

УДК 616.34-002

Л.В. ИВАНОВА¹, Е.Ю. АКУЛИНУШКИНА¹, С.А. ЛАПШИНА², Д.И. АБДУЛГАНИЕВА^{2,3}¹Республиканский клиничко-диагностический центр, г. Ижевск²Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань³Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

Ранняя диагностика воспалительных заболеваний кишечника у пациентов со спондилоартритами

Контактная информация:

Иванова Лариса Владимировна — главный внештатный специалист по ревматологии МЗ УР, заведующая ревматологическим отделением

Адрес: 426000, г. Ижевск, ул. Ленина, д. 87Б, тел.: +7-912-761-45-57, e-mail: loraivanova7@mail.ru

Серонегативные спондилоартриты (SpA) (псориатический артрит (PsA) и аксиальный спондилоартрит (AxSpA)), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и псориаз составляют группу иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ). Известно о повышенном риске развития ВЗК среди других ИВЗ, и, наоборот, продемонстрировано повышение риска развития скелетно-мышечных ИВЗ у пациентов с ВЗК, что объясняет необходимость ранней диагностики у пациентов со SpA. В связи с этим был разработан скринирующий инструмент — «Универсальный опросник для выявления признаков иммуновоспалительных заболеваний». В статье показаны результаты применения «Универсального опросника» в рамках ревматологической практики на примере 140 пациентов со SpA. Авторами установлено, что 17,2% пациентов с PsA и 20,8% — с AxSpA потребовали дальнейшего исключения ВЗК. Необходимость исключения ВЗК возникла с одинаковой частотой у пациентов с PsA и AxSpA. Клинико-лабораторные параметры групп с предполагаемым наличием ВЗК значительно не отличались от иных пациентов, что подтверждает необходимость внедрения «Универсального опросника» в практику специалистов здравоохранения с целью ранней диагностики сочетанной ИВЗ.

Ключевые слова: псориатический артрит, аксиальный спондилоартрит, воспалительные заболевания кишечника, иммуновоспалительные заболевания.

(Для цитирования: Иванова Л.В., Акулинушкина Е.Ю., Лапшина С.А., Абдулганиева Д.И. Ранняя диагностика воспалительных заболеваний кишечника у пациентов со спондилоартритами. Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 54–57)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-54-57

L.V. IVANOVA¹, E.YU. AKULINUSHKINA¹, S.A. LAPSHINA², D.I. ABDULGANIEVA^{2,3}¹Republic Clinical Diagnostic Center, Izhevsk²Kazan State Medical University, Kazan³Republic Clinical Hospital, Kazan

Early diagnosis of inflammatory bowel diseases in patients with spondyloarthritis

Contact details:

Ivanova L.V. — Chief freelance rheumatologist of the Ministry of Healthcare of Udmurt Republic, Head of the Department of Rheumatology

Address: 87B Lenin St., Izhevsk, Russian Federation, 426000, tel.: +7-912-761-45-57, e-mail: loraivanova7@mail.ru

Seronegative spondyloarthritis (SpA) (psoriatic arthritis (PsA) and axial spondyloarthritis (AxSpA)), inflammatory bowel disease (IBD) and psoriasis form a group of immunoinflammatory diseases (IIDs). The increased risk of developing IBD in patients with IIDs is known and, on the contrary, the risk of skeletal-muscle IIDs in patients with IBD was demonstrated. This indicates the necessity of early diagnosis of IBD in patients with SpA. In connection with this, a screening tool «Universal questionnaire for identifying signs of immunoinflammatory diseases» was developed and put into practice. The article shows the results of the «Universal questionnaire for IIDs» use in rheumatology practice by 140 patients with SpA. It was found that 17.2% patients with PsA and 20.8% with AxSpA required further exclusion of IBD. The need to exclude IBD was equally frequent in patients with PsA and AxSpA. Clinical and laboratory parameters in groups with the alleged IBD did not significantly differ from those in other patients, which confirms the need to introduce the «Universal questionnaire» into the practice for the purpose of early diagnosis of combined IIDs.

Key words: psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, inflammatory bowel disease, immunoinflammatory disease.

(For citation: Ivanova L.V., Akulinushkina E.Yu., Lapshina S.A., Abdulganieva D.I. Early diagnosis of inflammatory bowel diseases in patients with spondyloarthritis. Practical medicine. 2023. Vol. 21, № 2, P.54–57)



Серонегативные спондилоартриты (СпА) (аксиальный спондилоартрит (АксСпА), анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА)), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) (Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК)) и псориаз составляют группу иммунопосредованных, или иммуновоспалительных, заболеваний (ИВЗ), первичная заболеваемость которых повсеместно растет [1]. Медицине известно о схожих иммунопатологических механизмах ИВЗ, например избыток синтеза цитокинов Th1, фактора некроза опухоли- α , продуцируемых клетками Th17 [2, 3]. Подтверждением общности генеза нарушений молекулярно-генетических и иммунологических реакций при ИВЗ являются многочисленные фундаментальные исследования [4]. Среди них крупное исследование генетического материала европейской популяции, продемонстрировавшее причинно-следственную связь между ВЗК, псориазом и ПсА [5, 6]. На повышенный риск развития ВЗК среди других ИВЗ указывает международный регистр PSOLAR, согласно которому распространенность ВЗК у пациентов с псориазом и ПсА составляет 2,3% [7]. И наоборот, при ВЗК повышен риск развития псориаза (в 1,5 раза), ПсА (почти в 2,5 раза) и всех мышечно-скелетных ИВЗ (более чем в 3 раза), особенно высок риск возникновения этих заболеваний при БК [8]. Интересно, что у двух третей, страдающих СпА, отмечаются микроскопические признаки воспаления желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [9]. В связи с вышеуказанным, очевидно, что СпА и псориаз характеризуются высоким риском возникновения ВЗК — потенциально инвалидизирующего заболевания, раннее выявление которого будет способствовать росту качества оказываемой медицинской помощи. В 2018 г. на экспертном уровне принят вариант многоцелевого скринирующего инструмента «Универсальный опросник для выявления признаков иммуновоспалительных заболеваний — псориаз, ПсА, ВЗК (БК, ЯК)» (далее — Универсальный опросник) [10]. Авторы убеждены, что внедрение данного опросника в практическую медицину крайне актуально с учетом ориентированности современных стандартов на раннюю диагностику и своевременное назначение адекватной терапии.

Цель исследования — продемонстрировать результаты применения Универсального опросника в рамках ревматологической практики; определить частоту симптомов со стороны ЖКТ посредством заполнения блоков «Гастроэнтерология и дополнительные вопросы» для исключения сопутствующих ИВЗ у пациентов со СпА; описать и сравнить клинико-лабораторные характеристики групп со СпА, потребовавших и не потребовавших исключения ВЗК, по результатам данного анкетирования.

Материал и методы

В исследование включено 140 пациентов со СпА, из них 93 пациента — с ПсА: 53 (56,9%) мужчин, 40 (43,1%) женщин; средний возраст $43,75 \pm 8,44$; Ме 42,5 [35,25; 52,75] лет, средняя длительность заболевания $51,75 \pm 45,23$; Ме 60 [14; 84] месяцев и 47 — с АксСпА: 32 (68,1%) мужчин, 15 (31,9%) женщин; средний возраст $47,25 \pm 10,68$; Ме 46 [39,25; 54,75] лет, средняя длительность заболевания $69,44 \pm 128,2$; Ме 74 [57,3; 96] месяцев. Все пациенты подписали информированное согласие на участие перед включением в исследование. Клиническое обследование участников включало оценку

интенсивности боли с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ боли, 0–100 мм). Определяли количественное содержание С-реактивного белка (СРБ, референсные значения лаборатории 0–5 мг/л), скорость оседания эритроцитов (СОЭ, референсные значения лаборатории 2–20 мм/ч). Активность ПсА оценивалась индексом Disease activity in psoriatic arthritis (DAPSA), при значениях которого 0–4 балла определялась ремиссия, 4,1–14 — низкая активность заболевания, 14,1–28 — умеренная и $\geq 28,1$ — высокая. Активность АксСпА оценивалась индексом Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS — СРБ) (при значениях ASDAS 0–1,2 балла определялась низкая активность, 1,3–2,0 — умеренная, 2,1–3,4 — высокая и $\geq 3,5$ — очень высокая) согласно рекомендациям ASAS-EULAR для СпА 2022 г. [11, 12].

Каждый пациент заполнил блоки «Гастроэнтерология и дополнительные вопросы» Универсального опросника. Основанием необходимости исключения ВЗК посредством консультации гастроэнтеролога с целью дальнейшего дообследования и определения рациональной тактики ведения стало сочетание положительных ответов хотя бы на один вопрос блока «Гастроэнтерология» и одного — из блока «Дополнительных вопросов» (рис. 1). Группы пациентов, которые по результатам анкетирования потребовали последующего исключения сопутствующего ИВЗ в виде ВЗК, обозначены как ВЗК+, остальные — ВЗК-. Статистическая обработка проводилась с помощью компьютерной программы IBMSPSS 26.0. Проверка распределения на нормальность проводилась по критерию Колмогорова — Смирнова. Значимость различий (p , или p -value) определяли общепринятыми параметрическими и непараметрическими методами. Для всех видов анализа данных различия считались существенными при уровне значимости $p \leq 0,05$. Представлены следующие показатели распределения: медиана (Ме), 1-й [25-й процентиль] и 3-й квартили [75-й процентиль].

Результаты

По результатам изучения ответов на блоки «Гастроэнтерология и дополнительные вопросы» Универсального опросника 16 (17,2%) пациентов с ПсА потребовали дальнейшего дообследования на предмет исключения ВЗК (табл. 1). Клинико-лабораторные параметры пациентов с ПсА группы ВЗК+ значимо не отличались по полу ($p = 0,085$), возрасту ($p = 0,293$), стажу ($p = 0,565$) и активности ($p = 0,933$) основного заболевания, значениям ВАШ боли ($p = 0,497$), СРБ ($p = 0,596$), СОЭ ($p = 0,814$). Среди обследованных с АксСпА 10 (20,8%) человек потребовали дальнейшего дообследования на предмет исключения ВЗК (табл. 2). Клинико-лабораторные параметры пациентов с АксСпА группы ВЗК+ значимо не отличались по полу ($p = 0,174$), возрасту ($p = 0,782$), стажу ($p = 0,758$) и активности ($p = 0,169$) основного заболевания, значениям СРБ ($p = 0,679$) и СОЭ ($p = 0,171$). Нами обнаружена достоверно значимая разница в показателях ВАШ боли среди пациентов с АксСпА, потребовавших исключения ВЗК, при сравнении с пациентами с отрицательным ответом на блоки «Гастроэнтерология и дополнительные вопросы» ($p = 0,006$). Необходимость последующего исключения ВЗК по результатам Универсального опросника возникла с одинаковой частотой у пациентов с ПсА и АксСпА вне зависимости от нозологии ($p = 0,582$).



Гастроэнтерология	
<i>Основные вопросы</i>	
1. Бывают/были ли у вас повторяющиеся боли в животе?	
2. Отмечается ли у вас периодически жидкий стул?	
3. Бывает ли у вас примесь крови в стуле?	
<i>Дополнительные вопросы</i>	
1. Отмечается ли у вас снижение массы тела без видимой причины?	
2. Бывает ли у вас повышение температуры тела без видимой причины?	
3. Был ли у вас парапроктит?	
4. Наблюдается ли у вас анемия (снижение уровня гемоглобина) без видимой причины?	

Рисунок 1. Блоки «Гастроэнтерология и дополнительные вопросы» Универсального опросника для выявления признаков ИВЗ [10]

Figure 1. Sections «Gastroenterology and additional questions» of the Universal questionnaire for identifying signs of immunoinflammatory diseases [10]

Таблица 1. Сравнение клинико-лабораторных параметров пациентов с ПсА, отрицательно (ВЗК-) и положительно (ВЗК+) ответивших на блоки «Гастроэнтерология и дополнительные вопросы» Универсального опросника

Table 1. Comparison of clinical and laboratory parameters of patients with PsA, who responded negative (IBD-) and positive (IBD+) to the sections «Gastroenterology and additional questions» of the Universal questionnaire

Показатель	ВЗК-	ВЗК+	P-value
Мужчины, n (%); Женщины, n (%)	47 (61,1) 30 (38,9)	6 (37,5) 10 (62,5)	0,085
Возраст (лет)	36 [25,4; 51,5]	36 [32,75; 47,5]	0,293
Длитель. заболевания (мес.)	78 [60; 123]	54 [32; 102]	0,565
Активность заболевания, DAPSA (баллы)	21,19 [17,65; 36,71]	22,79 [13,89; 47,5]	0,933
ВАШ боли (0–100, мм)	45 [30; 52,5]	60 [30; 77,5]	0,497
СРБ (мг/л)	26,9 [6,55; 54,65]	22,95 [6,15; 48,17]	0,596
СОЭ (мм/ч)	27 [5,75; 58,25]	26,5 [11; 49]	0,814

Таблица 2. Сравнение клинико-лабораторных параметров пациентов с АксСпа, отрицательно (ВЗК-) и положительно (ВЗК+) ответивших на блоки «Гастроэнтерология и дополнительные вопросы» Универсального опросника

Table 2. Comparison of clinical and laboratory parameters of patients with AxSpa, who responded negative (IBD-) and positive (IBD+) to the sections «Gastroenterology and additional questions» of the Universal questionnaire

Показатель	ВЗК-	ВЗК+	P-value
Мужчины, n (%); Женщины, n (%)	27 (72,9) 10 (27,1)	5 (50) 5 (50)	0,174
Возраст (лет)	43 [37; 54,5]	44 [37,5; 61,5]	0,782
Стаж заболевания (мес.)	60 [60; 192]	122,3 [91,2; 291]	0,758
Активность заболевания, ASDAS-СРБ (баллы)	2,81 [1,74; 3,68]	3,59 [2,99; 4,17]	0,169
ВАШ боли (0–100, мм)	40 [20; 60]	60 [55; 80]	0,006
СРБ (мг/л)	7,8 [5,95; 25,85]	14,7 [6,95; 31,8]	0,679
СОЭ (мм/ч)	13 [6; 22]	30 [15; 36,5]	0,171

**Обсуждение**

Продемонстрирован реальный практический опыт активного скрининга пациентов со СпА на предмет сопутствующего ИВЗ в виде иммуновоспалительных патологий ЖКТ с помощью Универсального опросника. Определена высокая частота встречаемости жалоб со стороны ЖКТ среди пациентов с ПсА (17,2%) и АксСпА (20,8%), требующих исключения ВЗК. Пациенты с ПсА и АксСпА с одинаковой частотой вне зависимости от нозологии предъявляли жалобы со стороны ЖКТ ($p = 0,582$). Наши данные согласуются с мнением ведущих специалистов, которые особо подчеркивают, что ИВЗ представляются множественными фенотипами; у половины всех пациентов со СпА задокументировано микроскопическое воспаление кишечника, у 7% развивается ВЗК [11]. Клинико-лабораторные параметры групп с предполагаемым наличием ВЗК значимо не отличались от иных пациентов (за исключением более высоких значений ВАШ боли группы ВЗК+ у пациентов с АксСпА ($p = 0,006$)). Исследование соответствует обновленным принципам диагностики и ведения пациентов с АксСпА и ПсА, касающихся дополнительного поиска состояний, связанных со СпА (в том числе ВЗК) [11, 12]. Такая стратегия обеспечивает верный терапевтический выбор в контексте безопасности лекарственной терапии, что подтверждается данными зарубежных авторов [13].

Выводы

Высокая частота ИВЗ, в том числе в виде ВЗК, среди пациентов со СпА определяет необходимость внедрения Универсального опросника в рутинную практику российских специалистов с целью ранней диагностики сочетанной ИВЗ.

Иванова Л.В.

<https://orcid.org/0000-0003-0411-6118>

Акулинушкина Е.Ю.

<https://orcid.org/0000-0002-9321-431X>

Лапшина С.А.

<https://orcid.org/0000-0001-5474-8565>

Абдулганиева Д.И.

<https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Литература

1. Collaborators GBDIBD. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–

2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. — 2020. — Vol. 5 (1). — P. 17–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4

2. Vojvodic A., Peric-Hajzler Z., Matovic D. et al. Gut microbiota and the alteration of immune balance in skin diseases: from nutraceuticals to fecal transplantation // *J Med Sci*. — 2019. — Vol. 7 (18). — P. 3034–3038. DOI: 10.3889/oamjms.2019.827

3. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? the change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease // *Gut*. — 2009. — Vol. 58 (8). — P. 1152–1167. DOI: 10.1136/gut.2008.163667

4. Furiati S.C., Catarino J.S., Silva M.V. et al. Th1, Th17, and Treg responses are differently modulated by TNF- α inhibitors and methotrexate in psoriasis patients // *Sci Rep*. — 2019. — Vol. 9 (1). — P. 7526. DOI: 10.1038/s41598-019-43899-9

5. Haycock P.C., Burgess S., Wade K.H. et al. Best (but oft-forgotten) practices: the design, analysis, and interpretation of Mendelian randomization studies // *The American Journal of Clinical Nutrition*. — 2016. — Vol. 103 (4). — P. 965–978. DOI: 10.3945/ajcn.115.118216

6. Freuer D., Linseisen J., Meisinger C. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Both Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Bidirectional 2-Sample Mendelian Randomization Study // *JAMA Dermatol*. — 2022. — Vol. 158 (11). — P. 1262–1268. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.3682

7. Loftus E., Augustin M., Bissonnette R. et al. Prevalence of inflammatory bowel disease amongst patients with psoriasis and incidence of serious infections in this subset: results from the PSOLAR Registry. Poster Presentation at European Crohn's and Colitis Annual Meeting 2016. Epub. P626.

8. Vavricka S.R., Brun L., Ballabeni P., et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort // *Am J Gastroenterol*. — 2011. — Vol. 106 (1). — P. 110–119. DOI: 10.1038/ajg.2010.343

9. Emond B., Ellis L.A., Chakravarty S.D. et al. Real-world incidence of inflammatory bowel disease among patients with other chronic inflammatory diseases treated with interleukin-17a or phosphodiesterase 4 inhibitors // *Curr Med Res Opin*. — 2019. — Vol. 35 (10). — P. 1751–1759. DOI: 10.1080/03007995.2019.1620713

10. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона) // *Современная ревматология*. — 2018. — № 12 (3). — С. 4–18. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-4-18

11. Coates L.C., Soriano E.R., Corp N., et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis // *Nat Rev Rheumatol*. — 2022. — Vol. 18 (8). — P. 465–479. DOI: 10.1038/s41584-022-00798-0

12. Ramiro S., Nikiforou E., Sepriano A. et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2023. — Vol. 82. — P. 19–34.

13. Br uner M., Dige A., Loft A.G., et al. Spondylitis-psoriasis-enthesitis-enterocolitis-dactylitis-uveitis-peripheral synovitis (SPEED-UP) treatment // *Autoimmun Rev*. — 2021. — Vol. 20 (2). DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102731