



Лечение артрита и спондилита при воспалительных заболеваниях кишечника: рациональные подходы и ошибки

И.Б. Беляева, В.И. Мазуров

Адрес для переписки: Ирина Борисовна Беляева, belib@mail.ru

В статье рассмотрены современные подходы в диагностике и терапии артрита и спондилита при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Представлены основные группы лекарственных средств, используемых для лечения патологии суставов и позвоночника при ВЗК. Проанализированы ошибки в лечении таких пациентов и необоснованные назначения им лекарственных средств.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, артрит, спондилит

Воспалительный процесс в суставах может развиваться вследствие воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), таких как неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона.

Неспецифический язвенный колит – хроническое воспалительное заболевание толстой кишки невыясненной этиологии, характеризующееся развитием местных и системных осложнений.

Болезнь Крона (регионарный энтерит, терминальный илеит) – хроническое неспецифическое трансмуральное гранулематозное воспаление чаще терминального отдела толстой кишки, распространяющееся на брыжейку

и регионарные лимфатические узлы [1, 2].

Основное значение в патогенезе отводится нарушениям как регионарной иммунной системы кишечника, так и иммунореактивности организма. В кровяном русле выявляется циркуляция аутоантител и иммунных комплексов, в кишечной стенке – дисбаланс Т-хелперов и Т-супрессоров. Активность Т-хелперов повышается, Т-супрессоры угнетаются, снижается выработка интерлейкина 2.

В органах и тканях накапливаются Т-клеточные клоны, несущие маркеры CD4. Такие клоны со свойствами Т-хелперов 1-го типа способны длительно поддержи-

вать активность окружающих их макрофагальных и эпителиоидных клеток, формируя длительно существующий очаг аутоиммунного воспаления в виде гранулемы (при болезни Крона), или проявлять цитотоксические свойства и вызывать повреждение сосудистых и тканевых структур кишечника (при НЯК) [3, 4].

Воспалительный процесс в кишечнике обуславливает нарушение кишечной проницаемости и проникновение аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов из просвета кишечника в кровяное русло. Это вызывает системный иммуновоспалительный процесс с поражением сосудов, синовиальной оболочки суставов и связочного аппарата позвоночника.

Артрит периферических суставов у пациентов с НЯК и болезнью Крона развивается чаще при распространенном поражении толстой кишки. Как правило, его манифестация приходится на первый год от начала заболевания кишечника.

В 60–70% случаев артрит развивается при обострении кишечной патологии, однако иногда



его симптомы могут предшествовать симптомам основного заболевания, особенно у детей с болезнью Крона.

При НЯК поражение суставов наблюдается у 20% больных, при болезни Крона – у 5–10%.

В 75% случаев поражение суставов протекает в форме периферического артрита, в 25% – спондилита и сакроилеита.

При указанных патологиях кишечника наиболее характерно поражение суставов нижних конечностей. Как правило, отмечается острое начало суставного синдрома в виде моноартрита с поражением коленного или голеностопного сустава с одной стороны. По прошествии нескольких дней в процесс вовлекаются симметрично коленные, голеностопные, плечевые, локтевые суставы. Поражение мелких суставов менее характерно. При болезни Крона суставной синдром может проявляться мигрирующими артралгиями, а также эрозивным артритом и деформацией суставов. Сакроилеит диагностируется у 25% пациентов с НЯК и у 15% – с болезнью Крона, как правило симметричный. Частота встречаемости HLA-антигена B27 при сакроилеите у лиц с болезнью Крона составляет 55%, с НЯК – 70% [5].

Клинические особенности поражения позвоночника аналогичны таковым при анкилозирующем спондилоартрите [6]. Поражение позвоночника чаще встречается у мужчин, чем у женщин (3:1). Пациенты жалуются на боль в спине и длительную утреннюю скованность, особенно в ночное время и после пробуждения. При объективном обследовании выявляются признаки сакроилеита и нарушение подвижности в грудном и поясничном отделах позвоночника [7–11]. Типичные рентгенологические признаки сакроилеита и спондилита у больных с воспалительными заболеваниями кишечника аналогичны таковым при анкилозирующем спондилите.

Нередко при болезни Крона диагностируются тендинит ахиллова сухожилия (подошвенный фасциит), изменения фаланг пальцев (в виде барабанных палочек), гипертрофическая остеоартропатия, абсцесс в области поясничной мышцы и инфекционный артрит тазобедренного сустава в результате образования фистулы.

Поражение глаз (иридоциклит) в сочетании со спондилитом характерно для пациентов с НЯК. У лиц с болезнью Крона при наличии полиартрита в 50% случаев выявляются конъюнктивит и эписклерит. Развитие патологии со стороны органов зрения связано с обострением течения основного заболевания.

У пациентов с НЯК и болезнью Крона отмечаются также симптомы дерматологических заболеваний – гангренозная пиодермия и узловатая эритема. Первая – у 12% пациентов с НЯК, вторая – у 9 и 15% пациентов с НЯК и болезнью Крона соответственно.

При НЯК и болезни Крона с высокой клинико-лабораторной активностью заболеваний возможно поражение сердечно-сосудистой системы с развитием миокардита, эндокардита и выпотного перикардита.

Редким осложнением болезни Крона считается диффузный гломерулонефрит, проявляющийся протеинурией, гематурией, нефротическим синдромом. Осложнения со стороны мочевых путей наиболее часто наблюдаются у пациентов, страдающих болезнью Крона. При болезни Крона в почках могут образовываться оксалатные камни. Лечение в данном случае заключается в увеличении количества употребляемой жидкости и пероральном приеме цитрата кальция, который связывает оксалаты в желудочно-кишечном тракте и предотвращает их экскрецию в мочевые пути.

Воспаление в тонкой кишке может вызывать воспалительную реакцию в мочеточниках, что способно привести к их об-

Воспалительный процесс в кишечнике обуславливает нарушение кишечной проницаемости и проникновение аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов из просвета кишечника в кровяное русло. Это вызывает системный иммуновоспалительный процесс с поражением сосудов, синовиальной оболочки суставов и связочного аппарата позвоночника

струкции и развитию гидронефроза. Возможно также образование свищей между кишкой и мочевым пузырем или мочеточниками.

Склерозирующий холангит чаще развивается при язвенном колите. Его проявлениями могут быть слабость, желтуха и изменение показателей печеночных ферментов. Назначение урсодезоксихолевой кислоты способствует улучшению значений печеночных ферментов, однако не улучшает выживаемость пациентов. Наиболее тяжелым осложнением склерозирующего холангита признана холангиокарцинома [1].

Образование желчных камней наиболее характерно для болезни Крона. Желчнокаменная болезнь у этих пациентов обычно протекает бессимптомно, хотя в редких случаях может потребоваться холецистэктомия.

У пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника достаточно часто развиваются внутрикишечные кровотечения, что приводит к железодефицитной анемии.

Приблизительно у одной трети пациентов, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, отмечается гиперкоагуляция, которая может приводить к образованию тромбов и, как следствие,



Таблица. Лечение артрита и спондилита при болезни Крона и НЯК

Клиническая ситуация	Препарат	Дозы и режимы применения
Периферический артрит, тендинит	Сульфасалазин	3,0 г в сутки
	Метотрексат	7,5–15,0 мг в неделю
Прогрессирующее течение воспалительного поражения кишечника	Сульфасалазин	6,0–8,0 г в сутки
	Азатиоприн	100,0–150,0 мг в сутки
Периферический артрит, тендинит, сакроилеит	Дипроспан	0,5 мл внутрисуставно (периартикулярно), в область энтезиса или илеосакральное сочленение (под контролем ультразвукового исследования)
Воспалительная форма болезни Крона, фульминантное течение НЯК	Преднизолон	30,0–40,0 мг в сутки
Увеит, эписклерит, лихорадка, спондилит	Преднизолон	10,0–15,0 мг в сутки две – четыре недели
Высокая активность НЯК и болезни Крона с системными проявлениями (васкулит, миокардит, артрит, перикардит, гломерулонефрит)	Метилпреднизолон	В/в капельно 500,0–1000,0 мг в сутки, три раза
Прогрессирующее течение воспалительного поражения кишечника (в том числе НЯК), системные проявления, периферический артрит, тендинит, сакроилеит (в отсутствие эффекта от ранее назначаемых базисных противовоспалительных препаратов и ГКС)	Инфликсимаб	В/в капельно 3,0–5,0 мг на кг на нулевой, второй и шестой неделях, далее каждую шестую – восьмую неделю
	Адалимумаб	П/к 40 мг один раз в две недели
	Цертолизумаб пегол	П/к 400 мг в виде двух инъекций по 200 мг в один день в первую, вторую и четвертую недели лечения, затем – 400 мг один раз в четыре недели
	Голимумаб	П/к 100 мг каждые четыре недели

инсультам, тромбозу сетчатки и тромбозу легочной артерии.

Воспалительные заболевания кишечника ассоциируются со следующими осложнениями:

- ✓ стриктуры и полная кишечная непроходимость;
- ✓ формирование свищей;
- ✓ токсический мегаколон (при язвенном колите);
- ✓ развитие инфекционного колита;
- ✓ малигнизация (рак толстой кишки, рак тонкой кишки).

Описаны случаи сочетанного течения НЯК, саркоидоза и болезни Такаясы, болезни Крона и синдрома Бехчета.

Специфические лабораторные тесты при ВЗК отсутствуют. Для них характерно повышение уровня С-реактивного белка

и скорости оседания эритроцитов. Возможны тромбоцитоз (преимущественно при болезни Крона) и гипохромная анемия вследствие хронической кровопотери. При остром течении заболевания обнаруживают лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, признаки метаболического ацидоза. Ревматоидный фактор не выявляется. НLA-антиген В27 обнаруживается у половины больных энтеропатическим спондилитом. Определенное значение в диагностике ВЗК отводится перинуклеарным антителам к цитоплазме нейтрофилов (pANCA) – выявляются в 70% случаев при болезни Крона и в 10% – при НЯК. Большое значение для верификации болезни Крона имеет обнаружение в биоптате синовиальной оболочки

гранулем с клетками Пирогова – Лангханса.

Течение хронических ВЗК, как правило, отличается чередованием периодов ремиссии и обострений.

Основными причинами смерти таких пациентов являются злокачественные новообразования и тромбоэмболическая болезнь [1, 2]. Принято считать, что риск развития колоректального рака среди пациентов, страдающих язвенным колитом в течение нескольких лет, незначительно выше, чем таковой в основной популяции. Однако уже через восемь – десять лет после постановки диагноза риск развития данного вида рака у таких больных увеличивается на 0,5–1% в год.

Лечение артрита и спондилита при болезни Крона и НЯК должно проводиться в соответствии с консенсусом Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (European Crohn's Colitis Organisation – ECCO) 2004 г. (таблица) [1]. Принципы лечения артрита периферических суставов и позвоночника, связанного с ВЗК, аналогичны принципам лечения серонегативных спондилоартритов.

Препаратами первой линии признаны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако следует помнить, что НПВП могут вызвать обострение воспалительного процесса в кишечнике.

С целью уменьшения болевого синдрома при артритах, тендинитах и сакроилеитах применяют локальные инъекции глюкокортикостероидов (ГКС).

При тяжелом течении ВЗК показано системное применение ГКС. Суточная доза преднизолона должна быть не менее 30,0–40,0 мг/сут. Из базисных препаратов наиболее эффективен сульфасалазин в дозе 2,0–3,0 г/сут. При кишечном воспалительном процессе его доза увеличивается до 6,0–8,0 г/сут. Для профилактики



рецидивов препарат назначают по 1,5 г/сут. В случае преобладания артрита периферических суставов возможно применение метотрексата в дозе 7,5–15,0 мг/нед. При системных проявлениях показано назначение пульсовых доз ГКС и цитостатиков (азатиоприн, циклоспорин А). В случае прогрессирующего течения болезни Крона и НЯК используют генно-инженерные биологические препараты – блокаторы фактора некроза опухоли альфа. Доказано, что лекарственные средства этой группы (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол и голимумаб) способны обеспечить стойкую

ремиссию болезни Крона и НЯК. Установлено, что инфликсимаб не повышает риска бактериемии или тяжелых бактериальных инфекций [12, 13].

Ошибки и необоснованные назначения лекарственных средств. Следует помнить, что НПВП при ВЗК могут быть причиной обострения интестинальных симптомов и ulcerогенного колита, поэтому при их использовании предпочтительнее отдавать селективным ингибиторам циклооксигеназы 2-го типа.

ГКС перорально и инъекционно не следует назначать при свищевой форме болезни Крона из-за риска развития бактериемии.

Внутрисуставное введение ГКС при ВЗК показано только при ограниченном количестве пораженных суставов.

Назначение этанерцепта при ВЗК неэффективно.

Таким образом, включение в алгоритм обследования больных с воспалительными поражениями суставов и позвоночника эндоскопических методов исследования кишечника позволяет своевременно поставить нозологический диагноз ВЗК и провести патогенетическую терапию, направленную на снижение активности и улучшение прогноза течения этих заболеваний. ☺

Литература

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Van Assche G., Dignass A., Panes J. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis // J. Crohns. Colitis. 2010. Vol. 4. № 1. P. 7–27.
3. Тертычный А.С., Андреев А.И., Гебоэс К. Современные подходы к морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника на материале эндоскопических биопсий // Архив патологии. 2011. Т. 73. № 1. С. 40–47.
4. Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона // Фарматека. 2009. № 13. С. 38–44.
5. Григорьева Г.А., Мещалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника // Фарматека. 2011. № 15. С. 44–49.
6. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Артрит и спондилит при воспалительных заболеваниях кишечника // Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: E-noto, 2017. С. 321–327.
7. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Анкилозирующий спондилоартрит // Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: E-noto, 2017. С. 288–296.
8. Насонова Е.Л., Насонова В.А. Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
9. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Болезнь Бехтерева // Клиническая ревматология. М.: Медицина, 1989.
10. Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике // Научно-практическая ревматология. 2010. Т. 48. № 2. С. 43–48.
11. Эрдес Ш.Ф., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В. и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51. № 4. С. 365–367.
12. Feagan B.G., Sandborn W.J., Baker J.P. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 21. № 4. P. 373–384.
13. Colombel J.F., Rutgeerts P., Reinisch W. et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy // Gut. 2008. Vol. 57. Suppl. II. ID A1.

Treatment of Arthritis and Spondylitis during Inflammatory Bowel Disease: Rational Approaches and Errors

I.B. Belyayeva, V.I. Mazurov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Irina Borisovna Belyayeva, belib@mail.ru

Current approaches to diagnostics and therapy of arthritis and spondylitis during inflammatory bowel disease (IBD) are discussed. The major groups of drug substances used for treatment of joint and spine pathologies during IBD are presented. Errors in treatment as well as groundless administration of drug substances in such patients are analyzed.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, arthritis, spondylitis