

Поражение кишечника у больных спондилоартритами

Каратеев А.Е., Галушко Е.А.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarateev@rambler.ru

Contact:
Andrei Karateev;
aekarateev@rambler.ru

Поступила 23.09.14

Патогенетическая и клиническая ассоциация между спондилоартритами (SpA) и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) хорошо известна. Язвенный колит и болезнь Крона значительно чаще встречаются у больных SpA, чем в популяции. В свою очередь, поражение позвоночника и периферических суставов является типичным системным проявлением ВЗК. Но при этом не менее половины больных SpA имеют эндоскопические и гистологические признаки хронического воспаления слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, которые не сопровождаются отчетливо выраженными клиническими проявлениями и не могут рассматриваться в рамках конкретной нозологической формы. Значение этой патологии до настоящего времени неясно. Следует ли рассматривать бессимптомное кишечное воспаление как предвестник развития «настоящих» ВЗК, какие методы следует использовать для диагностики поражения кишечника и как наличие этой патологии влияет на выбор рациональной фармакотерапии SpA? В настоящем обзоре представлен анализ основных данных литературы, касающихся этой проблемы.

Ключевые слова: спондилоартрит; воспалительные заболевания кишечника; тонкая кишка; толстая кишка; хроническое воспаление; фиброколоноскопия; видеокапсульная эндоскопия; кальпротектин; фармакотерапия; нестероидные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Галушко ЕА. Поражение кишечника у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):190–199.

BOWEL INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS Karateev A.E., Galushko E.A.

The pathogenetic and clinical association between spondyloarthritis (SpA) and inflammatory bowel diseases (IBD) is well known. Ulcerative colitis and Crohn's disease are more common in patients with SpA than in general population. In turn, the involvement of the spine and peripheral joints is a typical systemic manifestation of IBD. But at the same time at least half of patients with SpA have endoscopic and histological signs of chronic inflammation of the small and large intestine mucosa, which are unaccompanied by characteristic clinical manifestations and cannot be considered within a specific nosological entity. The importance of this pathology has been unknown until the present time. Should asymptomatic bowel inflammation be considered as a precursor of true IBD, which methods should be used to diagnose bowel involvement and how the presence of this pathology affects the choice of rational pharmacotherapy for SpA? This review analyzes the basic literature data concerning this problem.

Key words: spondyloarthritis; inflammatory bowel diseases; small intestine; large intestine; chronic inflammation; fibrocolonoscopy; video capsule endoscopy; calprotectin; pharmacotherapy; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; biological agents.

For reference: Karateev AE, Galushko EA. Bowel involvement in patients with spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):190–199.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-190-199>

Патогенетическая взаимосвязь между поражением кишечника и спондилоартритами (SpA) – гетерогенной группой заболеваний, характеризующихся воспалительным поражением осевого скелета и периферических суставов, – хорошо известна. Артралгии, моно- и олигоартриты, а также сакроилиит являются одними из наиболее частых системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) – язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК). Острые кишечные инфекции, вызванные рядом микроорганизмов (такими как *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella typhimurium*, *Campylobacter jejuni* и *Shigella Flexneri*), нередко осложняются реактивным артритом (РеА), причем последний в ряде случаев приобретает хроническое течение и трансформируется в иную нозологическую форму – недифференцированный SpA. Поражение опорно-двигательного аппарата отмечается также при таких заболеваниях кишечника, как болезнь Уиппла, це-

лиакция и состояния после кишечного шунтирования [1–4].

Артралгии и артралгии, по данным разных авторов, отмечаются у 17–39% больных ВЗК; аксиальное поражение, такое как сакроилиит (достаточно часто бессимптомный), обнаруживается у 2–16%. При этом есть четкая ассоциация с HLA-B27-антигеном: его наличие увеличивает частоту сакроилиита до 30% [2].

По всей видимости, впервые о роли кишечных микроорганизмов в развитии ревматической патологии было заявлено еще в начале XX в. Так, РеА, классическое описание которого было сделано в 1916 г. немецким военным врачом Г. Рейтером (Hans Reiter), был связан с перенесенной кишечной инфекцией (микробная дизентерия) [1]. В 1922 г. в журнале *Annals of Surgery* была опубликована статья американского хирурга R. Smith [5], посвященная хирургической санации толстого кишечника у больных «деформирующим артритом».

том». Приводя данные серии наблюдений (причем с 1917 по 1920 г. были прооперированы 38 больных), автор доказывал роль хронической кишечной инфекции в развитии суставной патологии. Так, по его данным, санирующие вмешательства — а в ряде случаев с этой целью выполнялась тотальная колэктомия (!) — приводили к явному улучшению суставного статуса у многих пациентов, хотя, конечно, сопровождалась серьезным риском послеоперационных осложнений: трое больных умерли непосредственно после операции.

Хотя ассоциация между кишечным и суставным воспалением не вызывает сомнений, точная причина ее до конца не известна. Большинство экспертов считают, что основным пусковым фактором «энтерогенного артрита» является антигенная стимуляция со стороны кишечных микроорганизмов, приводящая к нарушению дифференциации и взаимодействия иммунокомпетентных клеток [1–4, 6]. Тонкая, не более десятка микрон, полоска пристеночного пространства кишечной трубки является ареной тесного контакта различных биологических систем. Подсчитано, что количество бактерий, колонизирующих стенки тонкой и толстой кишки, составляет около 100 триллионов; это примерно равно количеству клеток, составляющих весь человеческий организм [7]. Число разновидностей микроорганизмов, населяющих кишечник, исчисляется сотнями. При этом часть из них полезны — по сути, наше взаимодействие с этими бактериями представляется взаимовыгодным симбиозом: они участвуют в обмене веществ, синтезе витаминов, расщепляют токсичные субстанции. Другие для нашего организма, в лучшем случае, безразличны, а некоторые — условнопатогенные — при определенных обстоятельствах могут представлять серьезную опасность. Но все микроорганизмы являются носителями чужеродной наследственной информации — именно поэтому слизистая оболочка кишечника становится областью наибольшего напряжения иммунной системы, защищающей генетическое постоянство внутренней среды человека от внешней биологической угрозы [8, 9].

Одной из наиболее известных гипотез, объясняющих развитие артрита при поражении кишечника, является сходство антигенных структур на поверхности ряда микроорганизмов и ряда белков человеческого организма, в частности, входящих в состав коллагена 1, 2 и 3-го типов («бактериальная мимикрия»). Живые микробы или их компоненты могут перемещаться через кишечную стенку с фагоцитировавшими их макрофагами и стимулировать дифференцировку субпопуляции Т-лимфоцитов (боль-

шое значение здесь придается Th17 и провоспалительному интерлейкину 23). Последующая миграция активных CD4+ Т-клеток из кишки в синовиальную оболочку приводит к развитию иммуновоспалительной реакции, проявляющейся острым или хроническим суставным воспалением [8, 9].

Важнейшим фактором, определяющим связь между поражением кишечника и суставов, является генетический дефект, приводящий к повышенной проницаемости кишечной стенки. Наличие наследственной предрасположенности к СпА и ВЗК подтверждается частым обнаружением у пациентов, а также их ближайших родственников HLA-B27 и таких генов, как *HLA-DrB10103*, *HLA-B35*, *HLA-B24* и *HLA-B44* [2].

В этом плане весьма интересны данные, полученные испанскими учеными О. Martinez-Gonzalez и соавт. [10]. Они изучили проницаемость кишечника, используя Cr51-ЭДТА, у 20 больных АС, 65 ближайших родственников этих больных (не имевших клинических признаков поражения суставов и позвоночника) и 25 здоровых добровольцев, соответствующих больным по полу и возрасту. Как и ожидалось, проницаемость кишечника у больных СпА, в сравнении с добровольцами, была существенно повышена. Однако у ближайших родственников, которые на момент осмотра были здоровы, она также была отчетливо повышена. Этот факт четко указывает на наличие наследственной предрасположенности к развитию СпА, ассоциированной с определенными нарушениями функции энтероцитов или иммунных клеток слизистой оболочки кишечника.

«Энтерогенные» артриты, как достаточно частая и сложная медицинская проблема, являются областью научного интереса многих российских и зарубежных исследователей [1–4, 11, 12]. Эта патология характеризуется широким многообразием (табл. 1) и требует рассмотрения в специальном обзоре.

С другой стороны, вполне закономерным является еще один вопрос. Если поражение опорно-двигательного аппарата служит нередким и даже типичным проявлением острых и хронических заболеваний кишечника, то, наоборот, насколько характерным является развитие патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) для больных ревматическими заболеваниями (РЗ), прежде всего СпА?

Речь не идет о манифестных формах ВЗК. Очевидно, что развитие у больного СпА типичной клинической картины ЯК или БК не может остаться без внимания врача. Поскольку эта патология явно угрожает жизни, пациент,

Таблица 1 Типы и особенности энтерогенных артритов (цит. по [2])

Периферический энтерогенный артрит			Аксиллярный энтерогенный артрит	
тип 1	тип 2	тип 3	изолированный сакроиллит	спондилит
Олигоартрит (<5 суставов)	Полиартрит	Сочетание	Бессимптомный	Обычно предшествует
Асимметричный	Может персистировать	аксиллярного	Обычно не прогрессирует	началу ВЗК
Острое начало и самолимитирующееся течение (<10 нед)	в течение месяцев и даже лет	и периферического поражения		Течение не зависит от ВЗК
Обычно совпадает с обострением ВЗК	Может быть эрозивным			Течение сходно
Четко связано с другими системными осложнениями	Начало независимо от ВЗК			с идиопатическим АС
В основном поражаются нижние конечности	Поражение мелких и крупных суставов			Прогрессирование приводит к иммобилизации и анкилозу
Ассоциация с HLA-DR, -B1, -B35, -B27	Ассоциируется с увеитом			Ассоциируется с увеитом
	Ассоциируется с HLA-B27			Строго ассоциируется с HLA-B27

скорее всего, перейдет под наблюдение гастроэнтерологов, а патология опорно-двигательного аппарата в этом случае будет расцениваться не как самостоятельная нозологическая форма, а как системное проявление ВЗК. Но можно предположить наличие малосимптомных или бессимптомных форм поражения кишечника, которые можно выявить лишь при специальном обследовании. Клиническое значение этой патологии может быть очень велико – в частности, как серьезного фактора риска лекарственных осложнений (особенно при применении нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП) или ранней стадии ВЗК.

Одной из первых и наиболее масштабных работ, показавших значение проблемы ВЗК у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), стало исследование W. Court-Brown и R. Doll, опубликованное в 1957 г. [13]. В то время одним из наиболее распространенных способов лечения АС была радиотерапия, в ходе которой область позвоночника подвергалась массивному γ -облучению. Не обсуждая эффективность этой методики, которая в настоящее время представляет лишь исторический интерес, следует отметить высокий риск осложнений – прежде всего, развития острого лейкоза и апластической анемии. В своей работе W. Court-Brown и R. Doll оценивали частоту данных осложнений на огромной популяции – у 13 352 больных АС. Среди причин смерти пациентов авторы отметили 13 случаев, связанных с осложнениями ВЗК.

Начавшееся в конце 60-х годов прошлого века широкое применение эндоскопических методов исследования ЖКТ позволило более активно изучать проблему патологии кишечника при СпА. Так, в 1970 г. были опубликованы результаты исследования M. Jayson и соавт. [14], которые оценили частоту поражения дистальных отделов ЖКТ у 47 больных достоверным (по Римским критериям) АС. В ходе эндоскопического исследования у 8 (17%) больных были выявлены четкие признаки ЯК, причем у трех пациентов – при полном отсутствии каких-либо симптомов, указывающих на патологию ЖКТ.

M. Leirisalo-Repo и соавт. [15] оценили состояние кишечника у 118 больных с различными РЗ и 24 пациентов с острым гастроэнтеритом в качестве контроля. По результатам фиброколоноскопии (ФКС) изменения слизистой оболочки были выявлены у 44% пациентов со СпА и лишь у 6% пациентов с другими заболеваниями суставов. При этом у 26% больных СпА поражение кишечника соответствовало эндоскопическим критериям БК – так, лишь у пациентов со СпА отмечалось эрозивно-язвенное поражение терминального отдела подвздошной кишки и илеоцекальной зоны. Очень важно, что авторы не выявили взаимосвязи между изменениями кишечника и приемом НПВП, что позволило трактовать выявленные изменения именно как раннюю стадию ВЗК, а не как осложнение лекарственной терапии.

Аналогичные данные – правда, на существенно меньшем материале (24 больных АС) – были получены Y. Lee и соавт. [16]. При проведении ФКС у 7 (29,2%) пациентов были выявлены эндоскопические признаки поражения кишечника, причем в подавляющем большинстве случаев (6 из 7) изменения локализовались только в терминальном отделе подвздошной кишки. Гистологические признаки воспаления были отмечены у большей части обследованных лиц – у 14 (58,3%).

Большой интерес представляют данные V. Porzio и соавт. [17], обследовавших 177 больных РЗ. Для изучения характера и тяжести поражения они проводили множественные биопсии слизистой оболочки (из каждого отдела толстой кишки) с последующим гистологическим и ультраструктурным анализом. Согласно полученным результатам, видимые изменения – гиперемия, эрозии и язвы – наиболее часто выявлялись при АС (у 26% пациентов). У больных с другими нозологическими формами изменения встречались реже: в 13% случаев при РеА, в 5% – при псориатическом артрите (ПсА), в 14% – при недифференцированном СпА и в 11% – при ревматоидном артрите (РА). Однако гистологические признаки воспаления слизистой оболочки кишки при всех СпА отмечались примерно с одинаковой частотой: 48% – при АС, 51% – при РеА, 45% – при ПсА, 38% – при недифференцированном СпА и лишь 15% – при РА. При этом ультраструктурные изменения энтероцитов были выявлены почти у всех больных АС (90%); при других нозологических формах они выявлялись у 50–76% больных.

Имеется специальное исследование, посвященное оценке состояния толстой кишки у больных ПсА. R. Sagra и соавт. [18] провели ФКС с биопсией слизистой оболочки 15 пациентам с этим заболеванием и 10 здоровым добровольцам, сопоставимым по полу и возрасту. Никто из обследованных не имел каких-либо симптомов, которые могли бы указывать на поражение дистальных отделов ЖКТ. В итоге видимые изменения слизистой оболочки (гиперемия, отек и гранулематозные изменения) были отмечены у 9 (60%) больных ПсА и ни у кого из контрольных лиц. При этом гистологические изменения были отмечены у всех больных ПсА, причем у 9 имелись признаки острого воспаления – присутствие в инфильтрате нейтрофилов [18].

Пожалуй, наиболее полным клиническим исследованием взаимосвязи СпА и ВЗК следует считать работу H. Mielants и соавт. [19–21]. Исходно они обследовали 217 больных СпА, выявив изменения слизистой оболочки у 68%. В дальнейшем авторы в течение длительного срока (от 2 до 9 лет) наблюдали когорту из 123 пациентов, которые ранее прошли ФКС. За период наблюдения у 11 (8,6%) из них, исходно имевших бессимптомные изменения кишечника, развилось ВЗК. При этом 10 больных в начале наблюдения имели СпА и признаки хронического воспаления слизистой оболочки, а один – РеА, ассоциированный с иерсиниозом и острым кишечным воспалением.

Важно отметить, что в периоды обострения суставной патологии отмечалось отчетливое обострение поражения кишечника, что проявлялось ухудшением эндоскопической картины и гистологическими признаками острого воспаления слизистой оболочки.

Результаты одного из последних исследований проблемы поражения кишечника при АС были представлены в 2013 г. Это работа, проведенная в рамках длительного когортного наблюдения GIANT (Gent Inflammatory Arthritis and sponDylitis cohort). Авторы оценили частоту и взаимосвязь патологии кишечника и опорно-двигательного аппарата у 65 пациентов с аксиальным и периферическим СпА. Гистологические признаки воспаления слизистой оболочки были выявлены у 46,2%. Их наличие четко коррелировало с такими показателями, как мужской пол и молодой возраст, активность болезни

(BASDAI) и выраженность нарушения функции позвоночника (BASMI). Интересно отметить, что наличие системных проявлений СпА (увеит, энтезиты, псориаз) и использование НПВП не ассоциировались с большей частотой выявления кишечного воспаления [22].

Следует отметить, что при СпА, как при БК, патологические изменения могут захватывать кишечную трубку на всем ее протяжении, включая проксимальные отделы. D. Lemaire и соавт. [23] сравнили гистологические изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у 42 больных АС и 46 здоровых добровольцев. Признаки хронического воспаления (лимфогистиоцитарная инфильтрация) были выявлены у большинства (83,3%) пациентов и лишь у 48,6% добровольцев ($p=0,02$). При этом — что представляется особенно важным — наличие лимфоцитарного инфильтрата не коррелировало с использованием НПВП.

Таким образом, по данным серии клинических исследований, от 50 до 75% больных СпА могут иметь бессимптомное поражение слизистой оболочки кишечника, которое по своей гистологической природе может представлять острое или хроническое воспаление. В первом случае картина напоминает острый бактериальный энтероколит: структура слизистой оболочки сохранена, отмечается полиморфно-клеточная инфильтрация с наличием гранулоцитов, лимфатических и плазматических клеток в собственной пластинке слизистой оболочки. Картина хронического воспаления соответствует изменениям, наблюдаемым при ВЗК: структура кишечных ворсинок нарушена, их высота уменьшена, они могут сливаться; формируются крипт-абсцессы, инфильтрат может захватывать всю стенку кишки. В этом случае в подслизистом слое могут обнаруживаться лимфоидные фолликулы и гранулемы, характерные для БК. Именно выраженное хроническое воспаление, как было показано в работах H. Mielants и соавт. [19–21], ассоциируется с высокой вероятностью перехода неспецифических изменений кишки в манифестные формы ВЗК, прежде всего БК. Такой исход может наблюдаться примерно у 10% больных СпА, у которых изначально отмечается бессимптомное или малосимптомное хроническое кишечное воспаление.

Важным аспектом данной проблемы следует считать повышение риска неблагоприятных реакций (НР), ассоциированных с приемом НПВП. Эти препараты являются известными «провокаторами» рецидива и развития опасных осложнений при ВЗК; многие эксперты рекомендуют избегать их использования у больных ЯК и БК — по крайней мере, неселективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) — н-НПВП [24].

Например, по данным наблюдательного исследования K. Takeuchi и соавт. [25], наблюдавших когорту из 209 больных ВЗК, прием н-НПВП приводил к обострению у 17–28% пациентов. Это подтверждают и данные J.V. Felder и соавт. [26], которые сравнили частоту обострений и их связь с приемом НПВП у 60 больных ВЗК и 62 пациентов с синдромом раздраженной кишки. Корреляция между активностью заболевания и фактом использования этих лекарств была зафиксирована у 31% больных первой и лишь у 2% пациентов второй группы.

Однако НПВП являются необходимым патогенетическим средством для лечения СпА. При этом хорошо известно, что НПВП сами по себе могут вызывать пора-

жение тонкой кишки — НПВП-энтеропатию. Эта патология сопровождается повышением проницаемости слизистой оболочки и развитием хронического воспаления, связанного с проникновением в кишечную стенку бактерий или их компонентов, содержащихся в химусе. НПВП-энтеропатия может проявить себя тяжелыми кишечными кровотечениями, перфорацией и стриктурами тонкой кишки [27–29]. Иллюстрацией этого является классическая работа M. Allison и соавт. [30], основанная на изучении результатов аутопсии 713 больных, из которых 249 не менее 6 мес до момента гибели принимали НПВП. Язвы тонкой кишки были выявлены у 8,6% принимавших НПВП (причем у трех больных перфорация тонкой кишки была непосредственной причиной летального исхода), в то время как в контроле эта патология была выявлена лишь у 0,6%.

Однако наиболее характерным признаком НПВП-энтеропатии является субклиническая кровопотеря, приводящая к развитию хронической железодефицитной анемии (ЖДА). В последнее время интерес к данной патологии очень велик, поскольку даже при отсутствии угрожающих жизни осложнений НПВП-энтеропатия может оказывать существенное негативное влияние на состояние здоровья пациента. Ведь хроническая ЖДА определяет существенное снижение кислородной емкости крови, уменьшение устойчивости к нагрузкам и, в конечном счете, повышение риска развития кардиоваскулярных катастроф [28, 31].

Подтверждением этому служит опубликованная в 2012 г. работа G. Sands и соавт. [31]. Ученые провели метаанализ 51 рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), в которых сравнивалась безопасность цефекоксиба и н-НПВП ($n=50\ 116$) с целью определения взаимосвязи между снижением уровня гемоглобина и угрожающими системными осложнениями. Оказалось, что наличие анемии резко увеличивало риск развития кардиоваскулярных катастроф. Так, у 932 лиц с клинически выраженным снижением уровня гемоглобина (более чем на 20 г/л) частота инфаркта миокарда составила 0,6%, в то время как у пациентов, не имевших признаков анемии, — лишь 0,2%. Аналогично, прогрессирование ишемической болезни сердца (ИБС) было отмечено соответственно у 1,2 и 0,3% больных.

По данным серии клинических исследований [32–34], регулярное применение н-НПВП, таких как ибупрофен и напроксен, способно вызвать появление изменений слизистой оболочки тонкой кишки у 20–50% здоровых добровольцев.

В качестве примера можно привести работу J. Goldstein и соавт. [32], изучавших влияние цефекоксиба и напроксена на тонкую кишку. Исследуемую группу составили 413 здоровых добровольцев, которым была проведена капсульная эндоскопия (КЭ). После первичного обследования для участия в РКИ были отобраны 356 добровольцев, у которых не было выявлено какой-либо патологии тонкой кишки. Из них были сформированы три группы: в первой добровольцы получали цефекоксиб 400 мг, второй — напроксен 1000 мг + омепразол 20 мг, в третьей — плацебо (ПЛ). Повторное исследование проводилось спустя 2 нед. В итоге на фоне приема цефекоксиба число лиц с выявленным повреждением слизистой оболочки тонкой кишки оказалось достоверно меньше, чем у получавших напроксен, — 16 и 55% ($p<0,001$). Тем не менее даже в груп-

пе целекоксиба их число было больше, чем в группе ПЛ, где видимые изменения были отмечены лишь у 7% добровольцев ($p < 0,05$).

У больных РЗ, регулярно использующих НПВП, изменения со стороны тонкой кишки выявляются чаще и носят более выраженный характер. В этом плане весьма показательны данные I. Tachesi и соавт. [35] Они провели КЭ 37 больным РА, которые не менее месяца принимали НПВП и у которых отмечалось снижение уровня гемоглобина и/или положительный фекальный тест на скрытую кровь. Видимые изменения слизистой оболочки тонкой кишки были выявлены у 25 (68%) больных; при этом легкие изменения (участки гиперемии или единичные эрозии) были отмечены у 18 (49%), умеренно выраженные (10–20 эрозий) – у 4 (11%), а серьезные (>20 эрозий или язвы) – у 3 (8%).

На сегодняшний день нет четких данных по частоте НПВП-энтеропатии при СпА; но у нас нет оснований предполагать, что ее частота будет меньше, чем при других РЗ. Анемия – основное проявление НПВП-энтеропатии – нередко отмечается у больных АС. Так, по данным двух исследований эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), до начала лечения анемия (гемоглобин <12 г/л для женщин и <13 г/л у мужчин) была отмечена у 15–19% больных. Исследователи отметили связь между наличием снижения гемоглобина, утомляемостью и более выраженными функциональными нарушениями. Однако в обоих исследованиях гематологические нарушения трактовались не как ЖДА, а как анемия хронического заболевания [36, 37].

Диагностика

Точная диагностика ВЗК базируется на проведении эндоскопического исследования. ФКС не только позволяет обнаружить типичные для различных нозологических форм изменения стенки кишки; неотъемлемым элементом исследования является биопсия слизистой оболочки, с помощью которой можно исключить опасные осложнения (малигнизация) или оценить характер изменений в случае минимальной выраженности или отсутствия визуальных признаков обострения.

Однако ФКС не позволяет оценить состояние тонкой кишки; при проведении стандартной диагностической процедуры опытному специалисту удастся осмотреть не более 50 см дистального («терминального») отдела подвздошной кишки. Этого может быть недостаточно для диагностики тонкокишечной формы БК, которая отмечается у 10–15% больных и характеризуется преимущественным (или даже изолированным) вовлечением проксимальных отделов кишечной трубки [38].

Относительно новым инструментальным методом, позволяющим эффективно определять поражение тонкой кишки, является КЭ, которую отличают малоинвазивность, хорошая переносимость и диагностическая точность [39, 40]. Р. Dionisio и соавт. [41] провели метаанализ данных серии исследований, в которых оценивалась частота выявления поражения тонкой кишки у пациентов с БК при использовании различных методов: энтероскопии, компьютерной томографии с контрастированием кишки, колоноскопии и энтерографии. Во всех случаях КЭ была значительно эффективнее – признаки БК выявлялись с частотой от 47 до 68%. Применение других методик показало гораздо более скром-

ные результаты: признаки БК определялись лишь у 9–25% обследованных.

Конечно, КЭ имеет свои ограничения – прежде всего, достаточно высокую стоимость, которая исключает широкое использование этого метода для скрининга ВЗК в реальной клинической практике. Приходится считать еще с одной проблемой – хотя КЭ переносится гораздо лучше, чем стандартные эндоскопические методики, тем не менее считать ее полностью безопасной нельзя. В редких случаях (примерно один эпизод на 100 исследований) может возникнуть задержка видеокапсулы в кишке, наиболее частой причиной которой становится стриктура. Так, по данным клиники Mayo (США), на 1000 проведенных КЭ было отмечено 14 таких осложнений (1,4%), причем в большинстве случаев – у пациентов с БК [42].

Очевидно, что любые инструментальные исследования должны проводиться по четким показаниям. В плане же скрининга более целесообразно использовать значительно менее затратные и трудоемкие лабораторные тесты. В настоящее время имеется ряд общепризнанных маркеров, позволяющих оценить наличие кишечного воспаления, таких как фекальный кальпротектин, лактоферрин и нейтрофильная эластаза. Вместе с определением уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови эти тесты позволяют отличить ВЗК от невоспалительных заболеваний, прежде всего синдрома раздраженной кишки, а также проводить наблюдения стойкости ремиссии и прогнозировать развитие обострения на фоне поддерживающей терапии [43, 44].

В клинической практике наиболее широко используется определение кальпротектина (Ca²⁺) и Zn²⁺-связанного белка, синтезируемого в основном нейтрофилами, гиперпродукция которого достаточно точно отражает наличие кишечного воспаления. По данным М. Montalto и соавт. [45], чувствительность этого теста для определения ВЗК составляет 95%, а специфичность – 91%.

Однако диагностическая ценность любых инструментальных и лабораторных методов, направленных на выявление «специфического» поражения кишки у больных СпА, имеет серьезное ограничение, связанное с необходимостью исключения лекарственной патологии ЖКТ. Ведь подавляющее большинство больных СпА регулярно принимают НПВП, которые сами по себе могут вызывать поражение тонкой и толстой кишки.

Так, Е. Klingberg и соавт. [46] определили уровень фекального кальпротектина у 205 больных АС. Значительное повышение уровня (>50 мг/кг) отмечалось у 140 (68%) пациентов и хорошо коррелировало с активностью заболевания – в частности, с СОЭ и уровнем СРБ, но не с наличием симптомов со стороны ЖКТ. При этом содержание кальпротектина в сыворотке крови было нормальным или низким у 98% обследованных. Но однозначно трактовать эти данные как свидетельство сочетания АС и неспецифического воспаления кишечной стенки, конечно, нельзя. Оказалось, что максимальные уровни кальпротектина были отмечены у больных, регулярно принимавших НПВП. Поэтому, как отметили авторы исследования, диагностические возможности определения уровня фекального кальпротектина в качестве маркера субклинического кишечного воспаления могут быть реализованы лишь в случае прекращения приема НПВП.

Ведь хорошо известно, что НПВП могут вызывать и визуальные изменения слизистой оболочки тонкой кишки, и существенное повышение кальпротектина. Это подтверждают два масштабных исследования безопасности «коксибов» (целекоксиба и лумиракоксиба), проведенных на здоровых добровольцах. Так, у лиц, получавших «коксибы», частота визуальных изменений тонкой кишки, определяемых с помощью КЭ, была сопоставима с частотой аналогичных изменений у получавших ПЛ. Не было отличия от ПЛ и по уровню кальпротектина. Но в контрольных группах, которые представляли добровольцы, получавшие ибупрофен и напроксен, частота эрозий и язв слизистой оболочки была гораздо выше. У этих же лиц отмечалось значительное, в сравнении с ПЛ и «коксибами», повышение уровня фекального кальпротектина [33, 34]. Так, в исследовании J. Goldstein и соавт. [33] этот тест в сочетании с КЭ был проведен 408 добровольцам, которые в течение 2 нед получали целекоксиб, ибупрофен + омепразол или ПЛ. Доля лиц, у которых отмечалось хотя бы одно видимое повреждение слизистой оболочки, была 7,1; 25,9 и 6,4% соответственно; изменение уровня кальпротектина по сравнению с исходным уровнем у принимавших целекоксиб составило $+14,3 \pm 190,9$, ибупрофен $+115,8 \pm 166,6$, а ПЛ $-13,9 \pm 83,0$ мкг/мл ($p < 0,001$).

Очевидно, провести у больных СпА дифференциальную диагностику между «идиопатическим» поражением кишечника и лекарственной энтеропатией в реальной клинической практике очень сложно. Конечно, выявление характерной эндоскопической картины ВЗК в сочетании с типичными гистологическими изменениями (особенно если в биопсийном материале обнаружена гранулема) будет говорить в пользу первого диагноза. Но при наличии стертой и неспецифической картины поражения кишки — а таких случаев большинство — единственным методом для постановки правильного диагноза следует считать проведение диагностических мероприятий на фоне отмены НПВП. Правда, неясно, какой период «отмытки» от НПВП следует считать достаточным для исключения их негативного влияния. Ведь

на сегодняшний день нет определенных данных, как долго сохраняются эндоскопические изменения и повышение проницаемости слизистой оболочки кишки, связанные с НПВП-энтеропатией, при отмене препарата вызвавшей это осложнение.

Лечение

Ведение больных СпА с диагностированной патологией кишечника представляется сложной и еще не разработанной проблемой. Хотя многие препараты, используемые при РЗ, применяются также при лечении ВЗК, терапевтические подходы при этих нозологических формах во многом различаются. Поэтому столь важно определить «точки соприкосновения» — фармакологические группы, использование которых будет приемлемо с позиции эффективности и безопасности для больных с сочетанной патологией опорно-двигательного аппарата и ЖКТ (табл. 2).

Как было указано выше, НПВП, которые сегодня считаются патогенетическим средством для лечения СпА, могут вызывать обострение и осложнения при ВЗК. Следует отметить, что в ряде случаев НПВП (селективные ингибиторы ЦОГ2, «коксибы») могут использоваться у больных ВЗК. Речь идет о случаях аксиального и периферического артрита или выраженных артралгиях, возникших на фоне «эндоскопической ремиссии» основного заболевания, т. е. при отсутствии каких-либо значимых признаков поражения кишки, что подтверждено в ходе эндоскопического исследования. Имеется ряд клинических работ, показавших относительную безопасность «коксибов» в этой ситуации [47, 48]. Наиболее крупным из них является исследование W. Sandborn и соавт. [47], которые оценили возможность применения целекоксиба в дозе 200 мг/сут у 222 больных ВЗК. Все пациенты находились в состоянии эндоскопической ремиссии, но испытывали при этом выраженные артралгии. Применение НПВП позволило существенно улучшить состояние пациентов. При этом обострение основного заболевания в группе больных, получавших целекоксиб, отмечалось не чаще, чем в группе ПЛ. Так, через

Таблица 2 Сопоставление фармакотерапии СпА и ВЗК

Препараты	СпА	ВЗК	Примечание
НПВП	Препараты «первой линии»	В целом противопоказаны; могут вызвать обострение или серьезные осложнения	Имеются данные о возможности применения селективного ингибитора ЦОГ2 целекоксиба у больных ВЗК в состоянии эндоскопической ремиссии с артритами/артралгиями
ГК	Системное использование редко	Основное средство для лечения обострений	При ВЗК применяется в относительно высоких дозах, которые практически никогда не используются при лечении СпА
МТ	Используется при периферическом артрите; широко используется при ПсА	Используется относительно редко	МТ относительно часто вызывает НР у больных ВЗК (в сравнении с большими РЗ)
АЗА	Не применяется	Основной цитотоксический препарат при ВЗК	Имеются только ограниченные данные по использованию при СпА (АС, ПсА)
СУЛЬФ	Относительно часто применяется при периферических артритах	Широко используется при ВЗК (особенно ЯК), однако имеет ряд недостатков в сравнении с месалазином	Ряд экспертов предлагали СУЛЬФ в качестве средства для лечения НПВП-энтеропатии, однако четких данных о его эффективности нет
Месалазин	Не применяется	Широко используется в виде различных лекарственных форм	Нет данных об эффективности месалазина при СпА
Ингибиторы ФНО α	ЭТЦ, ИНФ, АДА широко используются	ИНФ и адалимумаб широко используются	Этанерцепт относительно малоэффективен при ВЗК

Примечание. МТ – метотрексат, АЗА – азатиоприн, СУЛЬФ – сульфасалазин, ИНФ – инфликсимаб, АДА – адалимумаб, ЭТЦ – этанерцепт.

2 нед ухудшение эндоскопической картины (появление отека, геморрагии и/или эрозий слизистой оболочки) было отмечено у 3% больных, получавших активное лечение, и у 4% получавших ПЛ.

Эти данные, конечно, расширяют возможности применения НПВП при сочетании ВЗК и СпА. Однако нужно учесть, что безопасность «коксибов» показана лишь в случае отсутствия эрозивно-язвенного поражения кишки. Но мы обсуждаем обратную ситуацию, когда у пациента со СпА имеется диагностированное поражение ЖКТ, которое может быть рассмотрено или в рамках бессимптомного/малосимптомного течения ВЗК, или как недифференцированное поражение кишечника, связанное с основным РЗ. Назначать или продолжать применение НПВП в этом случае будет, очевидно, небезопасно.

Основным средством для индукции ремиссии при умеренной и высокой активности ВЗК являются глюкокортикоиды (ГК) [49–52]. В зависимости от активности заболевания эти препараты используются в различной, обычно достаточно высокой по меркам ревматологической практики, дозировке – 1 мг/кг, с последующим (если достигнута ремиссия) снижением и полной отменой. Однако при СпА (в частности, при АС) эти препараты имеют очень ограниченное применение. По данным метаанализа С. Fendler и соавт. [53], нет четких доказательств, подтверждающих способность ГК замедлять рентгенологическое прогрессирование и развитие функциональной недостаточности при АС. Конечно, кратковременное использование ГК (особенно в высоких дозах) способно снизить активность заболевания, однако этот эффект является сугубо временным. При этом системное использование ГК при АС четко ассоциируется с серьезными НР, такими как эндокринные нарушения, остеопороз и глаукома [52, 53].

Важное место в лечении ВЗК занимают препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) – СУЛЬФ и месалазин. Согласно международным и российским рекомендациям, препараты 5-АСК следует применять как средство «первой линии» при низкой и умеренной активности заболевания. СУЛЬФ имеет одну из центральных позиций в спектре лекарств для лечения ЯК; при БК он также используется, однако, учитывая его фармакодинамику, лишь при толстокишечной форме этого заболевания [49, 50].

СУЛЬФ используется и для лечения АС, занимая нишу одного из немногих базисных противовоспалительных препаратов, нашедших применение при этом заболевании. Можно было бы предположить, что это лекарство станет удачным средством для фармакотерапии больных, имеющих сочетание СпА и ВЗК. Однако, к сожалению, терапевтические возможности СУЛЬФ весьма ограничены. В последние годы ревматологи явно «охладели» к этому препарату, поскольку он хотя и уменьшает активность АС (в частности, доказано снижение СОЭ), однако не влияет на прогрессирование, выраженность боли и функциональный статус в долгосрочной перспективе. В целом СУЛЬФ может быть полезен при периферическом артрите, но малоэффективен при аксиллярном поражении [52, 54].

При ВЗК, как было отмечено выше, «точкой приложения» СУЛЬФ является терапия воспаления толстого кишечника. При вовлечении в процесс более проксимальных

отделов ЖКТ (поражение которых типично для СпА) этот препарат значительно менее эффективен.

Вообще гастроэнтерологи отдают предпочтение месалазину: в отличие от СУЛЬФ, он может применяться при поражении илеоцекальной зоны и тонкой кишки и лучше переносится. Хотя, как показали результаты двух независимых метаанализов [55, 56], эффективность этого препарата в качестве средства для индукции ремиссии представляется достаточно спорной, тем не менее именно он вошел в европейские и отечественные рекомендации по лечению БК [49, 50].

Однако при лечении РЗ месалазин не может рассматриваться в качестве альтернативы СУЛЬФ, поскольку нет каких-либо данных о терапевтическом потенциале первого при патологии суставов и позвоночника. Имеется ограниченный и, к сожалению, негативный опыт использования месалазина при СпА. Голландские ученые J. van Denderen и соавт. [57] провели открытое 24-недельное исследование эффективности этого препарата в дозе 3–4 г/сут у 20 больных АС. Восемь больных прекратили лечение из-за НР (преимущественно со стороны ЖКТ). У оставшихся 12 пациентов на момент окончания исследования не было отмечено статистически значимой положительной динамики клинических и лабораторных показателей, за исключением СОЭ, которая в среднем снизилась с 29 до 24 мм/ч ($p=0,03$).

До появления генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) лечение больных с умеренной и высокой активностью БК было немислимо без назначения антимагнетита АЗА. Необходимость использования этого препарата (в комбинации с ГК) четко указана в современных рекомендациях [49, 50]. Правда, данные опубликованного в 2013 г. [58] метаанализа 13 исследований ($n=1211$), в которых АЗА или 6-меркаптопурин сравнивались с ПЛ или другими активными средствами (ИНФ, МТ и 5-АСК), демонстрируют достаточно скромные результаты. Так, суммарное число больных, у которых удалось достичь ремиссии БК при использовании АЗА, составило 48%, в то время как в группах ПЛ – 36%. АЗА не превосходил по эффективности МТ и 5-АСА и отчетливо уступал ИНФ. В то же время применение АЗА позволяет достоверно снизить потребность в ГК. Среди больных, получавших этот препарат, 64% смогли снизить дозу до уровня <10 мг в преднизолоновом эквиваленте; аналогичный эффект в группе ПЛ был достигнут лишь у 46% пациентов. При этом комбинация АЗА и ИНФ была достоверно эффективнее монотерапии ИНФ. АЗА в целом переносился хуже, чем ПЛ: число отмен из-за НР составило 10 и 5% соответственно (правда, это различие было статистически недостоверным).

Однако ревматологи практически никогда не используют АЗА для лечения СпА. Хотя в медицинской литературе можно найти отдельные упоминания об успешном применении этого препарата при ПсА и АС [59, 60], тем не менее четкие данные об эффективности и безопасности АЗА при этих заболеваниях отсутствуют.

С точки зрения формирования единого подхода при лечении больных с сочетанием АС и ВЗК более интересен другой представитель БПВП – МТ. При лечении ВЗК он рассматривается как препарат второй линии, который следует использовать при неэффективности или непереносимости АЗА [49, 50]. Имеется метаанализ 7 исследований, три из которых носили открытый характер

(суммарно 495 больных), в которых изучалась сравнительная эффективность МТ при БК. Он применялся в дозе от 12,5 до 25 мг/нед в виде различных лекарственных форм: перорально, внутримышечно и внутривенно; контроль составляли ПЛ, 5-АСК, АЗА и ИНФ. Не во всех работах МТ демонстрировал превосходство над ПЛ; он уступил 5-АСА и ИНФ, хотя в одном исследовании показал несколько лучший эффект, чем АЗА: доля достижения ремиссии составила 44 и 37%. При этом переносимость МТ оставляла желать лучшего — осложнения и прерывания терапии из-за непереносимости при его использовании отмечались существенно чаще, в сравнении с ПЛ и АЗА [61].

МТ широко используется в ревматологической практике, особенно при РА, где он является признанным «золотым стандартом» терапии [52]. Он достаточно широко применяется и при СпА, однако его терапевтическая ценность при разных нозологических формах этой группы может существенно отличаться. Так, хотя МТ иногда используется при АС (в случае периферического артрита), его эффективность при этом заболевании вызывает серьезные сомнения. Метаанализ трех РКИ, в которых МТ назначался больным АС (n=116), не показал значимого преимущества этого препарата в сравнении с контролем [62]. С другой стороны, при ПсА МТ более эффективен, обеспечивая умеренное, но статистически значимое улучшение [63].

Единственной группой препаратов, которые с успехом используются для лечения и СпА, и ВЗК, являются ингибиторы ФНО α . Конечно, и здесь есть определенные нюансы: так, этанерцепт, который хорошо зарекомендовал себя для лечения АС, оказался малоэффективен при БК [64, 65], но другие препараты этой группы, такие как ИНФ и АДА, с успехом используются при ВЗК и СпА. В последние годы было проведено несколько крупных исследований, убедительно подтвердивших способность этих препа-

ратов индуцировать и поддерживать ремиссию при БК [66].

ГИБП успешно используются для лечения СпА [52]. Правда, как показывают данные ряда клинических работ, применение ингибиторов ФНО α при АС в течение 1–2 лет не замедляет рентгенологическое прогрессирование АС [67, 68]. Но, с другой стороны, эти препараты хорошо контролируют активность, основные клинические симптомы и системные проявления СпА. Поэтому ГИБП представляются тем «мостиком», который позволит объединить терапию больных, имеющих сочетание СпА и ВЗК. Вероятно, именно ингибиторы ФНО α должны рассматриваться как средство выбора в тех случаях, когда у больного СпА выявляется бессимптомная или малосимптомная патология кишечника, которая может быть расценена как ранняя стадия ВЗК. Ведь применение НПВП в этом случае может представлять серьезную угрозу, а использование других препаратов для лечения ВЗК (5-АСК, ГК, АЗА и МТ) нецелесообразно для большинства пациентов со СпА.

В заключение можно сказать, что поражение кишечника при СпА представляется важной и во многом еще не изученной клинической проблемой, лежащей на стыке ревматологии и гастроэнтерологии. Несомненно, требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

Прозрачность исследования

Обзор выполнен без спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна обзора и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова ВА, Бунчук НВ, редакторы. Ревматические болезни. Москва: Медицина; 1997. 509 с. [Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. *Revmaticheskie bolezni* [Rheumatic diseases]. Moscow: Medizina; 1997. 509 p.]
2. Peluso R, DiMinno M, Iervolino S, et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:631408. doi: 10.1155/2013/631408
3. Van Praet L, Jacques P, van den Bosch F, Elewaut D. The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Apr 17;8(5):288–95. doi: 10.1038/nrrheum.2012.42
4. Orlando A, Renna S, Perricone G, Cottone M. Gastrointestinal lesions associated with spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol*. 2009 May 28;15(20):2443–8. doi: 10.3748/wjg.15.2443
5. Smith R. The surgical relief of intestinal foci of infection in cases of arthritis deformans. *Ann Surg*. 1922;76(4):513–8. doi: 10.1097/00000658-192210000-00016
6. Tiwana H, Natt RS, Benitez-Brito R, et al. Correlation between the immune responses to collagens type I, III, IV and V and *Klebsiella pneumoniae* in patients with Crohn's disease and ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(1):15–23. doi: 10.1093/rheumatology/40.1.15
7. Costello ME, Elewaut D, Kenna TJ, Brown MA. Microbes, the gut and ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):214. doi: 10.1186/ar4228
8. Ciccica F, Alessandro R, Rizzo A, et al. Macrophage phenotype in the subclinical gut inflammation of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(1):104–13. doi: 10.1093/rheumatology/ket323. Epub 2013 Sep 29.
9. Ciccica F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, et al. Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1566–74. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202925. Epub 2013 Jun 5.
10. Martinez-Gonzalez O, Cantero-Hinojosa J, Paule-Sastre P, et al. Intestinal permeability in patients with ankylosing spondylitis and their healthy relatives. *Br J Rheumatol*. 1994;33(7):644–7. doi: 10.1093/rheumatology/33.7.644
11. Агабабова ЭР, Бунчук НВ, Кузин АВ, Румянцев ВА. Серонегативный спондилоартрит при болезни Крона. *Врач*. 2002;(9):12–15 [Agababova ER, Bunchuk NV, Kuzin AV, Romyantsev VA Seronegative spondyloarthritis in Crohn's disease. *Vrach*. 2002;(9):12–5. (In Russ.)].
12. Вороненко ВА, Гуляев СВ. Хроническое воспалительное поражение кишечника и серонегативные спондилоартриты. *Научно-практическая ревматология*. 2005;(5):67–9. [Voronenko VA, Gulyaev SV Chronic inflammation of the intestines and seronegative spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;(5):67–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-47
13. Court-Brown WM, Doll R. Leukaemia and aplastic anaemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. 1957. *J Radiol Prot*.

- 2007;27(4B):B15–B154. doi: 10.1088/0952-4746/27/4B/001. Epub 2007 Nov 27.
14. Jayson M, Salmon P, Harrison W. Inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Gut*. 1970;11(6):506–11. doi: 10.1136/gut.11.6.506
 15. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1994;37(1):23–31. doi: 10.1002/art.1780370105
 16. Lee YH, Ji JD, Kim JS, et al. Ileocolonoscopy and histologic studies of Korean patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 1997;26(6):473–6. doi: 10.3109/03009749709065722
 17. Porzio V, Biasi G, Corrado A, et al. Intestinal histological and ultrastructural inflammatory changes in spondyloarthropathy and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1997;26(2):92–8. doi: 10.3109/03009749709115825
 18. Scarpa R, Manguso F, D'Arienzo A, et al. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. *J Rheumatol*. 2000;27(5):1241–6.
 19. Mielants H, Veys EM, de Vos M, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects. *J Rheumatol*. 1995;22(12):2266–72.
 20. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J Rheumatol*. 1995;22(12):2273–8.
 21. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint. *J Rheumatol*. 1995; 22(12):2279–84.
 22. Van Praet L, van den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):414–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202135. Epub 2012 Nov 8.
 23. Lamarque D, Nhieu JT, Breban M, et al. Lymphocytic infiltration and expression of inducible nitric oxide synthase in human duodenal and colonic mucosa is a characteristic feature of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2003;30(11):2428–36.
 24. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(10):963–70. doi: 10.1007/s00228-009-0719-3. Epub 2009 Aug 27.
 25. 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
 26. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(8):1949–54. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02262.x
 27. Каратеев АЕ, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Применение капсульной эндоскопии для оценки влияния мелоксикама и диклофенака на слизистую оболочку тонкой кишки у больных с анкилозирующим спондилитом: первый опыт. Научно-практическая ревматология. 2011;(4):31–5. [Karateev AE, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. The use of capsule endoscopy to evaluate the effect of meloxicam and diclofenac on the mucosa of the small intestine in patients with ankylosing spondylitis: the first experience. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;(4):31–5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-4
 28. Davies N, Saleh J, Skjodt N. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. *J Pharm Pharm Sci*. 2000;3(1):137–55.
 29. Syer S, Wallace JL. Environmental and NSAID-enteropathy: dysbiosis as a common factor. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(3):377. doi: 10.1007/s11894-014-0377-1
 30. Allison M, Howatson A, Torrance C, et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1992;327(11):749–54. doi: 10.1056/NEJM199209103271101
 31. Sands G, Shell B, Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. *Open Rheumatol J*. 2012;6:44–9. doi: 10.2174/1874312901206010044. Epub 2012 May 11.
 32. Goldstein J, Eisen G, Lewis B, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(2):133–41. doi: 10.1016/S1542-3565(04)00619-6
 33. Goldstein J, Eisen G, Lewis B, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(10):1211–22. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03312.x
 34. Hawkey CJ, Eli C, Simon B, et al. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(5):536–44. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.023. Epub 2008 Jan 31.
 35. Tacheci I, Bradna P, Douda T, et al. NSAID-induced enteropathy in rheumatoid arthritis patients with chronic occult gastrointestinal bleeding: A prospective capsule endoscopy study. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:268382. doi: 10.1155/2013/268382. Epub 2013 Dec 7.
 36. Niccoli L, Nannini C, Cassara E, et al. Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNF α drugs and therapy-induced changes. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(1):56–61. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01662.x. Epub 2011 Sep 14.
 37. Braun J, van der Heijde D, Doyle MK, et al. Improvement in hemoglobin levels in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Arthritis Rheum*. 2009;61(8):1032–6. doi: 10.1002/art.24865.
 38. Vucelic B. Inflammatory bowel diseases: controversies in the use of diagnostic procedures. *Dig Dis*. 2009;27(3):269–77. doi: 10.1159/000228560. Epub 2009 Sep 24.
 39. Argüelles-Arias F, Rodriguez-Oballe J, Duarte-Chang C, et al. Capsule endoscopy in the small bowel crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:529136. doi: 10.1155/2014/529136. Epub 2014 Mar 11.
 40. Leighton JA, Legnani P, Seidman EG. Role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease: where we are and where we are going. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(3):331–7. doi: 10.1002/ibd.20058
 41. Dionisio P, Gurudu S, Leighton J, et al. Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1240–8. doi: 10.1038/ajg.2009.713. Epub 2009 Dec 22.
 42. Li F, Gurudu S, de Petris G, et al. Retention of the capsule endoscope: a single-center experience of 1000 capsule endoscopy procedures. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(1):174–80. doi: 10.1016/j.gie.2008.02.037. Epub 2008 Jun 2.
 43. Abraham BP, Kane S. Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41(2):483–95. doi: 10.1016/j.gtc.2012.01.007. Epub 2012 Feb 16.
 44. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, et al. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):162–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01556.x. Epub 2007 Oct 4.
 45. Montalto M, Gallo A, Santoro L, et al. Role of fecal calprotectin in gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharm Sci*. 2013;17:1569–82.
 46. Klingberg E, Carlsten H, Hilme E, et al. Calprotectin in ankylosing spondylitis—frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(4):435–44. doi: 10.3109/00365521.2011.648953. Epub 2012 Jan 10.

47. Sandborn W, Stenson W, Brynskov J, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(2):203–11. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.002
48. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(2):311–7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00384.x
49. Белоусова ЕА. Европейский консенсус по лечению болезни Крона. Фарматека. 2008;156(2):52–7. [Belousova EA. European consensus for the treatment of Crohn's disease. *Farmateka.* 2008;156(2):52–7. (In Russ.)].
50. Белоусова ЕА. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. Фарматека. 2009;187(13):38–44. [Belousova EA. Recommendations for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Farmateka.* 2009;187(13):38–44. (In Russ.)].
51. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):590–9. doi: 10.1038/ajg.2011.70. Epub 2011 Mar 15.
52. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR Media; 2010. 752 p.]
53. Fendler C, Baraliakos X, Braun J. Glucocorticoid treatment in spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(5 Suppl 68):S139–42. Epub 2011 Oct 22.
54. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD004800.
55. Lim WC, Hanauer S. Aminosaliculates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Dec 8;(12):CD008870. doi: 10.1002/14651858.CD008870
56. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):617–29. doi: 10.1038/ajg.2011.71. Epub 2011 Mar 15.
57. Van Denderen JC, van der Horst-Bruinsma I, Bezemer PD, Dijkmans BA. Efficacy and safety of mesalazine (Salofalk) in an open study of 20 patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2003;30(7):1558–60.
58. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;(4):CD000545. doi: 10.1002/14651858.CD000545.pub4
59. Le Quintrec JL, Menkes CJ, Amor B. Severe psoriatic rheumatism: treatment with azathioprine: report of 11 cases. *Rev Rheum Mal Osteoartic.* 1990;57(11):815–9.
60. Durez P, Horsmans Y. Dramatic response after an intravenous loading dose of azathioprine in one case of severe and refractory ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(2):182–4. doi: 10.1093/rheumatology/39.2.182
61. McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;(12):CD003459. doi: 10.1002/14651858.CD003459.pub3
62. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;(2):CD004524. DOI: 10.1002/14651858.CD004524.pub4
63. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):319–26. doi: 10.1136/ard.2011.150995. Epub 2011 Jul 28.
64. Senabre-Gallego JM, Santos-Ramirez C, Santos-Soler G, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:961–72. doi: 10.2147/PPA.S33109
65. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2001;121(5):1088–94. doi: 10.1053/gast.2001.28674
66. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD006893. doi: 10.1002/14651858.CD006893
67. Van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum.* 2008;58(5):1324–31. doi: 10.1002/art.23471
68. Van der Heijde D, Salonen D, Weissman B, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R127. doi: 10.1186/ar2794. Epub 2009 Aug 24.

**Ответы на вопросы к лекции А.В. Смирнова, Ш.Ф. Эрдеса
«Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита
в клинической практике – значимость обзорного снимка таза» (с. 181)**

1. Двусторонний СИ стадии 3 слева и стадии 2 справа.
2. Артрит ТБС (сужены щели суставов, единичные кисты, небольшие остеофиты на краях суставной поверхности бедренной головки справа).
3. Лонное сочленение – изменений не выявлено.
4. Энтезиты в местах прикрепления связок к крыльям подвздошных костей и седалищной кости справа.
5. Синдесмофит бокового угла тела L_v слева.