

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-131-138>



Суставной синдром при воспалительных заболеваниях кишечника

Успенский Ю. П.^{1,2}, Иванов С. В.², Фоминых Ю. А.^{1,2}, Гулунов З. Х.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, 194100, ул. Литовская, д. 2, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого, 6–8, Россия

Для цитирования: Успенский Ю. П., Иванов С. В., Фоминых Ю. А., Гулунов З. Х. Суставной синдром при воспалительных заболеваниях кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;198(2): 131–138. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-131-138

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора

В. А. Вальдмана; Профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

Иванов Сергей Витальевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., доцент; профессор кафедры факультетской терапии имени профессора

В. А. Вальдмана; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

Гулунов Заурбек Хазбиевич, ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана

✉ Для переписки:

Иванов Сергей Витальевич

ivanov.sv@mail.ru

Резюме

В статье рассматриваются суставные внекишечные проявления при воспалительных заболеваниях кишечника. Поражение суставов является наиболее часто встречающимся внекишечным проявлением при болезни Крона и язвенном колите и находятся в фокусе внимания гастроэнтерологов и ревматологов. Спектр сопровождающихся развитием поражения суставов клинических ситуаций включает периферические и аксиальные артропатии, артропатии при сопутствующих иммуновоспалительных заболеваниях и поражения суставов на фоне проводимой терапии, что требует дифференцированного подхода к тактике ведения пациента. В статье описаны основные клинические и дифференциально-диагностические особенности артропатий на фоне воспалительных заболеваний кишечника, основные подходы к терапии. В данном контексте в статье представлены возможности использования устекинумаба — одного из наиболее эффективных препаратов генно-инженерной биологической терапии, точкой приложения которого является общая субъединица р40 цитокинов IL-12 и IL-23. Описаны клинические ситуации, при которых использование данного препарата является наиболее эффективным.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, внекишечные проявления, поражение суставов, артропатия, артрит

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-131-138>

Joint syndrome in inflammatory bowel diseases

Yu. P. Uspenskiy^{1,2}, S. V. Ivanov², Yu. A. Fominikh^{1,2}, Z. K. Gulunov¹¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, 197022, Russia

For citation: Uspenskiy Yu. P., Ivanov S. V., Fominikh Yu. A., Gulunov Z. K. Joint syndrome in inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;198(2): 131–138. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-131-138

✉ Corresponding author:

Sergei V. Ivanov

ivanov.sv@mail.ru

Yury P. Uspenskiy, Prof, MD, Ph D. Head of Department of faculty therapy named after professor V. A. Valdman; professor of Department of internal diseases of Dentistry faculty; ORCID: 0000–0001–6434–1267

Yuliya A. Fominikh, Docent, MD, PhD, professor of Department of faculty therapy named after professor V. A. Valdman; associate professor of Department of internal diseases of Dentistry faculty; ORCID: 0000–0002–2436–3813

Sergei V. Ivanov, PhD, associate professor of Department of internal diseases of Dentistry faculty; ORCID: 0000–0003–0254–3941, Researcher ID: L-9201–2014, Scopus Author ID: 56648937400

Zaurbek K. Gulunov, Assistant of Department of faculty therapy named after professor V. A. Valdman; ORCID: 0000–0002–1866–9736

Summary

The article represents articular extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. Joint damage is the most common extraintestinal manifestation in Crohn's disease and ulcerative colitis and are in the focus of attention of gastroenterologists and rheumatologists. The spectrum of clinical situations accompanied by the development of joint involvement includes peripheral and axial arthropathy, arthropathy with concomitant immunoinflammatory diseases and joint lesions as therapy's adverse effect. So it requires a differentiated approach to the tactics of patient management. The article describes the main clinical and differential diagnostic features of atropathy in inflammatory bowel diseases and main approaches to therapy. In this context, the article presents the possibilities of using ustekinumab — one of the most effective drugs of biological therapy, the point of application of which is the common subunit p40 of cytokines IL-12 and IL-23. Clinical situations in which the use of this drug is the most effective are described.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, extraintestinal manifestations, joint, arthropathy, arthritis

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относят болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются хроническими прогрессирующими аутоиммунными заболеваниями неизвестной этиологии, возникающие в результате нарушенного иммунного ответа в ответ на различные триггеры окружающей среды и сопровождающимися развитием разнообразных кишечных и внекишечных проявлений [1, 2, 3].

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют о возрастающей частоте ВЗК, причем данные о распространенности БК и ЯК значительно варьируют, а рост заболеваемости БК в последние 20 лет значимо опережает рост заболеваемости ЯК, которая остается стабильной. Объяснением данного явления является как увеличение числа пациентов, так и улучшением качества диагностики и разработкой более четких диагностических критериев [4].

ЯК наиболее широко распространен в урбанизированных странах, в первую очередь в странах Европы и Северной Америки. В этих регионах частота возникновения новых случаев ЯК составляет в среднем 8–10 случаев на 100 тыс. жителей в год, а распространенность ЯК – 40–117 больных на 100 тыс. населения. Первый пик заболеваемости приходится на возраст 20–40 лет и охватывает основную часть пациентов, второй – отмечается в старшей возрастной группе – у лиц старше 55 лет [5, 6, 7]. Наиболее высокий показатель распространенности ВЗК наблюдается в Европе (до 505 больных ЯК на 100 тыс. населения в Норвегии и до 322 случаев БК в Германии). В странах Азии и Африки распространенность ВЗК всегда была на более низком уровне, но при этом имеющиеся тенденции роста заболеваемости были обнаружены и на данных континентах [4].

В последние десятилетия в России, как и во всем мире, отмечается неуклонный рост заболеваемости ВЗК. Распространенность ЯК в России ориентировочно составляет 16,6 на 100 тыс. населения, ежегодный регистрируемый прирост – 11,3%, распространенность БК составляет 5,6 на 100 тыс. населения, прирост – 13,7%. По результатам оценки структуры заболевае-

мости госпитализированных пациентов, прирост ЯК с 2012 по 2015 г. составил 31,7%, БК – 20,4% [8, 9, 10].

В последние десятилетия в России уделяется все большее внимание вопросам изучения заболеваемости ВЗК, в том числе проведению эпидемиологических исследований в рамках различных контингентов пациентов с ВЗК [11, 12].

Внекишечные проявления ВЗК

Общеизвестно, что при ВЗК в первую очередь наблюдается поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), однако, поскольку данные заболевания по своей природе являются системными патологический процесс затрагивает не только кишечник, но и другие системы органов – достаточно часто у пациентов наблюдаются так называемые внекишечные проявления – общий термин для проявлений заболеваний за пределами пищеварительного тракта, связанных с ВЗК. Согласно эпидемиологическим данным, до 50% пациентов с ВЗК имеют хотя бы одно внекишечное проявление, причем манифестация внекишечных проявлений может наблюдаться до появления кишечной симптоматики [13, 14]. Внекишечные проявления вносят значительный вклад в заболеваемость и смертность пациентов, а также являются одной из причин снижения качества жизни [15, 16]. Следует отметить, что наибольшая доля манифестации внекишечных проявлений приходится на тотальные формы ЯК (87,5%) и на БК с вовлечением в процесс толстой (29%) или толстой и тонкой кишки (58,1%) [17].

С клинической точки зрения внекишечные проявления, такие как периферический артрит, афтозный стоматит, узловатая эритема и эписклерит имеют временную связь с активностью ВЗК, в то время как другие, такие как аксиальная артропатия, гангренозная пиодермия, первичный склерозирующий холангит и увеит имеют самостоятельное течение.

Внекишечные проявления имеют патогенетические механизмы развития, аналогичные таковым при формировании воспалительного процесса в кишечнике, и отличаются от осложнений ВЗК, таких как остеопороз, анемия или дефицит микроэлементов, которые являются следствием

воспалительного процесса. На развитие одновременного поражения ЖКТ и суставов оказывают патогенетическое влияние различные факторы: генетическая предрасположенность к развитию иммунного ответа по пути активация Т-хелперов, нарушение барьерной функции слизистой оболочки ЖКТ, изменения микробиома кишечника и другие. Точные иммунологические механизмы, связывающие воспаление кишечника и суставов, до конца не изучены и являются предметом проводимых в настоящее время фундаментальных и прикладных исследований.

Классическое подразделение внекишечных проявлений на варианты учитывает четыре системы органов [14, 18, 19, 29, 21]:

1. опорно-двигательный аппарат (артрит, спондилоартропатия);
2. глаза (эписклерит, увеит);
3. кожа и слизистые оболочки (гангренозная пиодермия, узловатая эритема, стоматит);
4. гепатобилиарная система (первичный склерозирующий холангит).

Эпидемиологические исследования продемонстрировали, что внекишечные проявления в основном проявляются после установления диагноза ВЗК, в среднем через 92 месяца от дебюта заболевания, а у части пациентов (до 26%) возникают и до проявлений поражения кишечника. У последней категории пациентов среднее время между появлением внекишечных проявлений до развития поражения кишечника составляет 5 месяцев, хотя у некоторых пациентов может составлять более чем два года [22]. Аналогичная картина наблюдается и в педиатрической практике [23].

Клиническая картина и диагностика суставного синдрома при ВЗК

Суставной синдром при ВЗК встречается в широком диапазоне случаев – до 40% пациентов могут иметь различные варианты поражения суставов [14, 24]. Обычно при ВЗК выявляются серонегативные артралгия или артриты, которые развиваются у 5–10% пациентов с ЯК и у 10–20% пациентов с БК [25].

При этом вероятность развития суставного варианта внекишечных проявлений ВЗК выше при вовлечении в патологический процесс толстой кишки (при БК), а также при развитии перианальных поражений, узловатой эритемы, стоматита, увеитов и гангренозной пиодермии [18].

Спектр основных клинических ситуаций в контексте ВЗК, которые приводят к развитию суставного синдрома, представлен на рисунке 1.

Наиболее часто среди суставных внекишечных проявлений ВЗК встречаются периферические артропатии. Клинически их классифицируют на два основных типа (таблица 1), при этом оба типа являются серонегативными (ревматоидный фактор не выявляется). Диагностика периферической артропатии и/или энтезита, связанных с ВЗК, основана на признаках воспаления и исключении других специфических форм артрита [13].

Таким образом, первый тип периферических артропатий определяется как боль в суставах с признаками отека или излияний, охватывающая менее пяти суставов (в основном – крупных суставов нижней конечности, несущих нагрузку). Симптоматика данного варианта периферической артропатии

Рисунок 1.
Основные клинические ситуации, ассоциированные с развитием суставного синдрома при ВЗК.

Figure 1.
The main clinical situations associated with the development of joint syndrome in IBD.

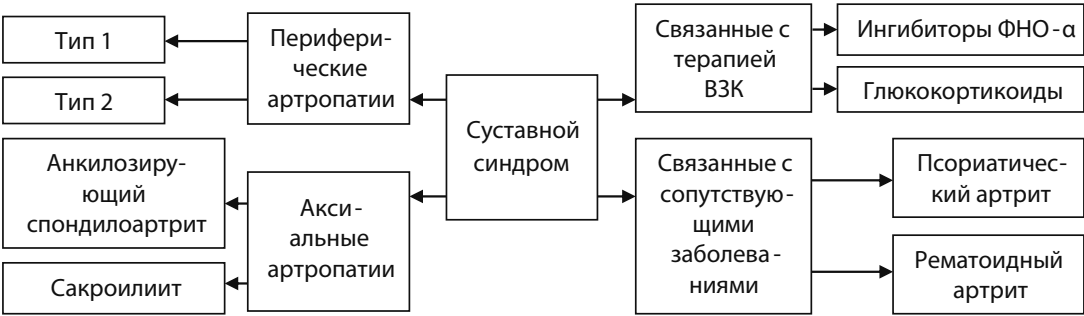


Таблица 1
Клиническая классификация периферических артропатий (по [18] с дополнениями)

Table 1
Clinical classification of peripheral arthropathy (according to [18] with additions)

Характеристика	Тип 1 («пауциартрикулярный»)	Тип 2 («полиартрикулярный»)
Распространенность при ЯК	≈35%	≈24%
Распространенность при БК	≈29%	≈20%
Количество пораженных суставов	Менее 5-ти	5 и более
Тип пораженных суставов	В основном крупные суставы	В основном мелкие суставы
Наиболее часто поражаемые группы суставов	Преимущественно суставы нижних конечностей (коленные > голеностопные > лучезапястные > локтевые > пястно-пальцевые > тазобедренные > плечевые)	Преимущественно суставы верхних конечностей (Лучезапястные > коленные > проксимальные межфаланговые > лучезапястные > голеностопные > локтевые > плечевые)
Симметричность поражения	Асимметричное	Асимметричное или симметричное
Хронологические особенности появления	Как правило, появляется после развития кишечной симптоматики	Может предшествовать развитию дебюта кишечной симптоматики
Сопряженность с активностью поражения кишечника	Активность сопряжена с активностью поражения кишечника	Активность не зависит от активности поражения кишечника
Продолжительность воспалительного процесса	Ограниченная продолжительность (менее 10-ти недель)	Сохранение активности воспалительного процесса в течение месяцев и лет
Ассоциация с другими внекишечными проявлениями	Может сопровождаться узловой эритемой и увеитом	Может сопровождаться только увеитом
Генетические маркеры	HLA-B27, B35, DR103	HLA-B44
Эффективность лечебных мероприятий, направленных на купирование воспалительного процесса в кишечнике	Терапия ВЗК эффективна в отношении поражения суставов	Терапия ВЗК может быть неэффективной в отношении поражения суставов

обычно острая и купируется самостоятельно в срок менее 10-ти недель, без развития необратимого повреждения суставов. Активность суставного синдрома при данном варианте поражения обычно коррелирует с активностью поражения кишечника.

При втором типе периферических артропатий поражаются более пяти суставов, имеется симметричное распределение пораженных суставов, и преимущественно вовлекаются суставы рук. Симптомы данного поражения сохраняются в течение месяцев или лет независимо от активности ВЗК, диагноз устанавливается на основании клинических данных – наличия характерных признаков воспаления – и в результате исключения других специфических форм артрита. В отличие от остеоартрита, ревматоидного артрита и заболеваний соединительной ткани, использование визуализирующих методов диагностики в данном случае исключает деформацию суставов. Периферический артрит, связанный с ВЗК, также необходимо дифференцировать от артралгии, которая может развиваться вследствие отмены кортикостероидов или в редких случаях на фоне их приема, а также от остеонекроза, связанного с кортикостероидами, и от связанного с использованием инфликсимаба волчаночноподобного синдрома [26].

Следует отметить, что периферическая артралгия и периферические артриты при ВЗК, отличие от прочих форм артропатий, таких как ревматоидный артрит или псориатический артрит, либо не сопровождаются деструкцией суставов, либо деструкция развивается в минимальной степени.

Второй вариант артропатий – аксиальные артропатии – по сравнению с периферическими встречаются реже (3–25% пациентов с ВЗК), причем данное внекишечное проявление чаще встречается у мужчин [16, 27, 28]

Ключевой особенностью аксиальных артропатий по сравнению с периферическими (в первую очередь – с артропатиями первого типа) является независимость их течения от течения основного заболевания. Аксиальную артропатию подразделяют на анкилозирующий спондилит, или болезнь Бехтерева (встречается у 5–10% пациентов с ВЗК) [26, 27], и сакроилиит (соответствующие рентгенологические признаки могут иметь до 25% пациентов с ВЗК) [29].

Пациенты с анкилозирующим спондилитом часто испытывают сильную боль в спине в молодом возрасте, боль обычно ассоциируется с утренней скованностью, уменьшение интенсивности боли отмечается после выполнения

Вариант поражения суставов	Терапия первой линии	Терапия второй линии
Периферический артрит (тип 1 и тип 2)	Внутрисуставное введение глюкокортикоидов, пероральные глюкокортикоиды, сульфасалазин, ингибиторы ЦОГ-2	Ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб), устекинумаб
Аксиальная артропатия (анкилозирующий спондилит, сакроилиит)	Физиотерапия, ингибиторы ЦОГ-2, метотрексат, азатиоприн, сульфасалазин	Ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб)

Таблица 2
Терапевтические подходы в отношении периферических и аксиальных артропатий при ВЗК (по [18, 33] с изменениями)

Table 2
Therapeutic approaches to peripheral and axial arthropathy in IBD (according to [18, 33] with changes)

физических упражнений, но не в покое, также может присутствовать ночная боль. Физикальное обследование позволяет выявить ограниченное сгибание позвоночника и уменьшенное экскурсия грудной клетки. Рентгенография на ранних стадиях заболевания может не демонстрировать каких-либо изменений, либо может выявляться минимальный склероз, но в дальнейшем развиваются характерные рентгенологические проявления изменений позвонков. Течение данного заболевания обычно прогрессирует, что в конечном итоге приводит к серьезному повреждению опорно-двигательного аппарата. Анкилозирующий спондилит, как правило, является HLA-B27-положительным заболеванием.

В отличие от анкилозирующего спондилита, большинство пациентов с сакроилиитом являются HLA-B27-негативными. Как правило, сакроилиит не прогрессирует до анкилозирующего спондилита, за исключением случаев билатерального

поражения, при котором развитие анкилозирующего спондилита встречается чаще [30].

В отличие от сопровождающих ВЗК периферических артропатий, активность которых сопряжена с активностью поражения кишечника, ведущая роль в определении тактики ведения пациентов с аксиальными артропатиями принадлежит ревматологу.

В этой связи следует отметить, что аксиальная артропатия, как во многом и поражения суставов при ВЗК в целом, существует на пересечении гастроэнтерологии и ревматологии: поражение суставов можно рассматривать как внекишечное проявление ВЗК, а поражение ЖКТ при ЯК и БК – как кишечное проявление системного заболевания, в основе которого лежит системная патология опорно-двигательного аппарата. Так, диагностика спондилоартрита, связанного с ВЗК, основана на оценке критериев Международного общества по спондилоартриту.

Терапия ВЗК и суставных проявлений

Современная терапия ВЗК направлена на индукцию и поддержание клинической и эндоскопической ремиссии, достижение контроля над течением заболевания в виде обеспечения максимально длительной ремиссии, сокращения числа госпитализаций и предупреждения осложнений, в том числе требующих хирургического вмешательства.

Стандартный выбор тактики лечения основан на ступенчатом подходе (т.н. стратегия «Step-up») и зависит от типа ВЗК, степени тяжести заболевания, локализации поражения ЖКТ, наличия осложнений, хирургических вмешательств в анамнезе и прогноза. Препаратами первой линии является соединения 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). Препаратами второй линии является глюкокортикоиды (используются для достижения ремиссии) и иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат), которые используются только для поддержания ремиссии. Лекарственной терапией третьей линии являются препараты генно-инженерной биологической терапии [2, 3, 31, 32], которые в случае подхода «Step-up» используются в последнюю очередь, при неэффективности или непереносимости всех предшествующих вариантов терапии.

Наличие внекишечных проявлений оказывает существенное влияние на тактику лечения пациента. Терапевтические подходы в отношении периферических и аксиальных артропатий при ВЗК представлены в таблице 2.

Следует отметить, что периферическая артропатия может купироваться на фоне успешного лечения основного заболевания (ЯК или БК).

В отношении группы противовоспалительных препаратов следует отметить, что несмотря на то, что ингибиторы ЦОГ-2 имеют лучший профиль безопасности по сравнению с неселективными нестероидными противовоспалительными средствами и широко применяются в лечении воспалительных поражений суставов, при ЯК и БК они должны применяться с большой осторожностью, так как *per se* являются провоцирующим фактором в отношении развития обострения ВЗК: прием нестероидных противовоспалительных препаратов может быть причиной развития обострения у четверти находившихся в ремиссии пациентов с ВЗК [34].

Несмотря на то, что результаты оценки эффекта сульфасалазина при поражениях суставов на фоне ВЗК противоречивы, его использование может оказаться эффективным при периферических артропатиях. Также сульфасалазин показывает положительное влияние на артропатии с вовлечением крупных суставов при стойком артрите [35, 36].

Рассматривая возможности медикаментозной терапии ВЗК и ассоциированного с ВЗК суставного синдрома следует отметить, что появление именно препаратов генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ), которые представляют собой иммуноглобулины, специфически влияющие на наиболее значимые звенья патогенеза системного и локального воспалительного процесса, произвело

революцию не только в лечение ВЗК, но и в терапии ревматических заболеваний.

В группе препаратов ГИБТ при суставных проявлениях достаточно широко используются моноклональные антитела к ФНО- α , в первую очередь

у пациентов с непереносимостью, невосприимчивостью или плохим ответом на нестероидные противовоспалительные средства, а также в случаях, когда метотрексат и тиопурины имеют ограниченную эффективность [37].

Устекинумаб в терапии ВЗК с суставным синдромом

Развитие направления ГИБТ привело к созданию целого ряда препаратов, таргетно влияющих на патогенез как поражения ЖКТ, так и на его системные проявления, в том числе на патологию суставов, и с этой позиции наиболее перспективным в силу максимального по сравнению с более ранними поколениями ГИБТ «перекрывания» основных звеньев патогенеза, является препарат устекинумаб, представляющий собой полностью гуманизированный IgG1k mAb.

Указанный иммуноглобулин связывает общую субъединицу р40 цитокинов IL-12 и IL-23 и тем самым предотвращает связывание цитокина с его рецептором и уменьшает активацию иммунных клеток, что в конечном итоге приводит к купированию воспалительного процесса и наступлению ремиссии заболевания. Устекинумаб продемонстрировал высокую клиническую эффективность при БК, ЯК, псориазе, псориатическом артрите, в том числе при отрицательном ответе на стандартное лечение или лечение ингибиторами ФНО- α [38].

Устекинумаб также продемонстрировал высокую эффективность в отношении артралгии и псориатического артрита в 3-х исследованиях высокого качества, охвативших 152 пациента с ВЗК. Кроме того, устекинумаб оказался эффективным не только в отношении артрита, но и в отношении кожных проявлений (псориаз, гангренозная пиодермия и узловатая эритема) и склерита [39, 40]. Также устекинумаб продемонстрировал

эффективность при псориазе, псориатическом артрите и парадоксальном псориазе, вызванным лечением инфликсимабом [41, 42]. По результатам исследования с участием 221 пациента с БК устекинумаб может быть рассмотрен как самый безопасный и эффективный вариант лечения в случае предшествующим неэффективным использованием ингибиторов ФНО- α и анти-интегриновой ГИБТ.

Тем не менее, несмотря на то, что использование устекинумаба продемонстрировало высокую эффективность в отношении редукции внекишечных проявлений ВЗК, при аксиальных артропатиях достаточной эффективности устекинумаба пока отмечено не было, а при афтозном стоматите и увеите количество наблюдений было ограниченным, что требует дальнейших направленных исследований для уточнения эффективности устекинумаба при данных внекишечных проявлениях [43].

Таким образом, следует признать, что устекинумаб (Стелара) является препаратом выбора у лиц с ВЗК с экстраинтестинальными проявлениями, в первую очередь при периферических артропатиях и псориатическом артрите на фоне ВЗК. Использование препарата Стелара позволяет устранить как интестинальные, так и системные проявления ВЗК, к числу которых относятся поражения суставов, индуцируя и поддерживая ремиссию заболевания и повышая качество жизни пациентов.

Литература | References

1. Kaser A., Zeissig S., Blumberg R. S. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:573–621. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101225
2. Ivashkin V.T., Shelygin Yu. A., Belousova E. A., et al. Project of clinical recommendations for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology*. 2019;18(4):7–36. (in Russ.) doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36
Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Белоусова Е. А. и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7–36. doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36
3. Ivashkin V.T., Shelygin Y. A., Abdulganieva D. I., et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of Crohn's disease in adults (project). *Coloproctology*. 2020;19(2):8–38. (in Russ.) doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38
Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Абдулганиева Д. И. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колопроктология*. 2020;19(2):8–38. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38
4. Ng S.C., Shi H. Y., Hamidi N., et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390(10114):2769–2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
5. Kappelman M.D., Rifas-Shiman S.L., Kleinman K., et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1424–1429. doi: 10.1016/j.cgh.2007.07.012
6. Loftus E. V. The burden of inflammatory bowel disease in the United States: a moving target? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1383–1384. doi: 10.1016/j.cgh.2007.10.016
7. Peery A.F., Crockett S. D., Murphy C. C., et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterology*. 2018;156(1):254–272. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.063
8. Veselov A.V., Belousova E. A., Bakulin I. G., et al. Economic burden and current status of the drug supply management for immune inflammatory diseases (by example of ulcerative colitis and Crohn's disease) in Russian Federation. *Problems of social hygiene, health care and*

- history of medicine*. 2020;28(S2):1137–1145. (in Russ.) doi: 10.32687/0869–866X-2020–28-s2-1137–1145
- Веселов А. В., Белоусова Е. А., Бакулин И. Г. и соавт. Оценка экономического бремени и текущего состояния организации лекарственного обеспечения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями (на примере язвенного колита и болезни Крона) в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020;28(S2):1137–1145. doi: 10.32687/0869–866X-2020–28-s2-1137–1145
9. Khalif I.L., Shapina M. V. Inflammatory bowel disease treatment in Eastern Europe: current status, challenges and needs. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(4):230–233. doi: 10.1097/MOG.0000000000000370
 10. Binnatli S.A., Aleshin D. V., Kulikov A. E., Romanov R. I. Quality life of patients operated for ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2019;18(1(67)):89–100. (in Russ.) doi: 10.33878/2073–7556–2019–18–1–89–100
Биннатли Ш. А., Алешин Д. В., Куликов А. Э., Романов Р. И. Качество жизни пациентов, оперированных по поводу язвенного колита (обзор литературы). Колопроктология. 2019;18(1(67)):89–100. doi: 10.33878/2073–7556–2019–18–1–89–100
 11. Belousova E.A., Abdulganiyeva D. I., Alexeyeva O. P., et al. Social-demographic characteristics, current features and treatment options for inflammatory bowel diseases in Russia. The results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–463. (in Russ.) doi: 10.18786/2072–0505–2018–46–5–445–463
Белоусова Е. А., Абдулганиева Д. И., Алексеева О. П. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):445–463. doi: 10.18786/2072–0505–2018–46–5–445–463
 12. Uspenskiy Yu.P., Ivanov S. V., Fominikh Yu.A., Galagudza M. M. Features of inflammatory bowel diseases in St. Petersburg and peculiarities of basic therapy in the regional healthcare system: cross-sectional study results. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;190(6): 29–39. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-190–6–29–39
Успенский Ю. П., Иванов С. В., Фоминых Ю. А., Галагудза М. М. Клиническая характеристика воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге и особенности использования базисной терапии в системе городского здравоохранения: результаты одномоментного эпидемиологического исследования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;190(6): 29–39. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-190–6–29–39
 13. Harbord M., Annesse V., Vavricka S. R., et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213
 14. 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(1):110–119. doi: 10.1038/ajg.2010.343
 15. Das K. M. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci*. 1999;44(1):1–13. doi: 10.1023/a:1026629528233
 16. Monsén U., Sorstad J., Hellers G., Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(6):711–716.
 17. Ott C., Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:585–595. doi: 10.1038/nrgastro.2013.117
 18. Vavricka S.R., Schoepfer A., Scharl M., et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982–1992. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392
 19. Trikudanathan G., Venkatesh P. G., Navaneethan U. Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Drugs*. 2012;72(18):2333–2349. doi: 10.2165/11638120–000000000–00000
 20. Uspenskiy Y.P., Fominykh Y.A., Gnutov A. A. Oral lesions in inflammatory bowel diseases. *Vrach*. 2021;32(10):25–27. (in Russ.) doi: 10.29296/25877305–2021–10–04
Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Гнутов А. А. Поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника. Врач. 2021;32(10):25–27. Doi: 10.29296/25877305–2021–10–04.
 21. Uspenskiy Y.P., Najafova K. N., Fominykh Y. A., et al. Extraintestinal lesions in inflammatory bowel diseases: focus on the hepatobiliary system. *Pharmateca*. 2021;28(2):36–42. (in Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2021.2.36–42
Успенский Ю. П., Наджаfoва К. Н., Фоминых Ю. А., Древалъ Р. О., Иванов С. В., Шотик А. В., Филиппова В. Н. Экстраинтестинальные поражения при воспалительных заболеваниях кишечника: фокус на гепатобилиарную систему. Фарматека. 2021;28(2):36–42. doi: 10.18565/pharmateca.2021.2.36–42
 22. 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):1794–1800. doi: 10.1097/MIB.0000000000000429
 23. Greuter T., Bertoldo F., Rechner R., et al. Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence, Presentation and anti-TNF Treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):200–206. doi: 10.1097/MPG.00000000000001455
 24. Smale S., Natt R. S., Orchard T. R., et al. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2728–2736. doi: 10.1002/1529–0131(200112)44:12<2728::aid-art459>3.0.co;2–8
 25. Orchard T.R., Wordsworth B. P., Jewell D. P. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42:387–391. doi: 10.1136/gut.42.3.387
 26. Fornaciari G., Salvarani C., Beltrami M., et al. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol*. 2001;15(6):399–403. doi: 10.1155/2001/612531
 27. Su C.G., Judge T. A., Lichtenstein G. R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31:307–327. doi: 10.1016/s0889–8553(01)00019-x
 28. 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(1):29–34. doi: 10.1097/00004836–199607000–00009
 29. Bernstein C.N., Blanchard J. F., Rawsthorne P., et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a populationbased study. *Am J*

- Gastroenterol.* 2001;96(4):1116–1122. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x
30. Braun J., Sieper J. The sacroiliac joint in the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1996;8(4):275–287. doi: 10.1097/00002281-199607000-00003
 31. Shchukina O.B., Ivanov S. V., Shotik A. V. Practical recommendations for therapists on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *University Therapeutic Journal.* 2021;1:58–70. (in Russ.)
 Шукина О.Б. Иванов С.В., Шотик А.В. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению язвенного колита. *University Therapeutic Journal.* 2021;1:58–70.
 32. Shchukina O.B., Ivanov S. V., Shotik A. V. Practical recommendations for therapists on the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *University Therapeutic Journal.* 2021;1:71–85. (in Russ.)
 Шукина О.Б. Иванов С.В., Шотик А.В. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению болезни Крона. *Университетский терапевтический вестник.* 2021;1:71–85.
 33. Lakatos P.L., Lakatos L., Kiss L. S., et al. Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2012;86 Suppl 1:28–35. doi: 10.1159/000341950
 34. Takeuchi K., Smale S., Premchand P., et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(2):196–202. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00980-8
 35. Clegg D.O., Reda D. J., Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum.* 1999;42(11):2325–9. doi: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2325::AID-ANR10>3.0.CO;2-C
 36. Clegg D.O., Reda D. J., Weisman M. H., et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996;39:2004–12. 1996;39(12):2004–12. Doi: 10.1002/art.1780391209
 37. Baraliakos X., Braun J. Biologic therapies for spondyloarthritis: What is new? *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(5):422–7. doi: 10.1007/s11926-012-0282-2
 38. Zhang W., Michalowski C. B., Belouqui A. Oral Delivery of Biologics in Inflammatory Bowel Disease Treatment. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:675194. doi: 10.3389/fbioe.2021.675194
 39. Guillo L., D'Amico F., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Ustekinumab for Extra-intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. *J Crohns Colitis.* 2021;15(7):1236–1243. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa260
 40. Matsumoto S., Matsumoto K., Takaya H., et al. Efficacy of Ustekinumab Against Spondyloarthritis Associated with Crohn's Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Open Access Rheumatol.* 2020;12:133–137. doi: 10.2147/OARRR.S263259
 41. Pugliese D., Daperno M., Fiorino G., et al. Real-life effectiveness of ustekinumab in inflammatory bowel disease patients with concomitant psoriasis or psoriatic arthritis: An IG-IBD study. *Dig Liver Dis.* 2019;51(7):972–977. doi: 10.1016/j.dld.2019.03.007
 42. Matsumoto S., Mashima H. Efficacy of ustekinumab against infliximab-induced psoriasis and arthritis associated with Crohn's disease. *Biologics.* 2018;12:69–73. doi: 10.2147/BTT.S169326
 43. Biemans V.B.C., van der Meulen-de Jong A. E., van der Woude C. J., et al. Ustekinumab for Crohn's Disease: Results of the ICC Registry, a Nationwide Prospective Observational Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):33–45. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijz119