; 2) изолированную форму АУЭ с наличием антител против энтероцитов без заболеваний пищеварительной системы; 3) любую форму АУЭ у девочек, связанную с любыми другими аутоиммунными явлениями. На сегодняшний день известно не менее пяти подтипов АУЭ: первичная АУЭ (детская); синдромальная АУЭ (детская); первичная (спорадическая) АУЭ взрослых; вторичная (ятрогенная) АУЭ взрослых; паранеопластическая АУЭ. У пациентов с АУЭ могут наблюдаться ассоциированные аутоиммунные заболевания, в том числе сахарный диабет, аутоиммунный гепатит, алопеция, гипотиреоз и интерстициальный нефрит. АУЭ является сложным и потенциально опасным для жизни заболеванием, уровень смертности в педиатрической практике достигает 30%. Прогноз зависит от возраста дебюта заболевания, тяжести симптомов и степени гистологического поражения желудочно-кишечного тракта. Использование наряду с нутритивной поддержкой и иммуносупрессивной терапией на основе современных знаний в области молекулярной биологии может помочь контролировать болезнь.

**Ключевые слова:** ВЗК-подобные заболевания, аутоиммунная энтеропатия, IPEX-синдром

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-161-169>

## IBD-like gastrointestinal disorders in children

V.P. Novikova<sup>1</sup>, A.I. Khavkin<sup>2</sup>, N.E. Prokopyeva<sup>1</sup><sup>1</sup> Saint Petersburg State Paediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia<sup>2</sup> Research and Clinical Institute of Pediatrics at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia

**For citation:** Novikova V.P., Khavkin A.I., Prokopyeva N.E. IBD-like gastrointestinal disorders in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4): 161–169. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-161-169

✉ Corresponding author:

Valeriya P. Novikova

novikova-vp@mail.ru

**Valeriya P. Novikova**, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of introduction to paediatric diseases with the course of baby care, head of the laboratory of medico-social problems in paediatrics; ORCID: 0000-0002-0992-1709

**Natalia E. Prokopyeva**, laboratory assistant-researcher of the laboratory of medico-social problems in paediatrics; ORCID: 0000-0001-5412-1412

**Anatoly I. Khavkin**, MD, PhD, DSci, professor, senior researcher of the department of gastroenterology, Academician Yu. E. Veltishchev; ORCID: 0000-0001-7308-7280

### Summary

Traditionally, inflammatory bowel diseases (IBD) ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). At the same time, there are a number of lesions of the gastrointestinal tract, which can proceed for a long time under the guise of IBD, masking the true cause of the disease. This leads to late diagnosis and, quite often, fatal consequences. These diseases include autoimmune enteropathy (AIE). It is a fairly rare disease characterized by severe diarrhea and immune-mediated damage to the intestinal mucosa.

**The aim** is to describe the criteria of diagnosis, etiology, pathogenesis, epidemiology, clinic and treatment of AIE in children based on an analysis of modern literature.

**Results.** Diagnostic criteria for AIE include chronic diarrhea (lasting more than 6 weeks), malabsorption syndrome, specific histological findings from small bowel biopsy with the exclusion of other causes of villous atrophy. An additional criterion is the presence of antibodies against enterocytes or goblet cells. There are: (1) AIEs associated with syndromes such as IPEX and APECED; (2) an isolated form of GI AIE with antibodies against enterocytes without diseases of the digestive system; and (3) any form of AIE in girls associated with any other autoimmune phenomena. To date, at least five subtypes of AIE are known: Primary AIE (pediatric); Syndromic AIE (pediatric); Primary (sporadic) EIA of adults; Secondary (iatrogenic) AIE of adults; Paraneoplastic AIE. Patients with AIE may have associated autoimmune diseases, including diabetes mellitus, autoimmune hepatitis, alopecia, hypothyroidism, and interstitial nephritis. AIE is a complex disease and potentially life-threatening, the mortality rate reaches 30% in pediatric practice. The prognosis depends on the age of onset of the disease, the severity of symptoms and the degree of histological damage to the gastrointestinal tract. Along with nutritional support, immunosuppressive therapy, the use of therapy based on modern knowledge in the field of molecular biology can help control the disease.

**Keywords:** IBD-like gastrointestinal disorders, autoimmune enteropathy, IPEX syndrome

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

Традиционно к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) относят язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). В то же время, существует ряд поражений желудочно-кишечного тракта, которые могут длительно протекать под видом ВЗК, маскируя истинную причину заболевания. Это приводит к поздней диагностике и, нередко, к фатальным последствиям. К таким заболеваниям относится аутоиммунная энтеропатия (АУЭ). Это редкое заболевание, характеризующимся тяжелой диареей и иммуноопосредованным повреждением слизистой оболочки кишечника. Клинические проявления этого заболевания сильно варьируют, а постановка данного диагноза является сложной задачей как для

врачей, так и для патологоанатомов. Патофизиология АУЭ до конца не известна, но предположительно это заболевание является результатом нарушения регуляции кишечного иммунитета и, особенно у детей, часто развивается в связи с иммунодефицитом [1, 2]. В отечественной литературе по данной теме присутствуют единичные публикации [3–7].

**Цель работы** явилось описание критериев диагностики, этиологии, патогенеза, эпидемиологии, клиники и лечения аутоиммунной энтеропатии у детей.

Проведен поиск с помощью баз PubMed, Google Scholar, РИНЦ и ключевых слов: Autoimmune enteropathy, IPEX syndrome, children, и отобрано для анализа 63 источника.

## Результаты

«Трудноизлечимая младенческая диарея» впервые была описана в 1968 г. как хроническая постоянная диарея, возникающая у детей до 3 мес., резистентная к терапии, с высоким уровнем смертности даже при проведении парентерального питания [1, 8]. Спустя 10 лет после появления термина «трудноизлечимая младенческая диарея» McCarthy et al. описали первый случай атрофии ворсин слизистой оболочки тонкой кишки и обнаружения антиэнтероцитарных антител. В 1982 г. Powel et al. описали X-ассоциированный аутоиммунный синдром, основными признаками которого являлись диарея и эндокринопатия. В 1985 г. D. J. Unsworth и J. A. Walker-Smith впервые применили термин «аутоиммунная энтеропатия» у детей с упорной диареей в сочетании с выявлением антиэнтероцитарных антител и другими аутоиммунными проявлениями. Однако даже при отсутствии антиэнтероцитарных антител некоторые клиницисты классифицируют упорную диарею как аутоиммунную, если она сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями [9, 10]. Исходные диагностические критерии АУЭ, предложенные D. J. Unsworth и J. A. Walker-Smith, у младенцев состояли из (1) тяжелой и длительной диареи, (2) отсутствия реакции на исключающую диету, (3) наличия циркулирующих аутоантител или наличия предрасположенности к аутоиммунному процессу и (4) отсутствия тяжелого иммунодефицита [1]. Недавно были предложены новые диагностические критерии (особенно в отношении взрослых пациентов), включающие в себя хроническую диарею (продолжительностью более 6 нед.), синдром мальабсорбции, специфическую гистологию тонкой кишки при исключении других причин атрофии ворсин [11–14].

Наличие антител против энтероцитов или бокаловидных клеток было предложено как дополнительный, но не обязательный для диагностики критерий. В развитии АУЭ играет роль дисфункция ассоциированной с кишкой лимфоидной ткани, особое значение придают активации Т-лимфоцитов с развитием аутоиммунной реакции, направленной против собственных энтероцитов. Как известно, важнейшей задачей иммунной системы является способность отличать свое от чужого. Отсутствие этой способности с развитием аутоиммунной агрессии возможно в результате как генетических, так и внешних факторов [12, 13, 15].

Заболевание в большинстве случаев встречается у мальчиков, прослеживается семейная предрасположенность, что предполагает генетический характер наследования под контролем X-хромосомы. В настоящее время патогенез АУЭ продолжает изучаться. Некоторые авторы [14] сообщают об открытии молекулярного фона для АУЭ – мутаций в гене *Foxp3* на X-хромосоме, контролирующем функции регуляторных Т-клеток. Данное открытие предоставляет клиницистам новые возможности диагностики и лечения АУЭ.

По мере продолжения изучения основного патологического механизма АИЕ были обнаружены новые ассоциации с другими аутоиммунными расстройствами. Ruemmele et al. в своем обзоре

классифицировали АУЭ на три отдельные части: (1) АУЭ, связанная с синдромами, такими как IPЕХ (иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия, связанная с X-хромосомой) и APECED (аутоиммунная полиэндокринопатия, кандидоз и эктодермальная дистрофия); (2) изолированная форма гастроинтестинальная АУЭ с наличием антител против энтероцитов без заболеваний пищеварительной системы; (3) любая форма АУЭ у девочек, связанная с любыми другими аутоиммунными явлениями [16–19].

Эта классификация была основана на синдромальных ассоциациях АУЭ, наличии антител против энтероцитов и типе наследования. Патологические основы АУЭ широко обсуждаются и остаются сложными в объяснении как с точки зрения гуморального, так и клеточно-опосредованного иммунитета [15, 20–23].

Кишечный эпителий не только служит средой для всасывания питательных веществ в кровь, но также является интерфейсом между люминальными антигенами и местным иммунным ответом. Энтероциты являются основным компонентом кишечного эпителия, который регулирует иммунный ответ через основной комплекс гистосовместимости (МНС) класса II молекулы [24–26]. Экспрессия молекул МНС класса II обеспечивает основу для аутоиммунного ответа, который характеризует это редкое заболевание. Hill et al. изучали 8 детей с АУЭ и положительными циркулирующими антиэнтероцитарными антителами и сделали вывод, что экспрессия молекул МНС класса II при АУЭ отличается от физиологической. Пациенты с АИЕ показали aberrантное производство продуктов HLA II в энтероцитах. Тем не менее экспрессия МНС класса I была в норме, что отличается от классических аутоиммунных расстройств [27–32]. АУЭ также связана с преобладающей избыточной экспрессией подтипа HLA DR [33]. Сверхэкспрессия МНС приводит к пролиферации CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, которые оказывают свое влияние либо секретируемыми лимфокинами через прямую цитотоксичность, либо через непрямую антителозависимую цитотоксичность. Уровни фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α), интерферона-γ, интерлейкинов IL-13, и IL-17 значительно повышены [26, 32, 34]. В-клетки также участвуют в патогенезе с CVID [35].

IPЕХ-синдром представляет собой отчетливую форму АУЭ. Классически описывается как иммунная дисфункция с триадой, включающая в себя полиэндокринопатию, энтеропатию и дерматит, встречается у младенцев мужского пола в первые несколько месяцев жизни. IPЕХ является результатом мутаций в гене *Foxp3*, расположенном в локусе Xp11.23-q13.3 [36, 37]. *Foxp3* широко экспрессируется в CD4/CD25+ подмножествах Т-клеток и кодирует фактор транскрипции, критический для развития и функции регуляторных Т-клеток [38]. Т-клетки являются мощными иммуносупрессивными клетками адаптивной иммунной системы, и их отсутствие приводит к потере иммунного гомеостаза. Гистологически IPЕХ-синдром

характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией различных органов. Инсулинозависимый сахарный диабет, тяжелая диарея, гемолитическая анемия и экзема являются отличительной чертой IPEx-синдрома. Менее распространенными являются тромбоцитопения, гипотиреоз, и гломерулонефрит [39]. Наблюдается несколько различных мутаций, что дает вариабельность клинических проявлений этого синдрома [37, 39, 40]. Однако известно, что *Foxp3*-мутации, которые приводят к полному отсутствию белка FOXP3, обуславливают тяжелое клиническое течение [41].

Еще одно редкое заболевание, связанное с АУЭ, – APESCED, также известное как аутоиммунный полигландулярный синдром (АУИПГС – APS1). APESCED вызван мутациями в двух аллелях в аутоиммунном регуляторном гене или гене *AIRE* в хромосоме 21q22.3 [42]. Системные проявления включают АУЭ, эндокринные аутоиммунные реакции, в том числе развитие болезни Аддисона, гипопаратиреоз и гипогонадизм, и хронический рецидивирующий слизисто-кожный кандидоз.

На сегодняшний день известно не менее пяти подтипов AIE:

- первичная аутоиммунная энтеропатия (детская);
- синдромальная аутоиммунная энтеропатия (детская);
- первичная (спорадическая) аутоиммунная энтеропатия взрослых;
- вторичная (ятрогенная) аутоиммунная энтеропатия взрослых;
- паранеопластическая аутоиммунная энтеропатия.

АУЭ чаще всего проявляется тяжелой и опасной для жизни диареей у детей первых 6 мес. жизни [8, 9]. Дети с АУЭ обычно имеют клинические проявления синдрома мальбсорбции и низкие весовые прибавки или потерю веса. Эндоскопически визуализируется тонкая кишка с дуоденальным гребешком и трещинами, также можно увидеть атрофию слизистой оболочки [26, 27].

У детей эти системные расстройства обычно являются первичными иммунодефицитами, и наиболее изученными в настоящее время являются IPEx-синдром и APESCED [10, 11].

Синдром IPEx классически манифестирует с трудноизлечимой диареей, эндокринопатиями, такими как инсулинозависимый сахарный диабет, тиреоидит и дерматит [12]. IPEx вызван мутацией в *Foxp3*, который кодирует фактор, необходимый для нормального развития и функционирования регуляторных Т-клеток [13]. Потеря активности *Foxp3* приводит к количественному или функциональному недостатку регуляторных Т-клеток, в результате гиперактивации иммунных клеток возникают аутоиммунные и аллергические проявления. Совсем недавно выявили другие редкие генные мутации, которые влияют на регуляторные Т-клеточные функции и вызывают IPEx-подобный фенотип. К ним относятся дефекты в *CTLA4*, *CD25*, *STAT1*, *STAT3*, *STAT5B* и *ITCH* [14–20].

APESCED (также известный как APS-1, аутоиммунный полиэндокринный синдром типа 1) является аутосомно-рецессивным заболеванием,

которое проявляется в раннем детстве или в подростковом возрасте. Также характеризуется нарушением всасывания и диареей с недостаточностью надпочечников и гипопаратиреозом. APESCED вызван мутациями в аутоиммунном гене-регуляторе (*AIRE*), который кодирует транскрипцию фактора, регулирующего экспрессию аутоантигенов в тимусе. *AIRE* имеет решающее значение для удаления аутореактивных Т-клеток, и дефекты в нем приводят к гиперпродукции Т-клеток, которые распознают аутоантигены, что, в свою очередь, может быть причиной аутоиммунного заболевания [21]. Наконец, АУЭ можно увидеть в структуре комбинированного вариабельного иммунодефицита (CVID). CVID возможно диагностировать и в детском возрасте, однако у многих пациентов диагноз не установлен до 20–40 лет [22]. В дополнение к рецидивирующим инфекциям аутоиммунитет влияет на системы многих органов, в том числе желудочно-кишечные проявления наблюдаются примерно у 10–20% пациентов. Хотя классическим считается дефект дифференцировки В-клеток, у пациентов с CVID с аутоиммунными проявлениями также снижается количество регуляторных Т-клеток [23].

Хотя первоначально сообщалось, что АУЭ встречается чаще в детском возрасте, в настоящее время она все чаще выявляется среди взрослых; однако описание АУЭ представлено только несколькими клиническими случаями [2, 24–31]. Кроме того, ее разнообразные клинические проявления предполагают, что AIE у взрослых представляет собой совокупность нескольких синдромов, объединенных дисрегуляцией иммунного ответа. О большинстве случаев AIE сообщалось в структуре других аутоиммунных заболеваний, в том числе сахарного диабета 1-го типа, ревматоидного артрита, аутоиммунного тиреоидита, аутоиммунного гепатита и CVID [2, 27, 29, 31].

Взрослые пациенты с АУЭ имеют значительную потерю веса и синдром мальбсорбции, в связи с чем у них изначально подозревают глютенчувствительную энтеропатию [2, 32, 43]. В 15 клинических случаях у взрослых пациентов с АУЭ средний возраст при постановке диагноза был 55 лет без гендерных различий, и сообщается, что медиана продолжительности симптомов – 1,5 года до того, как диагноз АУЭ был установлен [2]. У некоторых людей проявления диареи могут быть достаточно серьезными, что требует проведения парентерального питания [44, 45].

Наконец, применение недавно разработанного класса моноклональных антител, используемых в качестве противоопухолевых агентов, было связано с выявлением пан-энтеральных гистологических изменений, имитирующих первичные и спорадические случаи АУЭ (у детей и у взрослых пациентов одинаково).

Данных по эпидемиологии АУЭ очень мало, что обусловлено сложностью постановки диагноза. Исследование в Швеции показало, что при обследовании детей с длительной диареей с 1985 по 2002 г. сообщалось лишь о трех потенциальных случаях АУЭ. Заболеваемость составила 0,06 на 100 000 детей в возрасте от 0 до 16 лет [12].

АУЭ встречается преимущественно у мужчин и изначально считалась X-сцепленным заболеванием. Тем не менее случаи АУЭ были зарегистрированы и у женщин, что позволило предполагать аутосомный или полигенный тип наследования или приобретенный характер заболевания [14–17]. Средний возраст дебюта у детей младше 6 мес. – преимущественно от 2 до 4 недель. Это дети с хронической диареей и синдромом мальабсорбции, нарушениями водно-электролитного обмена, а также неспособностью усваивать энтеральное питание [13, 18, 19]. В дополнение к мальабсорбции, диарея у детей является гиперсекреторной и длительной и не отвечает на обычную медикаментозную терапию и диетические ограничения [20]. Обильный водянистый стул, который в крайних случаях может достигать 5000 мл в сутки, часто ассоциируется со стеатореей [10, 21]. У детей старшего возраста наблюдается абдоминальный болевой синдром и рвота [32].

У пациентов с АУЭ могут наблюдаться ассоциированные аутоиммунные заболевания, в том числе сахарный диабет, аутоиммунный гепатит, алопеция, гипотиреоз [16, 33] и интерстициальный нефрит [34]. Тяжелые формы АУЭ могут быть связаны с синдромами IPeX и APECED [20]. АУЭ у взрослых встречается реже, чем у детей. Взрослые случаи АУЭ представлены пациентами с хронической диареей, которая может повторяться до 50 раз за один день [11, 25–27]. Диарея является постоянной и связана со значительной потерей веса; проявления гемоколита встречаются крайне редко [28]. Так же, как и в детском возрасте, у взрослых с АУЭ могут присутствовать и другие аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит [29], тимомы [30] или CVID [11].

Постановка диагноза АУЭ всегда представляет трудности. При обзоре литературы было выявлено 57 случаев у детей и 41 случай у взрослых.

В педиатрической группе было 11 детей женского пола и 46 – мужского, в возрасте от 1 дня до 16 лет, тогда как во взрослой группе было 24 женщины и 17 мужчин в возрасте от 21 до 82 лет. У 11 детей и 6 взрослых пациентов был отрицательный тест на антитела к энтероцитам. В 35 случаях в детском возрасте и в 25 взрослых случаях были положительные результаты для других антител, таких как глиадин, антитиреоглобулин, антиретикулярные, антинадпочечниковые, AGCA и антипочечные. В 51 случае среди детей и у 30 взрослых АУЭ сочеталась с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как сахарный диабет типа 1, аутоиммунная гемолитическая анемия, селективный дефицит IgA, надпочечниковая недостаточность, нефротический синдром, гипотиреоз, CVID, тимомы, артрит и атопический дерматит.

Роль антител против энтероцитов в диагностике АУЭ является предметом постоянных дискуссий. Их присутствие было частью первоначальных диагностических критериев, но со временем исследования показали, что они не являются патогномичными для АУЭ и титр антител в сыворотке крови не коррелирует с тяжестью энтеропатии [44, 45]. Эти антитела могут рассматриваться как вторичные явления, так как они в основном появ-

ляются после начала заболевания и исчезают до восстановления нормальной слизистой оболочки. Антитела против энтероцитов в основном подтипа IgG; связанные с ними отложениями IgG и C3 обнаружены в собственной пластинке. В некоторых случаях также были вовлечены IgM и IgA [16, 46, 47]. Эти антитела направлены против кишечных ворсинок, энтероцитов и бокаловидных клеток [48, 49].

Хотя зарегистрировано, что примерно в 50% случаев АУЭ были обнаружены антитела против энтероцитов, они не являются достаточно специфичными, так как наблюдаются в низких титрах при других желудочно-кишечных расстройствах, таких как воспалительные заболевания кишечника, аллергия к белку коровьего молока, а также при ВИЧ-инфекции [19, 45, 50].

Гистологическая картина АУЭ является вариабельной [51, 52]. Наиболее часто в процесс вовлекается двенадцатиперстная кишка, наиболее распространенным поражением является атрофия ворсинок средней и тяжелой степени и лимфоплазматитарная инфильтрация [53, 54]. В обзоре 25 случаев АУЭ Masia et al. сообщалось о желудочно-кишечных нарушениях слизистой оболочки вне тонкой кишки в 24 биоптатах: желудок был поражен в 86% случаев, за ним следуют толстая кишка (64%) и пищевод (28%). Находки вне тонкой кишки включали смешанные активное и хроническое воспаления [54]. Нарушения в других отделах желудочно-кишечного тракта подчеркивают, что АУЭ может рассматриваться как пан-желудочно-кишечные расстройства. В некоторых случаях морфологические признаки в двенадцатиперстной кишке практически неотличимы от целиакии [54].

Наличие антиэнтероцитов и AGCA повышает специфичность диагноза; однако диагноз остается в основном клиническим, сочетая клинические данные с результатами анализов крови и биопсии, а также положительным ответом на иммуносупрессивную терапию.

Дифференциальные диагнозы для АУЭ отличаются для взрослых и детей. В педиатрической возрастной группе диагностический ряд включает в себя: кишечные вирусные инфекции, такие как ротавирус, аденовирус и норовирус, паразитарные инвазии (лямблиоз), целиакию, пищевую аллергию, врожденные расстройства желудочно-кишечного тракта, такие как нарушение всасывания глюкозы и галактозы, дефицит сахарозы и изомальтазы, врожденный дефицит лактазы, врожденную хлоридную диарею, врожденную натриевую диарею, дефицит рецепторов IL-10, а также общий иммунодефицит. Дифференциальный диагноз для взрослых включает в себя целиакию, воспалительные заболевания кишечника, пищевую аллергию, инфекции, недостаточность поджелудочной железы и лекарственные реакции.

Среди лекарственных средств прием олмсартана имитирует АУЭ-подобный синдром [50, 55]. Кроме того, моноклональные антитела, такие как ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб, также вызывают проявления колита, которые могут быть сходными с проявлениями АУЭ [56].

В клинической картине АУЭ важным признаком является объемная диарея, которая быстро приводит к нарушению питания, в то время как при целиакии, пищевой аллергии, недостаточности поджелудочной железы начало клинических проявлений замедлено.

В анализах крови при АУЭ могут определяться антитела против энтероцитов, AGCA, повышенный IgE и эозинофилия в клиническом анализе крови, в то время как при целиакии обычно выявляются антитела к тканевой трансглутаминазе (TTG) и эндомизию.

Больные с целиакией будут отвечать на безглютеновую диету, в то время как пациенты с АУЭ не реагируют на нее, но часто дают хороший ответ на иммуносупрессию [10, 20, 32].

АУЭ является потенциально смертельным заболеванием, и его необходимо лечить агрессивно. В педиатрической практике лечение направлено на достаточную нутритивную поддержку и подавление иммунного ответа. С недавними достижениями в понимании патологической основы АУЭ были разработаны новые схемы лечения. В настоящее время иммуносупрессия осуществляется с помощью глюкокортикостероидов и моноклональных антител. По данным обзоров литературы, данные методы лечения были использованы для 57 детей и в 41 случае у взрослых. Из них на фоне проводимой терапии было зарегистрировано 5 случаев летального исхода среди взрослых и 23 в педиатрической практике. В 44 случаях из 98 (как для взрослых, так и для детей) пациенты нуждались в постоянном парентеральном питании; подчеркивается тот факт, что питание часто представляет собой важный шаг в терапии данного заболевания. Долгосрочная зависимость от парентерального питания связана с летальными осложнениями, такими как сепсис [57, 58].

Глюкокортикостероиды были наиболее часто встречающейся терапией первой линии у пациентов с АУЭ, в 25 (13 в детском возрасте) из 98 случаев ответили на терапию, без дальнейшей необходимости во второй или третьей линии терапии. Помимо стероидов, использовались другие иммуносупрессоры, включая циклоспорин (7 случаев), такролимус (4 случая) и циклофосфамид (3 случая). В нескольких случаях азатиоприн [16] и микофенолят [17] также были успешными. Рапамицин доказал свою эффективность у пациентов с IPeX [58] и может рассматриваться как терапия первой линии этого синдрома.

С появлением биологически активной терапии при ее применении улучшение было отмечено в тяжелых случаях АУЭ, устойчивых к обычной иммуносупрессии. Инфликсимаб (химерное моноклональное антитело) эффективен при различных воспалительных заболеваниях и был успешно применен в лечении АУЭ, приводя к ремиссии как у взрослых, так и у детей, устойчивых к стероидам [59, 60]. Ответ на инфликсимаб обусловлен его антагонистическим действием к провоспалительному цитокину TNF- $\alpha$ , участвующему в патогенезе аутоиммунной энтеропатии. В нескольких случаях инфликсимаб был успешно использован и используется в качестве препарата третьей линии [61, 62].

Более современные препараты, такие как адалимумаб (анти-TNF- $\alpha$ ) и абатацепт (миметик CTLA-4), были также использованы в двух случаях [27, 61, 63].

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТПСК) у пациентов с АУЭ использовалась в качестве лечебной терапии и для пациентов с IPeX. Терапия IPeX- синдрома с помощью HSCT осуществлялась приживлением донорских CD4+, CD25+, FOXP3+-регуляторных Т-клеток, что помогло обеспечить адекватное подавление аутореактивности Т- и В-клеток. По данным представленных случаев, все трансплантации у детей применялись в возрастном диапазоне от 4 мес. до 16 лет. Что касается доноров, 7 пациентов имели родственных доноров, у 21 реципиентов были неродственные доноры. Источником кроветворных клеток были костный мозг у 20 пациентов и периферическая кровь – у 8. Трансплантация была успешной у 23 пациентов и безуспешной – у 5, с повторной трансплантацией одного пациента, не ответившего на первичную трансплантацию. Из 28 пациентов, прошедших ТПСК, связанной с IPeX, 5 (21%) умерли. Осложнения развились у всех 28 пациентов и включали инфекционные заболевания (вирусные/бактериальные), аутоиммунные цитопении, панкреатит, а у 10 (39%) пациентов – РТПХ (реакция «трансплантат против хозяина»). Наиболее часто у пациентов развивался смешанный химеризм (диапазон 30–100% донорских клеток) с разрешением симптомов IPeX, несмотря на наличие остаточных клеток реципиента. Уровень смертности при АУЭ в педиатрической практике достигает 30% [59, 64, 65]. Прогноз пациентов с АУЭ зависит от возраста дебюта заболевания, тяжести симптомов и степени гистологического поражения желудочно-кишечного тракта [19, 32, 49]. В педиатрической практике было больше осложнений и требовалось назначение второй и третьей линии по сравнению со взрослыми пациентами. Длительное применение парентерального питания может быть связано с летальными осложнениями, включая инфекции, желчнокаменную болезнь и тромбоз верхней полой вены [59, 60, 66]. Использование иммуносупрессии еще больше увеличивает риск инфекций, нейротоксичности и лимфопролиферативных заболеваний [50, 67]. В связи с родственными синдромами управление данным синдромом становится более сложным [41].

Наши знания об АУЭ увеличились за последнее десятилетие в связи с углублением понимания ее патофизиологии и диагностики. Однако основные данные литературы представлены только в форме ретроспективных обзоров и отчетов о клинических случаях. На основании обзора представленных данных возможно выделить основные критерии диагностики для больных АУЭ. Накопленный клинический опыт управления АУЭ позволил улучшить результаты в области проводимой терапии и контроля за течением заболевания. Использование наряду с нутритивной поддержкой и иммуносупрессивной терапией на основе современных знаний в области молекулярной биологии может помочь контролировать болезнь.

## Заключение

Представленные в настоящем обзоре данные об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении аутоиммунной энтеропатии свидетельствуют о сложности и разнообразии механизмов, влияющих на возникновение и развитие заболевания. Генетические и иммунологические факторы, влияние эндокринной системы определяют тяжесть

и прогноз заболевания. Систематизация знаний об этом редком, трудно диагностируемом заболевании, изучение опыта успешной терапии помогут выработать критерии диагностики, индивидуального терапевтического подхода для оптимизации прогноза заболевания, улучшения качества жизни пациентов.

## Литература | References

1. Unsworth DJ, Walker-Smith JA. Autoimmunity in diarrhoeal disease. *Journal Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1985 Jun;4(3): pp.375–80. DOI: 10.1097/00005176-198506000-00009
2. Akram S, Murray JA, Pardi DS, Alexander GL, Schaffner JA, Russo PA, et al. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 2007; 5(11):1282–1290; quiz 1245. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.013
3. Chubarova AI, Shumilov PV, Kostomarov EA, Hamatvaleeva GR, Dmitrieva YA. Klinicheskij sluchaj sindroma immunoj disregulacii, poliendokrinopatii, enteropatii (IPEX-sindroma) s izolirovannym porazheniem kishechnika [Clinical case of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy (IPEX syndrome) with isolated intestinal lesions]. *Pediatrics*, 2016; vol. 95, no. 6, pp. 187–192. (In Russ.)  
Чубарова АИ, Шумилов ПВ, Костомарова ЕА, Хаматвалеева ГР, Дмитриева ЮА. Клинический случай синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии, энтеропатии (IPEX-синдрома) с изолированным поражением кишечника. *Педиатрия*. – 2016. Т. 95. – № 6 – С. 187–192
4. Tikhonovich YuV, Petryaikina EE, Rybkina IG, Garyaeva IV, Tyul'pakov AN. X-sceplennye immun-naya disregulaciya, poliendokrinopatiya i enteropatiya (IPEX-sindrom): opisanie klinicheskogo sluchaya i kratkij obzor literatury. [X-linked immune dysregulation, polyendocrinopathy and enteropathy (IPEX syndrome): the description of a clinical case and a short literature review]. *Problems of Endocrinology*. 2014, vol. 60, no. 5, pp. 29–33. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201460529–33  
Тихонович ЮВ, Петрайкина ЕЕ, Рыбкина ИГ, Гаряева ИВ, Тюльпаков АН. X-сцепленные иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия и энтеропатия (IPEX-синдром): описание клинического случая и краткий обзор литературы. *Проблемы эндокринологии*. – 2014. – Т. 60. – № 5. – С. 29–33
5. Ivanov DO, Novikova VP, Prokopyeva NE. Vrozhennaya diareya s giperimmunoglobulinemiej E i otsutstviem ostrovkov Langergansa. [Enteropathy. X-linked syndrome]. *Medicine: theory and practice*. 2019, vol. 4, no. 1, pp. 92–94. (In Russ.)  
Иванов ДО, Новикова ВП, Прокопьева НЭ. Врожденная диарея с гипериммуноглобулинемией Е и отсутствием островков Лангерганса. *Медицина: теория и практика*. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 92–94.
6. Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, Ale-shina EI, Andrushenko NV, Barabanova LV, i dr. Rukovodstvo po perinatologii. V 2 tomakh. [Perinatology Guide]. Saint-Petersburg; 2019. Tom 2. (Izdanie 2-e, pererabotannoe i dopolnennoe). (In Russ.)  
Иванов ДО, Аврелькина ЕВ, Александрович ЮС, Алёшина ЕИ, Андрущенко НВ, Барабанова ЛВ, и др. Руководство по перинатологии. В 2 томах. Санкт-Петербург; 2019. Том 2. (Издание 2-е, переработанное и дополненное)
7. Kornienko EA, Revnova MO. Autoimmunaya enteropatiya. *RMZh*. 2003, vol. 11, no. 3, pp.33. (In Russ.)  
Корниенко ЕА, Ревнова МО. Аутоиммунная энтеропатия. *РМЖ*. 2003;11(3):33.
8. Catassi C, Fabiani E, Spagnuolo MI, Barera G, Guarino A. Severe and protracted diarrhea: results of the 3-year SIGEP multicenter survey. Working Group of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999 Jul;29(1):63–8. DOI: 10.1097/00005176-199907000-00016
9. Goulet OJ, Brousse N, Canioni D, Walker-Smith JA, Schmitz J, Phillips AD. Syndrome of intractable diarrhoea with persistent villous atrophy in early childhood: a clinicopathological survey of 47 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998 Feb; vol. 26, no. 2, pp.151–61. DOI: 10.1097/00005176-199802000-00006
10. Patey-Mariaud de Serre N, Canioni D, Ganousse S, Rieux-Laucat F, Goulet O, Ruemmele F, et al. Digestive histopathological presentation of IPEX syndrome. *Mod Pathol*. 2009 Jan; vol. 22, no.1, pp. 95–102. DOI: 10.1038/modpathol.2008.161
11. Singhi AD, Goyal A, Davison JM, Regueiro MD, Roche RL, Ranganathan S. Pediatric autoimmune enteropathy: an entity frequently associated with immunodeficiency disorders. *Mod Pathol*. 2014 Apr; vol. 27, no. 4, pp. 543–53. DOI: 10.1038/modpathol.2013.150
12. Bacchetta R, Barzaghi F, Roncarolo MG. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Apr; vol. 1417, No.1, pp. 5–22. DOI: 10.1111/nyas.13011
13. Bennett CL, Ochs HD. IPEX is a unique X-linked syndrome characterized by immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, and a variety of autoimmune phenomena. *Curr Opin Pediatr*. 2001 Dec; vol. 13, no. 6, pp. 533–8. DOI: 10.1097/00008480-200112000-00007
14. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in *CTLA4*. *Science*. 2014 Sep 26; vol. 345, no. 6204, pp. 1623–1627. DOI: 10.1126/science.1255904
15. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with *CTLA4* mutations. *Nat Med*. 2014 Dec; vol. 20, no. 12, pp. 1410–1416. DOI: 10.1038/nm.3746
16. Milner JD, Vogel TP, Forbes L, Ma CA, Stray-Pedersen A, Niemela JE, et al. Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline *STAT3* gain-of-function mutations. *Blood*. 2015 Jan 22; vol. 125, no. 4, pp. 591–9. DOI: 10.1182/blood-2014-09-602763

17. Uzel G, Sampaio EP, Lawrence MG, Hsu AP, Hackett M, Dorsey MJ, et al. Dominant gain-of-function *STAT1* mutations in *FOXP3* wild-type immune dysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X-linked-like syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jun; vol. 131, no. 6, pp. 1611–23. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.11.054
18. Lohr NJ, Molleston JP, Strauss KA, Torres-Martinez W, Sherman EA, Squires RH, et al. Human ITCH E3 ubiquitin ligase deficiency causes syndromic multisystem autoimmune disease. *Am J Hum Genet*. 2010 Mar 12; vol. 86, no. 3, pp. 447–53. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.01.028
19. Verbsky JW, Chatila TA. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. *Curr Opin Pediatr*. 2013 Dec; vol. 25, no. 6, pp. 708–14. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000029
20. Walter JE, Farmer JR, Foldvari Z, Torgerson TR, Cooper MA. Mechanism-Based Strategies for the Management of Autoimmunity and Immune Dysregulation in Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Nov-Dec; vol. 4, no. 6, pp. 1089–1100. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.08.004
21. Kisand K, Peterson P. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy. *J Clin Immunol*. 2015 Jul; vol. 35, no. 5, pp. 463–78. DOI: 10.1007/s10875-015-0176-y
22. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009 Sep; vol. 9, no. 5, pp. 347–52. DOI: 10.1007/s11882-009-0051-0
23. Genre J, Errante PR, Kokron CM, Toledo-Barros M, Câmara NO, Rizzo LV. Reduced frequency of CD4(+) CD25(HIGH)FOXP3(+) cells and diminished *FOXP3* expression in patients with Common Variable Immunodeficiency: a link to autoimmunity? *Clin Immunol*. 2009 Aug; vol. 132, no. 2, pp. 215–21. DOI: 10.1016/j.clim.2009.03.519
24. León F, Olivencia P, Rodríguez-Pena R, Sánchez L, Redondo C, Alvarez I, et al. Clinical and immunological features of adult-onset generalized autoimmune gut disorder. *Am J Gastroenterol*. 2004 Aug; vol. 99, no. 8, pp. 1563–71. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40039.x
25. Corazza GR, Biagi F, Volta U, Andreani ML, De Franceschi L, Gasbarrini G. Autoimmune enteropathy and villous atrophy in adults. *Lancet*. 1997 Jul 12; vol. 350, no. 907, pp. 106–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)01042-8
26. Geyer M, Fairchild J, Moore D, Moore L, Henning P, Tham E. Recalcitrant hypocalcaemia in autoimmune enteropathy. *Pediatrics*. 2014 Dec; 134(6): e1720–6. DOI: 10.1542/peds.2013-3308
27. Volta U, De Angelis GL, Granito A, Petrolini N, Fiorini E, Guidi M, et al. Autoimmune enteropathy and rheumatoid arthritis: a new association in the field of autoimmunity. *Dig Liver Dis*. 2006 Dec; vol. 38, no. 12, pp. 926–9. DOI: 10.1016/j.dld.2006.02.003
28. Mais DD, Mulhall BP, Adolphson KR, Yamamoto K. Thymoma-associated autoimmune enteropathy. A report of two cases. *Am J Clin Pathol*. 1999 Dec; vol. 112, no. 6, pp. 810–5. DOI: 10.1093/ajcp/112.6.810
29. Volta U, Mumolo MG, Caio G, Boschetti E, Latorre R, Giancola F, et al. Autoimmune enteropathy: not all flat mucosa mean coeliac disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016 Spring; vol. 9, no. 2, pp. 140–5.
30. Elwing JE, Clouse RE. Adult-onset autoimmune enteropathy in the setting of thymoma successfully treated with infliximab. *Dig Dis Sci*. 2005 May; vol. 50, no. 5, pp. 928–32. DOI: 10.1007/s10620-005-2666-x
31. Masia R, Peyton S, Lauwers GY, Brown I. Gastrointestinal biopsy findings of autoimmune enteropathy: a review of 25 cases. *Am J Surg Pathol*. 2014 Oct; vol. 38, no. 10, pp. 1319–29. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000317
32. Montalto M, D'Onofrio F, Santoro L, Gallo A, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Autoimmune enteropathy in children and adults. *Scand J Gastroenterol*. 2009; vol. 44, no. 9, pp. 1029–36. DOI: 10.1080/00365520902783691
33. Wurm P, Spindelboeck W, Krause R, Plank J, Fuchs G, Bashir M, et al. Antibiotic-Associated Apoptotic Enterocolitis in the Absence of a Defined Pathogen: The Role of Intestinal Microbiota Depletion. *Crit Care Med*. 2017 Jun; 45(6): e600–e606. DOI: 10.1097/CCM.00000000000002310
34. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. Risk of gastrointestinal complications in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Immunotherapy*. 2015; vol. 7, no. 11, pp. 1213–27. DOI: 10.2217/imt.15.87
35. Mirakian R, Hill S, Richardson A, Milla PJ, Walker-Smith JA, Bottazzo GF. HLA product expression and lymphocyte subpopulations in jejunum biopsies of children with idiopathic protracted diarrhoea and enterocyte autoantibodies. *J Autoimmun*. 1988 Jun; vol. 1, no. 3, pp. 263–77. DOI: 10.1016/0896-8411(88)90032-7
36. Dahan S, Roth-Walter F, Arnaboldi P, Agarwal S, Mayer L. Epithelia: lymphocyte interactions in the gut. *Immunol Rev*. 2007 Feb; 215:243–53. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2006.00484.x
37. Reynoso ED, Elpek KG, Francisco L, Bronson R, Bellemare-Pelletier A, Sharpe AH, et al. Intestinal tolerance is converted to autoimmune enteritis upon PD-1 ligand blockade. *J Immunol*. 2009 Feb 15; vol. 182, no. 4, pp. 2102–12. DOI: 10.4049/jimmunol.0802769
38. Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, Hwu P, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 Jul 8; vol. 100, no. 14, pp. 8372–7. DOI: 10.1073/pnas.1533209100
39. Oble DA, Mino-Kenudson M, Goldsmith J, Hodi FS, Seliem RM, Dranoff G, et al. Alpha-CTLA-4 mAb-associated paenteritis: a histologic and immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol*. 2008 Aug; vol. 32, no. 8, pp. 1130–7. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31817150e3
40. Kambayashi T, Laufer TM. Atypical MHC class II-expressing antigen-presenting cells: can anything replace a dendritic cell? *Nat Rev Immunol*. 2014 Nov; vol. 14, no. 11, pp. 719–30. DOI: 10.1038/nri3754
41. Fiocchi C, Roche JK, Michener WM. High prevalence of antibodies to intestinal epithelial antigens in patients with inflammatory bowel disease and their relatives. *Ann Intern Med*. 1989 May 15; vol. 110, no. 10, pp. 786–94. DOI: 10.7326/0003-4819-110-10-786
42. Martín-Villa JM, Cambor S, Costa R, Arnaiz-Villena A. Gut epithelial cell autoantibodies in AIDS pathogenesis. *Lancet*. 1993 Aug 7; vol. 342, no. 8867, pp. 380. DOI: 10.1016/0140-6736(93)91531-p
43. Skogh T, Heuman R, Tagesson C. Anti-brush border antibodies (ABBA) in Crohn's disease. *J Clin Lab Immunol*. 1982 Dec; vol. 9, no. 3, pp. 147–50.
44. Biagi F, Bianchi PI, Trotta L, Corazza GR. Anti-goblet cell antibodies for the diagnosis of autoimmune enteropathy? *Am J Gastroenterol*. 2009 Dec; vol. 104, no. 12, pp. 3112. DOI: 10.1038/ajg.2009.511
45. Walker-Smith JA, Unsworth DJ, Hutchins P, Phillips AD, Holborow EJ. Autoantibodies against gut epithelium in

- child with small-intestinal enteropathy. *Lancet*. 1982 Mar 6; vol. 1, no. 8271, pp.566–7. DOI: 10.1016/s0140-6736(82)92076-1
46. Moran CJ, Kolman OK, Russell GJ, Brown IS, Mino-Ke-nudson M. Neutrophilic infiltration in gluten-sensitive enteropathy is neither uncommon nor insignificant: assessment of duodenal biopsies from 267 pediatric and adult patients. *Am J Surg Pathol*. 2012 Sep; vol. 36, no. 9, pp. 1339–45. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318254f413
  47. Tegtmeier D, Seidl M, Gerner P, Baumann U, Klemann C. Inflammatory bowel disease caused by primary immuno-deficiencies – Clinical presentations, review of literature, and proposal of a rational diagnostic algorithm. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017 Aug;28(5):412–429. DOI: 10.1111/pai.12734
  48. Fontaine JL, Navarro J. Small intestinal biopsy in cows milk protein allergy in infancy. *Arch Dis Child*. 1975 May; vol. 50, no. 5, pp. 357–62. DOI: 10.1136/adc.50.5.357
  49. Maluenda C, Phillips AD, Briddon A, Walker-Smith JA. Quantitative analysis of small intestinal mucosa in cow's milk-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1984 Jun; vol. 3, no. 3, pp. 349–56. DOI: 10.1097/00005176-198406000-00008
  50. Gonzalez RS, Salaria SN, Bohannon CD, Huber AR, Feely MM, Shi C. PD-1 inhibitor gastroenterocolitis: case series and appraisal of 'immunomodulatory gastroenterocolitis'. *Histopathology*. 2017 Mar; vol. 70, no. 4, pp. 558–567. DOI: 10.1111/his.13118
  51. Coutzac C, Adam J, Soularue E, Collins M, Racine A, Mussini C, et al. Colon Immune-Related Adverse Events: Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade Induce Distinct Immunopathological Entities. *J Crohns Colitis*. 2017 Oct 1; vol. 11, no. 10, pp.1238–1246. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx081
  52. Bamias G, Delladetsima I, Perdiki M, Siakavellas SI, Goukos D, Papatheodoridis GV, et al. Immunological Characteristics of Colitis Associated with Anti-CTLA-4 Antibody Therapy. *Cancer Invest*. 2017 Aug 9; vol. 35, no. 7, pp. 443–455. DOI: 10.1080/07357907.2017.1324032
  53. Collins M, Michot JM, Danlos FX, Champiat S, Mussini C, Soularue E, et al (2017) P315 gastrointestinal immune related adverse events associated with programmed-Death 1 blockade. *Journal of Crohn's and Colitis* 11 (suppl\_1): S237–S237. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx002.440>
  54. Weidner AS, Panarelli NC, Geyer JT, Bhavsar EB, Furman RR, Leonard JP, et al. Idelalisib-associated Colitis: Histologic Findings in 14 Patients. *Am J Surg Pathol*. 2015 Dec; vol. 39, no.12, pp.1661–7. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000522
  55. Louie CY, DiMaio MA, Matsukuma KE, Coutre SE, Berry GJ, Longacre TA. Idelalisib-associated Enterocolitis: Clinicopathologic Features and Distinction From Other Enterocolitides. *Am J Surg Pathol*. 2015 Dec; vol. 39, no. 12, pp. 1653–60. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000525
  56. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu TT, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc*. 2012 Aug; vol. 87, no. 8, pp. 732–8. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.06.003
  57. Scialom S, Malamut G, Meresse B, Guegan N, Brousse N, Verkarre V, et al. Gastrointestinal Disorder Associated with Olmesartan Mimics Autoimmune Enteropathy. *PLoS One*. 2015 Jun 23; vol. 10, no. 6, e0125024. DOI: 10.1371/journal.pone.0125024
  58. Marthey L, Cadiot G, Seksik P, Poudroux P, Lacroute J, Skinazi F, et al. Olmesartan-associated enteropathy: results of a national survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Nov; vol. 40, no. 9, pp. 1103–9. DOI: 10.1111/apt.12937
  59. Esteve M, Temiño R, Carrasco A, Batista L, Del Val A, Blé M, et al. Potential coeliac disease markers and autoimmunity in olmesartan induced enteropathy: A population-based study. *Dig Liver Dis*. 2016 Feb; vol. 48, no. 2, pp. 154–61. DOI: 10.1016/j.dld.2015.09.014
  60. Lagana SM, Braunstein ED, Arguelles-Grande C, Bhagat G, Green PH, Lebwohl B. Sprue-like histology in patients with abdominal pain taking olmesartan compared with other angiotensin receptor blockers. *J Clin Pathol*. 2015 Jan; T. 68, № 1, C. 29–32. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202615
  61. Marietta EV, Nadeau AM, Cartee AK, Singh I, Rishi A, Choung RS, et al. Immunopathogenesis of olmesartan-associated enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Dec; vol. 42, no. 11–12, pp. 1303–14. DOI: 10.1111/apt.13413
  62. Gentile NM, Murray JA, Pardi DS. Autoimmune enteropathy: a review and update of clinical management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012 Oct; vol. 14, no. 5, pp. 380–5. DOI: 10.1007/s11894-012-0276-2
  63. Ruemmele FM, Brousse N, Goulet O. Autoimmune enteropathy: molecular concepts. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004 Nov; vol. 20, no. 6, pp. 587–91. DOI: 10.1097/00001574-200411000-00014
  64. Kornienko EA, Khavkin AI, Fedulova EN, Volynets GV, Gabrusskaya TV, Skvortsova TA, et al. Блезнь Крона у детей: диагностика и лечение. В сборнике: Избранные труды детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов «Детская гастроэнтерология 2019». Под ред. А. И. Хавкина, В. П. Новиковой, Г. В. Волицев, М. – СПб., 2019; 77–131. (In Russ.)  
Корниенко ЕА, Хавкин АИ, Федуллова ЕН, Волицев ГВ, Габрусская ТВ, Скворцова ТА, и др. Блезнь Крона у детей: диагностика и лечение. В сборнике: Избранные труды Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов «Детская гастроэнтерология 2019». Под ред. А. И. Хавкина, В. П. Новиковой, Г. В. Волицев, М. – СПб., 2019; 77–131.
  65. Bel'mer SV, Razumovskii AY, Khavkin AI, Alkhasov AB, Bekhtereva MK, Volynets GV, et al. Блезни кишечно-ка у детей. Том 1 [Bowel disease in children. Tom 1]. Moscow: "MEDPRAKTIKA-M" Publ., 2018. (In Russ.)  
Бельмер СВ, Разумовский АЮ, Хавкин АИ, Алхасов АВ, Бехтерева МК, Волицев ГВ, и др. Блезни кишечно-ка у детей. Том 1. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018.
  66. Kornienko EA, Khavkin AI, Fedulova EN, Volynets GV, Gabrusskaya TV, Skvortsova TA, et al. Draft recommendations of the russian society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition on diagnosis and treatment of Crohn's disease in children. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2019; vol. 11, no. 171, pp. 100–34. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-100-134  
Корниенко ЕА, Хавкин АИ, Федуллова ЕН, Волицев ГВ, Габрусская ТВ, Скворцова ТА, и др. Проект рекомендаций Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Крона у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; Т. 11, № 171, С. 100–34.
  67. Rachkova NS, Khavkin AI. Vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika. problemy differentsial'noi diagnostiki i lecheniya [Inflammatory bowel disease. problems of differential diagnosis and treatment]. *RMZh*. 2006, vol. 14, no. 3, pp. 154. (In Russ.)  
Рачкова НС, Хавкин АИ. Воспалительные заболевания кишечника. проблемы дифференциальной диагностики и лечения. РМЖ. 2006; Т. 14, № 3, С. 154.