

Pathogenetic Association of Digestive System Lesions with Systemic Lupus Erythematosus: Characteristics and Prevalence

Ulyana Abrahamovych
Orest Abrahamovych

Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine №1

Oleh Nadashkevich

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of family medicine

Marta Farmaha

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine №1

Liubov Kobak

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine № 1

Introduction. The prevalence rate of the digestive system lesions in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) ranges from 8.0 to 50.0%. The symptoms caused by systemic lupus erythematosus (immunocomplex inflammation, vasculitis, etc.) have not been clearly distinguished yet from those that are associated with co-occurring diseases or adverse effects of medications used to treat patients with SLE.

Objective. To characterize and clarify the prevalence of the digestive system lesions that are pathogenetically associated with systemic lupus erythematosus.

Materials and methods. 370 patients (331 women and 39 men), stratified by age, duration, and activity of SLE, were included in the study and subjected to comprehensive examinations. The results were processed in Microsoft Excel using descriptive statistics, χ^2 test, z-test for comparisons between two proportions; the relationship was considered to be statistically significant when $p < 0.05$.

Results. The digestive system lesions were detected in 225 (60.81%) patients with systemic lupus erythematosus. The prevalence of steatohepatitis, autoimmune hepatitis, and chronic pancreatitis rose with the progression of the underlying disease, so we concluded that they may be considered to be pathogenetically associated with systemic lupus erythematosus as syntropic comorbid lesions. Other digestive system lesions – chronic pharyngitis, cardiochhalasia, gastroesophageal reflux disease, esophagitis, chronic gastritis, peptic ulcer, chronic duodenitis, duodenogastric reflux, duodenal ulcer, chronic viral hepatitis B, chronic viral hepatitis C, toxic hepatitis, liver cirrhosis, acalculous cholecystitis, chronic cholecystitis (asymptomatic gallstones, chronic calculous cholecystitis, gallbladder polyps), irritable bowel syndrome, chronic colitis, hemorrhoids, dolichosigma, peritoneal adhesions – are only comorbidities, ie. co-occurring digestive system lesions, since there was no relationship between their prevalence and the progression of the underlying disease. The mesenchymal inflammatory syndrome was detected in most patients with systemic lupus erythematosus and pathogenetically associated syntropic comorbid steatohepatitis. Hepatocellular dysfunction syndrome was detected in the three-fourths of patients with SLE and steatohepatitis. The mesenchymal inflammatory syndrome was also detected in all patients with SLE and pathogenetically associated syntropic comorbid autoimmune hepatitis. More than half of the patients with SLE and autoimmune hepatitis were also diagnosed with hepatocellular dysfunction and hepatic cytolysis syndromes. The asthenic-neurotic clinical syndrome

occurred in the three-fourths of patients with SLE and pathogenetically associated syntropic comorbid chronic pancreatitis. Almost every second patient with SLE and chronic pancreatitis had a dyspeptic syndrome. Steatohepatitis was detected predominantly in patients aged 25 to 59 (young age subgroup II and middle age group). It was not detected in patients with the SLE duration of less than one year. Autoimmune hepatitis was detected predominantly in elderly patients and patients with the SLE duration of more than ten years. Chronic pancreatitis was significantly less prevalent in women and more prevalent in elderly patients – it occurred in almost half of them. It was absent in patients with the SLE duration of less than one year. Patients with the SLE duration of 6-10 years had the highest prevalence of chronic pancreatitis.

Вступ

Ураження органів системи травлення у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) не є рідкістю. За різними повідомленнями їх частота варіює від 8,0 % до 50,0 % [1, 2, 7] і включає ураження майже кожного органу шлунково-кишкового каналу, але досі чітко не відокремлено симптоми, що зумовлені безпосередньо СЧВ (імунокомплексне запалення, васкуліт тощо [3, 4, 5, 6]) від тих, що є ознаками супутніх недуг, чи побічної дії лікарських засобів, які отримують хворі. Окрім цього, не вивчено залежності між статтю хворих, їх віком, тривалістю основної хвороби та спектром уражень органів травлення, що патогенетично асоційовані з СЧВ.

Мета

Охарактеризувати та з'ясувати особливості поширення патогенетично асоційованих із системним червоним вовчаком уражень органів системи травлення.

Матеріали і методи

Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідними законами України та міжнародними актами, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю СЧВ (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія», рекомендації Європейської ліги проти ревматизму (2010 р.), Американської колегії ревматологів (2010 р., 2012 р.) у дослідження залучено 370 хворих (331 жінок (89,46 %) і 39 чоловіків (10,54 %) у віці від 18 до 74 років), які в 2010–2018 рр. лікувалися у ревматологічному відділі Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», що є клінічною базою кафедри внутрішньої медицини №1 та №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Хворих на СЧВ стратифіковано за віком згідно класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я, 2015 р. (молодого віку (з 18 до 44 років) (204 хворих), середнього віку (з 45 до 59 років) (153 хворих) та 13 хворих похилого віку (з 60 до 75 років)), а також за тривалістю СЧВ (хворіють менше від 1 року (21 хворих), хворіють 1-5 років (133 хворих), хворіють 6-10 років (78 хворих) та тих, що хворіють більше, ніж 10 років (138 хворих).

Стратифікація за тривалістю недуги дозволив нам розділити всіх 370 хворих на СЧВ, залучених у дослідження, на тих, які хворіють менше від 1 року (21 хворих), хворіють 1-5 років (133 хворих), хворіють 6-10 років (78 хворих) та тих, що хворіють більше, ніж 10 років (138

хворих).

Комплексну клінічно-лабораторну та інструментальну діагностику уражень органів системи травлення проводили згідно Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 271 від 13.06.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія», оцінюючи інформацію з паспорта, про скарги хворого, анамнез його хвороби та життя, результати комплексного об'єктивного огляду, додаткових лабораторних та інструментальних обстежень.

Діагностика алкогольних (токсичних) уражень печінки проводилася на основі повідомлень про щоденне вживання алкоголю в дозі не менше 50,0 г у перерахунку на чистий етанол впродовж 2-5 років та скринінгу на зловживання алкоголем (опитувальники CAGE-тест, Alcohol Use Disorders Identification Test, Michigan Alcoholism Screening Test). Інфікування вірусом гепатиту В ідентифікувалося нами за допомогою визначення його серологічних маркерів (HBsAg, anti-HBcorAg, HBV ДНК (якісно, кількісно)), вірусом гепатиту С – його серологічних маркерів (anti-HCV, HCV ДНК (якісно, кількісно), генотипування), а також відомостей з анамнезу про перенесений гострий вірусний гепатит. Автоімунні процеси оцінювали за результатами серологічних маркерів автоімунного ураження печінки (ANA, SMA, anti-LKM1 або anti-LC1 у сироватці крові).

У дослідженні ми враховували наявність у хворих:

Клінічно-лабораторних синдромів ураження печінки:

1. синдром порушення цілісності гепатоцита (цитолізний синдром), який клінічно проявляється астенизацією і підвищенням температури тіла; лабораторно – підвищенням активності ферментів: аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази, загального білірубину та його фракцій.
2. мезенхімально-запальний синдром, наявність якого клінічно верифікують за наявністю гепатомегалії; лабораторно – збільшенням вмісту тимолової проби, α 2- чи γ -глобулінів у білковій фракції, фібриногену, серомукоїду.
3. синдром гепатоцелюлярної недостатності (гепатодепресивний синдром), який клінічно проявляється посиленням жовтяниці, порушення коагуляції (синяки, кровотечі); лабораторно – зменшенням вмісту холінестерази, фібриногену, протромбінового індексу, протромбіну, холестеролу, альбумінів.
4. холестазний синдром (екскреторно-біліарний) діагностують, коли у хворого клінічно – шкірний свербіж; лабораторно: збільшення вмісту -глутамілтрансферази, лужної фосфатази, холестеролу.
5. синдром порто-кавального шунтування виявляли тоді, коли клінічно знаходили «судинні зірочки», варикозне розширення вен стравоходу, спленомегалію, асцит; лабораторно – збільшення вмісту аміаку, гомоцистеїну.

Синдромів ураження підшлункової залози:

1. больовий синдром;
2. диспепсійний синдром, який проявляється нудотою, відрижкою, печією, слинотечею, блюванням, яке не приносить полегшення, метеоризмом, порушенням випорожнень з переважанням проносів, або чергуванням проносів і закрепів;
3. синдром зовнішньо-секреторної недостатності підшлункової залози охоплює зменшення маси тіла, порушення всмоктування вітамінів, різні варіанти гіповітамінозу;
4. синдром внутрішньо-секреторної недостатності підшлункової залози, який проявляється спочатку гіперінсулінізмом – відчуття голоду, тремтіння у всьому тілі, слабкість, пітливість, а далі виникненням цукрового діабету;
5. астено-неврозний синдром, який проявляється загальною слабкістю, швидкою втомлюваністю, адинамією, порушенням сну;

6. синдром запальної і ферментативної інтоксикації, який проявляється лихоманкою, тахікардією, лейкоцитозом, пришвидшенням швидкості осідання еритроцитів, загальною слабкістю, гіпотонією, відсутністю апетиту;
7. синдром стиснення навколишніх органів, який проявляється жовтяницею, дуоденостазом з частковою високою кишковою непрохідністю, спленомегалією, варикозним розширенням вен стравоходу і панкреатичним асцитом (в основному за умов псевдотуморозного панкреатиту).

З-поміж інструментальних методів обстеження ми використовували: ультразвукове обстеження органів черевної порожнини діагностичним приладом «Acuson computed sonography 128 XP/10 ART» (фірми «Acuson», США) згідно зі стандартним протоколом з мультисекторними датчиками (з частотами С - 3,5 МГц; L - 7-10 МГц та V - 4 МГц); езофагогастроуденофіброскопію за допомогою відеоендоскопа «EG27-i10» (фірми «Pentax», Японія) та колонофіброскопію за допомогою відеоколоноскопа «EC34-i10L» (фірми «Pentax», Японія), дотримуючись вимог, опублікованих у керівництві з ендоскопії.

Всіх хворих на СЧВ стратифіковано на п'ять груп, базуючись на оцінці активності СЧВ (шкала Systemic Lupus Erythematosus Disease activity index - SLEDAI): хворі з неактивним СЧВ (активність 0 ступеня за SLEDAI, 0 балів) - сім хворих, хворі з низькою активністю СЧВ (активність I ступеня за SLEDAI, 1-5 балів) - 61 хворий, хворі з активністю середнього ступеня (активність II ступеня за SLEDAI, 6-10 балів) - 158 хворих, хворі з високим ступенем активності СЧВ (активність III ступеня за SLEDAI, 11-19 балів) - 104 хворих, хворі з активністю дуже високого ступеня (активність IV ступеня за SLEDAI, більше 20 балів) - 40 хворих.

Дослідження проводили у три етапи: на першому етапі діагностували ураження органів системи травлення у всіх хворих на СЧВ (перший крок), встановивши їх характер та частоту, а також (другий крок) виєлімінували з них ті, які патогенетично асоційовані з СЧВ, тобто є синтропічними коморбідними ураженнями, для чого вивчили поширення кожного ураження органів системи травлення залежно від ступеня активності СЧВ та провели статистичний аналіз з пошуком χ^2 - статистичного критерію для перевірки нульової гіпотези, що спостережувана випадкова величина підпорядковується певному теоретичного закону розподілу; на другому етапі охарактеризували патогенетично асоційовані з СЧВ, тобто синтропічні коморбідні ураження органів системи травлення; на третьому етапі - з'ясували особливості їх поширеності залежно від статі (перший крок), віку (другий крок) та тривалості хвороби (третій крок).

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводилася у програмі «Excel» за допомогою описової статистики, χ^2 -критерію, z-критерію для порівняння двох часток, статистично достовірним вважали зв'язок, коли $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Перший етап дослідження

Як і передбачав дизайн дослідження, перший етап складався з двох послідовних кроків, де на першому кроці - визначили частоту всіх уражень органів травлення у хворих на СЧВ, а на другому кроці - залежність між активністю хвороби та частотою уражень, що дозволить таким чином виокремити патогенетично асоційовані з СЧВ синтропічні коморбідні ураження.

Результати першого кроку дослідження, які після детального вивчення скарг, анамнезу, результатів клінічного огляду, лабораторних та інструментальних обстежень у хворих на СЧВ дозволили діагностувати низку уражень системи травлення. Хронічний фарингіт діагностовано нами у 21 хворого (5,68 %), недостатність кардії - у семи хворих (1,89 %), езофагіт - у п'яти хворих (1,36 %), а гастроєзофагальну рефлюксну хворобу - у п'яти хворих

(1,36 %). Хронічний гастрит зустрічався у 52 хворих (14,09 %), а виразкова хвороба шлунка – у 32 хворих (8,67 %). Дуоденогастральний рефлюкс ми виявили у 23 хворих (6,23 %), дуоденіт – у 22 хворих (5,96 %), виразкову хворобу дванадцятипалої кишки – у 21 хворих (5,69 %).

Найчастіше серед уражень печінки діагностовано токсичний гепатит, його виявлено у 69 хворих (18,69 %). Інші ураження печінки зустрічалися з наступною частотою: стеатогепатит – у 51 хворого (13,78 %), автоімунний гепатит виявлено у 31 хворого на СЧВ (8,40 %), цироз печінки – у двох хворих на СЧВ (0,54 %), хронічний вірусний гепатит В – в одного хворого (0,61 %), а хронічний вірусний гепатит С – у трьох хворих (1,72 %).

Серед уражень жовчного міхура найбільш часто діагностовано некалькульозний холецистит (27 хворих, 7,32 %). Хронічний калькульозний холецистит є у 24 хворих (6,50 %), поліпи жовчного міхура – у дванадцяти хворих (3,25 %), хронічний холецистит: латентне камененосійство – у трьох хворих на СЧВ (0,81 %).

Хронічний панкреатит виявлено у 64 хворих (17,34 %).

Діагноз «Хронічний коліт» ми встановили десятьом хворим (2,71 %), «Геморой» – вісьмом (2,17 %), доліхосигму виявлено у трьох (0,81 %), синдром подразненої кишки – у двох (0,54 %), а злукову хворобу – у дев'яти хворих на СЧВ (2,44 %).

Відповідно до отриманих нами результатів, ураження органів системи травлення діагностовано у 225 хворих на СЧВ, що становить 60,81 % від усіх 370 обстежених хворих на СЧВ, найбільш часто серед них зустрічається токсичний гепатит, хронічний панкреатит, хронічний гастрит та стеатогепатит, а найбільш рідко - хронічний вірусний гепатит В, цироз печінки, латентне камененосійство, доліхосигма, синдром подразненої кишки (рівно або менше 1,00 %).

Результати наступного другого кроку цього етапу дослідження, присвяченого визначенню залежності між активністю СЧВ та частотою уражень органів системи травлення, наведені у

Таблиці 1.

№ за/п	Ураження органів системи травлення	Хворі на СЧВ, активність 0 за SLEDAI, n = 7		Хворі на СЧВ, активність I за SLEDAI, n = 61		Хворі на СЧВ, активність II за SLEDAI, n = 158		Хворі на СЧВ, активність III за SLEDAI, n = 104		Хворі на СЧВ, активність IV за SLEDAI, n = 40	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Хронічний фарингіт	0	0,00	7	11,48	7	4,43	7	6,73	0	0,00
2	Недостатність кардії	0	0,00	1	1,64	0	0,00	4	3,88	2	5,00
3	Езофагіт	0	0,00	0	0,00	2	1,27	3	2,91	0	0,00
4	Гастроєзофагальна рефлюксна хвороба	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	2,91	2	5,00
5	Хронічний гастрит	0	0,00	12	19,67	21	13,29	15	14,56	4	10,00
6	Виразкова хвороба шлунка	0	0,00	8	13,11	15	9,49	6	5,83	3	7,50
7	Дуоденогастральний	0	0,00	8	13,11	6	3,79	6	5,83	3	7,50

№ за/п	Ураженн я органів системи травленн я	Хворі на СЧВ, активність 0 за SLEDAI, n = 7		Хворі на СЧВ, активність I за SLEDAI, n = 61		Хворі на СЧВ, активність II за SLEDAI, n = 158		Хворі на СЧВ, активність III за SLEDAI, n = 104		Хворі на СЧВ, активність IV за SLEDAI, n = 40	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	рефлюкс										
8	Хронічн ий дуоденіт	0	0,00	8	13,11	5	3,16	6	5,83	3	7,50
9	Виразко ва хвороба дванадц ятипалої кишки	2	28,57	5	8,19	6	3,79	5	4,85	3	7,50
10	Автоімун ний гепатит	0	0,00	3	4,92	10	6,33	7	6,79	11	27,50
11	Токсичн ий гепатит	1	14,28	9	14,75	33	20,89	16	15,53	10	25,00
12	Хронічн ий вірусний гепатит В	n = 1	n = 17	n = 63	n = 56	n = 28					
		0	0,00	1	5,88	0	0,00	0	0,00	0	0,00
13	Хронічн ий вірусний гепатит С	n = 6	n = 17	n = 65	n = 58	n = 28					
		0	0,00	1	5,88	1	1,54	1	1,72	0	0,00
14	Стеатог епатит	1	14,29	2	3,28	16	10,13	17	16,51	15	37,50
15	Цироз печінки	0	0,00	1	1,64	1	0,63	0	0,00	0	0,00
16	Хронічн ий панкре атит	0	0,00	5	8,20	34	21,52	14	13,59	11	27,50
17	Хронічн ий холец истит: латентне каменен осійство	0	0,00	0	0,00	3	1,89	0	0,00	0	0,00
18	Некальк ульозни й холеци стит	0	0,00	2	3,28	18	11,39	4	3,88	3	7,50
19	Хронічн ий кальк ульозни й холеци стит	0	0,00	4	6,56	12	7,59	6	5,83	2	5,00
20	Поліпи жовчног о міхура	0	0,00	4	6,56	6	3,79	2	1,94	0	0,00
21	Хронічн ий коліт	0	0,00	2	3,28	3	1,89	3	2,91	2	5,00
22	Геморой	0	0,00	3	4,92	5	3,16	0	0,00	0	0,00
23	Доліхоси гма	0	0,00	0	0,00	2	1,27	0	0,00	1	2,50

№ за/п	Ураженн я органів системи травленн я	Хворі на СЧВ, активність 0 за SLEDAI, n = 7		Хворі на СЧВ, активність I за SLEDAI, n = 61		Хворі на СЧВ, активність II за SLEDAI, n = 158		Хворі на СЧВ, активність III за SLEDAI, n = 104		Хворі на СЧВ, активність IV за SLEDAI, n = 40	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
24	Синдром подразн еної кишки	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	1,94	0	0,00
25	Злукова хвороба	0	0,00	0	0,00	7	4,43	0	0,00	2	5,00

Таблиця 1. Частота ураження органів системи травлення у хворих на системний червоний вовчак залежно від його ступеня активності (n; %)

Хронічний фарингіт діагностовано у семи хворих на СЧВ I ступеня активності (11,48 %), семи хворих на СЧВ II ступеня активності (4,43 %) та семи хворих на СЧВ III ступеня активності (6,73 %). У хворих на неактивний СЧВ (активність 0 за SLEDAI) та СЧВ IV ступеня активності хронічного фарингіту немає (0,00 %). Достовірного зв'язку між активністю СЧВ та наявністю хронічного фарингіту нами не встановлено ($\chi^2 = 7,43$, $p = 0,12$).

Нами не виявлено жодного випадку недостатності кардії у хворих з неактивним СЧВ та СЧВ II ступеня активності (0,00 %). Недостатість кардії діагностовано в одного хворого на СЧВ I ступеня активності (1,64 %), у чотирьох хворих на СЧВ III ступеня активності (3,88 %) та двох хворих на СЧВ IV ступеня активності (5,00 %). Зв'язку між наявністю недостатності кардії та активністю СЧВ не виявлено ($\chi^2 = 7,47$, $p = 0,11$).

Езофагіт не діагностовано у хворих з неактивним СЧВ, СЧВ I і IV ступенів активності (0,00 %). Два випадки езофагіту зафіксовано у хворих на СЧВ II ступеня (1,27 %) та три - у хворих на СЧВ III ступеня активності (2,91 %). Зв'язку між наявністю езофагіту та активністю СЧВ не виявлено ($\chi^2 = 3,36$, $p = 0,49$).

Нами діагностовано три випадки гастроєзофагальної рефлюксної хвороби у хворих на СЧВ III ступеня активності (2,91 %) та два - у хворих на СЧВ IV ступеня активності (5,00 %), у жодного іншого хворого цього ураження органів травлення немає. З огляду на це, нами не виявлено достовірного зв'язку між активністю СЧВ та наявністю гастроєзофагальної рефлюксної хвороби ($\chi^2 = 8,95$, $p = 0,06$).

Жодного випадку гастриту не виявлено у хворих з неактивним СЧВ (0,00 %). Гастрит діагностовано у дванадцяти хворих на СЧВ I ступеня активності (19,67 %), у 21 хворих на СЧВ II ступеня активності (13,29 %), у 15 хворих на СЧВ III ступеня активності (14,56 %) та у чотирьох хворих на СЧВ I ступеня активності (10,00 %). Статистично не підтверджено зв'язку між наявністю гастриту та активністю СЧВ ($\chi^2 = 3,37$, $p = 0,49$).

Виразкова хвороба шлунка серед хворих з неактивним СЧВ не зустрічалася (0,00 %). Цю недугу зафіксовано у восьми хворих на СЧВ I ступеня активності (13,11 %), у 15 хворих на СЧВ II ступеня активності (9,49 %), у шести хворих на СЧВ III ступеня активності (5,83 %) та у трьох хворих на СЧВ IV ступеня активності (7,50 %). Зв'язок між наявністю виразкової хвороби шлунка та активністю СЧВ статистично не підтверджений ($\chi^2 = 3,44$, $p = 0,49$).

Нами не виявлено жодного випадку дуоденогастрального рефлюксу у хворих на неактивний СЧВ (0,00 %). Таке ураження органів травлення нами діагностовано у восьми хворих на СЧВ I ступеня активності (13,11 %), у шести хворих на СЧВ II ступеня активності (3,79 %), у шести хворих на СЧВ III ступеня активності (5,83 %) та у трьох хворих на СЧВ IV ступеня активності (7,50 %). Зв'язку між наявністю дуоденогастрального рефлюксу та активністю СЧВ також немає ($\chi^2 = 7,15$, $p = 0,13$).

Випадків дуоденіту серед хворих на неактивний СЧВ немає (0,00 %). Це ураження дванадцятипалої кишки діагностовано у восьми хворих на СЧВ I ступеня (13,11 %), у п'яти хворих на СЧВ II ступеня активності (3,16 %), у шести хворих на СЧВ III ступеня активності (5,83 %) та у трьох хворих на СЧВ IV ступеня активності (7,50 %). Наявність дуоденіту не перебуває у взаємозв'язку з активністю СЧВ ($\chi^2 = 8,39$, $p = 0,08$).

Серед хворих на неактивний СЧВ діагностовано два випадки виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (28,57 %), серед хворих на СЧВ I ступеня активності – п'ять випадків (8,19 %), серед хворих на СЧВ II ступеня активності – шість випадків (3,79 %), серед хворих на СЧВ III ступеня активності – п'ять випадків (4,85 %), а серед хворих на СЧВ IV ступеня активності – три випадки (7,50 %). Статистично підтвердженого зв'язку між наявністю виразкової хвороби дванадцятипалої кишки та активністю СЧВ немає ($\chi^2 = 8,98$, $p = 0,06$).

У хворих на неактивний СЧВ автоімунний гепатит не виявлено (0,00 %). Це ураження діагностовано у трьох хворих на СЧВ I ступеня активності (4,92 %), у десяти хворих на СЧВ II ступеня активності (6,33 %), у семи хворих на СЧВ III ступеня активності (6,79%) та в одинадцяти хворих на СЧВ IV ступеня активності (27,50 %). Нами виявлено достовірний зв'язок між наявністю автоімунного гепатиту та активністю СЧВ ($\chi^2 = 21,79$, $p = 0,00$).

У одного хворого з неактивним СЧВ (активність 0 за SLEDAI) діагностовано токсичний гепатит (14, 28 %). Це ураження печінки виявлено також у дев'яти хворих на СЧВ I ступеня активності (14,75 %), 33 хворих на СЧВ II ступеня активності (20,89 %), 16 хворих на СЧВ III ступеня активності (15,53 %) та десяти хворих на СЧВ IV ступеня активності за SLEDAI (25,00 %). Між активністю СЧВ та наявністю токсичного гепатиту нами не виявлено достовірного зв'язку ($\chi^2 = 8,29$, $p = 0,08$).

Нами діагностовано лише один випадок хронічного вірусного гепатиту В у хворого з СЧВ I ступеня активності (5,88 %), у жодного іншого хворого цього ураження печінки немає. Зважаючи на це, нами не виявлено достовірного зв'язку між активністю СЧВ та наявністю хронічного вірусного гепатиту В ($\chi^2 = 8,76$, $p = 0,07$).

Також діагностовано поодинокі випадки хронічного вірусного гепатиту С серед хворих на СЧВ, а саме: в одного хворого на СЧВ I ступеня активності (5,88 %), в одного хворого на СЧВ II ступеня активності (1,54 %) та в одного хворого на СЧВ III ступеня активності (1,72 %). У інших групах хворих хронічного вірусного гепатиту С немає (0,00 %). Зв'язку між хронічним вірусним гепатитом С та активністю СЧВ не виявлено ($\chi^2 = 2,38$, $p = 0,67$).

У одного хворого з неактивним СЧВ діагностовано стеатогепатит (14,29 %). Це ураження печінки виявлено також у двох хворих на СЧВ I ступеня активності (3,28 %), у 16 хворих на СЧВ II ступеня активності (10,13 %), у 17 хворих на СЧВ III ступеня активності (16,51 %) та у 15 хворих на СЧВ IV ступеня активності за SLEDAI (37,50 %). Між активністю СЧВ та наявністю стеатогепатиту спостерігається статистично підтверджений зв'язок ($\chi^2 = 26,95$, $p = 0,00$).

Цирозу печінки немає у хворих з неактивним СЧВ, СЧВ III і IV ступенів активності (0,00 %). У одного хворого на СЧВ I ступеня активності (1,64 %) та одного хворого на СЧВ II ступеня активності (0,63 %) виявлено цироз печінки. Такий розподіл хворих не дозволяє статистично підтвердити зв'язок між наявністю цирозу печінки і СЧВ ($\chi^2 = 2,20$, $p = 0,69$).

У нашій вибірці немає жодного хворого з неактивним СЧВ та хронічним панкреатитом (0,00 %), проте виявлено п'ять хворих з СЧВ I ступеня активності (8,20 %), 34 хворих з СЧВ II ступеня (21,52 %), 14 хворих з СЧВ III ступеня активності (13,59 %) та одинадцять з СЧВ IV ступеня активності (27,50 %) з цим ураженням підшлункової залози. Це свідчить про наявність статистично достовірного зв'язку між активністю СЧВ та частотою хронічного панкреатиту ($\chi^2 = 10,84$, $p = 0,03$).

Нами діагностовано три випадки латентного камененосійства у хворих з СЧВ III ступеня активності (1,89 %), у жодного іншого пацієнта цього ураження жовчного міхура немає. Зважаючи на це, нами не виявлено достовірного зв'язку між активністю СЧВ та наявністю хронічного холециститу: латентного камененосійства ($\chi^2 = 4,04$, $p = 0,40$).

Випадків некалькульозного холециститу серед хворих на неактивний СЧВ немає (0,00 %). Цю недугу діагностовано у двох хворих на СЧВ I ступеня (3,28 %), у 18 хворих на СЧВ II ступеня активності (11,39 %), у чотирьох хворих на СЧВ III ступеня активності (3,88 %) та у трьох хворих на СЧВ IV ступеня активності (7,50 %). Наявність некалькульозного холециститу не перебуває у взаємозв'язку з активністю СЧВ ($\chi^2 = 7,68$, $p = 0,10$).

Нами виявлено чотири випадки хронічного калькульозного холециститу у хворих на СЧВ I ступеня активності (6,56 %), 12 випадків - у хворих на СЧВ II ступеня активності (7,59 %), шість випадків - у хворих на СЧВ III ступеня активності (5,83 %) та два випадки - у хворих на СЧВ IV ступеня активності (5,00 %). У хворих на неактивний СЧВ, хронічного калькульозного холециститу не виявлено (0,00 %). Зв'язку між наявністю хронічного калькульозного холециститу та активністю СЧВ немає ($\chi^2 = 1,02$, $p = 0,91$).

Жодного хворого з поліпами жовчного міхура не виявлено серед хворих з неактивним СЧВ та СЧВ IV ступеня активності (0,00 %). Цю хворобу діагностовано у чотирьох хворих на СЧВ I ступеня активності (6,56 %), у шести хворих на СЧВ II ступеня активності (3,79 %), у двох хворих на СЧВ III ступеня активності (1,94 %). Статистично не підтверджено зв'язок між наявністю поліпів жовчного міхура та активністю СЧВ ($\chi^2 = 4,41$, $p = 0,35$).

Серед хворих на неактивний СЧВ не виявлено хронічного коліту. Це ураження кишки діагностовано у двох пацієнтів з СЧВ I ступеня активності (3,28 %), у трьох - II ступеня активності (1,89 %), у трьох - III ступеня активності (2,91 %) та у двох хворих на СЧВ IV ступеня активності (5,00 %). Обчислений нами коефіцієнт χ^2 свідчить про відсутність зв'язку між наявністю ураження та активністю СЧВ ($\chi^2 = 1,48$, $p = 0,83$).

Геморої не діагностовано у хворих з неактивним СЧВ, СЧВ III і IV ступенів активності (0,00 %). Три випадки цієї хвороби зафіксовано у хворих на СЧВ I ступеня активності (4,92 %) та п'ять - у хворих на СЧВ II ступеня активності (3,16 %). Зв'язку між наявністю геморою та активністю СЧВ не виявлено ($\chi^2 = 6,24$, $p = 0,18$).

Діагноз доліхосигма встановлено у двох хворих на СЧВ II ступеня активності (1,27 %) та у одного хворого на СЧВ IV ступеня активності (2,50 %). Серед інших груп пацієнтів такого ураження не виявлено (0,00 %), як і не виявлено зв'язку між наявністю хвороби та активністю СЧВ ($\chi^2 = 3,22$, $p = 0,52$).

Нами діагностовано лише два випадки синдрому подразненої кишки у хворих з СЧВ III ступеня активності (1,94 %), у жодного іншого пацієнта цього ураження кишки немає. З огляду на це, нами не виявлено достовірного зв'язку між активністю СЧВ та наявністю синдрому подразненої кишки ($\chi^2 = 5,19$, $p = 0,27$).

Випадків злукової хвороби серед хворих на неактивний СЧВ, СЧВ I та III ступенів активності немає (0,00 %). Це ураження кишки діагностовано у семи хворих на СЧВ II ступеня (4,43 %), у двох хворих на СЧВ IV ступеня активності (5,00 %). Наявність злукової хвороби не перебуває у взаємозв'язку з активністю СЧВ ($\chi^2 = 8,01$, $p = 0,09$).

На основі отриманих нами результатів можна стверджувати, що стеатогепатит, автоімунний гепатит, хронічний панкреатит, що перебувають з активністю СЧВ у тісному статистично достовірному взаємозв'язку, є патогенетично асоційовані з СЧВ, а тому їх можна трактувати як синтропічні коморбідні ураження. А інші (хронічний фарингіт, недостатність кардії, гастроєзофагальна рефлюксна хвороба, езофагіт, хронічний гастрит, виразкова хвороба

шлунка, хронічний дуоденіт, дуоденогастральний рефлюкс, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, хронічний вірусний гепатит В, хронічний вірусний гепатит С, токсичний гепатит, цироз печінки, некалькульозний холецистит, хронічний холецистит: латентне камененосійство, хронічний калькульозний холецистит, поліп жовчного міхура, синдром подразненої кишки, хронічний коліт, геморої, доліхосигма, злукова хвороба) належать до коморбідних супутніх стосовно СЧВ хвороб органів системи травлення, оскільки їх зв'язку з наростанням активності основної хвороби нами не зафіксовано.

Отримані нами на першому етапі дослідження результати свідчать, що ураження органів системи травлення зустрічаються у 225 (60,81 %) хворих на СЧВ, у яких частота стеатогепатиту, автоімунного гепатиту та хронічного панкреатиту збільшується з підвищенням активності СЧВ, а тому, ми вважаємо, вони можуть трактуватися як патогенетично асоційовані з СЧВ, тобто синтропічними коморбідними ураженнями.

Виявлений факт є підставою для потреби додаткової загальної характеристики патогенетично асоційованих з СЧВ синтропічних коморбідних уражень органів системи травлення, якій присвячено другий етап дослідження, а також з'ясування їх особливостей поширення залежно від статі (перший крок), віку (другий крок) хворих та тривалості СЧВ (третій крок), якому присвячено третій етап дослідження.

Другий етап дослідження

Ми охарактеризували патогенетично асоційовані синтропічні коморбідні автоімунний гепатит та стеатогепатит за наявності синдромів ураження печінки у хворих, а хронічний панкреатит, відповідно, - за наявності синдромів ураження підшлункової залози. Отримані нами результати наведено у таблицях 2, 3 та 4.

№ за/п	Синдроми ураження печінки	Хворі, n=51	
		n	%
1	Синдром цитолізу	13	25,49
2	Мезенхімально-запальний синдром	47	92,18
3	Синдром печінково-клітинної недостатності	36	70,59
4	Синдром холестазу	24	47,06
5	Синдром порто-кавального шунтування	0	0,00

Таблиця 2. Частота клінічно-лабораторних синдромів ураження печінки у хворих на системний червоний вовчак та патогенетично асоційований синтропічний коморбідний стеатогепатит (n; %)

У хворих на СЧВ з патогенетично асоційованим синтропічним коморбідним стеатогепатитом найбільш часто виявлено мезенхімально-запальний синдром (47 хворих, 92,18 %), майже у трьох четвертих – синдром печінково-клітинної недостатності (36 хворих, 70,59 %), майже у половини – синдром холестазу (24 хворих, 47,06 %) та в одній чверті хворих – синдром цитолізу (13 хворих, 25,46 %). Синдрому портальної гіпертензії не було виявлено ні в кого (0,00 %).

№ за/п	Синдроми ураження печінки	Хворі, n=31	
		n	%
1	Синдром цитолізу	16	51,61
2	Мезенхімально-запальний синдром	31	100,00
3	Синдром печінково-клітинної недостатності	17	54,84

№ за/п	Синдроми ураження печінки	Хворі, n=31	
		n	%
4	Синдром холестазу	12	38,71
5	Синдром порто-кавального шунтування	0	0,00

Таблиця 3. Частота клінічно-лабораторних синдромів ураження печінки у хворих на системний червоний вовчак та патогенетично асоційований синтропічний коморбідний автоімунний гепатит (n; %)

У всіх хворих (100,00 %) на СЧВ з патогенетично асоційованим синтропічним коморбідним автоімунним гепатитом нами виявлено мезенхімально-запальний синдром, у більше, ніж половини – синдром печінково-клітинної недостатності (17 хворих, 54,84 %) та синдром цитолізу (16 хворих, 51,61 %). Дещо більше, ніж у третини таких хворих виявлено синдром холестазу (12 хворих, 38,71 %). Синдрому портальної гіпертензії у жодного хворого не було (0,00 %).

№ за/п	Клінічні синдроми	Хворі, n=64	
		n	%
1	Больовий синдром	17	26,56
2	Диспепсійний синдром	31	48,44
3	Синдром зовнішньо-секреторної недостатності	23	35,94
4	Синдром внутрішньо-секреторної недостатності	0	0,00
5	Астено-неврозний синдром	48	75,00
6	Синдром запальної і ферментативної інтоксикації	0	0,00
7	Синдром стиснення навколишніх органів	0	0,00

Таблиця 4. Частота клінічних синдромів у хворих на системний червоний вовчак та патогенетично асоційований синтропічний коморбідний хронічний панкреатит (n; %)

Найбільш часто серед хворих із СЧВ з патогенетично асоційованим синтропічним коморбідним хронічним панкреатитом нами діагностовано астено-неврозний синдром (48 хворих, 75,00 %). Майже у половини виявлено ознаки диспепсії (31 хворий, 48,44 %), а також у третини – синдром зовнішньо-секреторної недостатності (23 хворих, 35,94 %) та больовий синдром (17 хворих, 26,56 %). Синдрому внутрішньо-секреторної недостатності, запальної і ферментативної інтоксикації та стиснення навколишніх органів не виявлено (0,00 %).

Отже, у абсолютної більшості хворих на СЧВ та патогенетично асоційований синтропічний коморбідний стеатогепатит зустрічаються клінічно-лабораторний мезенхімально-запальний синдром та майже у трьох четвертих – синдром печінково-клітинної недостатності; у всіх хворих на СЧВ та патогенетично асоційований синтропічний коморбідний автоімунний гепатит зустрічаються клінічно-лабораторний мезенхімально-запальний синдром, а більше, ніж у половини хворих – синдроми печінково-клітинної недостатності та цитолізу; у трьох четвертих хворих на СЧВ та патогенетично асоційований синтропічний коморбідний хронічний панкреатит зустрічаються астено-неврозний клінічний синдром та майже у кожного другого – диспепсійний.

Третій етап дослідження

Результати першого кроку цього етапу дослідження, який присвячений з'ясуванню поширення патогенетично асоційованих з СЧВ синтропічних коморбідних уражень органів системи травлення залежно від статі, наведено у [таблиці 5](#).

№ за/п	Ураження органів системи травлення	Хворі на СЧВ			
		Жінки, n = 331		Чоловіки, n = 39	
		n	%	n	%
1	Стеатогепатит	45	13,60	6	15,39
2	Автоімунний гепатит	30	9,09	1	2,56
3	Хронічний панкреатит	52	15,76	12	30,77*

Таблиця 5. Особливості поширення синтропічних коморбідних уражень органів системи травлення залежно від статі хворих на системний червоний вовчак (n; %; p). Примітка. * - статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у жінок (p < 0,05).

Частота стеатогепатиту є майже однакова як у жінок, так і в чоловіків (13,60 % жінок проти 15,39 % чоловіків). Хоча автоімунний гепатит діагностували частіше у жінок, ніж у чоловіків (9,09 % проти 2,56 % відповідно), але статистично підтвердженої різниці між поширенням виявлено не було. Лише хронічний панкреатит достовірно рідше виявлено у жінок, ніж у чоловіків (15,76 % у жінок проти 30,77 % у чоловіків).

Отримані нами результати вказують на те, що у хворих на СЧВ патогенетично асоційований з ним синтропічний коморбідний хронічний панкреатит менш характерний для жінок, ніж для чоловіків, а такі асоційовані з ним синтропічні коморбідні ураження органів системи травлення як автоімунний гепатит і стеатогепатит, не залежать від статі хворого.

Результати другого кроку цього етапу дослідження, який присвячений з'ясуванню частоти патогенетично асоційованих із СЧВ синтропічних коморбідних уражень органів системи травлення залежно від віку хворого, наведено у [таблиці 6](#).

№ за/п	Ураження органів системи травлення	Хворі на СЧВ							
		Молодого віку, n = 204				Середнього віку, n = 153		Похилого віку, n = 13	
		Молодого віку I, n = 42		Молодого віку II, n = 162		n	%	n	%
		n	%	n	%				
1	Стеатогепатит	1	2,38	25*	15,29	25*	16,34	0	0,00
2	Автоімунний гепатит	6	14,29	10*	6,17	10*	6,58	5*#^	38,46
3	Хронічний панкреатит	0	0,00	16	9,88	42	27,63	6#	46,15

Таблиця 6. Особливості поширення синтропічних коморбідних уражень органів системи травлення залежно від віку хворих на системний червоний вовчак (n; %; p). Примітки: * - статистично підтверджена різниця з кількістю випадків ураження у хворих молодого віку I (p < 0,05); # - статистично підтверджена різниця з кількістю випадків ураження у хворих молодого віку II (p < 0,05); ^ - статистично підтверджена різниця з кількістю випадків ураження у хворих середнього віку (p < 0,05).

Як свідчить подана у [таблиці 6](#) інформація, частіше стеатогепатит зустрічався серед хворих молодого віку II та хворих середнього віку (25 випадків (15,29 %) та 25 випадків (16,34 %) відповідно). Це достовірно більше, ніж серед хворих молодого віку I (один випадок, 2,38 %). У хворих похилого віку жодного випадку (0,00 %) стеатогепатиту виявлено не було.

Автоімунний гепатит достовірно частіше зустрічається у хворих похилого віку - у 38,46 % хворих цієї вікової групи. Найменше випадків автоімунного гепатиту діагностовано у хворих молодого віку II та середнього віку (по десять випадків (у 6,17 % та 6,58 % відповідно)). У хворих молодого віку I виявлено шість випадків цього ураження печінки (14,29% хворих цієї вікової групи), що достовірно більше, ніж серед хворих молодого віку II та середнього віку, та

достовірно менше, ніж серед хворих похилого віку.

Майже у половини хворих похилого віку діагностовано хронічний панкреатит (шість випадків, 46,15%). Це достовірно більше, ніж у хворих молодого віку II (16 випадків, 9,88 %) та дещо більше, ніж у хворих середнього віку (42 випадки, 27,63 %). У хворих молодого віку I (від 18 до 29 років) жодного випадку хронічного панкреатиту нами не виявлено (0,00 %).

Відповідно до отриманої нами інформації, можна стверджувати, що стеатогепатит зустрічаються частіше у хворих молодого віку II (25-44 років) та середнього віку (45-59 років), а автоімунний гепатит та хронічний панкреатит – у хворих похилого віку (60-74 років).

Результати третього кроку цього етапу дослідження, який присвячений з'ясуванню частоти патогенетично асоційованих із СЧВ синтропічних коморбідних уражень органів травлення залежно від тривалості основної хвороби, наведено у [таблиці 7](#).

№ за/п	Ураження органів системи травлення	Тривалість СЧВ							
		Менше від 1 року, n = 21		1-5 років, n = 133		6-10 років, n = 78		Більше, ніж 10 років, n = 138	
		n	%	n	%	n	%	n	%
1	Стеатогепатит	0	0,00	19*	14,29	11*	14,10	21*	15,22
2	Автоімунний гепатит	2	9,52	5	3,76	2	2,56	22#^?	15,94
3	Хронічний панкреатит	0	0,00	26*	19,55	20*	25,64	18*^	13,04

Таблиця 7. Особливості поширення синтропічних коморбідних уражень органів системи травлення залежно від тривалості системного червоного вовчача (n; %; p). Примітки: * - статистично підтверджена різниця з кількістю випадків ураження у хворих, системний червоний вовчак яких триває менше від 1 року (p < 0,05); # - статистично підтверджена різниця з кількістю випадків ураження у хворих, системний червоний вовчак яких триває 1-5 років (p < 0,05); ^ - статистично підтверджена різниця з кількістю випадків ураження у хворих, системний червоний вовчак яких триває 6-10 років (p < 0,05).

Згідно інформації у [таблиці 7](#), стеатогепатит зустрічається майже з однаковою частотою у хворих, СЧВ яких триває 1-5 років (19 випадків, 14,29 %), 6-10 років (одинадцять випадків, 14,10 %) та більше 10 років (21 випадок, 15,22 %). Серед хворих, СЧВ яких тривало менше року, не зафіксовано жодного випадку стеатогепатиту.

Автоімунний гепатит найчастіше зустрічається у хворих, СЧВ яких триває більше, ніж 10 років (22 випадки, 15,94 %), що є достовірно частіше порівняно із хворими, СЧВ яких триває менше від одного року (два випадки, 9,52 %), 1-5 років (п'ять випадків, 3,76 %) та 6-10 років (два випадки, 2,56 %).

Хронічний панкреатит найчастіше діагностували у хворих, СЧВ яких тривало 6-10 років (20 випадків, 25,64 %). Дещо менше випадків ураження підшлункової залози виявлено у хворих на СЧВ, які хворіють 1-5 років (26 випадків, 19,55 %) та більше 10 років (18 випадків, 13,04 %). Серед хворих з тривалістю СЧВ менше року, хронічного панкреатиту не діагностовано.

Отже, автоімунний гепатит найчастіше трапляється у хворих з найбільшою тривалістю СЧВ (більше, ніж 10 років), а стеатогепатит та хронічний панкреатит не зустрічаються у хворих з тривалістю недуги менше року.

Отримані нами результати вказують на певні особливості поширення патогенетично асоційованих з СЧВ синтропічних коморбідних уражень органів системи травлення залежно від статі, віку та тривалості недуги, а саме – стеатогепатит переважно є у хворих віком від 25 до 59 років (молодого II та середнього віку) і його не діагностовано у хворих на СЧВ з

тривалістю недуги до одного року, автоімунний гепатит – переважно у хворих похилого віку та у тих хворих, СЧВ яких триває понад десять років, а хронічний панкреатит – достовірно рідше у жінок, найчастіше і майже у половини хворих похилого віку, відсутній у хворих, СЧВ яких триває до року, а найчастіше діагностується у хворих з тривалістю недуги 6-10 років.

Висновки

Ураження органів системи травлення зустрічаються у 60,81 % хворих на системний червоний вовчак, а найбільш часто серед них – це токсичний гепатит (у 18,69%), хронічний панкреатит (у 17,34%), хронічний гастрит (у 14,09 %) та стеатогепатит (у 13,78 %); частота стеатогепатиту, автоімунного гепатиту та хронічного панкреатиту, які зустрічаються відповідно у 13,78%, 8,40% та 17,34%, з підвищенням активності системного червоного вовчака достовірно збільшується, що дає підстави трактувати їх як патогенетично асоційовані з ним, а тому як синтропічні коморбідні ураження;

у всіх хворих на системний червоний вовчак із синтропічним коморбідним стеатогепатитом зустрічаються в абсолютній більшості мезенхімально-запальний синдром та майже у трьох четвертих синдром печінково-клітинної недостатності; із автоімунним гепатитом – клінічно-лабораторний мезенхімально-запальний синдром, а більше, ніж у половини хворих – синдроми печінково-клітинної недостатності та цитолізу; у трьох четвертих хворих із синтропічним коморбідним хронічним панкреатитом зустрічаються астено-неврозний клінічний синдром та майже у кожного другого – диспепсійний;

автоімунний гепатит частіше є у хворих похилого віку та у тих хворих, у яких системний червоний вовчак триває понад десять років, стеатогепатит – переважно у хворих віком від 25 до 59 років (молодого II та середнього віку) і його не діагностовано у хворих на СЧВ з тривалістю недуги до одного року, а хронічний панкреатит – достовірно рідше у жінок, найчастіше і майже у половини хворих похилого віку, відсутній у хворих, недуга яких триває до року, та найчастіше діагностується у хворих з її тривалістю від шести до десяти років.

References

1. Tsyhanyk L, Abrahamovych U, Romaniuk O. The Analysis of the Effect of Systemic Lupus Erythematosus Selected Indicators and Its Treatment on Bone Mineral Density. *Lviv clinical bulletin*. 2018; 3(23):24-33. [DOI](#)
2. Chepelevska L, Dziuba O, Karamzina L. Modern problems of mortality of the population of Ukraine from diseases of the digestion system. *Ukraine Nation's Health*. 2015; 1:14-8. [Publisher Full Text](#)
3. Can Li, Zhao J, Zhao Y. Hepatic Infarction Caused by Antiphospholipid Syndrome Secondary to Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2019; 46(7):755-6. [DOI](#) | [PubMed](#)
4. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007; 369(9561):587-96. [DOI](#) | [PubMed](#)
5. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45(5):436-41. [DOI](#) | [PubMed](#)
6. Matsumoto T, Yoshimine T, Shimouchi K, et al. The liver in systemic lupus erythematosus: pathologic analysis of 52 cases and review of Japanese Autopsy Registry Data. *Hum Pathol*. 1992; 23(10):1151-8. [DOI](#) | [PubMed](#)
7. Yuan S, Lian F, Chen D, et al. Clinical features and associated factors of abdominal pain in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2013; 40(12):2015-22. [DOI](#) | [PubMed](#)