

barking cough. Also, 85.3% (128 of 150) of patients had other complaints (hepatobiliary): pain, difficulty in the right hypochondrium, flatulence, weakness and rapid fatigue, which were more prevalent in people with CHC + HBW.

It was found that 35.3% of patients with CHC have GERD, and significantly more often in people with HBW than with NBW (48.6% vs. 31.3%,  $p < 0.05$ ). An endoscopic picture of mucosal lesions in 56.6% of patients corresponds to LA-A. However, a comparative analysis of EGDS data in patients with different body weight revealed that patients with CHC + HBW had a greater degree of lesion of mucous LA-B (72.7%), and patients with CHC + NBW – LA-A (69.4%). That is, in patients with PMT, the mucosal lesions are deeper than in patients with NBW.

There was also a high frequency of motility disorders in patients with CHC in the absence of changes in erosive-ulcerative lesions of the mucous membrane, exactly duodeno-gastric reflux, which was registered in 13.4% of patients with predominance in patients with HBW, compared with patients with NBW (47.0% reverse 13.9%,  $p < 0.05$ ).

The incidence of Hp in patients with CHC is 34.7% (52 of 150), with no significant difference between patients with HBW and NBW.

**Conclusion.** In patients with CHC revealed a high incidence of GERD and Hp infection, which necessitates the development of an eradication regimen that would be most effective, but at the same time safe enough, and even gentle towards the affected liver.

**Key words:** chronic hepatitis C, gastroesophageal reflux disease, Helicobacter pylori, trophological status.

*Рецензент – проф. Скрипник І. М.*

*Стаття надійшла 01.10.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-89-93

УДК 616.34 – 002:616.7

*Ждан В. М., Кур'ян О. А., Бабаніна М. Ю., Шилкіна Л. М., Катеренчук О. І.*

### ОСОБЛИВОСТІ ПОЗАКИШКОВОГО УРАЖЕННЯ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ У ХВОРИХ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ КИШЕЧНИКА

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

hel\_kirjan@i.ua

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів» (№ державної реєстрації: 0118U004461).

**Вступ.** Серед запальних захворювань кишечника (ЗЗК), таких як неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хвороба Крона (ХК), що найбільш часто зустрічаються в популяції [1], близько 50% випадків прояву хвороби супроводжується не менше, ніж одним позакишковим проявом [2]. У зв'язку із труднощами діагностики, відсутністю єдиної думки, щодо патогенетичних механізмів та критеріїв, що відмежовують позакишкові ураження (ПКУ) при ЗЗК та можливі прояви лікарських засобів [3], які застосовують у лікуванні НВК та ХК, ведення даних хворих часто ускладнюється, та в подальшому часто призводить до суттєвого порушення якості життя. Це обумовлює необхідність своєчасного виявлення ПКУ для попередження появи ускладнень, оптимізації лікування та прогресування хвороби.

Говорячи про ПКУ у хворих із ЗЗК, найчастіше ми маємо на увазі, що порушення, які виявили у хворого поза кишечником, виникли за рахунок впливу загального середовища або однакової генетичної схильності із ЗЗК, або з'явилися за рахунок запальних змін, які характерні для ЗЗК, або мають залежність від зростання імунної відповіді, що виникає в кишечнику [3]. Але не всі ПКУ при ЗЗК вважаються дійсно проявами хвороби. Відповідно сучасної класифікації [4], окремо виділяються ураження, що пов'язані безпосередньо із ЗЗК, асоційовані із автоімунними проявами і ускладненнями від терапії, та прояви, що мають нечітко визначені механізми.

Серед ПКУ важливе місце займають ураження суглобів та хребта, які при ЗЗК зустрічаються у 40% хворих [5], та достовірно частіше зустрічаються при лівобічному і тотальному НВК, чим при дистальному коліті [6]. Серед запальних уражень опорно-рухового апарату, по даним науковців, частіше виявляють такі ПКУ, як спондилоартрит – 20-50% випадків, периферійний артрит у 5-20% [3]. Крім того, виявлення уражень суглобового апарату та хребта у хворих із ЗЗК асоціюється із більш важким перебігом хвороби [7].

В основі розвитку ПКУ при ЗЗК, відповідно сучасному уявленню, лежать різноманітні імунні механізми, серед яких виділяють теорію антиген специфічної імунної відповіді кишечника на позакишкові ділянки та незалежні запальні явища, що спровоковані ЗЗК та загальним впливом екологічних та генетичних факторів у людини [3]. Але єдиної думки, до сих пір не існує. На нинішній час вважається, що на розвиток ураження опорно-рухового апарату при ЗЗК можуть мати вплив лейкоцити кишечника, які у хворих із ЗЗК можливо зв'язуються із синовіальною мембраною під дією неспецифічних молекул адгезії, використовуючи ендотеліальний білок судинної адгезії 1 (VAP-1) [3]. Крім того, запалення, механічні ушкодження та травми у місцях, що уражуються поза кишечником, таких як хребет, в першу чергу говорячи про спондилоартрит, можуть приводити до утворення ефекторних клітин та додатково підсилювати запалення [8].

Важливе значення в розвитку ПКУ при ЗЗК відводиться циркулюючим імунним комплексам. Були виявлені аутоантитіла, що реагували однаково як на білки товстої кишки при ЗЗК, так і на тканини суглобів, шкіри, очей, жовчних протоків [3]. Особливу роль деякі автори відводять медіаторам запалення, таким як IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  та VEGF, які активно виробляються як в сироватці хворих, так і в бактері-

альній LPS при мікробному дисбіозі, що виникає при ЗЗК, та можуть стимулювати вироблення цитокинів за рахунок активації імунних клітин поза кишечником [9]. Цитокини, що асоційовані із ЗЗК, такі як IL-23, можуть активувати імунні клітини, які знаходяться в синовіальній рідині та викликати виникнення спондилоартропатії [10].

Говорячи про генетичну схильність, що відіграє важливу роль при ЗЗК [11], деякі дослідники виявили збіг в локусах генетичного ризику розвитку НВК та ХК і появи анкілозуючого спондилоартриту як позакишкового прояву [12]. Крім цього є роботи, що підтверджують асоціацію гену ризику розвитку ХК CARD15/NOD2, із сакроілеїтом [3]. Інші дослідники, найбільш вагомих спадковий вплив на появу спондилоартриту при ЗЗК пов'язують із генетичним поліморфізмом алелі HLA-B27 класу I головного комплексу гістосумісності (МНС). До того ж, більшість виявлених генетичних поліморфізмів, що асоціюються із розвитком ЗЗК та появою ПКУ, приймають участь у імунній відповіді, що реагує безпосередньо на позаклітинні патогени, включаючи бактерії, дріжджі та інші дисбіотичні зміни [13]. Також, відповідно досліджень деяких науковців, поява ПКУ збільшувала вірогідність появи ураження інших органів при ЗЗК [2,14]. Але, надійні спадкові біомаркери появи периферичного спондилоартриту при ЗЗК, на сьогоднішній день, відсутні [15,16].

В патогенезі позакишкових уражень опорно-рухового апарату (ОРА) хворих із ЗЗК особливу увагу приділяють порушенням мікробного складу кишечника. Відомі роботи, що виявляють зменшення мікробного різновиду кишкової палички та збільшення *Ruminococcus gnavus* і роду *Dialister*, які позитивно корелюють із активністю спондилоартриту при ЗЗК [17,18]. Доведено, що кишкова мікробіота при ЗЗК може стимулювати запалення у позакишкових ділянках за рахунок метаболічних дій. Так, *Ruminococcus* у хворих із артритом, при зміні в мікробіоті може ініціювати зміни у кишкового бар'єрі, через деградацію муцину [19]. А при дослідженні на крисах, виявлено залежність патогенного впливу дисбіозу на імунний розвиток при ЗЗК [20]. В цілому, виявляють кількісне та якісне зменшення біорізновиду кишкового мікробіому при ЗЗК [13].

Тому виявлення асоціативних зв'язків між ПКУ при ЗЗК та появою змін у кишкової мікробіоті, можливого взаємозв'язку із спадковою схильністю та змінами в імунній відповіді хворих, має особливе значення та потребує більш глибокого дослідження.

**Мета дослідження.** Дослідити особливості ураження хребта та суглобів, як позакишкових проявів у хворих із запальними захворюваннями кишечника і можливого взаємозв'язку із дисбіотичними змінами кишечника та активністю захворювання.

**Об'єкт і методи дослідження.** Для оцінки позакишкових уражень ОРА у хворих із ЗЗК, виявлення можливого взаємозв'язку із порушеннями мікробіоти та активністю процесу, нами проведено аналіз даних 73 пацієнтів із НВК та ХК, що проходили стаціонарне лікування в Полтавській обласній клінічній лікарні ім. М.В. Скліфосовського, за період із 2017 по 2019 роки. Діагноз встановлювався відповідно міжнародним рекомендаціям ЕССО [21,22] та Наказу МОЗ України №90 від 11.02.2016 року. Серед об-

стежених пацієнтів, першу групу склали 29 (39,7%) хворих із ЗЗК, у яких виявлено ПКУ з боку суглобів та хребта, другу групу – 44 (60,3%) хворих із НВК та ХК, у яких не виявлено змін з боку ОРА. Середній вік хворих, за нашими даними склав 38,6±6,9 років, співвідношення жінок та чоловіків виявлено 1:3, без суттєвих відмінностей серед груп. Контрольну групу склали 30 здорових осіб, середній вік – 32,4±6,7 років. Серед обстежених хворих частіше виявляли НВК – 58 (79,5%) хворих, ХК виявлено у 15 (20,5%) пацієнтів, достовірно частіше виявляли ураження лівих відділів товстої кишки ( $p < 0,05$ ). Легкий перебіг захворювання визначався дещо частіше – 40 (54,8%) випадків, у 33 (45,2%) пацієнтів виявлено середнього ступеню важкості та важкий перебіг хвороби. Діагноз встановлювався відповідно міжнародних клінічних, інструментальних та гістологічних критеріїв. Визначення ураження хребта та суглобів у хворих із ЗЗК проводилось відповідно експертних критеріїв ЕССО 2018 року [3]. Активність ПКУ при ЗЗК оцінювали за допомогою таких неспецифічних біомаркерів, як С-реактивного білку (СРБ), лейкоцитозу, тромбоцитозу. Для виявлення асоціативних зв'язків із активністю ЗЗК, аналізували якісний та кількісний вміст кальпротектину. Для визначення можливого впливу дисбіотичних змін кишечника на розвиток ПКУ, досліджували кількісний та якісний склад кишкової мікробіоти у хворих із ЗЗК, згідно методичним рекомендаціям «Мікробіологічна діагностика дисбактеріозів», м. Київ, 10.10.1986 р. Для оцінки достовірної різниці у групах, використовували стандартні програми статистичного аналізу EXCEL, критерії t – Стьюдента. З урахуванням отриманих даних, процент можливої похибки визначали за допомогою таблиці Стьюдента, що виражався у вигляді значення ймовірності ( $p < 0,05$ ).

**Результати дослідження та їх обговорення.** За результатами нашого дослідження у обстежених хворих із ЗЗК, позакишкові ураження виявлено у 45 (61,6%) хворих, серед яких було виділено першу групу хворих, що мали порушення в ОРА – 29 (39,7%) хворих, з однаковою частотою як при НВК – 22 (37,9%) хворих, так і при ХК – 7 (46,7%) пацієнтів. Другу групу склали 44 (60,3%) пацієнти із ЗЗК, у яких були відсутні ураження суглобів та хребта. Серед всіх пацієнтів із ЗЗК ПКУ інших органів і систем (шкіри, очей, жовчовивідних шляхів, нирок, судин) виявлялися у 22 (30,1%) пацієнтів, а у 31 (42,5%) хворого відхилення виявлялись в декількох органах та системах, що погіршувало прогноз захворювання. Серед всіх обстежених хворих із ЗЗК позакишкові прояви були відсутні у 28 (38,4%) пацієнтів.

У обстежених хворих, що мали ПКУ суглобів та хребта, достовірно частіше діагностували периферичний тип суглобового синдрому – 25 (86,5%) випадків. При периферичному типу домінували ураження великих суглобів (колінних, гомілкових та кульшових) – 22 (75,9%) випадки ( $p < 0,05$ ), серед яких переважали моноартрити нижніх кінцівок – 14 (48,3%) хворих. Ураження 3-х та більше суглобів виявлено у 8 (27,6%) пацієнтів, які мали більш виражену активність захворювання та здебільшого важкий перебіг хвороби – 7 (87,5%) хворих. Акісальний тип виявлявся достовірно рідше, лише у 4 (13,8%) хворих ( $p < 0,03$ ), переважав ізольований сакроілеїт – 3 (10,3%) пацієнти.

Серед скарг хворих із ЗЗК, що мали ураження ОРА, частіше зустрічався больовий синдром, який мав мігруючий характер, та не супроводжувався появою деформації та деструкції суглобів – 27 (93,1%) хворих ( $r=0,74$ ) ( $p<0,03$ ). Для ураження м'яких суглобів була характерна симетричність, що не супроводжувалась вираженою активністю ЗЗК. При аналізі обстежень, які проводились хворим, відповідно міжнародним стандартам, при виявленні ураження хребта та суглобів (рентгенологічне, комп'ютерне дослідження, МРТ хребта) у 17 (58,6%) пацієнтів не виявлено рентгенологічні зміни. У 5 (17,2%) хворих визначався помірний набряк м'яких тканин, у 3 (10,3%) хворих, що мали тривалий перебіг артриту, рентгенологічно визначався навколосуглобовий остеопороз, субхондральний остеосклероз. Ізольований сакроілеїт проявлявся мінімальною клінікою, характеризувався двобічним ураженням та мав інструментальне підтвердження діагнозу.

Відповідно отриманих даних ураження суглобів і хребта достовірно частіше виявлено у хворих із середнім та важким ступенем перебігу ЗЗК, які супроводжувалися тотальним ураженням при НВК та появою кишкових обструкцій, фістул та абсцесів при ХК – 20 (68,9%) випадків, на відміну від хворих без суглобового синдрому – 13 (29,6%) хворих ( $r=0,76$ ) ( $p<0,02$ ).

Активність перебігу ЗЗК ми оцінювали за показниками С-реактивного білка (СРБ), швидкості осадки еритроцитів (ШОЕ), підйому рівня лейкоцитів, тромбоцитів, кальпротектину. Відповідно отриманих даних, при лабораторному дослідженні виявлено достовірну різницю між цими показниками у хворих із суглобовим синдромом та без нього. У пацієнтів з ураженням суглобів та хребта спостерігалось різке збільшення СРБ, рівня лейкоцитів та тромбоцитів і виявлялось у 27 (93,1%) випадках, на відміну від хворих із відсутністю ураження ОРА – 21 (47,7%) випадок ( $r=0,71$ ) ( $p<0,03$ ). Звертає на себе увагу підйом рівня тромбоцитів в групі хворих з ураженням суглобів та хребта. Показник вмісту тромбоцитів становив в середньому –  $469 \pm 12,3 \times 10^9/\text{л}$ , на відміну від пацієнтів, що не мали ураження ОРА –  $318 \pm 14,1$  ( $p<0,03$ ). Крім того, виявлено значне збільшення ШОЕ (більше 50 мм/год.) при ураженні суглобів та хребта – 25 (86,2%) пацієнтів, на відміну від хворих, у яких ураження суглобів та хребта були відсутні – 28 (63,6%) випадків. При визначенні кальпротектину якісним методом, позитивний результат отримали в усіх обстежених хворих із ЗЗК. Але виявлено достовірну різницю, при визначенні кальпротектину кількісним методом. Так у хворих із ураженням ОРА вміст кальпротектину в середньому склав  $306,9 \pm 16,4$  мкг/г, на відміну від хворих другої групи –  $154 \pm 17,1$  мкг/г ( $p<0,05$ ), що підтверджувало більш виражену активність процесу у пацієнтів із ПКУ та потребувало підсилення терапії.

З урахуванням того, що досить часто ЗЗК супроводжуються порушеннями мікробіоти, що значно погіршують перебіг хвороби, поглиблюють та підтримують запальний процес кишечника, було проведено аналіз дисбіотичних змін у хворих із ЗЗК (табл.). Відповідно представленим даним, більш глибокі

Таблиця – Порушення мікробіоти при ЗЗК та ураженнях суглобів і хребта, як позакишкових проявах хвороби

Вміст	Всього		ЗЗК та порушення ОРА		ЗЗК без ураження суглобів і хребта	
	п	%	п	%	п	%
Зниження вмісту E. coli із норм. ферм. властивостями	56	76,7	27	93,1*	29	65,9
Зниження біфідобактерій	45	61,6	19	65,5	26	59,1
Зниження лактобактерій	41	56,2	22	75,9*	19	43,2
Збільшення УПМ	47	64,4	27	93,1**	20	45,5
Всього	73	100	29	100	44	100

Примітка. \* -  $p<0,05$ , \*\*  $p<0,01$  – порівнюючи пацієнтів із ураженням ОРА та без ПКУ хребта та суглобів.

дисбіотичні зміни виявлено у хворих із суглобовим синдромом та порушеннями в хребті. Достовірно частіше виявлено зниження частоти висівання *Lactobacillus* – 22 (75,9%) хворих ( $p<0,05$ ) та збільшення частоти висівання умовно-патогенної мікрофлори (УПМ) у 27 (93,1%) хворих із суглобовим синдромом ( $r=0,73$ ) ( $p<0,01$ ), на відміну від пацієнтів із відсутністю суглобового синдрому, у яких виявлено зниження вмісту *Lactobacillus* у 19 (43,2%) хворих і збільшення УПМ у 20 (45,5%) пацієнтів. Крім того, виявлено зменшення частоти висівання кишкової палички із нормальними ферментними властивостями, достовірно більш виражено в групі хворих із порушеннями в ОРА – 27 (93,1%) ( $p<0,05$ ), що відповідає даним зарубіжних дослідників.

Зменшення частоти висівання *Bifidobacterium* виявлено з однаковою частотою як у хворих з суглобовим синдромом та без нього. У здорових добровольців не виявлялось відхилень у частоті висівання мікрофлори. Достовірно підвищення виявлення УПМ та зменшення вмісту *Lactobacillus*, частоти висівання кишкової палички із нормальними ферментними властивостями у хворих із ЗЗК та ураженням ОРА без сумнівів є додатковим чинником, що може підсилювати запальні зміни в кишечнику та негативно впливати на можливості терапії у даних хворих.

Отже, у хворих із ЗЗК в 45 (61,6%) випадків виявлено позакишкові прояви захворювання, ураження суглобів та хребта у 29 (39,7%) хворих, що відповідає даним інших авторів. На відміну від даних зарубіжних науковців, за нашими даними частіше виявлялися периферійне ураження суглобів – у 25 (86,5%) випадків, чим аксіальне – 4 (13,8%) хворих. У 17 (58,6%) хворих із ЗЗК та ураженням ОРА рентгенологічні зміни були відсутні. Ураження суглобів та хребта у хворих із ЗЗК достовірно частіше супроводжувалися вираженою активністю захворювання ( $p \leq 0,05$ ), що підтверджувалося достовірним підвищенням вмісту ШОЕ, СРБ, кальпротектину, тромбоцитозом та значними порушеннями мікробіоти, що підтверджувало данні зарубіжних досліджень. Виявлені порушення погіршували перебіг хвороби та потребували своєчасної корекції лікування.

**Висновки.** Зростання частоти виявлення запальних захворювань кишечника, збільшення випадків тяжкого перебігу хвороб, які потребують більш ретельного диференційного підходу та своєчасної корекції лікування, вимагають від науковців пошуку простих маркерів діагностики як самих захворювань так і їх атипичних проявів. Поява позакишкових уражень при ЗЗК потребує більш уважного підходу

до ведення хворих, для своєчасної корекції терапії. Відповідно отриманих даних, при ЗЗК часто виявляються позакишкові прояви захворювання. Поява суглобового синдрому та ураження хребта при ЗЗК погіршує перебіг хвороби, залежить від активності та розповсюдженості запалення в кишечнику та супроводжується вираженими дисбіотичними змінами в товстій кишці. Своєчасна корекція дисбіотичних порушень у хворих із ЗЗК та ураженням ОРА, може допомогти в попередженні появи ускладнень та прогресування захворювання.

**Перспективи подальших досліджень.** Пріоритетним напрямком є вивчення можливостей корекції терапії хворих із ЗЗК та ПКУ суглобів та хребта в залежності від активності процесу та створення відповідних діагностичних критеріїв своєчасного виявлення ПКУ ОРА, що дозволить удосконалити сучасні схеми терапії даних хворих, попередити прогресування захворювання, покращить показники якості життя пацієнтів.

### Література

1. Zhdan VM, Dorofeyev AYe, Kyryan OA, Babanina MYu, Virchenko VI, Petrenko VO. Kishechnaya patologiya i nekotorye vozmozhnosti podgotovki k endoskopicheskomu issledovaniyu u bol'nykh Poltavskoi oblasti. Suchasna gastroenterologiya. 2016;3(89):57-64. [in Russian].
2. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1794-800.
3. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis.* 2019 Apr 26;13(5):541-54.
4. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10:239-54.
5. Klingberg E, Strid H, Ståhl A, Deminger A, Carlsten H, Öhman L, et al. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:PMC5289027.
6. Kuzin AV. Porazhenie sustavov i pozvonochnika u bol'nykh s vospalitel'nymi zabolevaniyami kishechnika. *Sovremennaya revmatologiya.* 2016;2:78-82. [in Russian].
7. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidler H, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5:477-83.
8. Jacques P, McGonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28:703-10.
9. Park JH, Peyrin-Biroulet L, Eisenhut M, Shin JI. IBD immunopathogenesis: A comprehensive review of inflammatory molecules. *Autoimmun Rev.* 2017;16:416-26.
10. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- $\gamma$ <sup>+</sup> CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> enthesal resident T cells. *Nat Med.* 2012;18:1069-76.
11. Dorofeyev AYe, Kyryan OA. Nekotorye geneticheskie prediktory razvitiya patologii kishechnika. *Svit meditsyny i biologii.* 2014;4(47):31-4. [in Russian].
12. van Sommeren S, Janse M, Karjalainen J, Fehrmann R, Franke L, Fu J, et al. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease: From shared genetics to shared biological pathways. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:987-94.
13. Salem F, Kindt N, Marchesi JR, Netter P, Lopez A, Kokten T, et al. Gut microbiome in chronic rheumatic and inflammatory bowel diseases: Similarities and differences. *UEG Journal.* 2019 Aug;7(8):1008-32.
14. Taleban S, Li D, Targan SR, Ippoliti A, Brant SR, Cho JH, et al. Ocular manifestations in inflammatory bowel disease are associated with other extra-intestinal manifestations, gender, and genes implicated in other immune-related traits. *J Crohns Colitis.* 2016;10:43-9.
15. Prajzlerová K, Grobelná K, Pavelka K, Šenolt L, Filková M. An update on biomarkers in axial spondyloarthritis. *Autoimmun Rev.* 2016;15:501-9.
16. Weizman A, Huang B, Berel D, Targan SR, Dubinsky M, Fleshner P, et al. Clinical, serologic, and genetic factors associated with pyoderma gangrenosum and erythema nodosum in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:525-33.
17. Breban M, Tap J, Leboime A, Said-Nahal R, Langella P, Chiochia G, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1614-22.
18. Tito RY, Cypers H, Joossens M, Varkas G, Van Praet L, Glorieux E, et al. Brief report: Dialister as a microbial marker of disease activity in spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:114-21.
19. Crost EH, Tailford LE, Monestier M, Swarbreck D, Hennissat B, Crossman LC, et al. The mucin-degradation strategy of *Ruminococcus gnavus*: The importance of intramolecular trans-sialidases. *Gut Microbes.* 2016;7:302-12.
20. Hedin CR, van der Gast CJ, Stagg AJ, Lindsay JO, Whelan K. The gut microbiota of siblings offers insights into microbial pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Gut Microbes.* 2017;8:359-65.
21. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019 Feb;13(2):144-64.
22. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2019 Mar;13(3):273-84.

### ОСОБЛИВОСТІ ПОЗАКИШКОВОГО УРАЖЕННЯ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ У ХВОРИХ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ КИШЕЧНИКА

Ждан В. М., Кир'ян О. А., Бабаніна М. Ю., Шилкіна Л. М., Катеренчук О. І.

**Резюме.** Метою нашого дослідження було вивчення особливостей ураження хребта та суглобів у хворих із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК), як найбільш частих проявів хвороби поза кишечником, можливого взаємозв'язку із порушеннями мікробіоти товстої кишки та активністю хвороби. В дослідженні проаналізовано дані 73 пацієнтів із ЗЗК, середній вік склав 38,6±6,9 років. Першу групу склали 29 (39,7%) хворих, у яких виявлено ураження з боку суглобів та хребта, другу групу – 44 (60,3%) хворих без змін з боку опорно-рухового апарату. В першій групі частіше діагностували периферичний тип суглобового синдрому – 25 (86,5%) випадків, з ураженням великих суглобів – 22 (75,9%) випадки (p<0,05). Аксиальний тип виявлявся рідше, лише у 4 (13,8%) хворих (p<0,03). Ураження суглобів та хребта у хворих із ЗЗК достовірно частіше супроводжувалися вираженою активністю захворювання (p≤0,05), що підтверджувалося достовірним підвищенням вмісту ШОЕ, СРБ, кальпротектину, тромбоцитозом та значними порушеннями мікробіоти. Виявлені порушення погіршували перебіг хвороби та потребували своєчасної корекції лікування.

**Ключові слова:** запальні захворювання кишечника, позакишкові ураження, суглоби, хребет, активність запалення, дисбіотичні порушення.

### ОСОБЕННОСТИ ВНЕКИШЕЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Ждан В. Н., Кирьян Е. А., Бабанина М. Ю., Шилкина Л. Н., Катеренчук А. И.

**Резюме.** Целью нашего исследования было изучение особенностей поражения позвоночника и суставов у больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), как наиболее частых проявлений болезни вне кишечника, возможной взаимосвязи с нарушениями микробиоты толстой кишки и активностью болезни. Проанализированы данные 73 пациентов с ВЗК, средний возраст составил  $38,6 \pm 6,9$  лет. Среди обследованных больных, первую группу составили 29 (39,7%) больных, у которых выявлены изменения со стороны суставов и позвоночника, вторую группу – 44 (60,3%) больных без изменений со стороны опорно-двигательного аппарата. В первой группе достоверно чаще диагностировали периферический тип суставного синдрома – 25 (86,5%) случаев, с поражением крупных суставов – 22 (75,9%) случая ( $p < 0,05$ ). Аксиальный тип выявлен достоверно реже, только в 4 (13,8%) больных ( $p < 0,03$ ). Поражение суставов и позвоночника у больных с ВЗК достоверно чаще сопровождалось выраженной активностью заболевания ( $p \leq 0,05$ ), что подтверждалось достоверным повышением содержания СОЭ, СРБ, кальпротектина, тромбоцитозом и значительными дисбиотическими нарушениями. Выявленные изменения ухудшали течение болезни и требовали своевременной коррекции лечения.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, внекишечные поражения, суставы, позвоночник, активность воспаления, дисбиотические нарушения.

### DISTINGUISHING FEATURES OF MUSCULOSKELETAL SYSTEM EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Zhdan V. M., Kyrian O. A., Babanina M. Yu., Shilkina L. M., Katerenchuk O. I.

**Abstract.** Inflammatory bowel diseases (IBDs) that are accompanied by extraintestinal manifestations often lead to complications, contribute to deterioration of the quality of life and are difficult to diagnose. Therefore, the purpose of our research was to investigate the distinguishing features of the spine and joints lesions in patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), which are the most frequent extraintestinal manifestations of the forenamed diseases, and to investigate the possible link between the gut microbiota dysbiosis and the disease activity. The data of 73 patients with IBDs, whose average age was  $38,6 \pm 6,9$ , were analyzed in this research. Among the examined patients the first group consisted of 29 (39,7%) patients with IBDs and lesions of the spine and joints and the second group consisted of 44 patients without changes in the musculoskeletal system. UC was diagnosed more frequently – in 58 (79,5%) patients, – and CD was diagnosed in 15 (20,5%) patients; the large intestine lesions were detected significantly more often ( $p < 0,05$ ). The diagnosis was made according to the international clinical, instrumental and histological criteria. The diagnosis of the spine and joints lesions in patients with IBD was made according to the expert ECCO guidelines (2018). Significantly more often the peripheral joint syndrome was diagnosed – in 25 (86,5%) cases, with large joints lesions – in 22 (75,9%) cases ( $p < 0,05$ ), and frequently – monoarthritis of lower limbs. The lesions of three and more joints were detected in 8 (27,6%) patients who had higher disease activity and usually worse course of disease – in 7 (87,5%) patients. Axial type was diagnosed significantly more rarely – only in 4 (13,8%) patients ( $p < 0,03$ ), isolated sacroiliitis predominated in 3 (10,3%) patients. According to the findings, the spine and joints lesions were diagnosed significantly more often in patients with medium severity course and severe course of IBDs that were accompanied by total lesions during UC and by intestinal obstructions, fistulae and abscesses during CD – in 20 (68,9%) cases, – in contrast to the patients without joint syndrome – 13 (29,6%) patients ( $r = 0,76$ ) ( $p < 0,02$ ). Particularly notable is the increase in platelets in the group of patients with the lesions of joints and spine. The platelet count was on average  $469 \pm 12,3 \times 10^9/l$  per liter in contrast to the patients of the second group –  $318 \pm 14,1 \times 10^9/l$  ( $p < 0,03$ ). In addition, it was detected that in lesions of joints and spine there was a significant increase in ESR (more than 50 mm/hour) – in 25 (86,2%) patients, 28 (63,6%) cases – in the second group correspondingly. A significant difference was determined after detecting calprotectin with the quantitative assessment method. Thus, calprotectin values in the first group of patients were on average  $306,9 \pm 16,4 \mu g/g$  in contrast with the patients of the second group –  $154 \pm 17,1 \mu g/g$  ( $p < 0,05$ ), which proved higher activity of the process in patients with the extraintestinal manifestations and necessity of the therapy intensification. Apart from that, the microbiota dysbiosis was detected more often in the first group. Thus, decrease in Lactobacillus abundance and increase in opportunistic microflora was detected significantly more often – in 22 (75,9%) patients ( $p < 0,05$ ) and in 27 (93,1%) patients ( $r = 0,73$ ) ( $p < 0,01$ ) correspondingly. Furthermore, decrease in abundance of Escherichia coli with normal enzymatic properties was detected and it was more pronounced in the group of patients with musculoskeletal disorders – 27 (93,1%) patients ( $p < 0,05$ ). Significant increase in opportunistic microflora, decrease in Lactobacillus abundance and abundance of Escherichia coli with normal enzymatic properties, which were detected in patients with IBDs and lesions of spine and joints, is without doubt an additional factor that can amplify the inflammatory changes in intestines and have a negative impact on therapy of these patients.

**Key words:** inflammatory bowel diseases, extraintestinal manifestations, joints, spine, inflammation activity, dysbiosis.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.  
Стаття надійшла 29.09.2019 року