

# Artropatie towarzyszące nieswoistym zapaleniom jelit

## *Arthropathies associated with inflammatory bowel disease*

Patrycja Zawadzka, Paweł Hrycaj

Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu,  
kierownik Zakładu: dr hab. med. Paweł Hrycaj

**Słowa kluczowe:** zapalenie stawów, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna.

**Key words:** arthritis, ulcerative colitis, Crohn's disease.

### Streszczenie

Zapalenia stawów towarzyszące nieswoistym zapaleniom jelit, zaliczane do grupy spondyloartropatii seronegatywnych, stanowią najczęstsze objawy pozajelitowe tych chorób. W ostatnich latach dokonał się znaczny postęp w rozumieniu patogenezy zapaleń stawów towarzyszących nieswoistym zapaleniom jelit, choć dokładny patomechanizm łączący zapalenie w obrębie jelit z zapaleniem stawów nadal pozostaje niejasny. Współistnienie artropatii i objawów nieswoistego zapalenia jelit pogarsza jakość życia chorych i zwykle wymaga zastosowania odrębnego specjalistycznego leczenia farmakologicznego oraz postępowania rehabilitacyjnego. Trwają prace nad nowymi metodami diagnostycznymi oraz lekami, które mogłyby być stosowane w terapii zapaleń stawów u chorych na nieswoiste zapalenia jelit.

### Summary

Joint involvement is the most common extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease (IBD) and usually presents as seronegative spondyloarthropathy. Although significant progress has been made in understanding the pathogenesis of IBD-related arthritides, the exact mechanism connecting gut inflammation and arthritis remains to be elucidated. Arthropathies related to IBD may worsen quality of life of affected patients and, in most cases, will require additional pharmacological interventions and rehabilitation. In this paper, we focus on pathogenesis and recent progress in diagnostics and treatment of IBD-related arthritis.

### Wstęp

Nieswoiste zapalenia jelit (NZJ) są przewlekłymi chorobami przewodu pokarmowego, przebiegającymi z okresami remisji i zaostrzeń. Do tej grupy chorób zalicza się wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna. Nieswoistym zapaleniom jelit mogą towarzyszyć objawy ze strony innych układów i narządów, takich jak skóra, wątroba i drogi żółciowe, narząd wzroku, stawy, układ moczowo-płciowy i inne [1-6]. Spośród objawów pozajelitowych najczęściej występują dolegliwości stawowe, które wg różnych danych stanowią ok. 7–35% [2, 4, 6, 7].

### Typy artropatii u chorych na nieswoiste zapalenia jelit

Artropatie u chorych na NZJ mogą dotyczyć stawów obwodowych lub stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa. Może także dochodzić do zajęcia struktur okostostawowych, co może objawiać się m.in. jako zapalenie przyczepów ścięgniastych, kaletek maziowych czy zapalenie palców (*dactylitis*) [2–4, 9, 11, 12]. Zapalenia stawów występujące u chorych na NZJ klasyfikuje się wg Gravallese i Kantrowitza na 3 grupy:

- zapalenie stawów obwodowych,
- zapalenie stawów kręgosłupa (*spondylitis*) oraz
- zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych (*sacroiliitis*) [12].

---

#### Adres do korespondencji:

dr med. Patrycja Zawadzka, Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 39, 60-356 Poznań, tel. +48 61 854 72 10, faks +48 61 854 72 12, e-mail: pzawadzka@op.pl

**Praca wpłynęła:** 5.12.2006 r.

## Zapalenie stawów obwodowych

Zapalenie stawów obwodowych jest częstym objawem pozajelitowym NZJ i występuje u ok. 0,4–35% chorych [13]. Ze względu na liczbę zajętych stawów, lokalizację zmian w poszczególnych stawach, przebieg kliniczny oraz choroby towarzyszące, Orchard i wsp. zaproponowali wyróżnienie dwóch typów zapaleń stawów obwodowych [13–15]. Zapalenie typu 1. charakteryzuje się zajęciem niewielu stawów (mniej niż 5 stawów), ma ostry przebieg, wędrujący, samoograniczający się i trwa kilka tygodni (zwykle nie dłużej niż 10–12 tyg.). Dotyczy najczęściej dużych stawów kończyn dolnych (głównie stawów kolanowych i skokowych), które są zajęte niesymetrycznie, i nie prowadzi do rozwoju nadżerek stawowych ani deformacji. Zapalenie tego typu towarzyszy zwykle zaostrzeniom NZJ i dobrze reaguje na leczenie choroby podstawowej. W wielu przypadkach konieczne może być zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, ok. 40% chorych) i/lub glikokortykosteroidów (GK, ok. 25% chorych) [14–17].

Wykazano, że ten typ zapalenia stawów obwodowych statystycznie istotnie częściej współistnieje z innymi objawami pozajelitowymi towarzyszącymi NZJ, głównie z rumieniem guzowatym oraz z zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka (*uveitis*) [6, 13, 14]. Zapalenie typu 1. najczęściej występuje przed rozpoznaniem lub w momencie postawienia rozpoznania NZJ. U chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna z 1. typem zapalenia stawów obwodowych częściej stwierdza się zmiany w obrębie jelita grubego lub w obrębie jelita grubego i jelita krętego. Chociaż wiele badań nie potwierdziło związku między obecnością zapalenia typu 1. a zasięgiem zmian jelitowych u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego [11, 13, 14, 16], to Lakatos i wsp. częściej obserwowali ten typ zajęcia stawów u chorych, u których zmiany w badaniu kolonoskopowym obejmowały całe jelito grube (*pancolitis*). Autorzy ci zanotowali również częstsze występowanie zapalenia stawów typu 1. u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, szczególnie u tych z lokalizacją zmian w jelicie grubym i tendencją do tworzenia przetok [1, 16].

Orchard i wsp. wykazali, że u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego z zapaleniami stawów typu 1. częściej występowały wskazania do leczenia chirurgicznego, natomiast w grupie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna konieczność leczenia chirurgicznego była rzadsza [14]. Thomas i wsp. ocenili częstość występowania objawów stawowych u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego po wykonanej kolektomii i wytworzeniu zbiornika jelitowego typu *pouch*; u 30% chorych po zabiegu odtwórczym wystą-

piły objawy stawowe, u większości (80%) zapalenie stawów obwodowych. Nie stwierdzono zależności między obecnością zapalenia stawów a objawami klinicznymi i histologicznymi zapalenia zbiornika jelitowego (*pouchitis*) [18, 19]. Orchard i wsp. wykazali zależność między zapaleniem stawów obwodowych typu 1. u chorych na NZJ a obecnością antygeny HLA-B27 sugerując, iż zapalenie typu 1. ma inną patogenezę niż zapalenie typu 2. i pod względem immunogenetycznym jest podobne do spondyloartropatii [14, 15], jednak inne badania nie potwierdziły takiej zależności [10, 20].

Zapalenie stawów obwodowych typu 2. przebiega jako *polyarthritis* (zwykle zajęcie więcej niż 5 stawów), charakteryzuje się przewlekłym przebiegiem i trwa przeważnie kilka miesięcy, a nawet lat. Dotyczy najczęściej drobnych stawów rąk (głównie śródrečno-palczkowych), które zajęte są symetrycznie, na ogół nie prowadzi do rozwoju nadżerek i zniekształceń stawów. Ten typ zapalenia stawów obwodowych przebiega zwykle niezależnie od nasilenia zmian w przewodzie pokarmowym i może dotyczyć także chorych bez cech aktywnego NZJ. Ponad 50% chorych na NZJ i zapalenie stawów typu 2. wymaga podania NLPZ, a u 25% chorych istnieją wskazania do zastosowania GK. Wykazano, że zapalenie typu 2. częściej współistnieje z zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka (*uveitis*). Artropatia ta u większości chorych na NZJ pojawia się po pewnym czasie od rozpoznania choroby podstawowej i nie wiąże się z obecnością antygeny HLA-B27 [6, 14, 15, 20]. Zapalenie typu 2. występuje z taką samą częstością u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna, co u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, a w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna częściej towarzyszy lokalizacji zmian w obrębie jelita grubego i może się wiązać z tendencją do tworzenia przetok i zwężeń [1].

Według niektórych badaczy można wyróżnić zapalenie stawów obwodowych typu 3., które towarzyszy spondyloartropatii. Ta postać zapalenia stawów rzadko pojawia się przed rozpoznaniem choroby podstawowej przewodu pokarmowego i przebiega zwykle niezależnie od zaostrzenia NZJ [6].

## Zapalenie stawów kręgosłupa

W porównaniu z zajęciem stawów obwodowych, zapalenie stawów kręgosłupa towarzyszy NZJ rzadko. Na podstawie danych z piśmiennictwa szacuje się, że zapalenie stawów kręgosłupa, rozpoznawane tylko na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), występuje u 2–8% chorych na NZJ [3, 11, 20, 21]. Odsetek chorych wzrasta jednak do 18%, jeśli klasyfikację chorych oprze się na kryteriach ESSG

[20]. Według Gravallesse i Kantrowitza zapalenie stawów kręgosłupa towarzyszące pacjentom z NZJ jest klinicznie i radiologicznie nie do odróżnienia od ZZSK. W grupie tej stwierdza się częstsze występowanie antygeny HLA-B27 (53–73% chorych), chociaż antygen ten występuje rzadziej niż u chorych na ZZSK bez objawów NZJ (90–95%) [12, 22]. Istnieje zgodna opinia, że zapalenie stawów kręgosłupa zwykle poprzedza rozpoznanie NZJ nawet o kilka lat. Co ciekawe, u ok. 25–75% chorych na spondyloartropatie występują zmiany zapalne w obrębie jelit, przypominające w badaniu endoskopowym i histopatologicznym chorobę Leśniowskiego-Crohna [12, 22–25], a u 6–13% chorych z tej grupy w ciągu 2–9 lat rozwija się pełnoobjawowa postać tej choroby [5, 21–26]. Zapalenie stawów kręgosłupa towarzyszące NZJ zwykle ma charakter przewlekły, z postępującą progresją zmian i przebiega niezależnie od okresów remisji i zaostrzeń choroby podstawowej [3, 12, 16].

Kwestią dyskusyjną pozostaje częstość występowania zapalenia stawów kręgosłupa u chorych na NZJ. Większość badań sugeruje, iż jest ono częstsze u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna (głównie u osób z lokalizacją zmian w obrębie jelita grubego), chociaż niektóre prace nie potwierdzają istnienia takiej predylekcji [3, 5, 7, 21, 22]. Niejasny pozostaje również związek między płcią chorych na NZJ a występowaniem zapalenia stawów kręgosłupa; w niektórych pracach wykazano częstsze występowanie u mężczyzn (4 razy częściej niż u kobiet), w innych badaniach nie stwierdzono różnic między płciami [3, 21].

### Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych

Obustronne, symetryczne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych rozpoznawane na podstawie kryteriów radiologicznych towarzyszy ok. 4–20% przypadków NZJ i najczęściej jest bezobjawowe [2, 11, 12, 27, 28]. W tomografii komputerowej zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych jest rozpoznawane u ok. 32% chorych na NZJ, natomiast przy zastosowaniu metod scyntygraficznych z użyciem izotopu technetu ( $^{99m}\text{Tc}$ ) częstość rozpoznań *sacroiliitis* zwiększa się nawet do 52% [2, 3, 9, 12, 20]. Główną cechą objawowego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych towarzyszącego NZJ jest zapalny ból grzbietu [10, 20, 28]. De Vos wykazał obecność zapalnego bólu grzbietu u 30% chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna, jednak tylko u połowy z nich występowały zmiany radiologiczne, charakterystyczne dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych i/lub zapalenia stawów kręgosłupa [23]. Co ciekawe, nie wykazano zależności między występowaniem zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u chorych na NZJ a obecnością antygeny HLA-B27. Artropatia ta zwykle

wyprzedza rozpoznanie NZJ. Może kojarzyć się z zajęciem innych stawów kręgosłupa, lecz częściej występuje w postaci izolowanej [3, 6, 12, 20, 28]. Queiro i wsp. dowiedli, że u chorych na NZJ izolowana obustronna postać symetrycznego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych może ostatecznie prowadzić do zarośnięcia tych stawów. U znacznej większości chorych stwierdzone zmiany były jednak jednostronne i nie wykazywały progresji radiologicznej podczas 4-letniej obserwacji [9].

Badacze nie obserwowali zależności między występowaniem zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u chorych na NZJ a płcią, chorobą podstawową (NZJ), dodatnim wywiadem rodzinnym ani obecnością antygeny HLA-B27. Spośród innych objawów pozajelitowych towarzyszących NZJ u chorych z tą postacią artropatii wykazano częstsze występowanie rumienia guzowatego (20%) w porównaniu z chorymi na NZJ bez zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych (6,2%) [9].

### Patogeneza artropatii u chorych na nieswoiste zapalenia jelit

Uważa się, że do rozwoju artropatii w przebiegu NZJ przyczyniają się czynniki zakaźne (głównie związane z florą jelitową) oraz czynniki genetyczne.

U chorych na artropatie w przebiegu NZJ nie stwierdzono białek, DNA bądź RNA pochodzenia bakteryjnego ani w biopatach błony maziowej, ani w płynie stawowym. Przeważa jednak pogląd, iż patomechanizm artropatii (zwłaszcza obwodowych) u chorych na NZJ przypomina mechanizm spotykany w reaktywnych zapaleniach stawów związanych z zakażeniami przewodu pokarmowego. Na skutek kontaktu antygenów bakteryjnych z komórkami nabłonka jelitowego oraz z komórkami dendrytycznymi i makrofagami obecnymi w błaszcze właściwej błony śluzowej jelit dochodzi do ich aktywacji i wydzielania mediatorów stanu zapalnego (ryc. 1). Komórki te prezentują antygeny bakteryjne limfocytom T CD4+ w kontekście antygenów zgodności tkankowej MHC klasy II, prowadząc do ich aktywacji, inicjacji odpowiedzi immunologicznej i wydzielania kolejnych mediatorów zapalenia [2, 23, 29–31].

U chorych na NZJ z towarzyszącą spondyloartropatią wykazano, że limfocyty obecne w błaszcze właściwej błony śluzowej jelit wydzielają głównie IFN- $\gamma$ , co prowadzi do przewagi cytokin prozapalnych – głównie interleukin 1 i 6 (IL-1, IL-6) i czynnika martwicy nowotworów (TNF). U chorych stwierdzono również obecność takiej samej populacji limfocytów T we krwi obwodowej, w błonie śluzowej jelit oraz w płynie stawowym. Uważa się, iż limfocyty aktywowane w obrębie błony śluzowej jelit mogą przedostawać się do płynu stawowego,

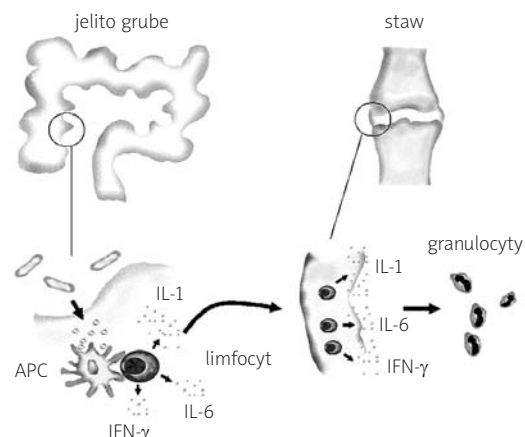
m.in. pod wpływem zwiększonej ekspresji cząsteczek adhezyjnych (np.  $\alpha 4\beta 7$  integryna, VCAM-1) [2, 23]. U chorych na ZZSK stwierdza się zwiększoną ekspresję receptorów CD163 makrofagów występujących w błonie śluzowej jelit oraz w błonie maziowej.

W patogenezie NZJ, podobnie jak to jest w przypadku reaktywnych zapaleń stawów, uczestniczą przede wszystkim Gram-ujemne bakterie obecne w przewodzie pokarmowym. Wykazano, że wzmożone namnażanie się bakterii w kątnicy sprzyja wystąpieniu objawów pozajelitowych NZJ, w tym także artropatii. Na tej podstawie wysunięto hipotezę, iż obecność pewnych rodzajów flory jelitowej w tej części okrężnicy może sprzyjać wystąpieniu zapaleń stawów u chorych na NZJ. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po resekcji końcowego odcinka jelita krętego i kątnicy zapalenia stawów występowały rzadziej niż u chorych nieoperowanych [32, 33].

Spośród czynników genetycznych największą rolę przypisuje się antygenowi HLA-B27 oraz genowi CARD 15 (*caspase-activator recruitment domain containing protein 15*) [32].

U chorych na NZJ z zajęciem stawów kręgosłupa stwierdza się podwyższoną częstość występowania antygeny HLA-B27 (25–75% przypadków), ale jest ona statystycznie istotnie niższa w porównaniu z postacią idiopatyczną ZZSK (90–95%) [2, 10, 23, 28]. Wśród chorych na NZJ ze stwierdzonym antygenem HLA-B27 występuje zwiększone ryzyko ZZSK [2, 33]. U chorych na NZJ z zapaleniem stawów obwodowych typu 1 stwierdzono także częstsze występowanie antygeny HLA-B27 oraz antygenów HLA-B35 i HLA-DRB1\*0103. Z kolei u chorych na NZJ z zapaleniem stawów obwodowych typu 2. wykazano zwiększone występowanie antygeny HLA-B44 [15, 32]. U chorych na NZJ inne geny układu HLA determinują zwiększoną predyspozycję

wystąpienia zapalenia jelit oraz zwiększoną przepuszczalność bariery nabłonkowej, ułatwiając kontakt antygenów jelitowych z komórkami układu immunologicznego obecnymi w przewodzie pokarmowym. Może to tłumaczyć, dlaczego u chorych na ZZSK rzadziej rozwija się klinicznie jawne zapalenie jelit, a u chorych na NZJ występuje słabszy związek z antygenem HLA-B27 [15, 33, 34]. Białko CARD 15 rozpoznaje dipetyd muramyłowy (fragment peptydoglikanu bakteryjnego), a następnie aktywuje czynnik jądrowy NF $\kappa$ B (*nuclear factor  $\kappa$  B*) i pełni funkcje ochronne w błonie śluzowej jelita. Mutacja genu CARD 15 wiąże się z występowaniem choroby Leśniowskiego-Crohna (z lokalizacją w końcowym odcinku jelita krętego), a ostatnio wykazano także jej związek z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych [2, 23, 35].



**Ryc. 1.** Schemat przedstawiający postulowany patomechanizm zapalenia stawów w przebiegu nieswoistych zapaleń jelita grubego. W jelicie grubym zachodzi proces rozpoznawania antygenów bakteryjnych i aktywacji komórek układu odpornościowego, które następnie migrują do błony maziowej i indukują zapalenie stawów. Szczegóły w tekście.

**Fig. 1.** Postulated pathomechanism of arthritis related to unspecified gut inflammation. Microbial antigens are presented to immune system in the gut activated lymphocytes may then migrate into the joints causing arthritis. See text for details.

## Diagnostyka artropatii u chorych na nieswoiste zapalenia jelit

Rozpoznawanie artropatii towarzyszących NZJ opiera się głównie na dokładnym wywiadzie i badaniu fizykalnym chorego. W przypadku zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych pomocne są rutynowe radiogramy, tomografia komputerowa, tomografia rezonansu magnetycznego oraz scyntygrafia kości przy użyciu izotopu technetu  $^{99m}\text{Tc}$ . Badanie metodą rezonansu magnetycznego jest szczególnie przydatne do wykrywania wczesnych zmian zapalnych i dyskretnych nieprawidłowości w obrębie chrząstki stawu krzyżowo-biodrowego. Najczęściej jednak w diagnostyce zapaleń stawów krzyżowo-biodrowych stosuje się rutynowe badania radiologiczne.

W ocenie zajęcia stawów obwodowych w przebiegu NZJ szczególnie przydatne jest badanie fizykalne, w którym zwraca się uwagę na występowanie obrzęku i wysięku. Badania radiologiczne zajętych stawów zwykle nie uwidaczniają uchwytanych zmian [10, 14]. Badanie płynu stawowego oraz badanie histopatologiczne wycinka błony maziowej często ujawniają obecność nieswoistego procesu zapalnego [10].

W diagnostyce zapaleń stawów towarzyszących NZJ pomocne mogą być badania immunogenetyczne (antygeny HLA-B27, HLA-B35 oraz HLA-DRB1\*0103) [12, 15].

Często trudności sprawia ocena aktywności zapalenia stawów, ponieważ rutynowe markery zapalenia, takie jak OB czy stężenie surowicze białka C-reaktywnego, mogą być podwyższone z powodu zapalenia toczącego się w jelicie i/lub w stawach. Dlatego poszukuje się markera serologicznego, na podstawie którego można by selektywnie ocenić aktywność zapalenia stawów towarzyszącego NZJ. Wydaje się, że rolę takiego wykładnika mogłaby odgrywać ludzka chrząstkowa glikoproteina 39 (*human cartilage glycoprotein 39*, HC gp-39) [36, 37]. HC gp-39, znana również jako białko YKL-40, jest produkowana przez chondrocyty, komórki błony maziowej, makrofagi i neutrofile.

W biopsjach chrząstki u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) wykazano ekspresję mRNA HC gp-39, czego nie stwierdza się u osób zdrowych. Funkcja tego białka pozostaje nieznana. HC gp-39 może wiązać antygen HLA-DR4 i może być rozpoznawana przez komórki układu odpornościowego, być może odgrywając rolę autoantygeny w RZS [36–39]. U chorych na RZS wykazano podwyższone stężenie HC gp-39 w płynie stawowym i surowicy krwi, które korelowało dodatnio z aktywnością choroby [36–38]. Vos i wsp. pierwsi wykryli podwyższone stężenie HC gp-39 w surowicy krwi u chorych z zaostrzeniem NZJ bez zajęcia stawów, chociaż wykryte stężenia białka były niższe niż u chorych na RZS. Głównym źródłem HC gp-39 są chondrocyty, ale białko to może być produkowane również przez monocyty i neutrofile krwi obwodowej, co może tłumaczyć uzyskane wyniki [38, 39]. Punzi i wsp. wykazali, że u chorych na NZJ (niezależnie od aktywności choroby przewodu pokarmowego) i z towarzyszącą artropatią stężenie HC gp-39 w surowicy było wyraźnie wyższe niż u chorych bez zajęcia stawów [37].

## Leczenie artropatii u chorych na nieswoiste zapalenia jelit

Stosowanie NLPZ u chorych na NZJ jest przedmiotem kontrowersji, ze względu na to, że mogą one powodować zaostrzenie choroby przewodu pokarmowego [2, 17, 23]. Niektórzy autorzy donoszą jednak, że leki te są na ogół dobrze tolerowane u chorych na NZJ, z wyjątkiem paracetamolu, którego stosowanie często prowadziło do zaostrzeń choroby [10, 23]. NLPZ są skuteczne w przypadkach zapalenia stawów obwodowych i stawów kręgosłupa [2, 10, 40].

Stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 u chorych na NZJ jest również kwestią dyskusyjną. Nie wia-

domo, czy są one bezpieczniejsze u chorych na NZJ w porównaniu z klasycznymi NLPZ; istnieją dowody, że prostaglandyny powstające w szlaku COX-2 biorą udział w procesach reparacyjnych w obrębie błony śluzowej jelit [2, 23, 32, 40].

Prowadzone są badania nad zastosowaniem leków antyleukotrienowych w terapii artropatii i NZJ. Udowodniono, iż niektóre z nich (zileuton, zafirlukast, montelukast) wykazują dobre działanie w przewlekłych chorobach zapalnych [30].

Wskazania do ogólnego stosowania glikokortykosteroidów (GK) z powodu zapalenia stawów występują rzadko, częściej podaje się GK dostawowo. Korzystne rezultaty uzyskuje się przy zastosowaniu leków modyfikujących przebieg choroby, takich jak sulfasalazyna, kwas 5-aminosalicylowy czy metotreksat [2, 5, 10, 23, 26].

Terapia biologiczna oparta na lekach anty-TNF i anty-IL-1 (anakinra – rekombinowany ludzki antagonist receptoru IL-1 $\beta$ ) daje korzystne wyniki w przypadku zajęcia stawów krzyżowo-biodrowych i stawów kręgosłupa. Infliksymab (chimeryczne mysio-ludzkie monoklonalne przeciwciało anty-TNF) oraz adalimumab (rekombinowane ludzkie monoklonalne przeciwciało anty-TNF) wywierają korzystny wpływ zarówno na zapalenie stawów, jak i zapalenie jelit. Etanercept (białko fuzyjne składające się z fragmentu Fc IgG<sub>1</sub> oraz zewnątrzkomórkowej domeny receptora typu 2 dla TNF) jest skuteczny w leczeniu zapalenia stawów, natomiast nie wpływa na proces zapalny w jelicie [2, 23, 31, 40]. Wszystkie dostępne obecnie leki antycytokinowe są białkami i wykazują liczne działania niepożądane związane z reakcją ustroju na obce białko, ponadto ich stosowanie może zwiększać ryzyko dodatkowych infekcji, jest także bardzo kosztowne.

Alternatywą dla tych leków mogłyby być preparaty stosowane doustnie, złożone z cząsteczek biorących udział w szlakach aktywacji cytokin prozapalnych. Prowadzone są m.in. badania nad zastosowaniem inhibitora p38 MAP kinazy (*p38 mitogen-activated protein MAP kinase*). Kinaza ta odgrywa kluczową rolę w przekazywaniu sygnału do komórki przez TNF i IL-1 na poziomie transkrypcji i translacji [31, 40].

Oprócz leczenia farmakologicznego, w terapii zapaleń stawów towarzyszących NZJ korzystne rezultaty może przynieść dobrze zaplanowane postępowanie rehabilitacyjne. Fizjoterapia jest szczególnie wskazana u chorych z zajęciem kręgosłupa, ponieważ sprzyja utrzymaniu pełnego zakresu ruchomości kręgosłupa [10, 17, 23].

## Piśmiennictwo

1. Lakatos L, Pandur T, David G, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in province of western Hungary with disease phenotype: results of 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2300-2307.

2. Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7227-7236.
3. Bernstein Ch, Blanchard J, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116-1122.
4. Stawarski A, Iwanczak B, Krzesiek E, et al. Intestinal complications and extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease. *Pol Merkuriusz Lek* 2006; 20: 22-25.
5. Mielants H, De Vos M, Cuvelier C, et al. The role of gut inflammation in the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Acta Clin Belg* 1996; 51: 340-349.
6. Mpofu Ch, Ireland A: Inflammatory bowel disease – the disease and its diagnosis. *Hosp Pharm* 2006; 13: 153-158.
7. Palm Ø, Bernklev T, Moum B, et al. Non-inflammatory joint pain in patients with inflammatory bowel disease is prevalent and has a significant impact on health related quality of life. *J Rheumatol* 2005; 32: 1755-1759.
8. Barges JA. Complication and sequelae of chronic ulcerative colitis. *Ann Int Med* 1930; 3: 335-339.
9. Queiro R, Maiz O, Intxausti J, et al. Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 445-449.
10. Salvarani C, Fornaciari G, Beltrami M, et al. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Eur J Int Med* 2000; 11: 210-214.
11. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, et al. Spondyloarthropathy in underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000; 27: 2860-2865.
12. Suh Ch, Lee Ch, Lee J, et al. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *J Korean Med Sci* 1998; 13: 39-43.
13. Palm Ø, Moum B, Jahnsen J, et al. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). *Rheumatology* 2001; 40: 1256-1261.
14. Orchard T, Wordsworth B, Jewell D. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 378-391.
15. Orchard T, Thiyagaraja S, Kenneth I, et al. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2000; 118: 274-278.
16. Gran J, Husby G. Joint manifestations in gastrointestinal diseases. I. Pathophysiological aspects, ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis* 1992; 10: 274-294.
17. Moeller I. Inflammatory bowel disease arthropathy. *Curr Sports Med Rep* 2005; 4: 105-107
18. Thomas P, Keat A, Forbes A, et al. Extraintestinal manifestations of ulcerative colitis following restorative proctocolectomy. *Eur Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1001-1005.
19. Brynskov J, Binder V. Arthritis and the gut. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 997-999.
20. Salvarani C, Vlachonikolis I, van der Heijde D, et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2001; 12: 1307-1313.
21. Palm Ø, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosis spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol* 2002; 29: 511-515.
22. Mielants H, Veys E, De Vos M, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects. *J Rheumatol* 1995; 22: 2266-2272.
23. Generini S, Fiori G, Matucci Cerinic M. Therapy of spondyloarthropathy in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (6 Suppl. 28): 88-94.
24. Mielants H, Veys E, Cuvelier C, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J Rheumatol* 1995; 22: 2273-2278.
25. Mielants H, Veys E, Cuvelier C, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between the gut and joint. *J Rheumatol* 1995; 22: 2279-2284.
26. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, et al. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. *Gastroenterology* 1996; 110: 1696-1703.
27. Podsiadek M, Punzi L, Stramare R, et al. The prevalence of radiographic sacroiliitis in patients affected by inflammatory bowel disease with inflammatory low back pain. *Rheumatismo* 2004; 56: 110-113.
28. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int* 2006; 26: 663-668.
29. Veys E, Mielants H, De Vos M, et al. Spondyloarthropathies: from gut to target organs. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996; 10: 123-146.
30. Sharma J, Mohammed L. The role of leukotrienes in the pathophysiology of inflammatory disorders: is there a case for revisiting leukotrienes as therapeutic targets? *Inflammopharmacology* 2006; 14: 10-16.
31. Peifer C, Wagner G, Laufer S. New approaches to the treatment of inflammatory disorders small molecule inhibitors of p38 MAP kinase. *Curr Top Med Chem* 2006; 6: 113-149.
32. Orchard T, Jewell D. The importance of ileocaecal integrity in the arthritic complications of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 92-97.
33. Brophy S, Pavy S, Lewis P, et al. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors. *J Rheumatol* 2001; 28: 2667-2673.
34. Mielants H, De Vos M, Goemaere S, et al. Intestinal mucosal permeability in inflammatory rheumatic diseases. II. Role of disease. *J Rheumatol* 1991; 18: 394-400.
35. Crane A, Bradbury L, van Heel D, et al. Role of NOD2 variants in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1629-1633.
36. Punzi L, Podsiadek M, D'Inca R, et al. Serum human cartilage glycoprotein 39 as a marker of arthritis associated with inflammatory bowel disease. *Ann Rheumatol Dis* 2003; 62: 1224-1226.
37. Wcislo-Dziadecka D, Kotulska A, Kucharz E. Ludzka chrząstkowa glikoproteina 39 – budowa, funkcja biologiczna i przydatność w diagnostyce. *Reumatologia* 2005; 43: 147-153.
38. Vos K, Steenbakkens P, Miltenburg A, et al. Raised human cartilage glycoprotein-39 plasma levels in patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheumatol Dis* 2000; 59: 544-548.
39. Vos K, Miltenburg A, van Meijgaarden K, et al. Cellular immune response to human cartilage glycoprotein-39 (HC gp-39)-derived peptides in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1326-1331.
40. Generini S, Fiori G, Matucci Cerinic M. Therapy of spondyloarthropathy in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (6 Suppl. 28): S88-S94.