

Поражение суставов и позвоночника у больных с воспалительными заболеваниями кишечника

Кузин А.В.

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва, Россия
123836, Москва, Баррикадная ул., 2/1

Представлен обзор литературы, посвященной поражению опорно-двигательного аппарата при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Описаны варианты поражения суставов и позвоночника при язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК). Дана оценка соотношения дебюта и активности ВЗК и суставного синдрома. Наиболее частым вариантом суставного синдрома оказался периферический артрит, протекавший с вовлечением преимущественно коленных и голеностопных суставов, в большинстве случаев связанный с активностью ВЗК. В отличие от периферического артрита течение аксиального спондилоартрита, представленного изолированным сакроилиитом и анкилозирующим спондилитом (АС), не зависело от активности ВЗК. Приведены данные об изолированном сакроилиите, который нередко протекает бессимптомно, поздно диагностируется и у ряда больных является находкой при обследовании. Дана клиничко-инструментальная характеристика АС при ВЗК, отмечена схожесть клинических проявлений и рентгенологических изменений с таковыми при идиопатическом АС. Описана картина энтезита, уделено внимание системным внесуставным проявлениям ВЗК, в ряде случаев ассоциированным с суставным синдромом (узловатая эритема и увеит). Охарактеризованы рентгенологические изменения периферических суставов и позвоночника при различных вариантах поражения опорно-двигательного аппарата у больных с ВЗК. Приведены данные литературы, касающиеся лечения суставного синдрома у больных ЯК и БК. Отмечена необходимость дифференцированного подхода к лечению периферического артрита и поражения аксиального скелета, оценена роль нестероидных противовоспалительных препаратов, сульфасалазина, генно-инженерных биологических препаратов в лечении суставного синдрома при ВЗК. Указано, что пациентов с ВЗК, имеющих ревматологические проявления, должны наблюдать совместно гастроэнтеролог и ревматолог.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника; спондилоартрит; сакроилиит; анкилозирующий спондилит; энтезит.

Контакты: Александр Васильевич Кузин; alexandr.kuzin@list.ru

Для ссылки: Кузин АВ. Поражение суставов и позвоночника у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Современная ревматология. 2016;10(2):78–82.

Injury to the joint and spinal column in patients with inflammatory bowel diseases

Kuzin A. V.

*Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia
2/1, Barrikadnaya St., Moscow 123836*

The paper reviews literature on locomotor apparatus injury in inflammatory bowel disease (IBD). It describes the types of joint and spinal column involvement in ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). The ratio of onset to the activity of IBD and articular syndrome is estimated. The most common type of articular syndrome is peripheral arthritis that involves mainly the knee and ankle joints and that is associated with IBD activity in most cases. Unlike peripheral arthritis, the course of axial spondyloarthritis manifesting as isolated sacroiliitis and ankylosing spondylitis (AS) is unrelated to IBD activity. There is evidence on isolated sacroiliitis that is rather common asymptomatic, that is diagnosed late, and that is a finding in a number of patients during examination. The paper provides the clinical and instrumental characteristics of AS in IBD and points to the similarity of their clinical manifestations and radiographic changes with those in idiopathic AS. It also describes the picture of enthesitis with emphasis on the systemic extra-articular manifestations of IBD, which are associated with articular syndrome (erythema nodosum and uveitis) in a number of cases. Radiographic changes in peripheral joints and spinal column are characterized in different types of locomotor apparatus injury in patients with IBD. There are data available in the literature on the treatment of articular syndrome in patients with UC and CD. It is noted that there is a need for a differentiated approach to treating peripheral arthritis and axial skeleton involvement; the role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, sulfasalazine, and biological agents in the treatment of articular syndrome in IBD is assessed. It is indicated that IBD patients having rheumatic manifestations should be followed up jointly by a gastroenterologist and a rheumatologist.

Keywords: inflammatory bowel diseases; spondyloarthritis; sacroiliitis; ankylosing spondylitis; enthesitis.

Contact: Alexandr Vasilyevich Kuzin; alexandr.kuzin@list.ru

For reference: Kuzin AV. Injury to the joint and spinal column in patients with inflammatory bowel diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(2):78–82.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-78-82>

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) нередко сопровождаются различными внекишечными проявлениями. Среди них важное место занимают ревматологические проявления, в первую очередь поражение суставов и позвоночника. Это связано с их широкой распространенностью и разнообразием, вариабельностью течения (от бессимптомного до тяжелого инвалидизирующего), а также возможностью появления задолго до первых симптомов ВЗК [1–4]. Кроме того, развитие указанных внекишечных проявлений приводит к ухудшению качества жизни пациентов с ВЗК [5].

Происхождение ревматологических проявлений при язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК) остается неясным. Обсуждается роль внутрикишечных бактерий, повышенной проницаемости стенки кишечника, а также генетических особенностей организма [6, 7]. В результате повреждения кишечной стенки в кровоток попадают компоненты оболочки клеток бактерий, способных вызывать развитие артритов посредством индукции иммунологических механизмов. Связываясь с молекулами главного комплекса гистосовместимости и активируя в дальнейшем Т-лимфоциты, пептиды приводят к возникновению воспаления суставов. При этом в процессе рециркуляции между кишкой и синовиальной оболочкой происходит адгезия активированных Т-клеток слизистой оболочки кишки к эндотелию венул синовиис с развитием синовита [8, 9]. В наши дни роль ключевого регуляторного цитокина, индуцирующего в воспалительном каскаде продукцию различных провоспалительных цитокинов, отводят фактору некроза опухоли α (ФНО α), повышенное содержание которого обнаруживают в слизистой оболочке кишечника при БК, в синовиальной оболочке периферических суставов при энтеропатических артритах, а также в крестцово-подвздошных суставах (КПС) при анкилозирующем спондилите (АС) и других спондилоартритах (СпА) [7]. В последнее время большое внимание при ВЗК и СпА уделяется взаимодействию интерлейкина (ИЛ) 23 и Th17-клеток с последующей экспрессией ИЛ17, имеющего важное значение в механизмах развития воспаления [10–12]. Данные иммунные альтернации обнаружены в слизистой оболочке кишечника, периферической крови и синовиальной оболочке у больных СпА [13]. Блокирование указанных провоспалительных цитокинов является одним из перспективных направлений лечения как ВЗК, так и СпА.

Усиление интереса к проблеме артритов при ВЗК отмечено в 70-х гг. прошлого века, когда V. Wright и J.M.H. Moll [14] сформулировали концепцию СпА, к которым, кроме АС, псориатического артрита, реактивных артритов, были отнесены также артриты при ВЗК. В настоящее время наличие внекишечных проявлений рассматривается как один из признаков активности ЯК и БК. Частота развития ревматологических проявлений при ВЗК достаточно высока — от 21,4 до 62%, по данным большинства исследователей, она составляет 30–40% [15–17]. Спектр этих проявлений при ЯК и БК практически одинаков [18, 19]. Так, в недавнем исследовании С. Stolwijk и соавт. [20] в когорте из 350 пациентов с ВЗК поражение опорно-двигательной системы выявлено у 129 (36,9%), при этом не отмечено достоверных различий между ЯК и БК.

Развитие суставного синдрома при ВЗК чаще констатируется у пациентов с тяжелым и распространенным поражением кишечника [21, 22]. Представляют интерес результа-

ты, полученные А.Е. Dorofeyev и соавт. [23]: при обследовании 319 пациентов с ЯК выявлено, что артриты достоверно чаще развивались при тотальном и левостороннем колите, чем при дистальном. Кроме того, имеются сведения, указывающие на рост числа внекишечных проявлений по мере увеличения длительности ВЗК [24–26]. Так, в недавнем американском популяционном исследовании, проведенном R. Shivashankar и соавт. [27], показано, что среди 319 пациентов с БК давностью до 10 лет СпА имелся у 6,7%, 20 лет — у 13,9% и 30 лет — у 18,6%.

При сопоставлении хронологии возникновения ВЗК и артритов выявлено, что у большинства пациентов вначале отмечался дебют ЯК или БК, а позднее присоединялось поражение опорно-двигательного аппарата [28, 29], реже наблюдалось их одновременное развитие [26]. Дебют суставного синдрома до появления развернутой картины ВЗК отмечается значительно реже [30]. Так, по данным I. Yüksel и соавт. [31], из 66 больных ВЗК с артритом у 8 (12,1%) вначале было зафиксировано развитие суставного синдрома, а впоследствии — кишечной симптоматики. Длительность изолированного поражения опорно-двигательной системы при этом составляла несколько месяцев. Очевидно, что именно у пациентов с дебютом внекишечных проявлений до развития развернутой клинической картины ВЗК возникают наибольшие диагностические сложности [31–33].

Сегодня не существует единой классификации форм поражения опорно-двигательного аппарата при ВЗК. В зависимости от локализации суставного синдрома выделяют периферический и аксиальный СпА. Наиболее часто клиницист имеет дело с развитием периферического артрита. Распространенность периферического артрита у больных ВЗК достигает 10–22% [34–36]. В большинстве случаев артрит бывает асимметричным, нередко носит мигрирующий характер, связан с активностью ВЗК и купируется в течение 4–6 нед [33, 37, 38]. Рецидивы периферического артрита отмечаются у 10–20% пациентов, а у 20–40% имеют место хотя бы единичные повторные эпизоды суставного синдрома [16, 33]. При БК наблюдается более частое развитие ПА у пациентов с вовлечением в воспалительный процесс толстой кишки [27, 39]. Этот факт хорошо иллюстрирует исследование А. Greenstein и соавт. [38], в котором при обследовании большой когорты пациентов с БК (n=700) суставной синдром достоверно чаще развивался в случае вовлечения в воспалительный процесс толстой кишки (при колите и илеоколите), чем при терминальном иллиите.

Попытку классифицировать больных с периферическим артритом предприняли T.R. Orchard и соавт. [15]. Авторы проанализировали большую выборку, состоявшую из 1459 пациентов с ВЗК и достоверным периферическим артритом, и выделили два типа артрита, принципиально отличающиеся по количеству одновременно вовлеченных суставов, их локализации и связи с активностью ВЗК. Для 1-го типа артрита оказался характерен олигоартрит с преимущественным поражением коленных и голеностопных суставов, тесно связанный с обострением ВЗК. При 2-м типе артрита наблюдались симметричные артриты мелких суставов кистей (пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых), при этом не отмечено связи между течением суставного синдрома и активностью ВЗК [40].

При рентгенологическом исследовании периферических суставов изменения выявляются лишь у небольшого

числа пациентов, преимущественно с хроническим течением периферического артрита. Обнаруживают околосуставной остеопороз, субхондральный остеосклероз, кистовидные просветления костной ткани, но даже при торпидном течении артрита отсутствуют эрозии костной ткани [31].

Аксиальный СпА при ВЗК может быть представлен изолированным сакроилиитом, нередко бессимптомным, поражающим только КПС, и АС, при котором кроме сакроилиита присутствует поражение других отделов позвоночника с развитием типичной симптоматики [6, 41]. Воспалительная боль в спине имеется у части пациентов с ВЗК и аксиальным СпА [42–44]. В отличие от периферического артрита течение аксиального СпА практически не зависит от активности ВЗК [45]. По данным литературы, сакроилиит, выявляемый при рентгенографии, встречается у 15–27% больных ВЗК [46–48]. Изолированный сакроилиит, в большинстве случаев двусторонний, чаще протекает с минимальной клинической симптоматикой, а нередко – и бессимптомно, и является находкой при обследовании [49, 50]. В настоящее время известны результаты немногочисленных исследований, посвященных оценке этого варианта аксиального СпА при ВЗК. Например, интересные данные, касающиеся бессимптомного сакроилиита, представили W.W. Scott и соавт. [51]: при проведении компьютерной томографии в группе из 64 больных с ВЗК сакроилиит был обнаружен у 29%, при этом его клинические симптомы присутствовали лишь в 3% случаев. В исследовании H. Peeters и соавт. [52], посвященном изучению аксиального СпА при БК, сакроилиит, выявленный по данным рентгенографии, наблюдался у 23 из 106 пациентов и в половине случаев (у 11 пациентов) имел бессимптомное течение. Известно, что у части больных изолированный сакроилиит прогрессирует в АС, тогда как в остальных случаях поражение позвоночника ограничивается лишь КПС. Так, недавно опубликованы данные исследования F. Bandinelli и соавт. [53], которые в течение 3 лет наблюдали 22 пациентов с ВЗК (HLA-B27-негативных) с бессимптомными рентгенологическими изменениями КПС. Воспалительная боль в позвоночнике и признаки сакроилиита при магнитно-резонансной томографии выявлены только у 4 (18,1%) из этих больных. Сведения об эволюции изолированного сакроилиита в АС крайне немногочисленны, хотя выявление такого рода пациентов и своевременное начало терапии являются важной задачей. Вероятно, проведение крупных, долгосрочных исследований позволит уточнить клиническое значение изолированного сакроилиита [54]. Генетическая предрасположенность при изолированном сакроилиите менее понятна, чем при АС.

Центральное место у больных ЯК и БК с поражением аксиального скелета занимает АС, частота которого у пациентов с ВЗК оценивается в 2–12% [22, 44]. Так, N. Turksegar и соавт. [49] при обследовании 162 больных с ВЗК обнаружили достоверный АС в 9,9% случаев.

Клинические проявления АС при ВЗК практически не отличимы от таковых при идиопатическом АС [32, 55]. Ведущими симптомами являются боль воспалительного характера в различных отделах позвоночника, утренняя скованность, боль в ягодицах [56]. При длительном течении АС происходит ограничение или потеря движений в различных отделах позвоночника с формированием в ряде случаев вынужденных положений туловища [24, 57]. Симптоматика

АС может значительно опережать появление первых признаков ВЗК [58]. В отличие от периферического артрита течение АС обособленное, практически не зависящее от активности ВЗК [59–61]. Подтверждением этого могут служить данные об отсутствии влияния хирургического лечения ВЗК (иссечение участка пораженного кишечника) на течение АС [55]. Рентгенологические изменения в позвоночном столбе сходны с изменениями при идиопатическом АС: выявляются типичные для АС рентгенологические симптомы – синдесмофиты, спондилит (передний и задний), спондилодисцит. Частота выявления HLA-B27-антигена при ВЗК и АС составляет 40–60% [32].

В последнее десятилетие в литературе обсуждаются особенности энтезита и дактилита при ВЗК [62]. Эпидемиологические исследования, посвященные периартикулярной патологии при ВЗК, проводились редко, по имеющимся данным, ее распространенность оценивается в 1,5–5,4% [57, 63]. В одном из таких исследований, выполненном K. Al-Jarallah и соавт. [64], энтезит выявлен у 5,4% больных с ВЗК, дактилит – у 1,5%, что значительно меньше распространенности периферического артрита или аксиального СпА. Боль и в некоторых случаях локальная припухлость являются типичными клиническими проявлениями энтезита при ВЗК и могут быть связаны с активностью основного заболевания, а могут присутствовать самостоятельно. Локализация их разнообразна, хотя наиболее часто поражаются периартикулярные структуры пяточных областей [45].

Кроме описанных выше вариантов поражения суставов и позвоночника, возможно (редко) развитие состояний, также относящихся к поражению опорно-двигательного аппарата при ВЗК, но не связанных со СпА. Это гипертрофическая остеоартропатия, периостит, асептический некроз костей, а также крайне редко выявляемые гранулемы костей и суставов [32, 55]. В ряде случаев наряду с поражением опорно-двигательного аппарата, развиваются другие внекишечные проявления ВЗК, среди которых важное значение для ревматолога имеет поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия) и глаз (конъюнктивит, увеит). Узловатая эритема встречается у 10% пациентов с ВЗК, часто ассоциирована с периферическим артритом и активностью ВЗК [15]. Увеит в большинстве случаев выявляется у больных с поражением аксиального скелета и практически не связан с активностью ВЗК [58].

Лечение патологии опорно-двигательного аппарата при ВЗК представляет собой сложную задачу из-за ограниченности применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При наличии синовита и энтезита локальная инъекционная терапия глюкокортикоидами (ГК) может оказать выраженный местный противовоспалительный эффект. У пациентов с периферическим артритом хорошо известна эффективность сульфасалазина (СУЛЬФ, 2–3 г/сут). В то же время при поражении аксиального скелета применение СУЛЬФ и метотрексата оказалось неэффективным [30]. Лечение именно этой категория больных наиболее сложная проблема. Невозможность длительного назначения НПВП в терапевтических дозах и неэффективность СУЛЬФ диктуют целесообразность раннего применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), относящихся к классу антител к ФНО α [63]. В настоящее время накоплен положительный опыт лечения СпА у пациентов с ВЗК инфликсимабом и адалимумабом [30, 65].

ОБЗОРЫ

Новые перспективы открывают результаты успешного применения при ВЗК других классов ГИБП, в первую очередь ингибитора ИЛ12/23 устекинумаба у пациентов с БК [11]. Кроме того, интересные данные получены у пациентов ВЗК при назначении антител к $\alpha\beta 7$ -интегрину [66]. Одна-

ко возможность применения новых классов ГИБП в лечении СПА при ВЗК только предстоит оценить.

Определение тактики лечения ревматологических проявлений у больных с ВЗК должно проводиться совместно гастроэнтерологами и ревматологами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев ГИ, Костенко НВ. Неспецифический язвенный колит. Болезнь Крона. В кн.: Воробьев ГИ, редактор. Основы колопроктологии. Ростов-на-Дону: Феникс; 2001. С. 236-279. [Vorob'ev GI, Kostenko NV. Ulcerative colitis. Crohn's Disease. In: Vorob'ev GI, editor. *Osnovy kolo-proktologii* [Basics of Coloproctology]. Rostov-na-Donu: Feniks; 2001. P. 236-79.]
2. Парфенов АИ. Энтерология. Москва: Триада-Х; 2002. 744 с. [Parfenov AI. *Enterologiya* [Enterology]. Moscow: Triada-X; 2002. 744 p.]
3. Халиф ИЛ, Лоранская ИД. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона). Клиника, диагностика и лечение. Москва: Миклош; 2004. 88 с. [Khalif IL, Loranskaya ID. *Vospalitel'nye zabolevaniya kishchnika (nepspezificheskii yazvennyi kolit i bolezn' Krona)*. *Klinika, diagnostika i lechenie* [Inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease). Clinic, diagnostics and treatment]. Moscow: Miklosh; 2004. 88 p.]
4. Ardizzone S, Puttini PS, Cassionotti A, Poito GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008 Jul;40 Suppl 2:S253-9. doi: 10.1016/S1590-8658(08)60534-4.
5. Atzeni F, Defendenti C, Ditto MC, et al. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014 Jan; 13(1):20-3. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.006. Epub 2013 Jun 15.
6. Paredes JM, Barrachina MM, Roman J, Moreno-Osset E. Joint disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2005 Apr;28(4):240-9.
7. Fantini MC, Pallone F, Monteleone G. Common immunologic mechanisms in inflammatory bowel disease and spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol*. 2009 May 28;15(20):2472-8.
8. Salmi M, Andrew DP, Butcher EC, et al. Dual binding capacity of mucosal immunoblasts to mucosal and synovial endothelium in humans: dissection of the molecular mechanisms. *J Exp Med*. 1995 Jan 1;181(1):137-49.
9. Elewaut D, De Keyser F, Lazarovits A, et al. Inflamed synovial tissue from patients with spondylarthropathy is enriched with activated T-cells carrying beta-7 integrins. *Arthritis Rheum*. 1996;39:162.
10. Gheita TA, El Gazzar II, El-Fishawy HS, et al. Involvement of IL-23 in enteropathic arthritis patients with inflammatory bowel disease: preliminary results. *Clin Rheumatol*. 2014 May;33(5):713-7. doi: 10.1007/s10067-013-2469-y. Epub 2014 Jan 3.
11. Simon EG, Ghosh S, Iacucci M, Moran GW. Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease: can it find its niche? *Therap Adv Gastroenterol*. 2016 Jan;9(1): 26-36. doi: 10.1177/1756283X15618130.
12. Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Oct;28(5):687-702. doi: 10.1016/j.berh.2014.10.018. Epub 2014 Nov 15.
13. Smith JA, Colbert RA. Review: the interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Feb;66(2):231-41. doi: 10.1002/art.38291.
14. Wright V, Moll JMH. Seronegative polyarthritis. Amsterdam, the Netherlands: North Holland Publishing Company; 1976.
15. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998 Mar;42(3):387-91.
16. Scarpa R, del Puente A, D'Arienzo A, et al. The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetic aspects. *J Rheumatol*. 1992 Mar;19(3):373-7.
17. De Vos M. Joint involvement associated with inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2009;27(4):511-5. doi: 10.1159/000233290. Epub 2009 Nov 4.
18. Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Dec;44(12):1483-91. Epub 2005 Aug 9.
19. Souza MH, Troncon LE, Rodrigues CM, et al. Trends in the occurrence (1980-1999) and clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis in a university hospital in southeastern Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2002 Apr-Jun;39(2):98-105. Epub 2003 Feb 19.
20. Stolwijk C, Pierik M, Landewe R, et al. Prevalence of self-reported spondyloarthritis features in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol*. 2013 Apr;27(4):199-205.
21. Protzer U, Duchmann R, Höhler T, et al. Enteropathic spondylarthritis in chronic inflammatory bowel diseases: prevalence, manifestation pattern and HLA association. *Med Klin (Munich)*. 1996 Jun 15;91(6):330-5.
22. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and Risk Factors for Extraintestinal Manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jan;106(1):110-9. doi: 10.1038/ajg.2010.343. Epub 2010 Aug 31.
23. Dorofeyev AE, Vasilenko IV, Rassokhina OA. Joint extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Dig Dis*. 2009;27(4):502-10. doi: 10.1159/000233289. Epub 2009 Nov 4.
24. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*. 1996 Jul;23(1):29-34.
25. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*. 2006 Mar;55 Suppl 1:i36-58.
26. Urlep D, Mamula P, Baldassano R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2005 Jun;51(2):147-63.
27. Shivashankar R, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Incidence of spondyloarthropathy in patients with Crohn's disease: a population-based study. *J Rheumatol*. 2012 Nov;39(11):2148-52. doi: 10.3899/jrheum.120321. Epub 2012 Sep 15.
28. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1116-22.
29. Wordsworth P. Arthritis and inflammatory bowel disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2000 Apr;2(2):87-8.
30. Van der Horst-Bruinsma IEI, Nurmohamed MT. Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Dec;4(6):413-22. doi: 10.1177/1759720X12458372.
31. Yüksel I, Ataseven H, Başar O, et al. Peripheral Arthritis in the Course of Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci*. 2011 Jan;56(1):183-7. doi: 10.1007/s10620-010-1260-z. Epub 2010 May 11.
32. Weisman MH, Reveille JD, Van der Heijde D, editors. Inflammatory bowel disease spondyloarthritis: epidemiology, clinical features and treatment. In: *Ankylosing spondylitis and the Spondyloarthropathies*. Philadelphia: Mosby; 2006. P. 65-74.
33. Palm O, Moum B, Jahnsen J, Gran JT. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Nov;40(11):1256-61.
34. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. Пер. с нем. М.: 2001. 527 с.
35. Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, et al.

- Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000 Feb;118(2):274-8.
36. Suh CH, Lee CH, Lee J, et al. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *J Korean Med Sci*. 1998 Feb;13(1):39-43.
37. Gravallese EM, Kantrowitz FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1988 Jul;83(7):703-9.
38. Greenstein A, Janowitz H, Sachar D. Extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Medicine (Baltimore)*. 1976 Sep;55(5):401-12.
39. Juillerat P, Mottet C, Froehlich F, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion*. 2005;71(1):31-6. Epub 2005 Feb 4.
40. Fombergstein B, Yerra N, Pitchumoni CS. Rheumatological complications of GI disorders. *Am J Gastroenterol*. 1996 Jun;91(6):1090-103.
41. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol*. 2002 Mar;29(3):511-5.
42. Christodoulou DK, Katsanos KH, Kitsanou M, Stergiopoulou C, Hatzis J, Tsianos EV. Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. *Dig Liver Dis*. 2002 Nov;34(11):781-6.
43. Rodriguez VE, Costas PJ, Vazquez M, et al. Prevalence of spondyloarthropathy in Puerto Rican patients with inflammatory bowel disease. *Ethn Dis*. 2008 Spring;18 (2 Suppl 2):S2-225-9.
44. De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, et al. Spondylarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol*. 2000 Dec;27(12):2860-5.
45. Voulgari PV. Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2011;24(3):173-180.
46. Acheson ED. An association between ulcerative colitis, regional enteritis, and ankylosing spondylitis. *Q J Med*. 1960 Oct;29:489-99.
47. Ansell BM, Wigley RA. Arthritic manifestations in regional enteritis. *Ann Rheum Dis*. 1964 Jan;23:64-72.
48. Haslock I. Arthritis and Crohn's disease. A family study. *Ann Rheum Dis*. 1973 Nov;32(6):479-86.
49. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int*. 2006 May;26(7):663-8. Epub 2005 Sep 1.
50. McEniff N, Eustace S, McCarthy C, et al. Asymptomatic sacroiliitis in inflammatory bowel disease. Assessment by computed tomography. *Clin Imaging*. 1995 Oct-Dec;19 (4):258-62.
51. Scott WW Jr, Fishman EK, Kuhlman JE, Caskey CI, O'Brien JJ, Walia GS, Bayless TM. Computed tomography evaluation of the sacroiliac joints in Crohn disease. Radiologic/clinical correlation. *Skeletal Radiol*. 1990;19(3):207-10.
52. Peeters H, Vander Cruyssen B, Laukens D, et al. Radiological sacroiliitis, a hallmark of spondylitis, is linked with CARD15 gene polymorphisms in patients with Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2004 Sep;63(9):1131-4.
53. Bandinelli F, Terenzi R, Giovannini L, et al. Occult radiological sacroiliac abnormalities in patients with inflammatory bowel disease who do not present signs or symptoms of axial spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Nov-Dec;32(6):949-52. Epub 2014 Aug 15.
54. Queiro R, Maiz O, Intxausti J, et al. Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol*. 2000;19(6):445-9.
55. Rodriguez-Reyna TS, Martinez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009 Nov 28;15(44):5517-24.
56. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc)*. 2005 Sep 10;125(8):297-300.
57. Salvarani C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM, et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 2001 Dec;36(12):1307-13.
58. Brophy S, Pavy S, Lewis P, et al. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors. *J Rheumatol*. 2001 Dec;28(12):2667-73.
59. Yuksek I, Basar O, Ataseven H, et al. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Apr;15(4):546-50. doi: 10.1002/ibd.20807.
60. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Jun;20(3):451-71.
61. Orchard TR. Extraintestinal manifestations: skin, joint and mucocutaneous manifestations. In: Satsangi J, Sutherland LR, et al, editors. *Inflammatory bowel disease*. Elsevier Limited: Churchill Livingstone; 2003. P. 669-84.
62. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C. Arthritis, osteoporosis and rheumatological manifestations: patterns, diagnostic and therapeutic problems. In: Lembecke B, Kruis W, Sartor RB, editors. *Systemic manifestations of IBD*. Kluwer Academic Publishers; 1998. P. 55-63.
63. Lanna CC, Ferrari Mde L, Rocha SL, et al. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin Rheumatol*. 2008 Apr;27(4):503-9. Epub 2007 Dec 21.
64. Al-Jarallah K, Shehab D, Al-Azmi W, Al-Fadli A. Rheumatic complications of inflammatory bowel disease among Arabs: a hospital-based study in Kuwait. *Int J Rheum Dis*. 2013 Apr;16(2):134-8. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01811.x. Epub 2012 Sep 7.
65. Lakatos PL, Lakatos L, Kiss LS, et al. Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012; 86 Suppl 1:28-35. doi: 10.1159/000341950. Epub 2012 Oct 5.
66. Armuzzi A, Gionchetti P, Daperno M, et al; GIVI (Gruppo Italiano su Vedolizumab nelle IBD) Group; GIVI Gruppo Italiano su Vedolizumab nelle IBD Group. Expert consensus paper on the use of Vedolizumab for the management of patients with moderate-to-severe Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis*. 2016 Apr;48(4):360-70. doi: 10.1016/j.dld.2015.12.016. Epub 2016 Jan 7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.