

Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: артропатии и артриты

Г. Г. Садыгова

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Азербайджан, Баку

Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases: arthropathy and arthritis

G.G. Sadygova

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev, Azerbaijan, Baku

Цель обзора. Представить основные внекишечные проявления *воспалительных заболеваний кишечника* (ВЗК) и основные подходы к ведению пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, у которых в качестве внекишечного проявления выступают артропатии и артриты.

Основные положения. Язвенный колит и болезнь Крона — группа заболеваний неизвестной этиологии, объединенных под общим термином воспалительные заболевания кишечника. ВЗК — это патологии с социальной значимостью, которую определяют преобладание заболеваний среди лиц молодого трудоспособного возраста и склонность патологического процесса к хронизации, что приводит к ухудшению качества жизни больных и формированию высокой потребности в стационарном лечении. Язвенный колит и болезнь Крона имеют многообразную клиническую картину с различными кишечными осложнениями и внекишечными проявлениями. В данной статье приводятся результаты собственных исследований, соответствующие мировым литературным данным и положениям первого Европейского консенсуса по внекишечным проявлениям при ВЗК. Представленный материал показывает тяжесть и агрессивность течения ВЗК-ассоциированных артропатий, их вклад в ухудшение качества жизни пациента и риск потери трудоспо-

Aim of review. To present major extraintestinal manifestations of *inflammatory bowel diseases* (IBD) and basic approaches to management of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease having arthropathies and arthritides as extraintestinal manifestations.

Summary. Ulcerative colitis and Crohn's disease represent the group of the diseases with unknown etiology encompassed by the term «inflammatory bowel diseases». IBDs are diseases with high social impact due to predominance of young patients of working-age and tendency to chronization of pathological process that leads to deterioration of life of patients and high demand in hospital stay. Ulcerative colitis and Crohn's disease have diverse clinical presentation with various intestinal complications and extraintestinal manifestations. The results of original studies corresponding to world literature data and data of the First European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease are presented in this article. Presented data indicates severity and aggressive course of the IBD-associated arthropathies, their contribution to quality of life deterioration and risk of disability that requires diagnostics, timely and adequate pharmacological treatment with multidisciplinary approach. Resolution of this issue is not only an actual trend, but a demand of worldwide medical community for treatment and rehabilitation IBD patients as well.

Садыгова Гюлюстан Гамид кызы — доктор философии по медицине, доцент кафедры терапии (с курсом физиотерапии) Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева. Контактная информация: doctorabu@mail.ru; Азербайджан, г. Баку, AZ1012 Тбилисский проспект, 3165, кафедра терапии (с курсом физиотерапии)

Sadygova Gulustan Hamid — PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev institute of postgraduate medical education. Contact information: doctorabu@mail.ru; Azerbaijan, Baku, AZ1012 Tbilisi Avenue, 3165.

Поступила: 18.04.2016 / Received: 18.04.2016

способности, в связи с чем ранняя диагностика, своевременная, адекватная медикаментозная коррекция с мультидисциплинарным подходом в разрешении данной проблемы являются не просто актуальным направлением, но и требованием мирового медицинского сообщества по вопросам терапии и реабилитации больных с ВЗК.

Заключение. Подробный анализ внекишечных проявлений ВЗК, в частности ВЗК-артропатий и артритов, расширяет возможности своевременной диагностики и адекватной медикаментозной терапии для снижения риска потери трудоспособности и для улучшения качества жизни пациентов с ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, внекишечные проявления, артропатии, артриты.

Conclusion. Thorough analysis of extraintestinal IBD manifestations, in particular IBD-associated arthropathy and arthritis, expands potential of timely diagnosis and adequate drug treatment to decrease disability risk and to improve quality of life of IBD patients.

Key words: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, extraintestinal manifestations, arthropathy, arthritis.

Для цитирования: Садыгова Г. Г. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: артропатии и артриты. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):101-5
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-101-105

For citation: Sadygova G.G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases: arthropathy and arthritis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):101-5 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-101-105

Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) — группа заболеваний неизвестной этиологии, объединенных под общим термином «*воспалительные заболевания кишечника*» (ВЗК). Язвенный колит — хроническое заболевание, характеризующееся иммунным поражением слизистой оболочки толстой кишки, никогда не распространяющееся на область тонкой кишки, исключение составляет «ретроградный илеит», где воспалительный процесс носит временный характер и не является истинным проявлением ЯК. Болезнь Крона — хроническое заболевание аутоиммунного генеза, характеризующееся трансмуральным, гранулематозным, сегментарным поражением пищеварительного тракта (от полости рта до ануса) и периаанальной области. Преимущественной локализацией БК является кишечник и в отличие от ЯК в патологический процесс вовлекаются все слои кишечной стенки.

Социальную значимость ВЗК определяет преобладание заболевания среди лиц молодого трудоспособного возраста и склонность патологического процесса к хронизации, что приводит к ухудшению качества жизни больных и формированию высокой потребности в стационарном лечении. Язвенный колит и болезнь Крона имеют многообразную клиническую картину с различными кишечными осложнениями и внекишечными проявлениями.

До 50% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника имеют по крайней мере одно **внекишечное проявление** (ВКП), которое может как самостоятельно, так и опосредованно представлять активность ВЗК и его осложненное течение [1, 11, 22, 23]. ВКП отрицательно влияют на

качество жизни пациентов, а некоторые, такие как *первичный склерозирующий холангит* (ПСХ) или венозные тромбоэмболии, могут быть опасными для жизни. Вероятность развития ВКП возрастает с увеличением длительности анамнеза заболевания, а также у пациентов с уже имеющимися ВКП [24].

ВКП более характерны для болезни Крона (особенно высок риск у пациентов с толстокишечным поражением при БК), чем для язвенного колита [20, 24, 25]. Некоторые ВКП, например ирит/увеит, чаще встречаются у женщин, в то время как ПСХ и *анкилозирующий спондилит* (АС) являются более распространенными среди мужчин [1, 20]. Большинство ВКП связано с активностью заболевания [20, 22] за исключением АС.

Внекишечные проявления ВЗК

Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания:

- артропатии (артралгии, артриты);
- поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия);
- поражение слизистых (афтозный стоматит);
- поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит).

Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания:

- ревматоидный артрит (серонегативный) — редко для язвенного колита;
- анкилозирующий спондилит, сакроилеит — редко для язвенного колита;
- первичный склерозирующий холангит, перихолангит (для язвенного колита);

- псориаз;
- остеопороз, остеомалация (для болезни Крона).

Обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями:

- холелитиаз;
- стеатоз печени, стеатогепатит;
- тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии;
- амилоидоз.

Одними из самых распространенных жалоб у этих больных являются жалобы на боли в суставах, которые относятся к внекишечным проявлениям при ВЗК. Артропатии подразделяются на периферические (1-й тип и 2-й тип) и аксиальные (осевые).

Периферическая артропатия встречается у 5–20% больных с ВЗК, чаще при колите Крона и распространенном ЯК. Данная артропатия серонегативная, не сопровождается синовиальной деструкцией и нередко сочетается с другими ВКП [20].

Периферическая артропатия 1-го типа:

- не оставляет постоянных суставных повреждений;
- связана с активностью ВЗК;
- длительность несколько недель;
- поражение крупных суставов, несущих нагрузку веса (коленных и др.);
- поражается менее 5 суставов;
- острый и самоограничивающийся артрит;
- клинически наблюдаются болезненность и отек суставов.

Периферическая артропатия 2-го типа:

- поражение мелких суставов (чаще мелких суставов рук и ног);
- поражается 5 и более суставов;
- наблюдается симметричность артропатии;
- боль не соответствует выраженности объективных данных (болезненность, отек);
- длительность несколько лет;
- не зависит от активности ВЗК.

Аксиальная (осевая) артропатия представлена в основном сакроилеитом, анкилозирующим спондилитом. Сакроилеит характеризуется в 50% бессимптомным течением, наблюдаются боль в ягодицах после покоя, проходящая при движении, дискомфорт в крестцово-подвздошных суставах при двустороннем давлении на кости таза. Для анкилозирующего спондилита (5–10%) характерны дебют в возрасте до 30 лет, постоянная боль в поясничной области; в ходе осмотра — ограничение при сгибании спины, утрата поясничного лордоза, увеличение в объеме грудной клетки [20].

Обе артропатии (периферическая и осевая) встречаются и при ЯК, и при БК, принадлежат к *спондилоартритам* (СпА) [EL2], и их следует отличать от артралгий, которые являются более распространенным явлением. Встречаемость осе-

вых артропатий одинакова между полами и формами ВЗК, в то же время периферические артропатии являются более распространенными при БК и регистрируются чаще у женщин [20].

Диагностика осевых СпА основана на клинических особенностях воспалительного процесса в поясничной боли, подтверждаемых с помощью *магнитно-резонансной томографии* (МРТ) или по наличию рентгенологических признаков сакроилеита. Человеческий лейкоцитарный антиген В27 (HLA-B27) связан с осевым артритом, но имеет более низкую распространенность, чем при идиопатическом анкилозирующем спондилоартрите, что и делает его ненадежным в качестве диагностического теста при ВКП у больных с ВЗК [4, 9, 12, 13, 19].

Рентгенологические признаки сакроилеита отмечаются у 20–50% пациентов с ЯК и БК, но прогрессирующий анкилозирующий спондилит наблюдается только у 1–10% больных [2, 15, 16]. МРТ может выявить у пациентов с соответствующей симптоматикой ранний сакроилеит без наличия рентгенографических признаков СпА. При проведении дифференциальной диагностики необходимо исключить любые деформации и остеоартрозы, остеоартриты, ревматоидный артрит, заболевания соединительной ткани [20]. ВЗК-ассоциированные периферические артриты должны быть дифференцированы от артралгий (которые могут осложниться при отмене кортикостероидной терапии), остеонекроза, волчаночного синдрома [5, 20].

Периферические артриты при ВЗК, как правило, асимметричные и олигоартикулярные. Их дебют может предшествовать кишечным симптомам, хотя они обычно совпадают или же проявляются после начала ВЗК [17, 26]. В целом прогноз периферического артрита благоприятный, если не учитывать склонность к хронизации и образованию эрозий у малого числа пациентов. Прогноз осевых артропатий менее благоприятен и связан с прогнозом АС, а не с активностью ВЗК [20]. Классический АС является прогрессирующим патологическим состоянием с структурными повреждениями, потерей трудоспособности, отрицательным влиянием на качество жизни пациентов. Важно своевременно выявить, с помощью признаков активного воспаления на МРТ, ранний нерадиологический осевой СпА, чтобы попытаться предотвратить его прогрессирование в рентгенографический осевой СпА, что наблюдается у 10–20% больных в течение 2 лет при повышенном С-реактивном белке [14].

Лечение

Пациенты с осевым СпА должны находиться под совместным наблюдением с ревматологами. Интенсивная физиотерапия и краткосрочные

курсы нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) являются эффективными, но длительное лечение с их применением не рекомендуется. Сульфасалазин и метотрексат имеют ограниченную эффективность, поэтому при НПВП-резистентных случаях или непереносимости препаратов рекомендуется ранняя терапия антиФНО.

Лечение основного заболевания, т.е. ВЗК, часто бывает достаточным для периферического артрита, хотя краткосрочное использование НПВП или местные инъекции стероидов обеспечивают симптоматический покой больному. Продолжительный прием оральных кортикостероидов эффективен, но их применение следует прекратить как можно скорее; при стероидрезистентных и стероидзависимых формах артрита сульфасалазин и метотрексат могут играть определенную роль, антиФНО-терапия является подходящей и эффективной мерой при резистентных формах заболевания.

Рекомендации для лечения ВЗК-связанных артропатий базируются на результатах исследований СпА, преимущественно АС; потенциальные контролируемые клинические испытания при ВЗК пока не опубликованы и лишь небольшая часть исследований представлена единичными открытиями протоколами [6, 7, 10, 21]. Так, например, по полученным данным, применение высоких доз НПВП было обусловлено более выраженной активностью процесса у пациентов с колитом Крона, но это не привело к всплеску рецидивов

заболевания. Применение ингибиторов ЦОГ-2, таких как эторикоксиб и цефекоксиб, считается более безопасным, с более низким риском рецидивирования заболевания по сравнению с обычными НПВП [3, 18]; метотрексат и тиопурины, напротив, имели ограниченную эффективность [27].

Артралгии (боли в суставах без воспаления) часто встречаются при ВЗК и могут быть вызваны непосредственным приемом тиопуринов или отменой кортикостероидов. Артралгии, связанные с применением азатиоприна, нередко ассоциируются с миалгиями и обычно появляются в течение первых 3 месяцев терапии, в таких случаях переключение на меркаптопурин, как правило, более эффективно [8, 20].

Заключение

Таким образом, обзор данных мировой медицинской литературы и положений первого Европейского консенсуса по внекишечным проявлениям при ВЗК в очередной раз подтверждает тяжесть и агрессивность течения ВЗК-ассоциированных артропатий, их вклад в ухудшение качества жизни пациента и риск потери трудоспособности, в связи с чем ранняя диагностика, своевременная, адекватная медикаментозная коррекция и мультидисциплинарный подход в решении указанной проблемы являются не только актуальным направлением, но и требованием мирового медицинского сообщества по вопросам терапии и реабилитации рассматриваемых больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Bernstein C.N., Blanchard J.F., Rawsthorne P., et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1116-22.
- Bourikas L.A., Papadakis K.A. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2009; 15:1915-24.
- El Miedany Y., Youssef S., Ahmed I., et al. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:311-7.
- Ferraz M.B., Tugwell P., Goldsmith C.H., et al. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990; 17:1482-6.
- Fornaciari G., Salvarani C., Beltrami M., et al. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Canadian J Gastroenterol* 2001; 15:399-403.
- Generini S., Giacomelli R., Fedi R., et al. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1664-9.
- Herfarth H., Obermeier F., Andus T., et al. Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2688-90.
- Hindorf U., Johansson M., Eriksson A., et al. Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:654-61.
- Leclerc-Jacob S., Lux G., Rat A.C., et al. The prevalence of inflammatory sacroiliitis assessed on magnetic resonance imaging of inflammatory bowel disease: a retrospective study performed on 186 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:957-62.
- Marzo-Ortega H., McGonagle D., O'Connor P., et al. Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:74-6.
- Mendoza J.L., Lana R., Taxonera C., et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc)* 2005; 125:297-300.
- Orchard T.R., Holt H., Bradbury L., et al. The prevalence, clinical features and association of HLA-B27 in sacroiliitis associated with established Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:193-7.

13. *Palm O., Moum B., Ongre A., et al.* Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol* 2002; 29:511-5.
14. *Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H., et al.* Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1369-74.
15. *Rodríguez-Reyna T.S., Martínez-Reyes C., Yamamoto-Furusho J.K.* Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15:5517-24.
16. *Salvarani C., Fries W.* Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15:2449-55.
17. *Salvarani C., Vlachonikolis I.G., van der Heijde D.M., et al.* Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:1307-13.
18. *Sandborn W.J., Stenson W.F., Brynskov J., et al.* Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:203-11.
19. *Steer S., Jones H., Hibbert J., et al.* Low back pain, sacroiliitis, and the relationship with HLA-B27 in Crohn's disease. *J Rheumatol* 2003; 30:518-22.
20. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's and Colitis* 2016; 10(3):239-25.
21. *Van den Bosch F., Kruithof E., de Vos M., et al.* Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet* 2000; 356:1821-2.
22. *Vavricka S.R., Brun L., Ballabeni P., et al.* Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:110-9.
23. *Vavricka S.R., Rogler G., Gantenbein C., et al.* Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(8):1794-800.
24. *Veloso F.T., Carvalho J., Magro F.* Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23:29-34.
25. *Vind I., Riis L., Jess T., et al.* Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1274-82.
26. *Yüksel I., Ataseven H., Başar O., et al.* Peripheral arthritis in the course of inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 2011; 56:183-7.
27. *Zochling J., van der Heijde D., Dougados M., et al.* Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:423-32.