

В.М. Коваленко
Т.М. Бенца
А.С. Крилова

Національний університет
охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика, м. Київ

ПОЗАКИШКОВІ РЕВМАТОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ КИШЕЧНИКУ

Ключові слова: запальні захворювання кишечника, хвороба Крона, виразковий коліт, позакишкові ревматологічні прояви, спондилоартрит, біомаркери, запалення, фекальний кальпротектин.

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) — це системні хвороби, які проявляються не лише в кишечнику, але й у позакишкових органах у багатьох пацієнтів. Якість життя хворих може бути суттєво порушена цими позакишковими проявами (ПЗК). ПЗК можуть виникати до появи кишкових симптомів і повинні бути розпізнані, щоб розпочати відповідні діагностичні процедури. ПЗК найчастіше уражують суглоби, шкіру або очі, але також можуть впливати на інші органи, зокрема печінку, легені та підшлункову залозу. Ревматологічні прояви визначені як найпоширеніші ПЗК і включають аксіальний та периферичний спондилоартрит, артралгію, сакроілеїт, ентезит та дактиліт. Спондилоартрит (SpA) є одним із найпоширеніших позакишкових проявів ЗЗК. Початкове обстеження повинно включати базові лабораторні аналізи та інструментальні методи, а також неінвазивну оцінку запалення за допомогою біомаркерів. Окрім своєї діагностичної специфічності щодо диференціації ЗЗК від інших шлунково-кишкових захворювань, кальпротектин стає перспективною терапевтичною мішенню завдяки своїй подвійній ролі в модуляції запальних шляхів та взаємодії з кишковою мікробіотою. Нещодавно розроблені біологічні препарати дозволяють одночасно лікувати ЗЗК та позакишкові їхні прояви. Моноклональні антитіла до фактора некрозу пухлини та інгібітори янус-кінази є ефективними препаратами, які схвалені для лікування SpA та ЗЗК. Необхідна тісна співпраця між гастроентерологами та ревматологами із взаємним направленням пацієнтів від ранньої точної діагностики до належної та своєчасної терапії позакишкових ревматологічних проявів ЗЗК.

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) — це системні захворювання, які проявляються не лише в кишечнику та шлунково-кишковому тракті, але й у позакишкових органах у багатьох пацієнтів. Захворюваність на ЗЗК продовжує зростати в розвинених країнах у всіх вікових групах, що призводить до збільшення поширеності. Крім того, захворюваність на ЗЗК різко підвищується в Азії та країнах, що розвиваються [1].

До ЗЗК належать хвороба Крона (ХК) та виразковий коліт (ВК), які відмічають у близько 1% населення та зазвичай характеризуються хронічною діареєю (з кровотечею або без неї), болем у животі та зменшенням маси тіла. Симптоми не обов'язково корелюють з активністю захворювання [28]. Діагноз ЗЗК ґрунтується на загальній картині та діагностичних особливостях, виявлених під час обстеження. Ендоскопічна оцінка залишається золотим стандартом діагностики та оцінки відповіді на лікування. Штучний інтелект демонструє великі перспективи в галузі клінічних досліджень, пов'язаних з ендоскопією ЗЗК. Новітні технології штучного ін-

телекту мають потенціал для підвищення ефективності та точності оцінки початкових ендоскопічних результатів у пацієнтів із ЗЗК та оцінки того, як різні терапевтичні втручання впливають на загоєння слизової оболонки. Ці досягнення у сфері штучного інтелекту можуть значно покращити як діагностику, так і моніторинг лікування ЗЗК, догляд за пацієнтами та результати лікування [2].

Початкове обстеження повинно включати базові лабораторні аналізи, а також дослідження калу для виключення інфекції та оцінки запалення (фекальний кальпротектин (КП): чутливість 93%, специфічність 96%) [5]. Біомаркери можуть полегшити неінвазивну оцінку захворювання, причому С-реактивний білок (СРБ) та фекальний КП є найбільш широко доступними в сучасній клінічній практиці [7, 19]. Ще одним біомаркером, який був ретельно вивчений, є багатий на лейцин α_2 -глікопротеїн (LRG) білок, що виробляється в таких клітинах, як гепатоцити, нейтрофіли та макрофаги, та індукується кількома запальними цитокінами, такими як фактор некрозу пухлини (TNF)- α , інтерлей-

кінами (IL)-22, IL-1 β та IL-6; він частіше відображає запалення кишечника, ніж СРБ [25, 36]. Фекальний КП — це білок, найбільш поширений у цитоплазмі, гранулоцитах та моноцитах кишкових епітеліальних клітин. Оцінка цього білка є важливою для спостереження за запальними клітинами, що інфільтрують слизову оболонку кишечника, пошкоджують кишкові епітеліальні клітини та змішуються з калом під час запалення [41]. Його неінвазивний характер та кореляція з ендоскопічною активністю захворювання позиціонували фекальний КП як інструмент для моніторингу відповіді на лікування та прогнозування рецидиву [27]. Оскільки він продемонстрував виняткову точність у діагностиці ЗЗК та її підтипів. Фекальний КП наразі є єдиним біомаркером, схваленим та рекомендованим Європейською організацією з хвороби Крона та коліту (European Crohn's and Colitis Organisation — ECCO) [11].

Позакишкові прояви (ПЗК) можуть виникати у 25% пацієнтів із ЗЗК до появи кишкових симптомів і повинні бути розпізнані, щоб розпочати відповідні діагностичні заходи [34, 39]. Пацієнти з ХК частіше стикаються з ПЗК, ніж особи з ВК. Якість життя пацієнтів із ЗЗК може бути суттєво порушена цими ПЗК, іноді навіть більше, ніж самим захворюванням кишечника [21]. ПЗК можуть виникати разом із загостреннями основного ЗЗК та реагувати на лікування запалення кишечника або вони можуть бути незалежними від активності ЗЗК. Часто ПЗК потребують специфічного лікування або, принаймні, їх необхідно враховувати при прийнятті рішення про лікування запалення кишечника. Загалом, периферичний артрит, афтозні виразки ротової порожнини, епісклерит або вузлувата еритема можуть бути пов'язані з активним запаленням кишечника та ефективно лікуються при стандартному лікуванні основного захворювання. Однак, передній увеїт, анкілозивний спондиліт та первинний склерозивний холангіт зазвичай виникають незалежно від загострень ЗЗК [14, 34].

Європейська організація з хвороби Крона та коліту (European Crohn's and Colitis Organisation — ECCO) класифікувала ПЗК як опорно-рухові, слизово-шкірні, очні, неврологічні, серцеві, легеневі, ниркові, гепатобіліарні та гематологічні, що поширені у близько 6–46% пацієнтів із ЗЗК [16]. Ревматологічні прояви визначені як найпоширеніші ПЗК, що уражують 20–40% хворих на ЗЗК і включають аксіальний та периферичний спондилоартрит, артралгію, сакроілеїт, ентезит та дактиліт. Артрит, пов'язаний із ЗЗК, є компонентом підгрупи станів, які прийнято називати «серонегативними спондилоартропатіями» (SpA). Ця група включає не лише артрит, пов'язаний із ЗЗК, але й такі стани, як псоріатичний артрит, реактивний артрит та ідіопатичний анкілозивний спондиліт [8].

У систематичному огляді, в якому досліджували поширеність SpA при ЗЗК, показано, що периферичний артрит був найпоширенішим проявом серед уражень суглобів (13%; 95% довірчий інтервал (ДІ) 12–15%), далі йшли сакроілеїт (10%; 95% ДІ 8–12%) та анкілозивний спондиліт (3%; 95% ДІ

2–4%) [23]. Спондилоартрит може виникати до або після діагностики ЗЗК [34].

Результати багатоденного перехресного обсерваційного дослідження за участю пацієнтів із ЗЗК віком ≥ 18 років показали, що у 35 (11,7%) із 300 пацієнтів було діагностовано SpA. Скринінг SpA включав наявність будь-якого з наступних критеріїв: хронічний біль у попереку з початком у віці до 45 років, запальний біль у попереку або біль у сідницях, що чергується, артрит або дактиліт. Це одне з перших досліджень, що валідує критерії скринінгу SpA у пацієнтів із ЗЗК у рутинній клінічній практиці [15].

Дослідження асоціації всього геному виявили спільні локуси, пов'язані з ризиком розвитку як SpA, так і ЗЗК, включаючи сигнали асоціації в межах або поблизу генного шляху IL-12/-23 [22]. Сакроілеїт та анкілозивний спондиліт пов'язані з NOD2/CARD15 та IL-23R [34]. Найсильніші генетичні асоціації існують між анкілозивним спондилітом та ЗЗК [22]. Дисбіоз та зміни мікробіоти також пов'язані з підвищеним ризиком розвитку артропатій [34]. Механізми, що лежать в основі цієї асоціації, включають молекулярну мімікрію, мікробну транслокацію, розчинні фактори та метаболіти мікробного походження, порушення кишкового бар'єру та інвазію шкідливої мікробіоти на ранніх етапах життя. Слід зазначити, що 25–78% пацієнтів із ЗЗК та анкілозивним спондилітом мають позитивний результат на HLA-B27, хоча повідомлялося, що у безмікробних трансгенних щурів HLA-B27 не розвивається запалення кишечника або суглобів [34]. Тривалість захворювання та активне запалення також підвищують ризик розвитку SpA, хоча вони можуть виникати незалежно від запалення кишечника.

Нещодавні дослідження підкреслили центральну роль сигнального шляху IL-23 — IL-17 — TNF α у патогенезі як ЗЗК, так і SpA, і що порушення регуляції кишкового імунітету може спровокувати як запалення кишечника, так і артрит через ці імунноопосередковані механізми [3].

Діагностика SpA переважно спирається на клінічну оцінку, що базується на наявності периферичного або аксіального артрити в контексті ЗЗК. Лабораторні дані включають анемію, спричинену хронічним запаленням, лейкоцитоз, тромбоцитоз, підвищений рівень реактантів гострої фази, як-от СРБ та підвищену швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Однак ключові показники реакції гострої фази, зокрема ШОЕ та СРБ, можуть бути підвищеними при активному ЗЗК, незалежно від наявності артрити. Антинуклеарні антитіла та ревматоїдний фактор зазвичай відсутні. Незважаючи на те що синовіальна рідина є запальним станом, вона зазвичай стерильна [17].

КП, який є біомаркером ЗЗК, може бути ще одним патогенетичним механізмом взаємозв'язку із SpA [30]. У дослідженні Holzinger та співавторів (2012) рівні КП у сироватці крові 2000 нг/мл виявлено у пацієнтів з активною подагрою; подібні показники виявлені у пацієнтів з ревматоїдним артритом, SpA, псоріатичним артритом та хворобою відкла-

дення дегідрату пірофосфату кальцію. Встановлена кореляція між КП у сироватці крові та у синовіальній рідині [20]. КП високо експресується в синовіальній тканині пацієнтів з SpA і це корелює зі збільшеною кількістю полінейрональних лейкоцитів та моноцитів, які відповідають за його продукцію. У дослідженні De Ruyse та співавторів (2005) рівень КП був підвищений у синовіальній рідині запалених суглобів, де він позитивно корелював із місцевими маркерами запалення [10, 26].

Рівень КП швидко знижується після ефективного лікування інгібіторами TNF- α та секукінумабом як при аксіальному, так і при периферичному SpA, і його запропоновано як корисний біомаркер для моніторингу захворювання, де він «працює» навіть краще, ніж високочутливий СРБ [38]. Вихідний рівень КП також був незалежним предиктором рентгенологічної прогресії ураження хребта при аксіальному SpA у когорті німецьких пацієнтів. Виявлено зв'язок рівня КП $>0,5$ мг/мл з прогресуванням синдесмофітів при дворічному спостереженні [38].

Візуалізація зазвичай не потрібна для діагностики периферичного артриту, пов'язаного із ЗЗК; однак вона може бути корисною при оцінці інших станів. Звичайна рентгенограма периферичних суглобів може виявити випоти або периартикулярну остеопенію, подібну до інших запальних артритів, але випадки ерозій та погіршення стану суглобів відмічають рідко. Тим часом діагностика аксіального артриту часто потребує процедур візуалізації. МРТ може сприяти ранньому виявленню запальних станів, що уражують хребет та крижово-клубову ділянку [33].

Ще одним захворюванням, яке часто асоціюється з розвитком SpA, є псоріаз. Схоже, існує двоспрямований зв'язок між псоріазом та ЗЗК, при цьому поширеність псоріазу у пацієнтів із ХК та ВК становить 3,6 та 2,8% відповідно [4]. Поширеність ХК та ВК у пацієнтів із псоріазом становить 0,7 та 0,5% відповідно, що відповідає значно підвищеному коефіцієнту ризику порівняно із поширеністю в загальній популяції (2,19; 95% ДІ 1,27–3,79) [6]. Псоріаз може проявитися на 8–10 років раніше, ніж клінічні ознаки основного захворювання. У хворих на псоріаз виявляють характерні для цього захворювання антигени DR-7 й інші ознаки, нехарактерні для ХК.

У нових рекомендаціях ЕССО йдеться про позакишкові ураження при ЗЗК, які сформовані у твердженні 1–21. Окремо виділені ураження шкіри при ЗЗК [16] в твердженні 20 та 21.

Шкірні захворювання, пов'язані із ЗЗК, є одними з найпоширеніших позакишкових проявів, і їх зв'язок з основним кишковим захворюванням може бути специфічним (метастатична ХК), реактивним (гангренозна піодермія, синдром Світа, вузлувата еритема, ураження ротової порожнини), асоційованим (гнійний гідраденіт, псоріаз) або пов'язаним із лікуванням (ураження шкіри, викликані антагоністами TNF α , гіперчутливість до інших препаратів, рак шкіри). Рекомендується раннє звернення до дерматолога, коли це доречно (консенсус: 95%).

ВУЗЛУВАТА ЕРИТЕМА

Вузлувата еритема дуже часто асоціюється з активністю ЗЗК, хоча слід виключити та лікувати інші причини. Коли вузлувата еритема асоціюється з активністю ЗЗК, основною метою є контроль активності основного захворювання; ураження шкіри зазвичай зникають, коли активність запалення кишечника контролюється (консенсус: 100%).

З поширеністю до 15% (ХК — 4–15%; ВК — 2,8–10%) вузлувата еритема є частим захворюванням шкіри при ЗЗК. Вона характеризується болючими еритематозно-фіолетовими підшкірними бляшками або вузликами, які зазвичай мають 1–5 см у діаметрі. Вузлики часто розташовуються симетрично на розгинальних поверхнях нижніх кінцівок (передній великогомілкової кістці), а також на стегнах та передпліччях [12]. Вузлувата еритема при ЗЗК може відображати уповільнену реакцію гіперчутливості IV типу до загальних антигенів кишкових та шкірних бактерій, з перекриттям між генетичними локусами ризику для обох захворювань [24].

Через характерні клінічні дані діагноз зазвичай ґрунтується на типовій клінічній картині. Біопсія шкіри потрібна лише у разі, якщо картина нетипова. Вузлувата еритема також може бути спровокована різними іншими станами, наприклад інфекцією (стрептокок, туберкульоз), злоякісними новоутвореннями, ліками (сульфаніламід, пероральні контрацептиви), вагітністю та іншими запальними захворюваннями, не пов'язаними із ЗЗК (хвороба Бехчета, саркоїдоз). Відповідно, ці диференціали слід враховувати.

Вузлувата еритема зазвичай пов'язана з активністю ЗЗК. Більшість випадків вузлуватої еритеми є саморозрешувальними і не потребують лікування, окрім контролю основного захворювання, і зазвичай зникають без утворення рубців. Підтримувальне лікування може включати підняття ніг, йодид калію, компресійні панчохи або компресійні бандажі. У випадках, коли ураження дуже болючі, короткій курс пероральних глюкокортикоїдів викликає швидке одужання. У співпраці з дерматологом гідроксихлорохін може бути використаний як терапія другої лінії. Антагоністи TNF- α , устекіnumаб або ведолізумаб також можуть застосовуватися для лікування вузлуватої еритеми, пов'язаної з ЗЗК, причому ефективність, ймовірно, пов'язана з контролем кишкового запалення [29].

Вузликовий панартеріїт шкіри виникає лише в поєднанні з ХК. Характеризується появою численних м'яких червонуватих болісних вузликів діаметром до 2 см, які можуть утворювати виразки. За даними гістологічного дослідження, виявляють інфільтрацію всіх стінок судин підшкірного прошарку, інфільтрат складається з еозинофілних та базофілних гранулоцитів, поширюється на сполучну тканину. Наслідком захворювання є облітерація просвіту судин. Можлива спонтанна ремісія патологічного процесу.

Основні цілі медикаментозного лікування ЗЗК включають ініціювання та підтримку клінічної та ендоскопічної ремісії для усунення симптомів, покра-

щення якості життя та запобігання ускладненням, які можуть призвести до госпіталізації або хірургічно-го втручання [13, 35]. У щоденній клінічній практиці застосовують сульфасалазин, глюкокортикостероїди, імунодепресанти. Однак терапевтичні стратегії переважно спрямовані на симптоматичне полегшення стану, а не на модифікацію захворювання, що відображає прогалини в розумінні патогенезу ЗЗК. Поглиблене вивчення множинних гіперактивних сигнальних шляхів імунної відповіді слизової оболонки кишечника та посиленого транспорту лейкоцитів дозволило розробити препарати проти кількох механізмів дії, включаючи молекули адгезії, рецептори сфінгозин-1-фосфату, цитокіни (IL-12/-23, TL1A та IL-36), янус-кіназу (JAK) та фосфодіестеразу [18, 37]. Нещодавно розроблені біологічні препарати дозволяють ефективно лікувати ЗЗК із супутніми ревматологічними проявами [21, 32]. Такий інтегрований підхід, спрямований на TNF- α , IL та інтегрини, усуває запалення не лише в кишечнику, але й у суглобах, полегшує біль та зменшує вираженість інших опорно-рухових симптомів [5, 37].

Уstekінумаб — це моноклональне антитіло людини IgG1к, яке блокує біологічні функції цитокінів IL-12 та IL-23 і таким чином впливає на їхню спільну субодиницю p40. Ці цитокіни відіграють певну роль в основних механізмах розвитку ХК. IL-17 запускає міграцію імунних клітин до периферичних тканин — процес, залежний від активації ядерного фактора каппа В (NF- κ B) після взаємодії з рецептором IL-17. Крім того, IL-17 індукує утворення численних прозапальних агентів, як-от TNF- α , IL-6, IL-23 та IL-1b, клітинами вродженого імунітету та антигенпрезентувальними клітинами [29]. Ведолізумаб — це гуманізоване моноклональне антитіло, яке пригнічує всі інтегрини α 4 β 7 у шлунково-кишковому тракті шляхом пригнічення взаємодії між α 4 β 7 та молекулою адгезії клітин слизової оболонки адресином-1 (MAdCAM-1). На відміну від деяких інших методів лікування, ведолізумаб зазвичай не викликає системних ефектів, оскільки він специфічно порушує міграцію лімфоцитів виключно в шлунково-кишковому тракті. Продемонстрована потенційна користь ведолізумабу при SpA, пов'язаному із ЗЗК. У частини (46,2%) пацієнтів із активним SpA відзначали клінічне покращення стану після індукції ведолізумабу, і не повідомлялося про загострення артриту / сакроілеїту [31].

Тоцилізумаб — гуманізоване моноклональне антитіло, спрямоване на рецептор IL-6, яке наразі застосовується в лікуванні ревматоїдного артриту, продемонструвало вищий рівень клінічної відповіді при ЗЗК порівняно з плацебо. Однак лікування не дало ендоскопічних або гістологічних ефектів загоєння. Численні гуманізовані моноклональні антитіла, специфічно спрямовані на субодиницю p19 IL-23, наразі досліджуються на предмет їхнього потенціалу в лікуванні ЗЗК [29, 32].

JAK відіграють ключову роль як у вроджених, так і в адаптивних імунних реакціях. Численні цитокіни, задіяні в патогенезі ЗЗК, використовують шлях JAK / STAT для передачі сигналів. Прозапаль-

ні цитокіни, що використовують цей шлях, включають IL-2, IL-6, IL-12, IL-23 та інтерферон (IFN)- γ . І навпаки, цитокіни, такі як TNF- α , IL-1, IL-8, трансформуючий фактор росту (TGF)- β та фактори, що стимулюють колонії макрофагів, не використовують шлях JAK / STAT для передачі сигналів. Інгібітори JAK схвалені для лікування SpA та BK [40].

Тофацитиніб — це перорально введений інгібітор пан-JAK, який ефективно впливає на JAK1, JAK2 та JAK3, а також меншою мірою — на TYK2. Малі молекули, як-от тофацитиніб, мають переваги порівняно з біологічними агентами, зокрема знижений ризик імуногенності та зручність перорального застосування [32]. При застосуванні тофацитинібу у пацієнтів із ЗЗК та SpA була досягнута клінічна та лабораторна ремісія [9].

У нових рекомендаціях ЕССО йдеться також про захворювання суглобів при ЗЗК [16].

Клінічні симптоми захворювання суглобів при ЗЗК є поширеними, зокрема периферична та аксіальна спондилоартропатія. Суглобові симптоми можуть виникати до та після встановлення діагнозу ЗЗК (консенсус: 100%).

Немає доказів зв'язку між застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та загостренням BK, хоча потенційно існує зв'язок із загостренням ХК. Рекомендується ухвалювати рішення про застосування НПЗП для лікування артропатії в кожному конкретному випадку. Селективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ)-2 можуть застосовуватися протягом коротких періодів (консенсус: 91%).

Лікування аксіальної спондилоартропатії

Антагоністи TNF- α рекомендуються для лікування аксіальної спондилоартропатії, пов'язаної із ЗЗК. Ведолізумаб та уstekінумаб не рекомендуються при аксіальній спондилоартропатії, пов'язаній із ЗЗК (консенсус: 96%).

Лікування неаксіальної спондилоартропатії

Антагоністи TNF- α рекомендуються для лікування неаксіальної спондилоартропатії, пов'язаної із ЗЗК. Також є дані на підтримку застосування метотрексату, сульфасалазину та уstekінумабу (консенсус: 100%) (рисунк).

Препарат	Аксіальний спондилоартрит	Неаксіальний спондилоартрит
Сульфасалазин	Червоний	Жовтий
Метотрексат	Червоний	Жовтий
Інгібітори фактора некрозу пухлин- α	Червоний	Червоний
Інгібітори янус-кінази	Жовтий	Жовтий
Антиінтегрин Ведолізумаб	Червоний	Червоний
Анти-IL 12/23 Уstekінумаб	Червоний	Жовтий
Модулятори рецепторів сфінгозин-1-фосфату Озанімод	Червоний	Червоний
Зелений: рекомендовано Жовтий: умовно рекомендовано Червоний: не рекомендовано		

Рисунк. Лікування аксіальної та неаксіальної спондилоартропатії при ЗЗК

Хоча біологічні препарати кардинально змінили стратегію лікування ЗЗК з позакишковими ревматологічними проявами, багато пацієнтів все ще потребують альтернативних методів лікування через невдачу або побічні ефекти. Очікується, що будуть запропоновані нові методи лікування для вищої ефективності з покращеним профілем побічних ефектів. Крім того, трансляційні дослідження підкреслили потенціал нових терапевтичних концепцій, включаючи модуляцію взаємодії хазяїна-мікріома, стовбурову терапію для періанальної фістули, регуляцію фіброзу, регуляцію осі кишечника — головний мозок та контроль раніше менш цільових імунних клітин (В-клітин та вроджених лімфоїдних клітин) [18].

Враховуючи поширеність, вплив на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, та можливість негативних наслідків без лікування, раннє виявлення пацієнтів із ЗЗК та позакишковими ревматологічними проявами є надзвичайно важливим. Такі пацієнти зазвичай спочатку звертаються до гастроентеролога, що згодом призводить до направлення до ревматолога для поглибленої оцінки стану та терапії. Цілісний підхід, що включає співпрацю ревматологів та гастроентерологів, може суттєво вплинути на клінічний перебіг захворювання, підвищити ефективність лікування та знизити смертність.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Agrawal M., Jess T.** (2022) Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world. *United European Gastroenterol. J.* 10(10): 1113–20. doi: 10.1002/ueg2.12317.
- Ahmad H.A., East J.E., Panaccione R. et al.** (2023) Artificial Intelligence in Inflammatory Bowel Disease Endoscopy: Implications for Clinical Trials. *J. Crohns Colitis.* 21; 17(8): 1342–53. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad029.
- Akiyama M., Alshehri W., Suzuki K. et al.** (2025) Clinical features, pathogenesis, and treatment of inflammatory bowel disease-associated spondyloarthritis. *Autoimmun. Rev.* 24(9): 103853. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103853.
- Alinaghi F., Tekin H.G., Burisch J. et al.** (2020) Global prevalence and bidirectional association between psoriasis and inflammatory bowel disease – a systematic review and meta-analysis. *J. Crohns Colitis.* 14: 351–60. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz152.
- Bruner L.P., White A.M., Proksell S.** (2023) Inflammatory Bowel Disease. *Prim. Care.* 50(3): 411–27. doi: 10.1016/j.pop.2023.03.009.
- Burisch J., Jess T., Egeberg A.** (2019) Incidence of immune-mediated inflammatory diseases among patients with inflammatory bowel diseases in Denmark. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 17: 2704–12.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.040.
- Clough J., Colwill M., Poullis A. et al.** (2024) Biomarkers in inflammatory bowel disease: a practical guide. *Therap. Adv. Gastroenterol.*, 9: 17: 17562848241251600. doi: 10.1177/17562848241251600.
- Colia R., Corrado A., Cantatore F.P.** (2016) Rheumatologic and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Ann. Med.*, 48(8): 577–85. doi: 10.1080/07853890.2016.1195011.
- Dağlı P.A., Erden A., Güven S.C. et al.** (2023) Tofacitinib experience in patients with enteropathic arthritis. *Immunotherapy*, 15(8): 619–26. doi: 10.2217/imt-2022-0110.
- De Rycke L., Baeten D., Foell D. et al.** (2005) Differential expression and response to anti-TNF α treatment of infiltrating versus resident tissue macrophage subsets in autoimmune arthritis. *J. Pathol.*, 206: 17–27. doi: 10.1002/path.1758.
- Ding N.S., Lee T., Bettenworth D. et al.** (2021) Assessing aCCess to Investigations in Inflammatory Bowel Disease (ACCID): results from an international survey. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1; 33(1S Suppl. 1): e837–e842. doi: 10.1097/MEG.0000000000002276.
- Farhi D., Cosnes J., Zizi N. et al.** (2008) Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)*, 87(5): 281–93. doi: 10.1097/MD.0b013e318187cc9c.
- Ferretti F., Monico M.C., Cannatelli R. et al.** (2022) The impact of biologic therapies on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease: A multicenter study. *Front Med. (Lausanne)*, 8: 9: 933357. doi: 10.3389/fmed.2022.933357.
- Garber A., Miguel Regueiro M.** (2019) Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 21(7): 31. doi: 10.1007/s11894-019-0698-1.
- Gomollón F., Seoane-Mato D., Montoro M.A. et al.** (2022) Validation of screening criteria for spondyloarthritis in patients with inflammatory bowel disease in routine clinical practice. *Dig. Liver Dis.*, 54(6): 755–62. doi: 10.1016/j.dld.2021.12.010.
- Gordon H., Burisch J., Ellul P. et al.** (2024) ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J. Crohns Colitis*, 18(1): 1–37. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad108.
- Goupille P., Vuitton L., Wendling D.** (2024) Axial spondyloarthritis and inflammatory bowel disease: Therapeutic implications. *Joint Bone Spine*, 91(4): 105720. doi: 10.1016/j.jbspin.2024.105720.
- Higashiyama M., Hokari R.** (2023) New and Emerging Treatments for Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*, 104(1): 74–81. doi: 10.1159/000527422.
- Hirten R.P., Danieletto M., Sanchez-Mayoret M. et al.** (2025) Physiological Data Collected From Wearable Devices Identify and Predict Inflammatory Bowel Disease Flares. *Gastroenterology*, 168(5): 939–51.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2024.12.024.
- Holzinger D., Frosch M., Kastrup A., Prince F.H.** (2012) The Toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 71: 974–80. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200598. Epub 2012 Jan 20.
- Jansen F.M., Vavricka S.R., den Broeder A.A. et al.** (2020) Clinical management of the most common extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease focused on the joints, skin and eyes. *United European Gastroenterol. J.*, 8(9): 1031–44. doi: 10.1177/2050640620958902.
- Jostins L., Ripke S., Weersma R.K. et al.** (2012) International IBD Genetics Consortium (IBDGC). Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491: 119–24. doi: 10.1038/nature11582.
- Karreman M.C., Luime J.J., Hazes J.M.W., Weel A.E.A.M.** (2017) The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Crohns Colitis*, 11: 631–42. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw199.
- Kilic Y., Kamal S., Jaffar F. et al.** (2024) Prevalence of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 30(2): 230–39. doi: 10.1093/ibd/izad061.
- Komatsu M., Sagami S., Hojo A. et al.** (2025) Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein Is Associated With Transmural Inflammation Assessed by Intestinal Ultrasound in Patients With Crohn's Disease. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 61(4): 658–66. doi: 10.1111/apt.18430.
- Kruithof E., De Rycke L., Vandooren B. et al.** (2006) Identification of synovial biomarkers of response to experimental treatment in early phase clinical trials in spondylarthritis. *Arthritis Rheum.*, 54: 1795–804. doi: 10.1002/art.21914.
- Li J., Xu M., Qian W. et al.** (2023) Clinical value of fecal calprotectin for evaluating disease activity in patients with Crohn's disease. *Front Physiol.*, 1: 14: 1186665. doi: 10.3389/fphys.2023.1186665.

28. Moran G.W., Gordon M., Sinopolou V. et al. (2025). British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025. *Gut*, 23; 74(Suppl. 2): s1–s101. doi: 10.1136/gutjnl-2024-334395.

29. Nardone O.M., Noor N.M., Prabhu A. et al. (2025) The Effectiveness of Medical Therapies for Joint, Skin and Eye Extraintestinal Manifestations in IBD-An Umbrella Review. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 61(12): 1854–71. doi: 10.1111/apt.70181.

30. Ometto F., Friso L., Astorri D. et al. (2017) Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp. Biol. Med.* (Maywood), 242(8): 859–73. doi: 10.1177/1535370216681551. Epub 2016 Jan 1.

31. Orlando A., Orlando R., Ciccio F. et al. (2017) Clinical benefit of vedolizumab on articular manifestations in patients with active spondyloarthritis associated with inflammatory bowel disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 76(9): e31. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-211011.

32. Park J.J. (2020) Mechanism-based Drug Therapy of Inflammatory Bowel Disease With Special Reference to Rheumatic Disease. *J. Rheum. Dis.*, 27(3): 128–35.

33. Rodríguez-Reyna T.S., Martínez-Reyes C., Yamamoto-Furusho J.K. (2009) Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 15(44): 5517–24. doi: 10.3748/wjg.15.5517.

34. Rogler G., Singh A., Kavanaugh A., Rubin D.T. (2021) Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*, 161(4): 1118–32. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.042.

35. Song K., Satsangi J., Coates L.C. (2024) Arthritis complicating inflammatory bowel disease- the future is now. *Lancet Rheumatol.*, 6(11): e805–e810. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00132-2.

36. Takenaka K., Kitazume Y., Kawamoto A. et al. (2023) Serum Leucine-Rich $\alpha 2$ Glycoprotein: A Novel Biomarker for Transmural Inflammation in Crohn's Disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 118(6): 1028–35. doi: 10.14309/ajg.0000000000002127.

37. Triantafyllidis J.K., Zografos C.G., Konstadoulakis M.M., Papalois A.E. (2024) Combination treatment of inflammatory bowel disease: Present status and future perspectives. *World J. Gastroenterol.*, 30(15): 2068–2080. doi: 10.3748/wjg.v30.i15.2068.

38. Turina M.C., Sieper J., Yeremenko N. et al. (2014) Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 73: 1746–48. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205506.

39. Vavricka S.R. (2023) Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Ther. Umsch.*, 80(9): 393–97.

40. Wang C.R., Tsai H.W. (2023) Seronegative spondyloarthropathy-associated inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 29(3): 450–68. doi: 10.3748/wjg.v29.i3.450.

41. Wang W., Cao W., Zhang S. et al. (2025) The Role of Calprotectin in the Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 26(5): 1996. doi: 10.3390/ijms26051996.

EXTRA-INTESTINAL RHEUMATOLOGICAL MANIFESTATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

V.M. Kovalenko, T.M. Bentsa, A.S. Krylova

Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

Abstract. *Inflammatory bowel diseases (IBDs) is a systemic disease that manifests itself not only in the intestines, but also in the extraintestinal organs in many patients. The quality of life of patients may be completely disrupted by these extraintestinal manifestations (EIMs). EIMs can occur before the onset of intestinal symptoms, and need to be recognized to initiate appropriate diagnostic procedures. EIMs most frequently affect joints, skin or eyes, but can also affect other organs, such as the liver, lung, and pancreas. Rheumatological manifestations are identified as the most common EIMs, including axial and peripheral spondyloarthritis, arthralgia, sacroiliitis, enthesitis, and dactylitis. Spondyloarthritis (SpA) is one of the most common EIMs of IBD. The initial examination should include basic laboratory tests and instrumental methods, as well as non-invasive assessment of inflammation using additional biomarkers. In addition to its diagnostic specificity in differentiating IBD from other gastrointestinal diseases, calprotectin is emerging as a promising therapeutic target due to its dual role in modulating inflammatory pathways and interacting with the gut microbiota. Recently developed biologics allow for the simultaneous treatment of IBD and its EIMs. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibodies and Janus kinase inhibitors are effective drugs that are approved for the treatment of SpA and IBD. Close collaboration between gastroenterologists and rheumatologists is necessary with mutual referral of patients from early accurate diagnosis to appropriate and timely therapy of extraintestinal rheumatological manifestations of IBD.*

Key words: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, extraintestinal rheumatologic manifestations, spondyloarthritis, biomarkers, inflammation, fecal calprotectin.

Відомості про авторів

Коваленко Володимир Миколайович — доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, завідувач кафедри терапії та ревматології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, генеральний директор ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», м. Київ.

ORCID: 0000-0003-1565-9089

Бенца Тетяна Михайлівна — докторка медичних наук, професорка, професорка кафедри терапії та ревматології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ.

ORCID: 0000-0001-9427-2549

Крилова Анна Сергіївна — кандидатка медичних наук, доцентка, доцентка кафедри терапії та ревматології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ.

ORCID: 0000-0002-7953-187X

Надійшла до редакції/Received: 6.10.2025

Прийнято до друку/Accepted: 14.10.2025