



**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Medicina

Klinikinės medicinos instituto
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Ieva Mikulytė, 6 kursas, 13 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Ekstraintestininių manifestacijų paplitimas tarp uždegiminėmis žarnų ligomis
sergančių pacientų**

The Prevalence of Extraintestinal Manifestations in Patients With Inflammatory
Bowel Disease

Darbo vadovas

Doc. dr. Goda Sadauskaitė

Klinikos vadovas

Prof. habil. dr. Kęstutis Strupas

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas ieva.mikulyte@mf.stud.vu.lt

1. TURINYS

2. SANTRUMPOS	4
3. SANTRAUKA.....	5
4. SUMMARY.....	6
5. ĮVADAS	8
5.1. Darbo tikslas	8
5.2. Darbo uždaviniai.....	8
6. LITERATŪROS APŽVALGA	9
6.1. Literatūros analizės metodai	9
6.2. Uždegiminės žarnų ligos	9
6.3. Uždegiminių žarnų ligų epidemiologija	10
6.4. Ekstraintestininės manifestacijos.....	10
6.4.1. Muskuloskeletinės ekstraintestininės manifestacijos	11
6.4.2. Odos ir gleivinių ekstraintestininės manifestacijos	12
6.4.3. Akių ekstraintestininės manifestacijos	14
6.4.4. Hepatobiliarinės sistemos ekstraintestininės manifestacijos	16
7. TYRIMO METODIKA	18
7.1. Tyrimo tipas.....	18
7.2. Tyrimo objektas	18
7.3. Tyrimo imtis ir atrankos kriterijai	19
7.4. Tyrimo organizavimas	19
7.5. Statistinės duomenų analizės metodai	20
8. TYRIMO REZULTATAI.....	21
8.1. Tiriamųjų charakteristikos	21
8.2. Krono liga ir opinis kolitas	21
8.3. Ekstraintestinių manifestacijų paplitimas tarp I ir II grupės pacientų	23
8.4. Ekstraintestinių manifestacijų paplitimas tarp skirtingų OK ir KL potipių	24
8.5. Veiksniai, susiję su ekstraintestinių manifestacijų pasireiškimu UŽL pacientams	25

8.5.1. 1 modelis: ligos tipas, lytis ir stebėjimo trukmė.....	26
8.5.2. 2 modelis: klinikiniai potipiai, lytis ir stebėjimo trukmė.....	27
8.6. Ekstraintestininių manifestacijų grupės ir jų paplitimas tarp UŽL sergančių pacientų.....	28
8.7. Muskuloskeletinės ekstraintestininės manifestacijos	29
8.7.1. Enteropatinės artropatijos	31
8.7.2. Ankilozinis spondilitas	32
8.7.3. Su UŽL asocijuotos būklės.....	32
8.8. Odos ekstraintestininės manifestacijos	33
8.8.1. Mazginė eritema ir gangreninė pioderma	35
8.8.2. Su UŽL asocijuotos būklės.....	35
8.9. Hepatobiliarinės ekstraintestininės manifestacijos	35
8.9.1. Su UŽL asocijuotos būklės.....	36
8.10. Akių ekstraintestininės manifestacijos	37
9. REZULTATŲ APTARIMAS.....	37
9.1. Bendras ekstraintestininių manifestacijų paplitimas ir palyginimas su literatūra	37
9.2. Ekstraintestininių manifestacijų sąsajos su demografiniais ir klinikiniais veiksniais	38
9.3. Muskuloskeletinės manifestacijos	39
9.4. Odos manifestacijos.....	40
9.5. Hepatobiliarinės manifestacijos.....	40
9.6. Akių manifestacijos	41
9.7. Tyrimo trūkumai.....	42
9.8. Tyrimo privalumai ir klinikinė reikšmė.....	42
10. IŠVADOS.....	42
11. REKOMENDACIJOS	43
12. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	44
13. PADĖKA.....	50

2. SANTRUMPOS

AIC	Akaikės informacinis kriterijus
AIH	Autoimuninis hepatitas
AUC	Plotas po ROC kreive
ECCO	Europos Krono ligos ir kolito organizacija
EIM	Ekstraintestininė manifestacija
ELI	Elektroninė ligos istorija
GP	Gangreninė pioderma
HLA	Žmogaus leukocitų antigenas
KL	Krono liga
McFadden R ²	McFaddeno determinacijos (pseudo) koeficientas
ME	Mazginė eritema
NASH	Nealkoholinis steatohepatitas
NASKL	Nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga
OK	Opinis kolitas
OR	Šansų santykis
PI	Pasikliautinasis intervalas
PSC	Pirminis sklerozuojantis cholangitas
RR	Santykinė rizika
TLK-10-AM	Tarptautinė statistinė ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacija, 10-asis leidimas, Australijos modifikacija
UŽL	Uždegiminės žarnų ligos
VUL SK	Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos
χ^2	Chi kvadratas

3. SANTRAUKA

Įvadas. Uždegiminės žarnų ligos – tai lėtinės, sisteminės ligos, galinčios pažeisti ne tik virškinamąjį traktą, bet ir kitas organų sistemas. Uždegiminiai procesai, pasireiškiantys už žarnyno ribų, apibrėžiami kaip ekstraintestininės manifestacijos. Šios apraiškos gali reikšmingai apsunkinti ligos eigą ir mažinti pacientų gyvenimo kokybę. Tyrimų duomenimis, ekstraintestinių manifestacijų paplitimas svyruoja nuo 6 % iki 50 %. Nors šios apraiškos yra plačiai nagrinėjamos tarptautinėje literatūroje, Lietuvoje vis dar trūksta išsamių epidemiologinių duomenų apie jų paplitimą.

Tyrimo tikslas. Įvertinti ekstraintestinių manifestacijų paplitimą ir sąsajas su demografiniais bei klinikiniais veiksniais tarp uždegiminėmis žarnų ligomis sergančių pacientų, gydytų Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose 2013–2023 metų laikotarpiu.

Tyrimo uždaviniai. 1) Nustatyti ekstraintestinių manifestacijų paplitimą tarp Krono liga ir opinio kolitu sergančių pacientų; 2) Įvertinti dažniausiai pasitaikančias ekstraintestines manifestacijas tarp uždegiminėmis žarnų ligomis sergančių pacientų; 3) Įvertinti ryšį tarp ekstraintestinių manifestacijų pasireiškimo ir pacientų demografinių bei klinikinių veiksnių: amžiaus, lyties, stebėjimo trukmės bei uždegiminių žarnų ligų tipų ir potipių; 4) Įvertinti ekstraintestinių manifestacijų sąsaja su sveikatos priežiūros paslaugų poreikiu.

Tyrimo metodai. Atliktas retrospektyvinis kohortinis tyrimas. Duomenys rinkti analizuojant Vilniaus universiteto Santaros klinikų 2013–2023 metų medicininius pacientų įrašus. Į analizę įtraukti ≥ 18 metų amžiaus pacientai, kuriems per šį laikotarpį buvo nustatyta Krono ligos ar opinio kolito diagnozė, ir kurių stebėjimo trukmė buvo ≥ 1 metai. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant „R“ programinę įrangą. Duomenų palyginimui taikytas Stjudento t kriterijus, Mano–Vitnio–Vilkoksono kriterijus, Pirsono chi kvadrato ir Fišerio tikslusis testas. Ryšiui tarp ekstraintestinių manifestacijų ir klinikinių bei demografinių veiksnių nustatyti atlikta dvinarė logistinės regresijos analizė.

Tyrimo rezultatai. Į analizę buvo įtraukti 1016 pacientų, iš kurių 292 (28,7 %) sirgo Krono liga, o 724 (71,3 %) – opinio kolitu. Bent viena ekstraintestinė manifestacija buvo nustatyta 92 (9,1 %) pacientams. Manifestacijos reikšmingai dažniau pasireiškė Krono liga sergantiems pacientams ($p < 0,001$), moterims ($p = 0,033$) bei tiems, kurių stebėjimo trukmė buvo ilgesnė ($p < 0,001$). Dažniausiai pasireiškė muskuloskeletinės manifestacijos, kurios buvo nustatytos 7,1 % visų tiriamųjų. Odos, hepatobiliarinės ir akių apraiškos buvo retesnės (atitinkamai 1,2 %, 0,9 % ir 0,4 % visų tiriamųjų). Dažniausia pavienė manifestacija buvo enteropatinė artropatija, nustatyta 5,9 % visų tiriamųjų. Ši apraiška reikšmingai dažniau pasitaikė Krono liga sergantiems pacientams, palyginti su sergančiais opinio kolitu ($p < 0,001$). Logistinės regresijos analize nustatytas reikšmingas ryšys tarp ekstraintestinių manifestacijų pasireiškimo ir moteriškos lyties (OR = 1,63, $p = 0,033$), Krono ligos

tipo (OR = 2,27, $p < 0,001$), enterokolito potipio (OR = 2,90, $p < 0,001$) ir stebėjimo trukmės (OR = 1,12, $p = 0,006$).

Išvados. 1) Tarp uždegiminėmis žarnų ligomis sergančių pacientų ekstraintestininį manifestacijų paplitimas siekia 9,1 %. Šios apraiškos dažniau nustatomos Krono ligos (14,7 %) nei opinio kolito (6,8 %) atveju; 2) Dažniausiai pasireiškiančios manifestacijos yra raumenų ir skeleto pažeidimai, iš kurių enteropatinės artropatijos sudaro didžiausią dalį; 3) Ekstraintestininės manifestacijos reikšmingai siejasi su paciento lytimi, ligos tipu bei potipiu ir stebėjimo trukme. Apraiškos dažniau nustatomos moterims, sergantiems Krono liga ir enterokolitu bei pacientams, kurių stebėjimo laikotarpis yra ilgesnis; 4) Ekstraintestininį manifestacijų pasireiškimas siejasi su didesniu sveikatos priežiūros paslaugų poreikiu. Šie pacientai dažniau lankosi ambulatorinėse konsultacijose, patiria daugiau hospitalizacijų ir yra stebimi ilgesnį laiką.

Raktažodžiai. Uždegiminės žarnų ligos, opinis kolitas, Krono liga, ekstraintestininės manifestacijos, paplitimas.

4. SUMMARY

Introduction. Inflammatory bowel diseases are chronic systemic conditions that can affect not only the gastrointestinal tract but also other organ systems. Inflammatory processes that occur outside the gut are known as extraintestinal manifestations. These manifestations can significantly complicate the course of the disease and reduce patients' quality of life. The reported prevalence of extraintestinal manifestations varies widely, ranging from 6 % to 50 %. Although extraintestinal manifestations have been widely studied internationally, comprehensive epidemiological data on their prevalence in Lithuania remain limited.

Aim. To assess the prevalence of extraintestinal manifestations and their associations with demographic and clinical factors among patients with inflammatory bowel diseases treated at Vilnius University Hospital Santaros Clinics between 2013 and 2023.

Objectives. 1) To determine the prevalence of extraintestinal manifestations in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis; 2) To identify the most common types of extraintestinal manifestations among patients with inflammatory bowel diseases; 3) To evaluate the associations between extraintestinal manifestations and patient characteristics such as age, sex, follow-up duration, type and subtype of inflammatory bowel disease; 4) To assess the relationship between extraintestinal manifestations and the use of healthcare services.

Methods. A retrospective cohort study was conducted. Data were collected by reviewing medical records of patients treated at Vilnius University Hospital Santaros Clinics from 2013 to 2023. The study included patients aged 18 years and older who had been diagnosed with Crohn's disease or ulcerative colitis and had a follow-up period of at least one year. Statistical analysis was carried out

using the R software. Student's t-test, Mann–Whitney–Wilcoxon test, Pearson's chi-square test, and Fisher's exact test were used to compare patient groups. Binary logistic regression analysis was performed to identify associations between extraintestinal manifestations and both clinical and demographic factors.

Results. A total of 1016 patients were included in the study: 292 (28.7 %) with Crohn's disease and 724 (71.3 %) with ulcerative colitis. At least one extraintestinal manifestation was observed in 92 (9.1 %) patients. Extraintestinal manifestations were significantly more common among patients with Crohn's disease ($p < 0.001$), women ($p = 0.033$), and those with a longer follow-up duration ($p < 0.001$). Musculoskeletal manifestations were the most common, observed in 7.1 % of all patients. Cutaneous, hepatobiliary, and ocular manifestations were less common, occurring in 1.2 %, 0.9 %, and 0.4 % of all patients, respectively. The most frequent individual manifestation was enteropathic arthropathy, diagnosed in 5.9 % of all patients, and significantly more prevalent in Crohn's disease than in ulcerative colitis ($p < 0.001$). Logistic regression analysis revealed significant associations between extraintestinal manifestations and female sex (OR=1.63, $p = 0.033$), Crohn's disease (OR = 2.27, $p < 0.001$), the enterocolitis subtype (OR = 2.90, $p < 0.001$), and longer follow-up duration (OR = 1.12, $p = 0.006$).

Conclusions. 1) The prevalence of extraintestinal manifestations among patients with inflammatory bowel diseases was 9.1 %, and was higher in Crohn's disease (14.7 %) compared to ulcerative colitis (6.8 %); 2) Musculoskeletal manifestations were the most common, particularly enteropathic arthropathy; 3) Extraintestinal manifestations were significantly associated with female sex, Crohn's disease, enterocolitis subtype, and longer follow-up duration; 4) The presence of extraintestinal manifestations was related to increased use of healthcare services, including more frequent outpatient consultations, a greater number of hospitalizations, and longer periods of clinical monitoring.

Keywords. Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, extraintestinal manifestations, prevalence.

5. ĮVADAS

Uždegiminės žarnų ligos (UŽL) – tai grupė lėtinių, idiopatinių, pasikartojančių virškinimo trakto ligų, pasireiškiančių kaip Krono liga (KL) ar opinis kolitas (OK) (1). Pastaraisiais dešimtmečiais šių ligų sergamumas reikšmingai išaugo tiek Lietuvoje, tiek visame pasaulyje (2–5).

UŽL yra sisteminės ligos, galinčios sukelti ne tik virškinimo trakto, bet ir kitų organų sistemų pažeidimus. Uždegiminiai procesai, pasireiškiantys už virškinamojo trakto ribų, apibrėžiami kaip ekstraintestininės manifestacijos (EIM). Dažniausiai pažeidžiamos raumenų ir kaulų, kepenų ir tulžies latakų, odos ir akių sistemos (6,7). Šios apraiškos gali reikšmingai apsunkinti pagrindinės ligos eigą, pabloginti pacientų gyvenimo kokybę ir didinti komplikacijų riziką (8).

EIM paplitimas tarp UŽL sergančių pacientų svyruoja nuo 6 % iki 50 %, priklausomai nuo tiriamosios populiacijos ir taikytų diagnostikos metodų (1,6,7,9). Graikijoje atliktame tyrime, nustatyta, kad EIM pasireiškė 33,1 % UŽL pacientų, Rumunijoje šis dažnis buvo reikšmingai mažesnis – 9,9 % (10,11). Tyrimų duomenys rodo, kad iki 24 % EIM gali pasireikšti dar prieš žarnyno simptomus ir būti pirmaisiais UŽL požymiais (6). Pagrindiniai literatūroje aprašyti rizikos veiksniai apima moterišką lytį, ilgesnę ligos trukmę ir KL tipą (10,12).

Literatūroje pateikiami duomenys apie EIM paplitimą yra heterogeniški. Nustatytas apraiškų dažnis ir sąsajos su ligos eiga priklauso nuo tiriamos populiacijos, tyrimo dizaino ir taikytų diagnostikos kriterijų. Lietuvoje iki šiol nebuvo atlikta išsamių epidemiologinių tyrimų, analizuojančių EIM paplitimą tarp UŽL sergančių pacientų. Nors tarptautiniai tyrimai pateikia svarbias įžvalgas apie EIM pasireiškimo dažnį, jų rezultatai gali neatspindėti epidemiologinės situacijos Rytų Europoje dėl genetinių, aplinkos ir sveikatos priežiūros sistemų skirtumų. Tiksliai epidemiologinė informacija būtina siekiant optimizuoti diagnostikos ir gydymo strategijas bei užtikrinti efektyvesnę pacientų priežiūrą. Paplitimo tendencijų nustatymas taip pat padėtų kryptingiau planuoti ateities tyrimus.

5.1. Darbo tikslas

Įvertinti EIM paplitimą ir sąsajas su demografiniais bei klinikiniais veiksniais tarp UŽL sergančių pacientų, gydytų Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose (VUL SK) 2013–2023 m. laikotarpiu.

5.2. Darbo uždaviniai

1. Nustatyti EIM paplitimą tarp KL ir OK sergančių pacientų.
2. Įvertinti dažniausiai pasitaikančias EIM tarp UŽL sergančių pacientų.

3. Įvertinti ryšį tarp EIM pasireiškimo ir pacientų demografinių bei klinikinių veiksnių: amžiaus, lyties, stebėjimo trukmės bei UŽL tipo ir potipių.
4. Įvertinti EIM sąsają su sveikatos priežiūros paslaugų poreikiu.

6. LITERATŪROS APŽVALGA

6.1. Literatūros analizės metodai

Literatūros apžvalga atlikta naudojantis tarptautinėmis mokslo duomenų bazėmis: „PubMed“, „ScienceDirect“ ir „Springer Journals“. Paieškai taikyti raktiniai žodžiai: „*extraintestinal manifestations*“, „*inflammatory bowel disease*“, „*Crohn's disease*“, „*ulcerative colitis*“, „*musculoskeletal manifestations*“, „*spondyloarthritis*“, „*dermatological manifestations*“, „*skin manifestations*“, „*mucocutaneous manifestations*“, „*hepatobiliary manifestations*“, „*hepatic manifestations*“, „*primary sclerosing cholangitis*“, „*eye manifestations*“, „*ocular manifestations*“, „*prevalence*“, „*epidemiology*“. Į literatūros apžvalgą įtraukti straipsniai, parašyti anglų kalba ir publikuoti per pastaruosius 10 m.

6.2. Uždegiminės žarnų ligos

UŽL yra lėtinės autoimuninės ligos, pasireiškiančios virškinamojo trakto pažeidimu. Šių ligų patogenezė yra sudėtinga ir apima genetinius, aplinkos, imuninius, epitelio bei mikrobiotos veiksnius. UŽL dažniausiai pasireiškia jauno amžiaus (20–40 m.) žmonėms, tačiau dalis atvejų yra nustatomi antrojo piko metu, pacientams vyresniems nei 60 m. Priklausomai nuo uždegiminių pažeidimų lokalizacijos, histopatologinių, endoskopinių ir klinikinių požymių, UŽL yra skirstomos į du pagrindinius potipius: opinį kolitą ir Krono ligą (13).

OK yra idiopatinė, lėtinė uždegiminė žarnų liga, kuriai būdingi pasikartojantys storiojo žarnyno gleivinės ir kiek mažiau pogleivio uždegimo epizodai. Uždegimas dažniausiai apima tiesiąją žarną ir gali likti lokalizuotas arba plisti proksimaline kryptimi (14,15). Pagrindinis OK simptomas yra lėtinis viduriavimas. Tiesiosios žarnos uždegimas sukelia dažnus, nedidelio tūrio tuštinimusis, dažnai su gleivių priemaiša. Kraujingas viduriavimas yra labiau būdingas OK nei KL, tačiau jo pasireiškimas priklauso nuo storosios žarnos pažeidimo laipsnio. Kiti dažnai pasitaikantys simptomai yra tenezmai ir pilvo skausmas (16,17).

KL taip pat yra lėtinė, recidyvuojanti uždegiminė žarnų liga. Skirtingai nei OK, jai būdingas transmuralinis uždegimas, galintis pažeisti bet kurią virškinamojo trakto dalį nuo burnos iki išangės. Vienas iš KL skiriamųjų požymių yra segmentinis pažeidimų išsidėstymas, nustatomas endoskopinio tyrimo metu (14,18). Klinika priklauso nuo ligos sunkumo ir pažeidimo lokalizacijos. Klasikiniai KL simptomai yra pilvo skausmas, vandeningas viduriavimas ir svorio mažėjimas. Dėl KL būdingo

terminalinės klubinės žarnos pažeidimo, skausmas dažniausiai lokalizuojasi dešiniajame apatiniame kvadrante. Jis dažnai pasireiškia palaipsniui, pasikartojančiais paūmėjimo ir remisijos epizodais (16, 17).

6.3. Uždegiminių žarnų ligų epidemiologija

UŽL per pastaruosius dešimtmečius tapo globalia sveikatos problema, pasižyminčia reikšmingu sergamumo ir paplitimo didėjimu. Didžiausias UŽL paplitimas stebimas ekonomiškai išsivysčiusiuose regionuose – Europoje, Šiaurės Amerikoje, Australijoje ir Naujojoje Zelandijoje (3). Europoje UŽL dažnis svyruoja nuo 10,5 iki 46,14 atvejų 100 000 gyventojų, o didžiausias paplitimas nustatomas Šiaurės ir Vakarų Europoje (3,5).

Lietuvoje, remiantis 2023 metų Higienos instituto duomenimis, KL paplitimas siekia 41 atvejį 100 000 gyventojų, o OK – 138 atvejus 100 000 gyventojų (2). Per pastaruosius du dešimtmečius šalyje KL paplitimas tarp suaugusiųjų padidėjo tris kartus, o OK – net keturis kartus (19).

Pastaruoju metu UŽL paplitimo augimas stebimas ir regionuose, kur ši liga anksčiau buvo reta, įskaitant Aziją, Pietų Ameriką ir Afriką. Šis augimas atspindi ne tik aplinkos pokyčius, susijusius su industrializacija, bet ir gerėjančią diagnostikos prieinamumą bei sveikatos priežiūros tobulėjimą (3, 20).

6.4. Ekstraintestininės manifestacijos

UŽL yra sisteminė liga, pasireiškianti ne tik virškinamojo trakto, bet ir kitų organų pažeidimais (21). Organų, esančių už virškinamojo trakto ribų, patologijos yra apibūdinamos kaip UŽL ekstraintestininės manifestacijos (6). Kadangi ši sąvoka apima platų ligų spektrą, Europos Krono ligos ir kolito organizacija (ECCO, angl. *European Crohn's and Colitis Organisation*) pasiūlė siauresnį šių apraiškų apibrėžimą. Pagal ECCO, EIM yra uždegiminė patologija, pasireiškianti už virškinamojo trakto ribų UŽL sergantiems pacientams. Jos patogenezė gali būti susijusi su žarnyno imuninės reakcijos translokacija, pasireikšti kaip nepriklausomas uždegiminis procesas, kurį paūmina žarnyno uždegimas, arba dalintis bendrais genetiniais ar aplinkos veiksniais su UŽL (22).

EIM yra dažnos tiek KL, tiek OK atvejais. Jos vargina apie 6–50 % UŽL sergančių pacientų (1,6,7,9). Apraiškų sunkumas, pasireiškimo dažnis ir sąsajos su žarnyno uždegimo aktyvumu skiriasi. Nors dauguma ekstraintestinių apraiškų stebimos ligos paūmėjimo metu, dalis jų pasireiškia nepriklausomai nuo pagrindinės ligos aktyvumo (23). EIM gali ženkliai pabloginti pacientų gyvenimo kokybę, kartais net labiau nei pagrindinė liga (6). Dažniausiai pasitaikančios ekstraintestininės apraiškos apima odos ir gleivinių, raumenų ir kaulų, akių bei hepatobiliarinės sistemos pažeidimus (13).

6.4.1. Muskuloskeletinės ekstraintestininės manifestacijos

Raumenų ir skeleto apraiškos yra dažniausiai pasireiškiančios EIM, diagnozuojamos 5–46 % UŽL sergančių pacientų (7,24). Literatūros duomenimis, manifestacijų dažnis mažėja su amžiumi: 20–30 m. amžiaus grupėje muskuloskeletiniai pažeidimai diagnozuojami beveik 25 % pacientų, o 50–60 m. amžiaus grupėje tik 2 % (6). Raumenų ir skeleto EIM gali pasireikšti dar prieš nustatant UŽL, kartu su liga arba išsivystyti praėjus daugiau nei dešimtmečiui po diagnozės. Apraiškos vienodai dažnai pasireiškia vyrams ir moterims, tačiau jų paplitimas gali skirtis priklausomai nuo žarnyno pažeidimo lokalizacijos. Pacientams, sergantiems KL su storosios žarnos pažeidimu, artritas diagnozuojamas dažniau nei tiems, kurių liga apsiriboja tik plonąja žarna (25,26). Viena pagrindinių šios grupės manifestacijų yra spondiloartritas, kuris atitinkamai skirstomas į periferinį ir ašinį spondiloartritą (27).

6.4.1.1. Periferinis artritas

Periferinis artritas – dažniausia raumenų ir skeleto EIM, diagnozuojama 5–20 % UŽL pacientų, kiek dažniau pasireiškianti KL atvejais (7,24,25,28). Šiai būklei būdingas migruojantis sąnarių uždegimas, kuris pasireiškia be arba minimalia sąnarių deformacija (26). Klinikiniai simptomai dažniausiai apima staigų spontaninį skausmą, sąnarių patinimą ir paraudimą. Periferinis spondiloartritas yra skirstomas į du potipius, kurių kiekvienam būdingi specifiniai požymiai ir eiga (25).

I tipo artropatija, dar vadinama pauciartikuliniu artritu, nustatoma iki 5 % UŽL sergančių pacientų. Ši būklė iki 30 % atvejų pasireiškia dar prieš UŽL diagnozę arba ankstyvose jos stadijose (25). Artropatijai būdingas ūmus ir asimetriškas didžiųjų sąnarių, tokių kaip kelio, pečių, klubų, riešų, čiurnos ir alkūnių, pažeidimas (27). I tipo artritas paprastai apima mažiau nei 5 sąnarius, yra seronegatyvus ir dažnai koreliuoja su žarnyno uždegimo aktyvumu (26). Liga paprastai trunka ne ilgiau nei 10 savaičių (29).

II tipo artropatija, dar vadinama poliartikuliniu artritu, diagnozuojama maždaug 4 % UŽL sergančių pacientų (25). Ši lėtinė artrito forma pasižymi simetrišku smulkiųjų sąnarių, dažniausiai metakarpofalanginių sąnarių, pažeidimu. II tipo artritas paprastai apima 5 ar daugiau sąnarių ir nėra susijęs su pagrindinės ligos aktyvumu (26,27). Liga dažniausiai pasireiškia sąnarių skausmu, tinimu ar skysčio kaupimusi sąnariuose, o simptomai gali išlikti mėnesius ar net metus (6). Liga gali tęstis daugelį metų, sukeldama sąnarių erozijas ir deformacijas (25,29).

6.4.1.2. Ašinis artritas

Ašinis spondiloartritas – lėtinė uždegiminė liga, dažniausiai pažeidžianti stuburą ir/arba kryžkaulio-klubakaulių sąnarius. Jam priskiriamas ankilozinis spondilitas ir izoliuotas sakroileitas

(30). Tarp pacientų, sergančių UŽL, ašinės artropatijos pasireiškia rečiau nei periferinė artralgija (28, 31). 2017 m. sisteminė apžvalga ir metaanalizė nustatė, kad ankilozinio spondilito ir sakroileito bendras paplitimas tarp UŽL pacientų siekia atitinkamai 3 % ir 10 % (32). Šios uždegiminės sąnarių ligos dažniausiai diagnozuojamos 20–30 m. amžiaus pacientams ir yra dažnesnės vyrams nei moterims (33). Literatūros duomenimis, ašinė spondiloartropatija labiau paplitusi tarp KL sergančių pacientų, palyginti su OK, ir paprastai nėra tiesiogiai susijusi su žarnyno uždegimo aktyvumu (25,26, 31,33).

Ankilozinis spondilitas yra lėtinė uždegiminė liga, pažeidžianti stuburą, kryžkaulio-klubakaulio bei periferinius sąnarius (29). Pagrindiniai ligos bruožai yra lėtinis apatinės nugaros dalies skausmas ir progresuojantis stuburo sustingimas, kuris dažniausiai sustiprėja rytais arba nakties metu, tačiau palengvėja po fizinio aktyvumo (6,27,34). Liga dažnai lemia ribotą stuburo mobilumą ir laikysenos pokyčius, tokius kaip hiperkifozę. Pacientai gali taip pat skųstis sėdmenų ir klubo skausmais. Be to, ankilozinis spondilitas yra susijęs su periferiniu artritu, entezitu ir daktilitu (34).

Izoliuotas sakroileitas, sergant UŽL, dažniausiai būna bilateralinis ir gali būti simptominis arba besimptomis, nustatomas iki 50 % KL sergančių pacientų (26). Simptominis sakroileitas pasireiškia lėtiniu apatinės nugaros dalies ir sėdmenų skausmu, kuris pablogėja po ramybės ir palengvėja fizinio aktyvumo metu (6,33). Pacientai, kuriems radiologiškai diagnozuojamas bilateralinis sakroileitas, turi didesnę tikimybę susirgti ankiloziniu spondilitu (31).

Muskuloskeletinės EIM yra dažniausios UŽL ekstraintestininės apraiškos, dažniau pasireiškiančios KL sergantiems pacientams. Jų klinika varijuoja nuo savaime praeinančios artralgijos iki ilgalaikių sąnarių deformacijų. Periferinis artritas, pasireiškiantis didžiųjų ir smulkiųjų sąnarių uždegimu, nustatomas dažniau nei ašinis spondiloartritas. Vis dėlto, ašinių sąnarių pažeidimas dažnai lemia ilgalaikius mobilumo sutrikimus, kurie riboja pacientų kasdienę veiklą. Ankstyvas muskuloskeletinių EIM atpažinimas ir tinkamas gydymas yra būtini siekiant sumažinti jų poveikį pacientų gyvenimo kokybei ir užkirsti kelią ilgalaikėms komplikacijoms.

6.4.2. Odos ir gleivinių ekstraintestininės manifestacijos

Odos ir gleivinių pažeidimai yra dažnos UŽL ekstraintestininės manifestacijos, pasireiškiančios 15–20 % pacientų (1,13,21). Šios apraiškos gali būti pirmasis UŽL požymis, pasireikšti kartu su žarnyno simptomais arba išsivystyti vėliau (21). Dažniausiai su UŽL susiję gleivinių ir odos pažeidimai yra mazginė eritema (ME), gangreninė pioderma (PG) ir aftinis stomatitas (35).

6.4.2.1. Mazginė eritema

ME, arba *erythema nodosum*, yra dažniausia odos apraiška pacientams, sergantiems UŽL. Literatūros duomenimis, ligos paplitimas siekia 2–10 % pacientų, sergančių OK, ir 5–15 % KL atveju. Ši odos apraiška gali pasireikšti bet kurioje amžiaus grupėje, tačiau dažniau yra nustatoma tarp 20–30 m. moterų ir kiek dažniau pasireiškia KL metu, nei OK. Paprastai ME pasireiškia jau po UŽL diagnozės, tačiau maždaug 15 % atvejų ji nustatoma dar prieš pagrindinės ligos diagnozavimą (13,21).

ME – uždegiminė odos liga, dažniausia septalinio panikulito forma (21). Ji kliniškai pasireiškia kaip skausmingi, iškilę, raudoni ar violetiniai, 1–5 cm diametro poodiniai mazgeliai. Dažniausiai bėrimai yra stebimi apatinių galūnių tiesiamuosiuose paviršiuose, ypač blauzdų priekinėse dalyse (6,13,36). ME dažnai lydi sisteminiai simptomai, tokie kaip karščiavimas, mialgija, artralgija, galvos skausmas, nuovargis ar kosulys. Retesniais atvejais gali būti stebima hepatomegalija, splenomegalija ar pleuritas (37). Mazginė eritema įprastai koreliuoja su pagrindinės ligos aktyvumu ir papildomo gydymo nereikalauja (1). Ligos eigoje šie bėrimai pranyksta per 2–8 savaites be atrofijos požymių ar randų susiformavimo (6,13).

6.4.2.2. Gangreninė pioderma

GP, arba *pyoderma gangrenosum*, yra antra dažniausiai pasitaikanti odos apraiška tarp pacientų, sergančių UŽL. Jos paplitimas svyruoja nuo 0,5 % iki 2,6 %, šiek tiek dažniau nustatant OK atvejais (13). GP dažniausiai diagnozuojama vyresnėms nei 50 m. moterims (38).

GP – uždegiminė neutrofilinė odos liga, pasižyminti sudėtinga ir nenuspėjama klinikine eiga. Jos eigą gali apsunkinti stiprus skausmas, dažni recidyvai, randų susiformavimas, antrinės infekcijos ar net sepsis (13,36,39). Šiai būklei būdingas patergijos fenomenas – bėrimai atsiranda traumuotose odos vietose (21,37). Tačiau kai kuriais atvejais nekrotinės opos išsivysto spontaniškai, net ir nesant traumos anamnezėje (13). GP dažniausiai pasireiškia praėjus dešimtmečiui nuo UŽL pradžios ir yra dažniau stebima ligos paūmėjimo metu (40).

Pradinėse ligos stadijose odoje formuojasi eriteminės pustulės ar papulės. Per kelias dienas šie bėrimai progresuoja į skausmingas nekrotines opas su netaisyklingais, violetinės spalvos kraštais ir periferine eritema (6,13,21). Opų dydis svyruoja nuo 2 iki 20 cm, tačiau itin sunkiais atvejais jos gali apimti visą galūnę. Opos gali būti pavienės arba daugybinės, atsirasti vienoje ar abiejose kūno pusėse. Pradinėse stadijose opų paviršius būna drėgnas eksudacinis, tačiau po kelių savaičių jį pakeičia granuliacinis audinys. Nors opos gali pasireikšti bet kurioje kūno vietoje, dažniausiai jos stebimos apatinių galūnių tiesiamuosiuose paviršiuose ir pooperacinės stomos vietose (13,21). GP

gali lydėti sisteminiai simptomai, tokie kaip karščiavimas, artralgija, mialgija ar bendras negalavimas (35).

6.4.2.3. Aftinis stomatitas

Aftinis stomatitas – dažniausia burnos gleivinės manifestacija sergant UŽL (21). Jis diagnozuojamas apie 10 % pacientų ir yra būdingas tiek OK, tiek KL atvejais (41). Aftiniam stomatitui būdingos daugybinės apvalios arba ovalios skausmingos opos su geltonu pseudomembraniniu pagrindu ir eriteminiais kraštais. Šios opos dažniausiai lokalizuojasi skruostų ar lūpų gleivinėje (35). Burnos aftų atsiradimas gali būti ankstyvas UŽL požymis, net jei virškinimo simptomų dar nėra. Padidėjęs UŽL aktyvumas yra laikomas vienu pagrindinių burnos opų atsiradimo veiksnių. Vis dėlto, jų formavimasi taip pat gali skatinti stresas, maisto ar vaistų alergijos bei mitybos nepakankamumas (21,41).

Odos ir gleivinių EIM yra vienos dažniausių UŽL sisteminių apraiškų, glaudžiai susijusių su pagrindinės ligos aktyvumu. Mazginė eritema dažniau nustatoma KL sergantiems pacientams, tuo tarpu gangreninė pioderma – OK atvejais. Nors kai kurios apraiškos, tokios kaip aftinis stomatitas ir ME, dažniausiai regresuoja spontaniškai, GP gali progresuoti iki komplikuočių, sunkiai gydomų opų. Dėl didelio paplitimo ir klinikinės reikšmės šios apraiškos laikomos svarbia UŽL eigos dalimi.

6.4.3. Akių ekstraintestininės manifestacijos

Akių EIM yra trečios pagal dažnumą UŽL ekstraintestininės apraiškos po sąnarių ir odos pažeidimų (42). Jos diagnozuojamos 4–12 % pacientų ir dažniau nustatomos sergant KL nei OK. Pažeidimai gali pasireikšti įvairiais simptomais, tokiais kaip neryškus matymas, akių skausmas, paraudimas ar regėjimo praradimas (43). Dažniausios akių EIM yra episkleritas, skleritas ir priekinis uveitas. Episkleritas ir skleritas dažniausiai koreliuoja su UŽL paūmėjimu, tačiau uveitas gali pasireikšti nepriklausomai nuo ligos aktyvumo (2).

6.4.3.1. Episkleritas

Episkleritas pasireiškia 2–4 % UŽL pacientų ir dažniau diagnozuojamas moterims (39,42,44). Ši būklė – tai episkleros, gausiai vaskuliarizuoto pūraus skaidulinio jungiamojo audinio, uždegimas. Liga pasireiškia vienos ar abiejų akių diskomfortu, nedideliu skausmu, akies paraudimu ir ašarojimu su arba be fotofobijos (45). Episkleritas skiriasi nuo sklerito ir uveito tuo, kad jam nebūdingi regėjimo sutrikimai ar stiprus akių skausmas (39, 43).

6.4.3.2. Skleritas

Skleritas – odenos (lot. *sclera*) uždegimas, pasireiškiantis rečiau nei 1 % UŽL pacientų. Nors ši būklė yra reta, ji gali lemti negrįžtamą regėjimo praradimą, todėl ankstyva diagnostika ir savalaikis gydymas yra būtinas (6,42).

Ligai būdingas ūmus, intensyvus akies skausmas, paraudimas ir jautrumas prisilietimui. Skausmo charakteristika padeda diferencijuoti skleritą nuo episklerito. Skleritui būdingas gilus skausmas už akies obuolio, plintantis į skalpą, smilkinkaulio ar žandikaulio sritis, dažnai sustiprėjantis nakties metu. Regėjimo aštrumas sklerito atveju dažniausiai išlieka nepakitęs (39,45). Pažeidimui progresuojant, akyje galima pastebėti melsvą atspalvį, kuris rodo odenos plonėjimą (42, 43).

Pasikartojantys šio dangalo uždegimo epizodai gali lemti odenos perforaciją. Kitos negydyto sklerito komplikacijos apima tinklainės atšoką, akispūdžio padidėjimą, regėjimo pablogėjimą, priekinį uveitą ir regos nervo uždegimą (39,42,43).

6.4.3.3. Uveitas

Uveitas – viena dažnesnių akių manifestacijų UŽL sergantiems pacientams. Jo paplitimas yra didesnis KL nei OK atveju (46). Tai yra vidurinio akies sluoksnio, kurį sudaro rainelė, krumplynas ir gyslainė, uždegimas (6). Pagal lokalizaciją uveitas skirstomas į priekinį, tarpinį, užpakalinį ir panuveitą. Priekinis uveitas pažeidžia rainelę ir krumplyną, tarpinis – stiklakūnį, užpakalinis – tinklainę ir gyslainę, o panuveitas apima visas vidurinio akies sluoksnio dalis (39,42).

Pacientams, sergantiems UŽL, dažniausiai pasireiškia ūminis priekinis uveitas arba iritas (43). Pacientai gali skųstis fotofobija, skausmu, akies paraudimu, įvairaus laipsnio regėjimo sumažėjimu, ašarojimu bei pasikartojančiais galvos skausmais (39,42,43).

Užpakalinis uveitas pasireiškia rečiau nei priekinis, tačiau laiku jo nediagnozavus gali išsivystyti ilgalaikis regėjimo praradimas. Simptomai varijuoja nuo lengvų regėjimo sutrikimų iki staigaus aklumo. Dažniausiai pacientai skundžiasi dėmelių matymu regėjimo lauke, regėjimo susilpnėjimu, skotomomis, stipriu jautrumu šviesai ar akių paraudimu. Esant šioms požymiams, būtina skubi oftalmologo konsultacija (43).

Nors akių EIM pasireiškia rečiau nei kitų organų sistemų pažeidimai, jos laikomos kliniškai svarbiomis dėl galimų ilgalaikių regos funkcijos sutrikimų. Episkleritas paprastai pasižymi lengvesne eiga ir siejamas su žarnyno uždegimo aktyvumu, tuo tarpu skleritas ir uveitas gali progresuoti nepriklausomai nuo ligos aktyvumo ir lemti ilgalaikį regėjimo praradimą.

6.4.4. Hepatobiliarinės sistemos ekstraintestininės manifestacijos

Hepatobiliarinės manifestacijos yra dažnos UŽL ekstraintestininės apraiškos, nustatomos tiek KL, tiek OK atvejais. Šios manifestacijos dažniausiai nėra tiesiogiai susijusios su žarnyno uždegimo aktyvumu. Remiantis tyrimų duomenimis, kepenų funkcijos sutrikimai gali būti nustatomi iki 50 % UŽL sergančių pacientų (47).

Dažniausiai pasitaikančios hepatobiliarinės UŽL manifestacijos yra pirminis sklerozuojantis cholangitas (PSC), nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga (NASKL), tulžies akmenligė ir autoimuninis hepatitas (AIH). Šios būklės gali reikšmingai pabloginti pacientų gyvenimo kokybę bei apsunkinti pagrindinės ligos eigą (48).

6.4.4.1. Nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga

NASKL – dažniausia hepatobiliarinė manifestacija ir viena pagrindinių lėtinio kepenų pažeidimo priežasčių (47,49). Remiantis 2024 m. atlikta metaanalize, NASKL paplitimas tarp šių pacientų siekia 26,1 % (48). Ligos diagnozė histologiškai patvirtinama, kai kepenų biopsijoje nustatoma ≥ 5 % steatozinių hepatocitų, atmetamas žalingas alkoholio vartojimas, kitos galimos steatozės priežastys ir lėtinės kepenų ligos (49–51). Klinikinis ir histologinis NASKL spektras yra platus – nuo paprastos steatozės iki nealkoholinio steatohepatito (NASH), kuris pasižymi uždegimu ir gali progresuoti į fibrozę, kepenų cirozę ar hepatoceliulinę karcinomą (47,52,53). Pagrindiniai rizikos veiksniai, susiję su NASKL išsivystymu, yra vyresnis amžius, nutukimas, 2 tipo cukrinis diabetas, metabolinis sindromas, ilgesnė UŽL trukmė ir buvusios operacijos (47,49,50,53).

6.4.4.2. Tulžies akmenligė

Tulžies akmenligė yra antra pagal dažnumą hepatobiliarinė UŽL manifestacija (51). Šių pacientų rizika susirgti tulžies akmenlige yra 2–5 kartus didesnė, palyginti su bendra populiacija (53). Remiantis Maal ir kolegų atliktos metaanalizės duomenimis, ligos paplitimas tarp UŽL sergančių pacientų siekia 4,1 % (48). Pacientams, sergantiems KL, rizika susirgti tulžies akmenlige yra dvigubai didesnė nei sergantiems OK (54–56). Pagrindiniai rizikos veiksniai apima klubinės žarnos ir ileocekalinės srities pažeidimą, didelės apimties klubinės žarnos rezekciją (> 30 cm), ilgesnė UŽL trukmę (> 15 metų) bei dažnesnius ligos recidyvus (47,48, 54–56).

Dauguma pacientų ilgą laiką būna asimptominiai. Dažniausiai pasireiškiantis simptomas yra skausmas, lokalizuotas dešiniajame viršutiniame pilvo kvadrante, tačiau jis taip pat gali būti juntamas epigastriume, už krūtinkaulio arba kairiajame viršutiniame kvadrante. Skausmui būdinga tipiška iradiacija į dešiniojo peties sritį. Skausmą neretai lydi vėmimas, kuris paprastai praeina savaime, tačiau dažnai kartu pasireiškia ir kiti simptomai, tokie kaip dispepsija ar meteorizmas. Jei skausmas

trunka ilgiau nei 12 valandų, kartu pasireiškia karščiavimas, tachikardija ir kiti sisteminio uždegimo simptomai, tai gali rodyti cholecistito vystymąsi (57,58).

6.4.4.3. Pirminis sklerozuojantis cholangitas

PSC yra specifiškiausia hepatobiliarinė manifestacija, nustatoma UŽL sergantiems pacientams (53). Remiantis literatūros duomenimis, PSC paplitimas OK atvejais siekia 8 %, o KL – 3,5 %. Tuo tarpu UŽL diagnozuojama net 80 % pacientų, sergančių PSC (47,59). Liga gali išsivystyti bet kuriame amžiuje, tačiau dažniausiai ji pasireiškia 30–50 m. vyrams (49). Rizikos veiksniai, didinantys PSC išsivystymo tikimybę OK sergantiems pacientams, yra vyriška lytis, pankolitas ir buvusi apendektomija (6).

PSC yra reta, idiopatinė cholestazinė liga, pasižyminti lėtiniu uždegimu, fibroze ir laipsnišku intrahepatinių bei ekstrahepatinių tulžies latakų destrukcija. Dažniausiai pasireiškiantys simptomai yra niežėjimas, nuovargis, skausmas dešinėje viršutinėje pilvo dalyje ir svorio mažėjimas (53). Pusei simptominių pacientų taip pat pasireiškia gelta, splenomegalija ir hepatomegalija (51). Vis dėlto nuo 21 % iki 44 % pacientų diagnozės nustatymo metu gali būti besimptomiai (47,49). Tokiu atveju liga dažniausiai įtariama atlikus įprastinius kepenų biocheminius tyrimus ir nustačius jų pakitimą (51,53).

PSC yra lėtinė liga, sukelianti sunkias kepenų, tulžies latakų ir žarnyno komplikacijas. Ligos metu vystosi fibrozė, kuri galiausiai lemia mažųjų bei didžiųjų tulžies latakų striktūras ir destrukciją. PSC progresuojant, išsivysto kepenų cirozė, vartų venos hipertenzija bei kepenų nepakankamumas (6,51). Nors klinikinė ligos eiga gali skirtis, reikšmingai daliai pacientų ilgainiui išsivysto galutinės stadijos kepenų liga (60). Be to, PSC sergantiems asmenims nustatyta didesnė cholangiokarcinomos rizika bei 10 kartų didesnė tikimybė susirgti kolorektaliniu vėžiu (6,51). Dažnai ligos progresavimas iki galutinės stadijos kepenų ligos yra neišvengiamas, o kepenų transplantacija laikoma vieninteliu veiksmingu gydymo metodu, galinčiu užtikrinti visišką pasveikimą (53). Literatūros duomenimis, vidutinė pacientų, sergančių PSC, išgyvenimo trukmė be kepenų transplantacijos siekia 10–12 m. (6).

6.4.4.4. Autoimuninis hepatitas

Autoimuninis hepatitas (AIH) – tai lėtinė progresuojanti uždegiminė kepenų liga, kuriai būdinga hiperglobulinemija, cirkuliuojančių autoantikūnų nustatymas, ryšys su žmogaus leukocitų antigenų (HLA) DR3 ir DR4 genotipais bei histologiškai patvirtintas „sandūros hepatitas“ (61,62). Liga gali pasireikšti įvairaus amžiaus, lyties ir etninės kilmės asmenims, tačiau dažniau nustatoma moterims (63). UŽL paplitimas tarp AIH sergančių pacientų varijuoja nuo 4,5 % iki 16 % (61). Tuo tarpu AIH paplitimas tarp UŽL pacientų siekia 0,51 % atvejų (48). Nors AIH yra reta manifestacija tarp UŽL sergančių pacientų, kai kuriais atvejais ji gali pasireikšti kartu su PSC (48).

AIH poveikis UŽL klinikinei eigai nėra iki galo aiškus. Kai kurie autoriai nurodo, kad UŽL sergantiems pacientams, kuriems kartu diagnozuojama AIH, liga dažniau pasižymi atsparumu įprastiniam gydymui, dažniau pasireiškia ligos recidyvai ir OK atveju dažniau prireikia proktokolektomijos (61,64). Dažniausiai AIH pasireiškia lengvu, besimptominiu transaminazių padidėjimu, tačiau kai kuriems pacientams gali būti nustatoma nežinomos kilmės kepenų cirozė arba, retesniais atvejais, ūminis kepenų nepakankamumas (63–65).

6.4.4.5. AIH/PSC persidengimo sindromas

AIH/PSC persidengimo sindromas yra reta būklė, pasireiškianti pacientams, kuriems diagnozuojami klinikiniai, biocheminiai, serologiniai ir/ar histologiniai AIH ir PSC požymiai. Šis sindromas dažniau nustatomas UŽL, ypač OK, sergantiems pacientams (51). Yra nustatytas stiprus ryšys tarp PSC/AIH sindromo ir UŽL. Naujausios sisteminės apžvalgos duomenimis, 44 % PSC/AIH sindromu sergančių pacientų diagnozuota UŽL, iš kurių 68 % atvejų nustatytas OK (66). Pacientai, sergantys PSC/AIH sindromu, lyginant su vien PSC sergančiais pacientais, dažniau teigiamai reaguoja į gydymą imunosupresiniais vaistais ir pasižymi geresne ligos prognoze (53).

Hepatobiliarinės manifestacijos yra dažnos tiek KL, tiek OK atvejais. Jų klinikinė eiga gali svyruoti nuo nežymių funkcinių pakitimų iki sunkių, gyvybei pavojingų būklių. Dažniausiai pasitaikančios formos – NASKL ir tulžies akmenligė – paprastai nėra susijusios su žarnyno uždegimo aktyvumu. Rečiau pasitaikančios, tačiau kliniškai reikšmingos būklės, tokios kaip PSC ir AIH, pasižymi sunkesne eiga ir siejamos su didesne komplikacijų rizika, įskaitant kepenų cirozę, nepakankamumą ar piktybinius navikus.

7. TYRIMO METODIKA

7.1. Tyrimo tipas

Atliktas retrospektyvinis kohortinis tyrimas. Duomenys rinkti analizuojant Vilniaus universiteto Santaros klinikos (VUL SK) 2013–2023 m. UŽL sergančių pacientų medicininius įrašus. Galutiniai duomenys buvo nuasmeninti.

7.2. Tyrimo objektas

Pacientai sergantys UŽL, medicininiuose įrašuose pagal Tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikaciją, 10-ąją leidimą, Australijos modifikaciją (TLK-10-AM) turintys K50 – Krono ligos arba K51 – opinio kolito diagnozę, ir gydyti VUL SK nuo 2013 m. sausio 1 d. iki 2023 m. sausio 1 d. (imtinai).

7.3. Tyrimo imtis ir atrankos kriterijai

Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie atitiko šiuos kriterijus (tiriamųjų imtis – 1016 UŽL sergantys pacientai):

- Turėjo patvirtintą KL arba OK diagnozę: pagal TLK-10-AM statistinėse formose turėjo K50 ar K51 diagnozės kodą;
- Buvo stebėti VUL SK laikotarpiu nuo 2013 m. sausio 1 d. iki 2023 m. sausio 1 d. (imtinai);
- Stebėjimo trukmė ≥ 1 m.;
- 18 m. arba vyresni pacientai.

Atmetimo kriterijai:

- Stebėjimo trukmė < 1 m.;
- Pacientai, jaunesni nei 18 m.

7.4. Tyrimo organizavimas

Buvo peržiūrėtos VUL SK elektroninės ligos istorijos (ELI), F025 ir F066 statistinės formos, ir identifikuoti pacientai, kuriems 2013–2023 m. laikotarpiu pagal TLK-10-AM buvo dokumentuota bent viena diagnozė – K50 arba K51. Stebėjimo trukmė buvo vertinama apskaičiuojant laikotarpį nuo pirmosios diagnozės (pirmasis apsilankymas VUL SK) iki paskutinio įrašo toje pačioje įstaigoje.

KL potipiai identifikuoti remiantis TLK-10-AM kodais: plonosios žarnos KL (enteritas) – K50.0, storosios žarnos KL (kolitas) – K50.1, plonosios ir storosios žarnos KL (enterokolitas) – K50.8 ir nepatikslinkta KL – K50.9. OK potipiai nustatyti pagal TLK-10-AM klasifikaciją: pankolitas – K51.0, proktitas – K51.2, rektosigmoiditas – K51.3, kairiosios pusės kolitas – K51.5, kitas OK – K51.8 ir nepatikslinktas OK – K51.9.

Ekstraintestininės manifestacijos buvo vertinamos pagal 2018 m. ECCO kriterijus. Tikrosioms EIM buvo priskirtas ankilozinis spondilitas (TLK-10-AM kodas: M45), enteropatinės artropatijos (TLK-10-AM kodas: M07), mazginė eritema (TLK-10-AM kodas: L52), gangreninė pioderma (TLK-10-AM kodas: L88), pirminis sklerozuojantis cholangitas (priskirti pacientai, kurie savo medicininiuose įrašuose pagal TLK-10-AM turėjo K83.0 (cholangitas) ir K74 (kepenų fibrozė ir cirozė), išskyrus K74.3 (pirminė bilijinė kepenų cirozė) ir K74.4 (antrinė bilijinė kepenų cirozė), ir neturėjo K80 (tulžies pūslės akmenligė) diagnozės), priekinis uveitas (TLK-10-AM kodas: H20.0), skleritas (TLK-10-AM kodas: H15.0) ir episkleritas (TLK-10-AM kodas: H15.1).

Nagrinėtos kitos ekstraintestininės apraiškos pagal ECCO 2018 m. priimtą klasifikaciją buvo priskirtos su UŽL asocijuotoms būklėms: kitas reumatoidinis artritas (TLK-10-AM kodas: M06), psoriazė (TLK-10-AM kodas: L40), aftinis stomatitas (TLK-10-AM kodas: K12.0), autoimuninis

hepatitas (TLK-10-AM kodas: K75.4), nealkoholinis steatohepatitas (TLK-10-AM kodas: K75.8) ir tulžies pūslės akmenligė (TLK-10-AM kodas: K80).

Duomenų analizėje pacientai suskirstyti į dvi grupes: I grupė – pacientai, kurie serga tik KL arba OK, II grupė – pacientai, sergantys UŽL ir turintys bent vieną papildomą EIM diagnozę.

7.5. Statistinės duomenų analizės metodai

Tiriamųjų duomenys buvo nuasmeninti ir suvesti į „Microsoft Excel“ programą (versija 16.77.1). KL, OK ir EIM diagnozės pateiktos remiantis TLK-10-AM kodais. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant „R“ programinę įrangą (versija 4.4.2) su „RStudio“ aplinka (versija 2022.12.0+353) ir „R Commander“ paketu (versija 2.9-5).

EIM apraiškų dažnumui palyginti tarp OK ir KL pacientų bei tarp lyčių buvo taikytas Pirsono chi kvadrato (χ^2) kriterijus (angl. *Pearson's chi-square test*) ir Fišerio tikslusis testas (angl. *Fisher's exact test*). Rezultatų interpretavimui naudota santykinė rizika (RR, angl. *risk ratio*), kuri pateikiama kartu su 95 % pasikliautinaisiais intervalais (PI). Skirstinio normalumui įvertinti buvo taikytas Šapiro–Vilko testas (angl. *Shapiro–Wilk test*). Amžiaus, stebėjimo trukmės, ambulatorinių konsultacijų, dienos stacionaro apsilankymų ir hospitalizacijų skaičiaus lyginimui tarp grupių buvo naudojami Stjudento t kriterijus (angl. *Student's t-test*) ir Mano–Vitnio–Vilkoksono kriterijus (angl. *Mann–Whitney–Wilcoxon test*). Kadangi daugumos kiekybinių kintamųjų pasiskirstymas buvo nenormalus (pagal Šapiro–Vilko testą), aprašomoji statistika pateikiama kaip mediana ir tarpkvartilinis intervalas (Q_1 – Q_3), žymimas formatu: mediana [Q_1 – Q_3].

Siekiant įvertinti klinikinių ir demografinių veiksnių sąsają su EIM pasireiškimu tarp UŽL pacientų, buvo atlikta žvalgomoji dvinarė logistinė regresija (angl. *exploratory binary logistic regression*). Analizė buvo vykdyta dviem etapais. Pirmiausia atlikta vieno kintamojo logistinė regresija (angl. *univariable logistic regression*), kuria įvertintas kiekvieno kintamojo ryšys su EIM pasireiškimu atskirai. Vėliau, remiantis gautais rezultatais bei literatūra, atlikta kelių kintamųjų logistinės regresijos analizė (angl. *multivariable logistic regression*), įtraukiant reikšmingus ir klinikiniu požiūriu svarbius kintamuosius. Siekiant išvengti multikolinearumo problemos, atsiradusios sudarant vieną bendrą modelį, buvo sugeneruoti du atskiri. Kintamųjų atranka atlikta taikant žingsninės regresijos (angl. *stepwise regression*) metodą pagal Akaikės informacijos kriterijų (AIC). Modelio tinkamumas įvertintas naudojant McFaddeno determinacijos (pseudo) koeficientą (McFadden R^2), ploto po ROC (angl. *receiver operating characteristic*) kreive (AUC, angl. *area under the curve*), AIC, dispersijos mažėjimo daugiklio (VIF, angl. *variance inflation factor*) ir Hosmerio–Lemešou kriterijaus reikšmę. Rezultatų interpretavimui naudotas šansų santykis (OR, angl. *odds ratio*), pateikiamas su 95 % PI. Pasirinktas statistinio reikšmingumo lygmuo: $p < 0,05$.

8. TYRIMO REZULTATAI

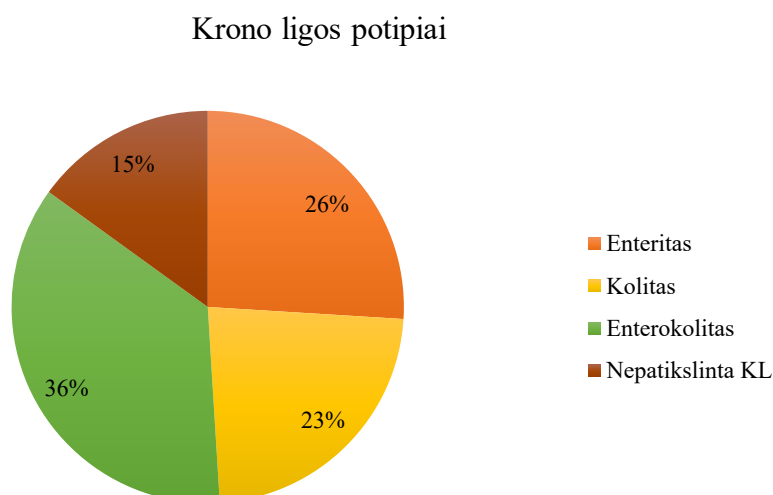
8.1. Tiriamųjų charakteristikos

Iš viso VUL SK ELI F025 ir F066 statistinėse formose identifikuoti 2285 pacientai, kuriems 2013–2023 m. laikotarpiu buvo diagnozuota KL arba OK. Atrankos kriterijus (amžius ≥ 18 m., stebėti laikotarpiu nuo 2013 m. sausio 1 d. iki 2023 m. sausio 1 d. (imtinai), stebėjimo trukmė ≥ 1 m.) atitiko 1016 pacientų. Iš jų 522 (51,4 %) buvo moterys, o 494 (48,6 %) – vyrai. Tiriamųjų amžiaus mediana siekė 41 [30–54] m. Skliaustuose pateikiamas pirmojo ir trečiojo kvartilių [Q_1 – Q_3] intervalas. Pacientų amžius svyravo nuo 18 iki 93 m. Moterų amžiaus mediana buvo 42 [31–55] m., vyrų – 39 [30–52] m. Amžiaus skirtumas tarp lyčių buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,024$). Vidutinė pacientų stebėjimo trukmė nagrinėjamu laikotarpiu buvo $5,0 \pm 2,8$ m.

8.2. Krono liga ir opinis kolitas

KL buvo diagnozuota 292 (28,7 %) pacientams, iš jų 157 (53,8 %) buvo moterys, o 135 (46,2 %) – vyrai. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp lyčių pasiskirstymo nenustatyta ($p = 0,367$). Moterų amžiaus mediana siekė 46 [32–57] m., vyrų – 37 [26,5–49] m. Šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$).

Pacientų pasiskirstymas pagal KL potipius: plonosios žarnos KL (enteritas) – 159 (26,0 %) atvejų, storosios žarnos KL (kolitas) – 142 (23,1 %), plonosios ir storosios žarnos KL (enterokolitas) – 221 (35,9 %), nepatikslinkta KL – 93 (15,1 %) (1 pav.). Kadangi vienam pacientui galėjo būti nustatyti keli potipiai, bendras potipių skaičius viršija bendrą KL sergančiųjų pacientų skaičių. Procentinės dalys apskaičiuotos pagal visų potipių sumą ($n = 615$).

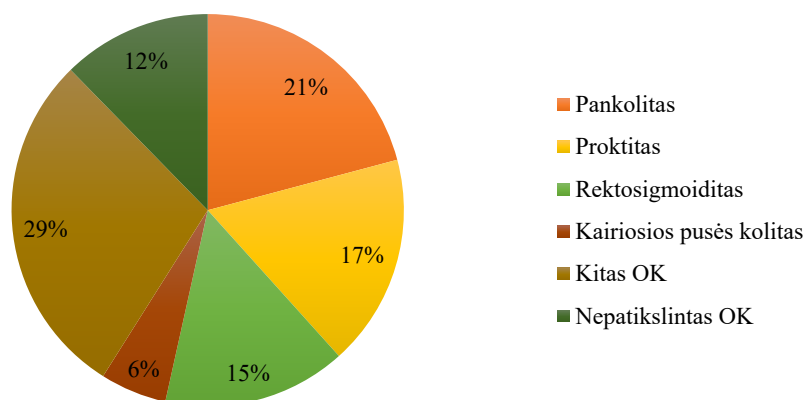


1 pav. Pacientų pasiskirstymas pagal Krono ligos potipius

OK buvo diagnozuota 724 (71,3 %) pacientams, iš jų 365 (50,4 %) buvo moterys, o 359 (49,6 %) – vyrai. Vyrų ir moterų skaičius OK grupėje statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,333$). Moterų amžiaus mediana buvo 41 [30–55] m., vyrų – 39 [30–53,5] m. ($p = 0,809$).

Pacientų pasiskirstymas pagal OK potipius: pankolitas – 339 (20,9 %) atvejų, proktitas – 284 (17,5 %), rektosigmoiditas – 246 (15,1 %), kairiosios pusės kolitas – 89 (5,5 %), kitas OK – 467 (28,7 %), nepatikslintas OK – 200 (12,3 %) (2 pav.). Procentinės reikšmės apskaičiuotos pagal visų diagnozuotų OK potipių sumą ($n = 1625$).

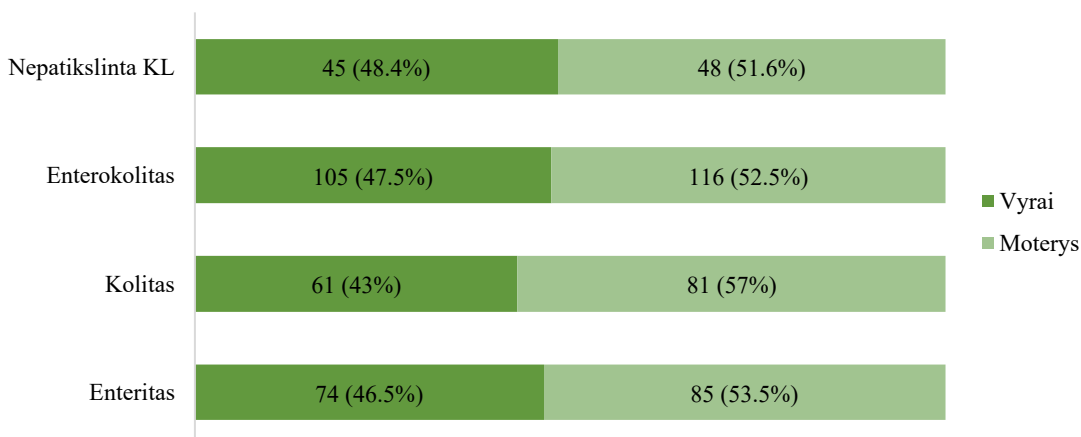
Opinio kolito potipiai



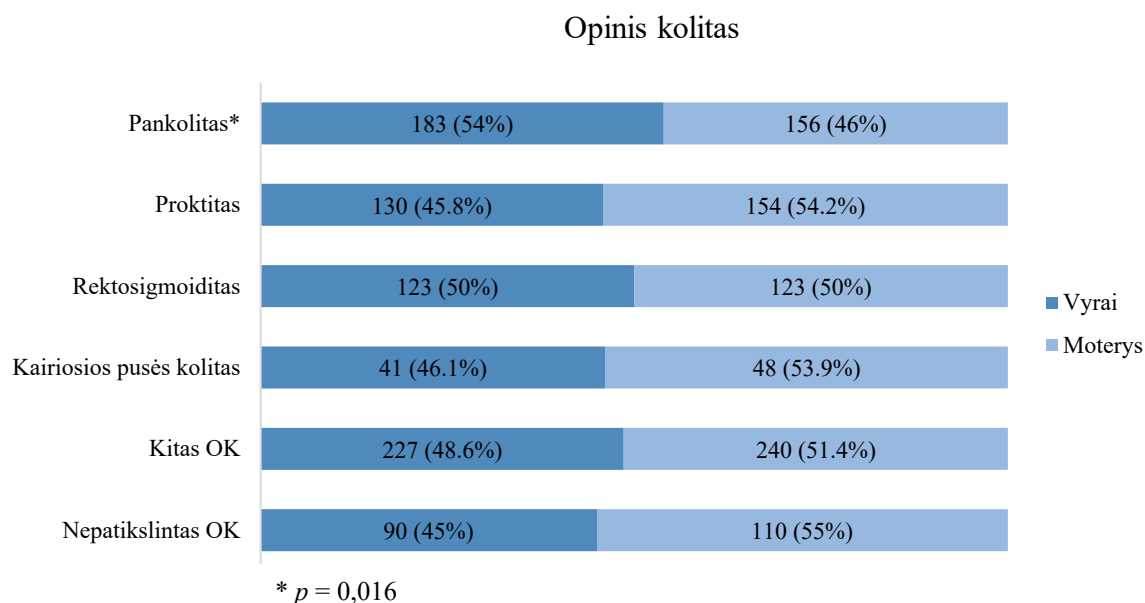
2 pav. Pacientų pasiskirstymas pagal opinio kolito potipius

Stebėjimo trukmės mediana KL grupėje buvo 5,0 [2,5–8] m., OK grupėje – 4,5 [2,3–7] m. ($p = 0,069$). Tarp šių grupių statistiškai reikšmingo amžiaus skirtumo nenustatyta ($p = 0,809$). Tyrimo rezultatai parodė, kad vyrų ir moterų pasiskirstymas tarp skirtingų KL ir OK potipių buvo panašus, išskyrus pankolitą, kuris reikšmingai dažniau buvo nustatytas vyrams ($p = 0,016$) (3 pav. ir 4 pav.).

Krono liga



3 pav. Lyčių pasiskirstymas tarp skirtingų Krono ligos potipių



4 pav. Lyčių pasiskirstymas tarp skirtingų opinio kolito potipių

8.3. Ekstraintestininių manifestacijų paplitimas tarp I ir II grupės pacientų

Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: I grupę sudarė pacientai, kuriems buvo diagnozuota tik OK arba KL, o II grupę – pacientai, sergantys UŽL ir turintys bent vieną papildomą EIM diagnozę. Papildomos diagnozės neturėjo 924 pacientai (90,9 %), o bent viena EIM buvo nustatyta 92 (9,1 %) pacientams.

Moterų dalis I grupėje sudarė 50,3 %, o II grupėje – 62,0 %. Moterims EIM pasireiškė statistiškai reikšmingai dažniau nei vyrams ($RR = 1,54$, 95 % PI [1,03–2,31], $p = 0,033$).

II grupės pacientų stebėjimo trukmė buvo reikšmingai ilgesnė nei I grupės pacientų ($p = 0,001$). Hospitalizacijų skaičius taip pat buvo didesnis tarp II grupės pacientų – jų mediana siekė 1 [0–2], o I grupės – 0 [0–1] hospitalizacijų ($p < 0,001$). Dienos stacionaro paslaugų naudojimo dažnis tarp grupių nesiskyrė ($p = 0,123$). Tačiau II grupės pacientai reikšmingai dažniau lankėsi ambulatorinėse konsultacijose ($p = 0,004$). Išsamūs duomenys pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. I ir II grupės pacientų demografiniai ir klinikiniai rodikliai

	I grupė (n = 924)	II grupė (n = 92)	p reikšmė	Santykinė rizika (RR)
Lytis, n (%)				
Vyrų	459 (49,7)	35 (38,0)	0,033*	RR = 0,65, 95 % PI [0,43–0,97]
Moterys	465 (50,3)	57 (62,0)	0,033*	RR = 1,54, 95 % PI [1,03–2,31]
Ligos tipas, n (%)				
Krono liga	249 (26,9)	43 (46,7)	< 0,001*	RR = 2,18, 95 % PI [1,50–3,20]
Opinis kolitas	675 (73,1)	49 (53,3)	< 0,001*	RR = 0,46, 95 % PI [0,31–0,68]
Amžius, mediana [Q ₁ –Q ₃], m.	41 [30–54]	41 [34–53,3]	0,331**	–
Stebėjimo trukmė, mediana [Q ₁ –Q ₃], m.	4,5 [2,3–7,1]	6,1 [3,5–8,4]	0,001**	–

1 lentelė (tęsinys). I ir II grupės pacientų demografiniai ir klinikiniai rodikliai

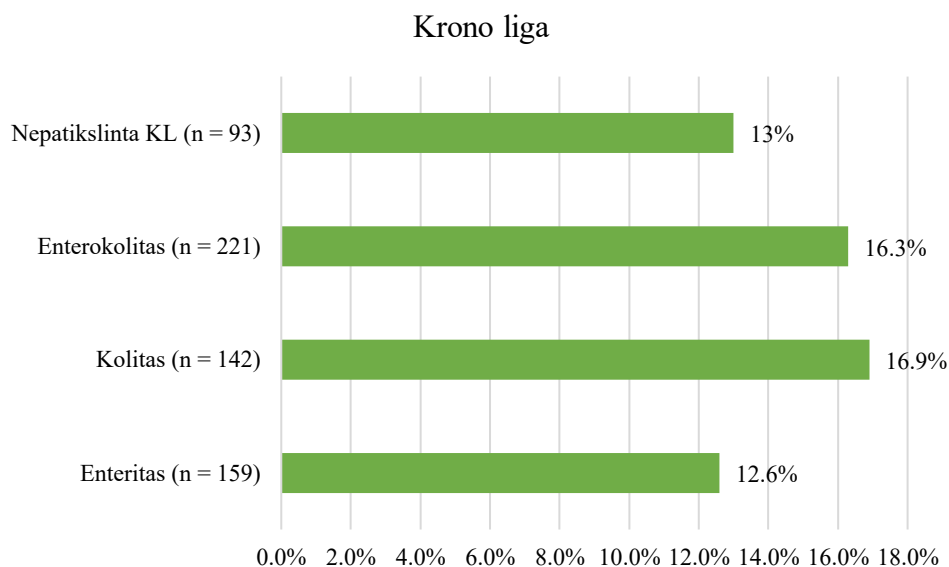
Hospitalizacijų sk., mediana [Q ₁ –Q ₃]	0 [0–1]	1 [0–2]	< 0,001**	–
Dienos stacionaro apsilankymų sk., mediana [Q ₁ –Q ₃]	0 [0–0]	0 [0–1]	0,123**	–
Ambulatorinių konsultacijų sk., mediana [Q ₁ –Q ₃]	9 [5–16]	13 [7–27,5]	0,004**	–

* – Pirsono chi kvadrato (χ^2) kriterijus; ** – Mano–Vitnio–Vilkoksono kriterijus. Statistiškai reikšmingi rezultatai ($p < 0,05$) lentelėje paryškinti.

8.4. Ekstraintestininių manifestacijų paplitimas tarp skirtingų OK ir KL potipių

Tarp 292 KL sergančių pacientų EIM nustatyta 43 (14,7 %) atvejais, o tarp 724 OK pacientų – 49 (6,8 %). Ekstraintestininės apraiškos statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė KL sergantiems pacientams (RR = 2,18, 95 % PI [1,5–3,2], $p < 0,001$) (1 lentelė).

Tarp KL potipių didžiausias EIM dažnis nustatytas pacientams, sergantiems kolitu (16,9 %) ir enterokolitu (16,3 %), mažiausias – enterito (12,6 %) atveju (5 pav.).



5 pav. Ekstraintestininių manifestacijų dažnis tarp Krono ligos potipių

Analizuojant pacientus pagal KL potipius, nustatyti reikšmingi skirtumai tarp I ir II grupės pacientų. Pacientai, sergantys KL kolitu (RR = 2,17, 95 % PI [1,41–3,34], $p < 0,001$) ir enterokolitu (RR = 2,31, 95 % PI [1,56–3,42], $p < 0,001$), reikšmingai dažniau turėjo bent vieną EIM, palyginti su pacientais, kurie nesirgo šiomis KL formomis. Reikšmingų skirtumų tarp enterito ($p = 0,092$) ir nepatikslintos KL ($p = 0,055$) dažnio I ir II grupėse nenustatyta (2 lentelė).

2 lentelė. Krono ligos ir opinio kolito potipių pasiskirstymas tarp I ir II grupės pacientų

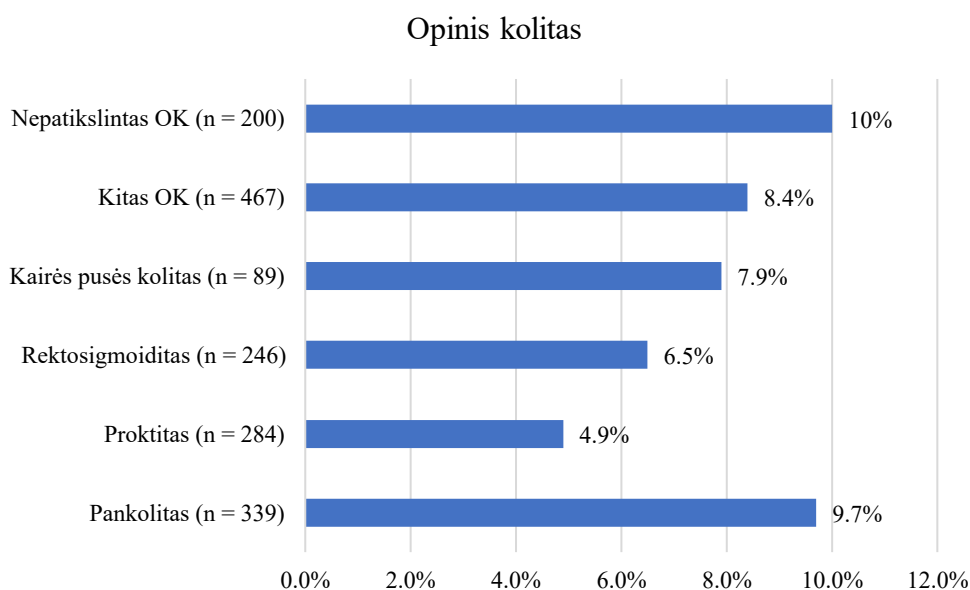
Krono ligos potipis	I grupė	II grupė	p reikšmė	Santykinė rizika (RR)
Enteritas	139	20	0,092*	RR = 1,46, 95 % PI [0,95–2,19]
Kolitas	118	24	< 0,001*	RR = 2,17, 95 % PI [1,41–3,34]
Enterokolitas	185	36	< 0,001*	RR = 2,31, 95 % PI [1,56–3,42]

2 lentelė (tęsinys). Krono ligos ir opinio kolito potipių pasiskirstymas tarp I ir II grupės pacientų

Nepatikslinta KL	79	14	0,055**	RR = 1,78, 95 % PI [1,05–3,02]
Opinio kolito potipis	I grupė	II grupė	p reikšmė	Santykinė rizika (RR)
Pankolitas	306	33	0,593*	RR = 1,12, 95 % PI [0,74–1,68]
Proktitas	270	14	0,004*	RR = 0,46, 95 % PI [0,27–0,80]
Rektosigmoiditas	230	16	0,109*	RR = 0,66, 95 % PI [0,39–1,11]
Kairės pusės kolitas	82	7	0,847**	RR = 0,86, 95 % PI [0,41–1,80]
Kitas OK	428	39	0,471*	RR = 0,87, 95 % PI [0,58–1,28]
Nepatikslintas OK	180	20	0,603*	RR = 1,13, 95 % PI [0,71–1,81]

* – Pirsono chi kvadrato (χ^2) kriterijus; ** – Fišerio tikslusis kriterijus. Statistiškai reikšmingi rezultatai ($p < 0,05$) lentelėje paryškinti.

Tarp OK potipių mažiausias EIM dažnis nustatytas proktitu sergantiems pacientams (4,9 %), o didžiausias – pacientams, sergantiems nepatikslintu OK (10 %) ir pankolitu (9,7 %) (6 pav.). Lyginant I ir II grupės OK sergančius pacientus, nustatyta, kad proktitas buvo susijęs su mažesne EIM rizika (RR = 0,46, 95 % PI [0,27–0,80], $p = 0,004$). Reikšmingų skirtumų tarp kitų OK tipų ir pacientų grupių nenustatyta (2 lentelė).



6 pav. Ekstraintestininių manifestacijų dažnis tarp opinio kolito potipių

Analizuojant potipių tarpusavio skirtumus pagal EIM dažnį, reikšmingų skirtumų tarp KL potipių nenustatyta. Lyginant OK potipius reikšmingas skirtumas nustatytas tarp pankolito ir proktito – pankolitu sergantys pacientai reikšmingai dažniau turėjo EIM, palyginti su proktitu sergančiais pacientais (RR = 1,98, 95 % PI [1,08–3,62], $p = 0,024$). Kitų OK potipių dažnis pagal EIM reikšmingai nesiskyrė.

8.5. Veiksniai, susiję su ekstraintestininių manifestacijų pasireiškimu UŽL pacientams

Siekiant įvertinti, kokie klinikiniai ir demografiniai veiksniai gali būti susiję su EIM pasireiškimu tarp UŽL pacientų, atlikta žvalgomoji dvinarė logistinė regresija.

Analizė vykdyta dviem etapais. Pirmajame etape atlikta vieno kintamojo logistinė regresija, siekiant įvertinti kiekvieno kintamojo sąsaja su EIM atskirai (3 lentelė). Antrajame etape, atsižvelgiant į gautus rezultatus bei klinikinę kintamųjų svarbą, taikyta kelių kintamųjų logistinė analizė.

3 lentelė. Vieno kintamojo dvinarės logistinės regresijos rezultatai

Kintamasis	β koeficientas	Šansų santykis (OR)	95 % PI	p reikšmė
Amžius	0,004	1,00	[0,99–1,02]	0,589
Enteritas	0,45	1,57	[0,91–2,61]	0,094
Enterokolitas	0,943	2,57	[1,63–4,01]	< 0,001
Kitas OK	-0,159	0,85	[0,55–1,31]	0,471
Kairės pusės kolitas	-0,168	0,85	[0,35–1,77]	0,682
Ligos tipas (Krono liga/opinis kolitas)	-0,867	0,42	[0,27–0,65]	< 0,001
KL kolitas	0,880	2,41	[1,43–3,94]	< 0,001
Nepatikslinta KL	0,652	1,92	[1,00–3,45]	0,037
Nepatikslintas OK	0,138	1,15	[0,67–1,90]	0,604
Pankolitas	0,122	1,13	[0,72–1,76]	0,594
Proktitas	-0,833	0,43	[0,23–0,76]	0,005
Rektosigmoiditas	-0,454	0,64	[0,35–1,08]	0,112
Lytis (moteris/vyras)	0,478	1,61	[1,04–2,52]	0,035
Stebėjimo trukmė	0,130	1,14	[1,05–1,23]	< 0,001

Statistiškai reikšmingi rezultatai ($p < 0,05$) lentelėje paryškinti.

Iš pradžių siekta sudaryti vieną bendrą modelį, apimančią tiek ligos tipą (KL ir OK), tiek klinikinius potipius. Tačiau atlikus multikolinearumo vertinimą, nustatyta, kad ligos tipo VIF reikšmė viršijo 9, todėl buvo nuspręsta sudaryti du atskirus modelius. Kintamųjų atranka abiem modeliams atlikta taikant žingsninės regresijos metodą pagal AIC. Modelių tinkamumas vertintas remiantis McFadden R^2 , AIC, AUC, VIF ir Hosmerio–Lemešou kriterijumi. Abu modeliai pasižymėjo vidutiniu diskriminaciniu pajėgumu (AUC: 1 modelis 0,696 ir 2 modelis 0,659) ir buvo tinkami duomenims pagal Hosmerio–Lemešou kriterijų (1 modelis $p = 0,870$; 2 modelis $p = 0,848$). Visų kintamųjų VIF reikšmės galutiniuose modeliuose buvo < 2 .

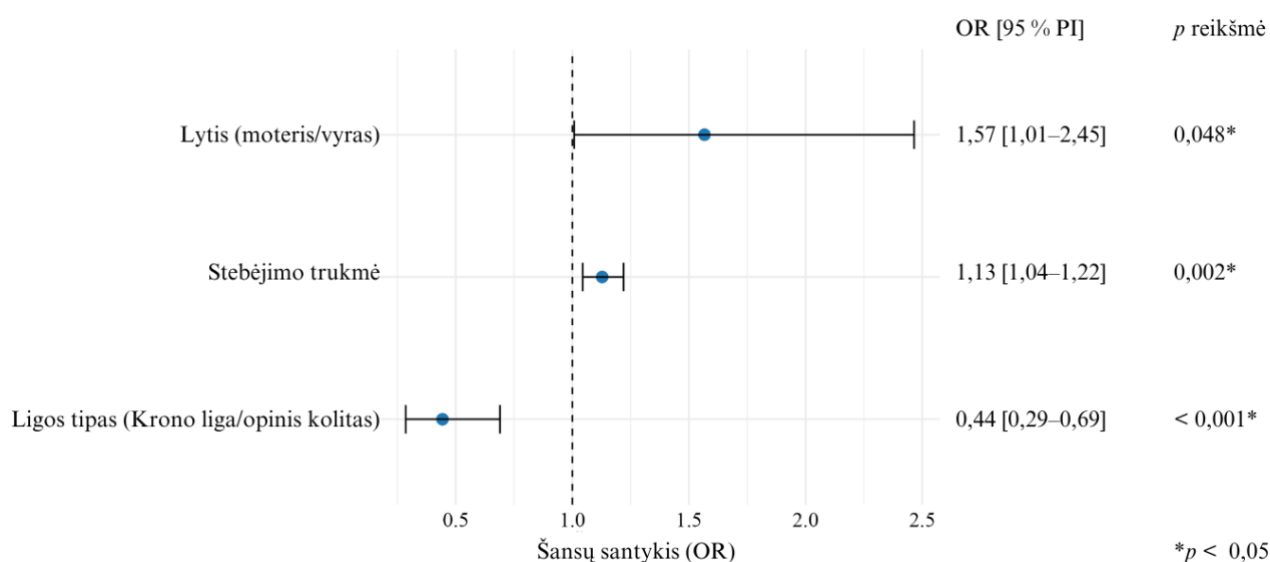
8.5.1. 1 modelis: ligos tipas, lytis ir stebėjimo trukmė

Pirmajame modelyje visi įtraukti kintamieji – ligos tipas, lytis ir stebėjimo trukmė – buvo statistiškai reikšmingi. EIM dažniau pasireiškė KL nei OK sergantiems pacientams (OR = 2,27, 95% PI [1,45–3,45], $p < 0,001$). Moterims EIM pasireiškė reikšmingai dažniau nei vyrams (OR = 1,57, 95% PI [1,01–2,45], $p = 0,048$). Kiekvieni papildomi metai po UŽL diagnozės taip pat buvo susiję su didesne EIM pasireiškimo tikimybe (OR = 1,13, 95% PI [1,04–1,22], $p = 0,002$). Išsamūs šio modelio rezultatai pateikti 4 lentelėje ir 7 pav.

4 lentelė. Kelių kintamųjų dvinarės logistinės regresijos rezultatai (1 modelis)

Kintamasis	β koeficientas	Šansų santykis (OR)	95 % PI	p reikšmė
Ligos tipas (Krono liga/opinis kolitas)	-0,813	0,44	[0,29–0,69]	< 0,001
Lytis (moteris/vyras)	0,449	1,57	[1,01–2,45]	0,048
Stebėjimo trukmė	0,120	1,13	[1,04–1,22]	0,002

Statistiškai reikšmingi rezultatai ($p < 0,05$) lentelėje paryškinti.



7 pav. Kintamųjų sąsaja su EIM pasireiškimu (1 modelis; Forest plot)

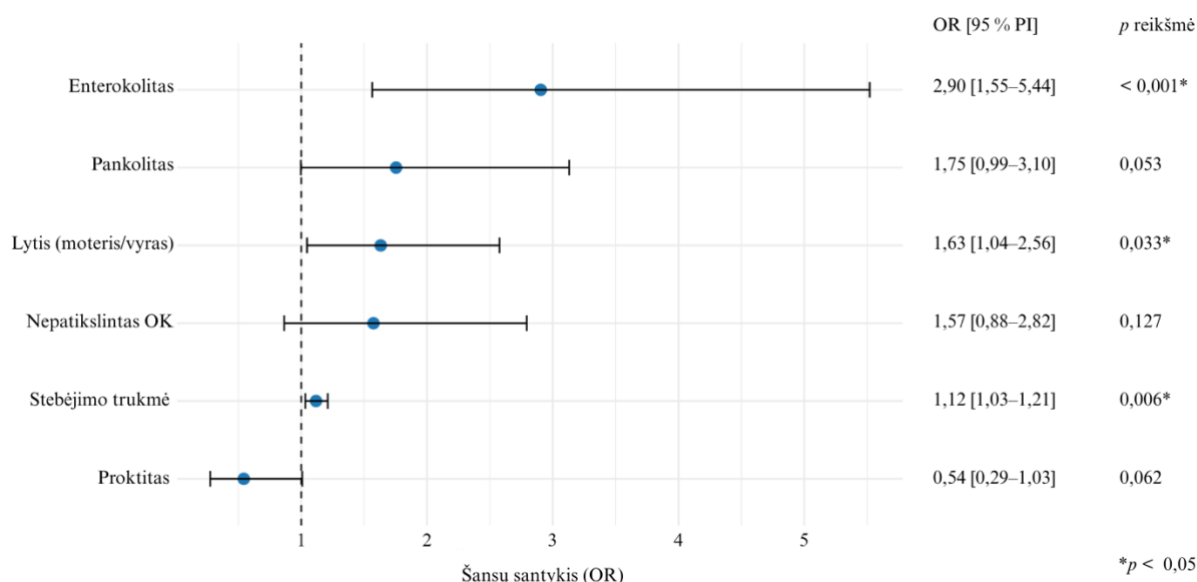
8.5.2. 2 modelis: klinikiniai potipiai, lytis ir stebėjimo trukmė

Antrajame modelyje, kuriame analizuoti ligos potipiai, lytis ir stebėjimo trukmė, statistiškai reikšmingas ryšys su EIM nustatytas enterokolito atveju (OR = 2,90, 95% PI [1,55–5,44], $p < 0,001$). Pankolitas ir proktitas reikšmingumo slenksčio nepasiekė (atitinkamai $p = 0,053$ ir $p = 0,062$), tačiau rezultatai buvo jam artimi. Lytis ir stebėjimo trukmė taip pat išliko reikšmingi veiksniai: moterims EIM pasireiškimą tikimybė buvo 1,63 karto didesnė nei vyrams (OR = 1,63, 95% PI [1,04–2,56], $p = 0,033$), o kiekvieni papildomi metai po diagnozės padidino riziką 1,12 karto (OR = 1,12, 95% PI [1,03–1,21], $p = 0,006$). Išsamūs modelio rezultatai pateikti 5 lentelėje ir 8 pav.

5 lentelė. Kelių kintamųjų dvinarės logistinės regresijos rezultatai (2 modelis)

Kintamasis	β koeficientas	Šansų santykis (OR)	95 % PI	p reikšmė
Enterokolitas	1,066	2,90	[1,55–5,44]	< 0,001
Nepatikslintas OK	0,454	1,57	[0,88–2,82]	0,127
Pankolitas	0,562	1,75	[0,99–3,10]	0,053
Proktitas	-0,611	0,54	[0,29–1,03]	0,062
Lytis (moteris/vyras)	0,490	1,63	[1,04–2,56]	0,033
Stebėjimo trukmė	0,111	1,12	[1,03–1,21]	0,006

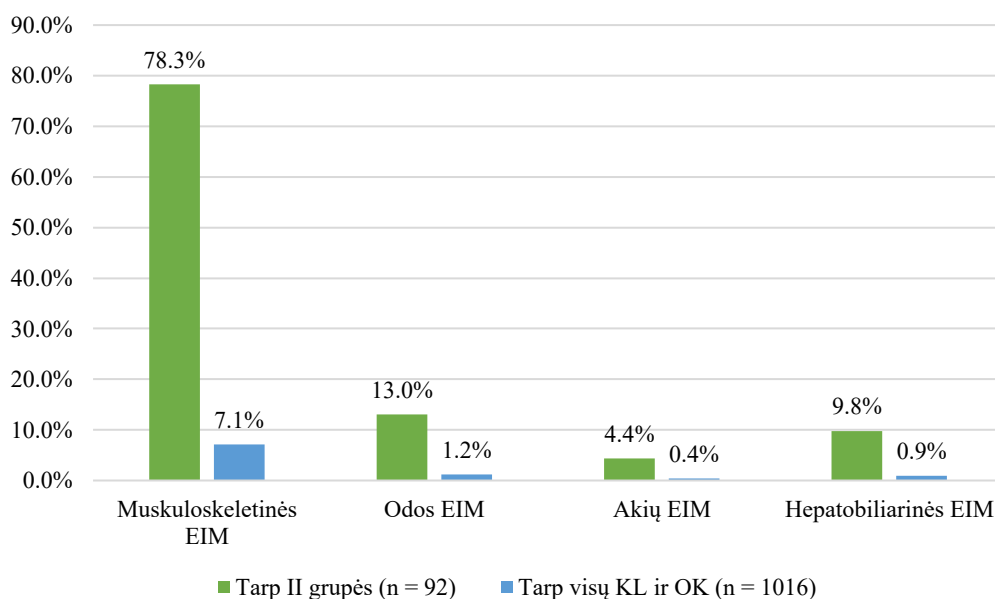
Statistiškai reikšmingi rezultatai ($p < 0,05$) lentelėje paryškinti.



8 pav. Kintamųjų sąsaja su EIM pasireiškimu (2 modelis; Forest plot)

8.6. Ekstraintestininių manifestacijų grupės ir jų paplitimas tarp UŽL sergančių pacientų

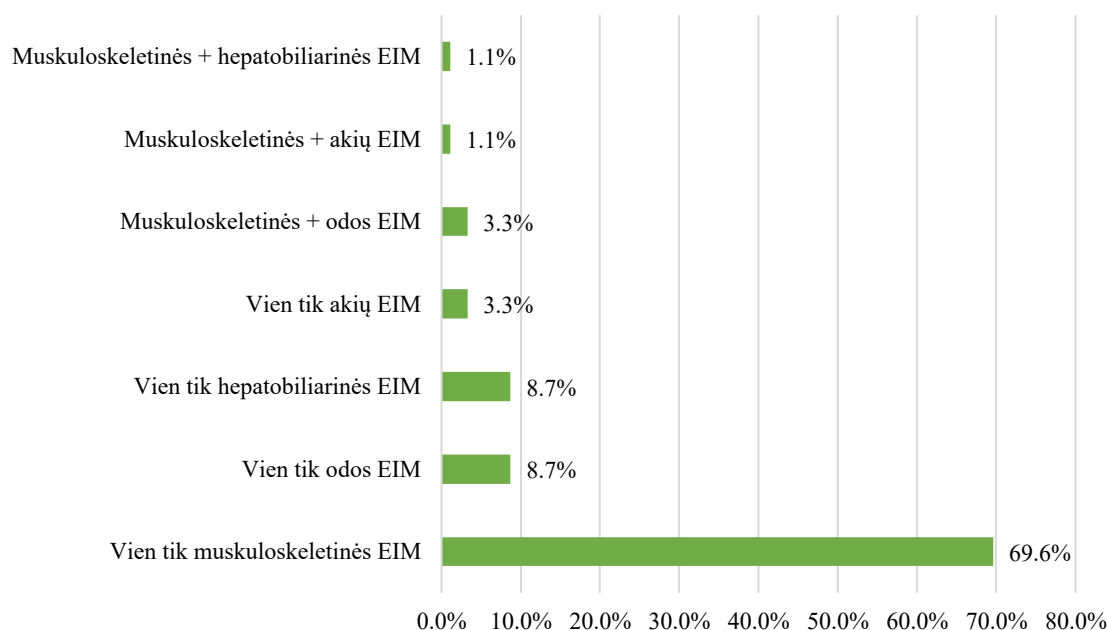
Dažniausiai diagnozuotos ekstraintestininės apraiškos buvo muskuloskeletinės EIM, kurios pasireiškė 78,3 % II grupės pacientų ir 7,1 % visų tiriamųjų. Rečiausiai nustatytos buvo akių EIM, kurios diagnozuotos 4,4 % pacientų, turinčių bent vieną EIM, ir 0,4 % visų pacientų (9 pav.).



9 pav. Ekstraintestininių manifestacijų grupių dažnis (%) tarp KL/OK ir II grupės pacientų

Analizuojant pacientus pagal turimų EIM skaičių, nustatyta, kad dauguma jų turėjo tik vieną manifestaciją. Bendroje KL ir OK grupėje tokie pacientai sudarė 8,6 %, o tarp visų pacientų, kuriems diagnozuota bent viena EIM – 94,6 %. Dviejų tipų EIM buvo nustatyta atitinkamai 0,5 % visų pacientų ir 5,4 % II grupės pacientų.

Po vyraujančių pavienių apraiškų dažniausiai pasitaikęs EIM derinys buvo muskuloskeletinės ir odos EIM, kuris nustatytas 3,3 % II grupės pacientų. Taip pat buvo dokumentuoti pavieniai muskuloskeletinių ir akių bei muskuloskeletinių ir hepatobiliarinių apraiškų atvejai (10 pav.)



10 pav. EIM kombinacijų pasiskirstymas (%) tarp II grupės pacientų

Muskuloskeletinės EIM pasireiškė 12 % KL pacientų ir 4,7 % OK pacientų. Nustatyta, kad šios apraiškos statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė KL atveju, palyginti su OK grupe (RR = 2,55, 95 % PI [1,62–4,01], $p < 0,001$). Reikšmingų skirtumų tarp odos, akių ir hepatobiliarinių EIM dažnio nenustatyta (6 lentelė).

6 lentelė. EIM grupių dažnio palyginimas tarp KL ir OK pacientų

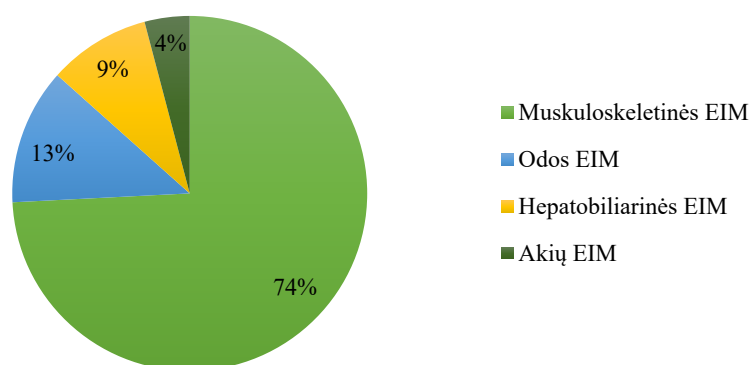
Ekstraintestinių manifestacijų grupė	Krono liga (n = 292)	Opinis kolitas (n = 724)	<i>p</i> reikšmė
Muskuloskeletinės EIM	35 (12 %)	34 (4,7 %)	< 0,001*
Odos EIM	5 (1,7 %)	6 (0,8 %)	0,311**
Akių EIM	1 (0,3 %)	3 (0,4 %)	1**
Hepatobiliarinės EIM	2 (0,7 %)	7 (1 %)	1**

* – Pirono chi kvadrato (χ^2) kriterijus; ** – Fišerio tikslusis kriterijus. Lentelėje pateiktas pacientų, kuriems pasireiškė bent viena konkretaus tipo EIM, skaičius. Statistiškai reikšmingi rezultatai ($p < 0,05$) lentelėje paryškinti.

8.7. Muskuloskeletinės ekstraintestininės manifestacijos

Iš viso buvo nustatyti 72 muskuloskeletinių EIM atvejai, kurie sudarė 74,2 % visų nustatytų EIM (n = 97) (11 pav.).

Ekstraintestininių manifestacijų grupės



11 pav. Ekstraintestininių manifestacijų grupių pasiskirstymas (%)

Pacientų amžiaus mediana siekė 39 [34–53] m. Reikšmingo amžiaus skirtumo tarp pacientų, sergančių muskuloskeletinėmis EIM, ir šių apraiškų neturinčių nenustatyta ($p = 0,788$). Tarp 69 pacientų moterų dalis sudarė 58,0 %, vyrų – 42,0 % ($p = 0,256$). Moterų amžiaus mediana buvo 43,5 [34,8–54] m., vyrų – 38 [33–45] m. Šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,077$).

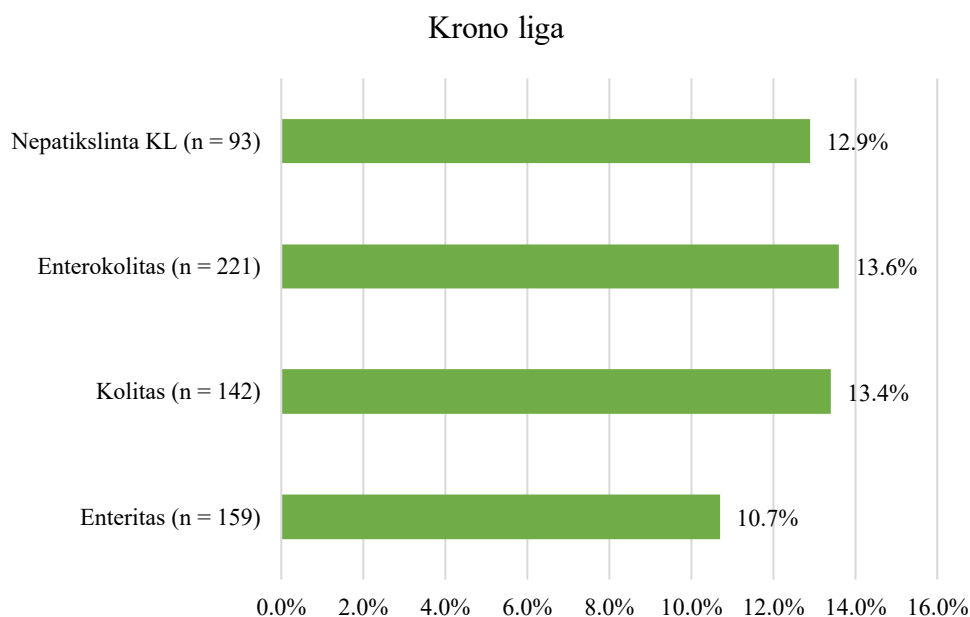
Pacientų, kuriems diagnozuotos muskuloskeletinės EIM, stebėjimo trukmės mediana siekė 6,6 [4,1–8,7] m. ir buvo reikšmingai ilgesnė nei pacientų be šių apraiškų ($p < 0,001$). Taip pat nustatyta, kad muskuloskeletines EIM turintys pacientai dažniau lankėsi ambulatorinėse konsultacijose ($p < 0,001$) ir buvo dažniau hospitalizuojami ($p < 0,001$). Dienos stacionaro apsilankymų skaičius statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,058$) (7 lentelė).

7 lentelė. Sveikatos priežiūros paslaugų naudojimo dažnis tarp EIM grupių

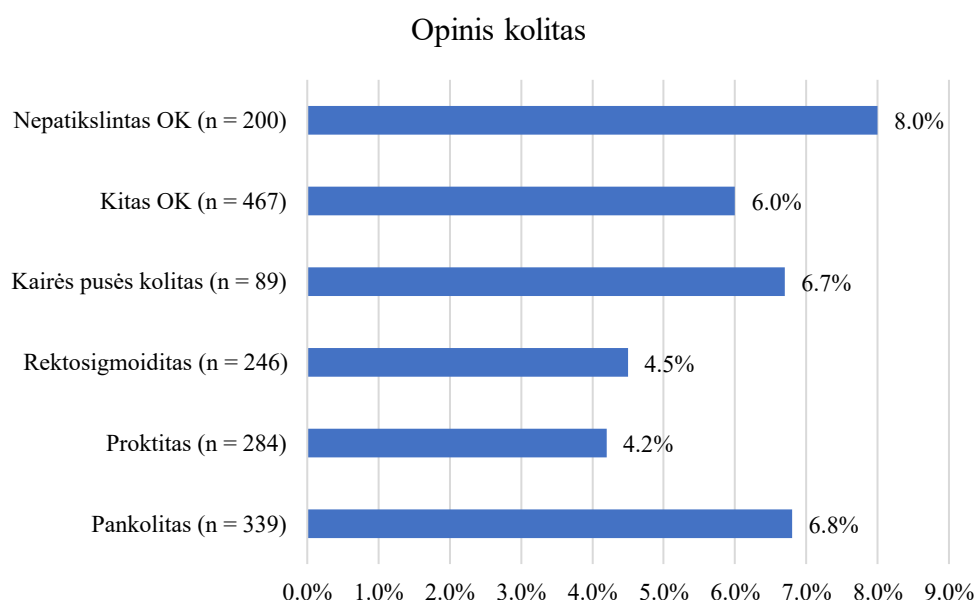
	Muskuloskeletinės EIM	Odos EIM	Hepatobiliarinės EIM	Akių EIM
Ambulatorinių konsultacijų sk., mediana [Q ₁ –Q ₃]	14 [7–31] ($p < 0,001$)	14 [9,5–20] ($p = 0,047$)	7 [5–9] ($p = 0,115$)	10,5 [7,5–12,75] ($p = 0,919$)
Dienos stacionaro apsilankymų sk., mediana [Q ₁ –Q ₃]	0 [0–1] ($p = 0,058$)	0 [0–1] ($p = 0,331$)	0 [0–0] ($p = 0,473$)	0 [0–0] ($p = 0,956$)
Hospitalizacijų sk., mediana [Q ₁ –Q ₃]	1 [0–3] ($p < 0,001$)	1 [0,5–1,5] ($p = 0,148$)	1 [0–2] ($p = 0,246$)	0,5 [0–1] ($p = 0,878$)

Šioje lentelėje p reikšmė apskaičiuota tarp šias apraiškas turinčių ir neturinčių pacientų. Grupių palyginimui taikytas Mano–Vitnio–Vilkoksono kriterijus. Statistiškai reikšmingi rezultatai ($p < 0,05$) lentelėje paryškinti.

KL grupėje didžiausias muskuloskeletinių EIM paplitimas nustatytas pacientams, sergantiems kolitu (13,4 %) ir enterokolitu (13,6 %), o OK grupėje – nepatikslinto OK atveju (8,0 %). Išsamūs duomenys pateikti 12 pav. ir 13 pav.



12 pav. Muskuloskeletinių EIM dažnis tarp Krono ligos potipių



13 pav. Muskuloskeletinių EIM dažnis tarp opinio kolito potipių

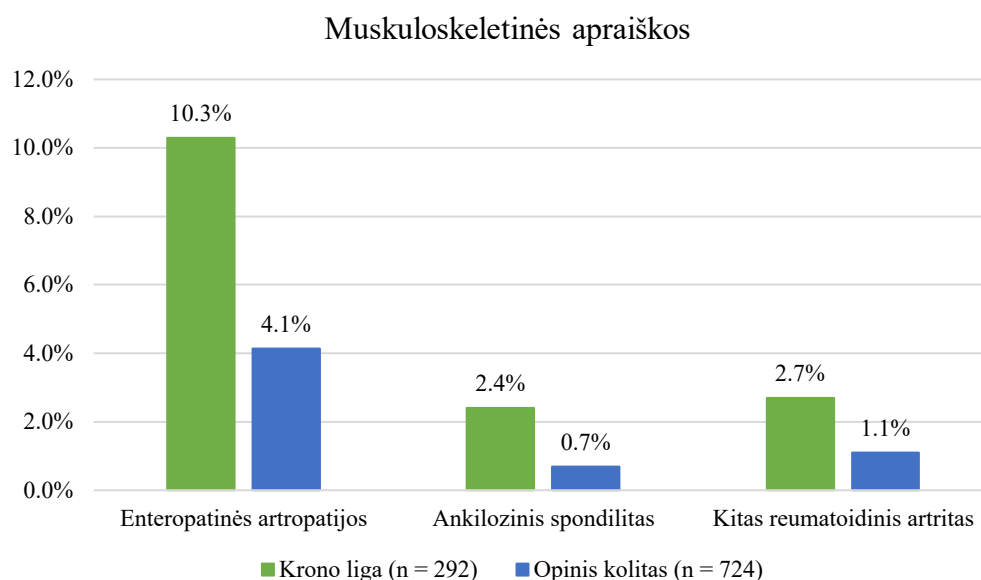
Iš visų 72 nustatytų muskuloskeletinių EIM, enteropatinės artropatijos sudarė 83,3 %, o ankilozinis spondilitas – 16,7 %.

8.7.1. Enteropatinės artropatijos

Šios apraiškos diagnozuotos 5,9 % visų UŽL pacientų (n = 1016) ir 65,2 % II grupės pacientų (n = 92). Tarp 60 pacientų, kuriems buvo nustatytos enteropatinės artropatijos, moterų dalis sudarė 61,7 %, vyrų – 49,3 % ($p = 0,1$). Būklė diagnozuota 10,3 % KL ir 4,1 % OK pacientų (14 pav.). Ši EIM statistiškai reikšmingai dažniau nustatyta KL sergantiems pacientams ($RR = 2,48$, 95 % PI [1,52–4,04], $p < 0,001$).

8.7.2. Ankilozinis spondilitas

Liga nustatyta 1,2 % visų UŽL pacientų ($n = 1016$) ir 13,0 % II grupės pacientų ($n = 92$). Tarp 12 pacientų, kuriems diagnozuotas ankilozinis spondilitas, moterų dalis sudarė 51,5 %, vyrų – 58,3 % ($p = 0,208$). Ši EIM nustatyta 2,4 % KL ir 0,7 % OK pacientų ($RR = 3,47$, 95 % PI $[1,11-10,85]$, $p = 0,047$) (14 pav.).



14 pav. Muskuloskeletinių EIM ir su UŽL asocijuotų būklių dažnis (%) sergant KL ir OK

8.7.3. Su UŽL asocijuotos būklės

Kitas reumatoidinis artritas pasireiškė 1,8 % visų tiriamų pacientų ($n = 1016$), iš jų 2,7 % KL sergančių pacientų ir 1,1 % OK sergančių pacientų (14 pav.). Reikšmingo ligos dažnio skirtumo tarp ligos tipų nenustatyta ($p = 0,062$). Tarp 18 pacientų, kuriems diagnozuotas reumatoidinis artritas, moterys sudarė 61,1 %, vyrai – 38,9 % ($p = 0,405$). Išsamūs kiekvienos apraiškos dažniai KL ir OK grupėse pateikiami 8 lentelėje ir vizualizuojami 15 pav.

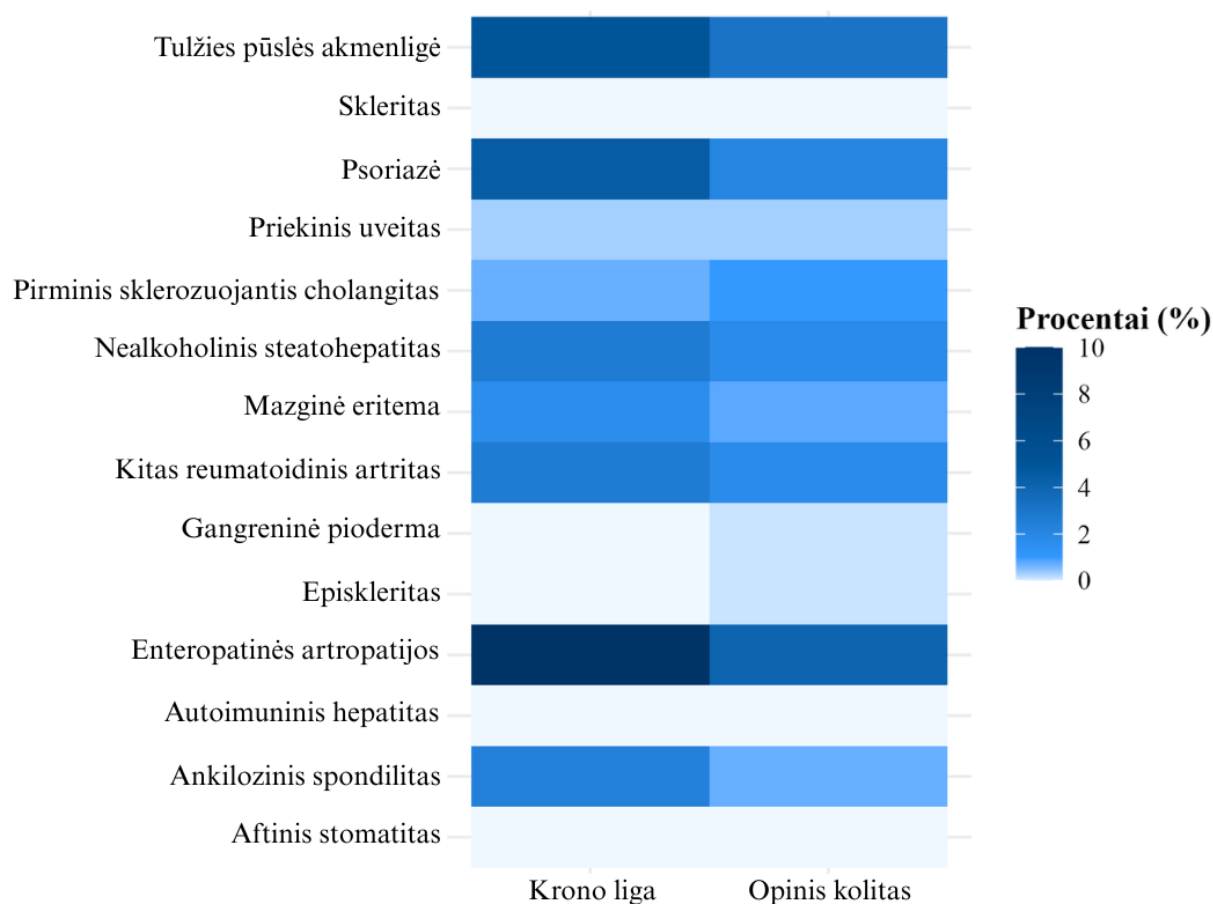
8 lentelė. Skirtingų ekstraintestinių apraiškų paplitimas tarp KL ir OK pacientų

	Krono liga (n = 292)	Opinis kolitas (n = 724)	p reikšmė
Muskuloskeletinės apraiškos			
Enteropatinės artropatijos	30 (10,3 %)	30 (4,1%)	< 0,001*
Ankilozinis spondilitas	7 (2,4 %)	5 (0,7 %)	0,047**
Kitas reumatoidinis artritas	8 (2,7 %)	8 (1,1 %)	0,062**
Odos ir gleivinių apraiškos			
Mazginė eritema	5 (1,7 %)	6 (0,8 %)	0,312**
Gangreninė pioderma	0 (0 %)	1 (0,1 %)	1**
Psoriazė	13 (4,5 %)	15 (2,1 %)	0,034*
Aftinis stomatitas	0 (0 %)	0 (0 %)	—

8 lentelė (tęsinys). Skirtingų ekstraintestinių apraiškų paplitimas tarp KL ir OK pacientų

Hepatobiliarinės apraiškos			
Pirminis sklerozuojantis cholangitas	2 (0,7 %)	7 (1 %)	1**
Autoimuninis hepatitas	0 (0 %)	0 (0 %)	—
Tulžies pūslės akmenligė	15 (5,1 %)	23 (3,2 %)	0,086*
Nealkoholinis steatohepatitas	8 (2,7 %)	13 (1,8 %)	0,338*
Akių apraiškos			
Skleritas	0 (0 %)	0 (0 %)	—
Episkleritas	0 (0 %)	1 (0,1 %)	1**
Priekinis uveitas	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)	1**

* – Pirsono chi kvadrato (χ^2) kriterijus; **– Fišerio tikslusis kriterijus. Statistiškai reikšmingi rezultatai ($p < 0,05$) lentelėje paryškinti.



15 pav. Skirtingų ekstraintestinių apraiškų dažnio vizualizacija tarp KL ir OK pacientų

8.8. Odos ekstraintestinės manifestacijos

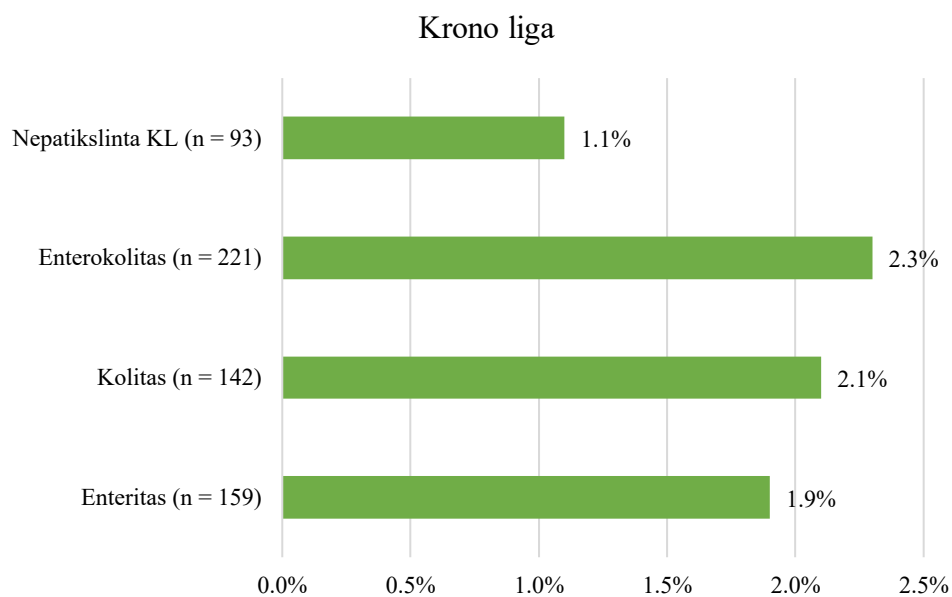
Odos EIM pagal dažnumą užėmė antrą vietą tarp visų nustatytų ekstraintestinių apraiškų (11 pav.). Iš viso buvo diagnozuota 12 atvejų.

Šios grupės pacientų amžiaus mediana buvo 47 [40–56,5] m. Reikšmingo amžiaus skirtumo tarp pacientų, sergančių odos EIM ir šių apraiškų neturinčių nenustatyta ($p = 0,546$). Tarp 11 pacientų, kuriems pasireiškė odos EIM, moterų dalis sudarė 90,9 %, vyrų – 9,1 %. Moterys statistiškai

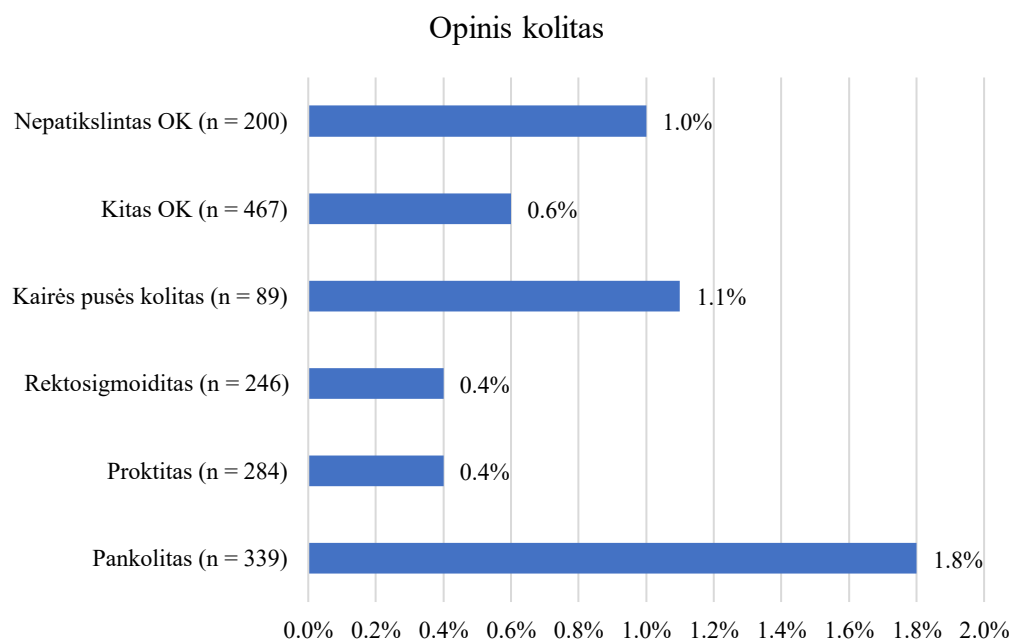
reikšmingai dažniau sirgo odos EIM nei vyrai (RR = 9,46, 95 % PI [1,22–73,66], $p = 0,008$). Šių pacientų stebėjimo trukmės mediana buvo 4,1 [2,4–4,7] m. ($p = 0,262$).

Ambulatorinių konsultacijų mediana pacientams, kuriems pasireiškė odos EIM, siekė 14 [9,5–20] apsilankymų ($p = 0,047$). Dienos stacionaro apsilankymų ($p = 0,331$) ir hospitalizacijų ($p = 0,148$) skaičius tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (7 lentelė).

Odos EIM tarp KL sergančių pacientų dažniausiai pasireiškė enterokolito (2,3 %) ir kolito (2,1 %) atvejais. OK grupėje didesnis apraiškų dažnis stebėtas pankolitu sergantiems pacientams (1,8 %). Toliau pateiktose diagramose matomas detalesnis šių apraiškų pasiskirstymas (16 pav. ir 17 pav.).



16 pav. Odos EIM dažnis tarp Krono ligos potipių

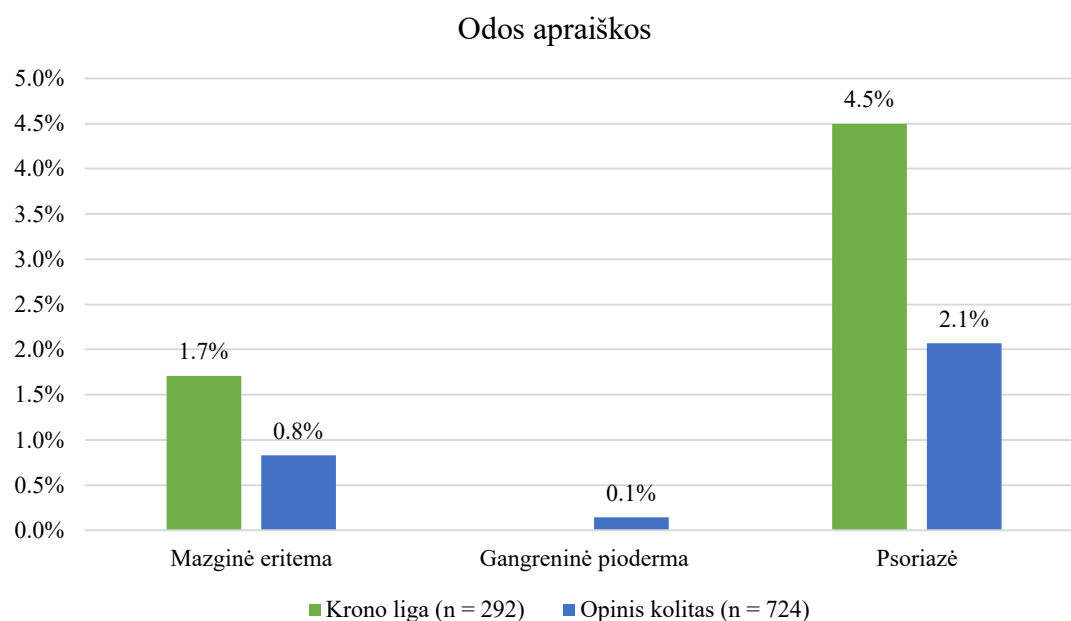


17 pav. Odos EIM dažnis tarp opinio kolito potipių

8.8.1. Mazginė eritema ir gangreninė pioderma

Tarp diagnozuotų odos EIM, mazginė eritema sudarė 91,7 %, o GP buvo diagnozuota tik vienai pacientei (8,3 %). ME nustatyta 1,1 % visų UŽL pacientų ($n = 1016$) ir 12,0 % II grupės pacientų ($n = 92$). Tarp KL sergančių pacientų ME buvo diagnozuota 1,7 %, tarp OK – 0,8 % ($p = 0,312$).

GP diagnozuota tik vienai pacientei, sergančiai OK, tai sudarė po 0,1 % visų OK ir UŽL sergančių pacientų ($n = 1016$) (18 pav.).



18 pav. Odos EIM ir su UŽL asocijuotų būklių dažnis (%) sergant KL ir OK

8.8.2. Su UŽL asocijuotos būklės

Psoriazė pasireiškė 2,8 % visų tiriamųjų ($n = 1016$), iš jų 4,5 % KL ir 2,1 % OK pacientų ($RR = 2,16$, 95 % PI [1,04–4,49], $p = 0,034$) (18 pav.). Tarp 28 pacientų, kuriems diagnozuota psoriazė, moterų dalis sudarė 60,7 %, vyrų – 39,3 % ($p = 0,316$). Aftinis stomatitas tarp tiriamųjų pacientų 2013–2023 m. laikotarpyje nebuvo registruotas.

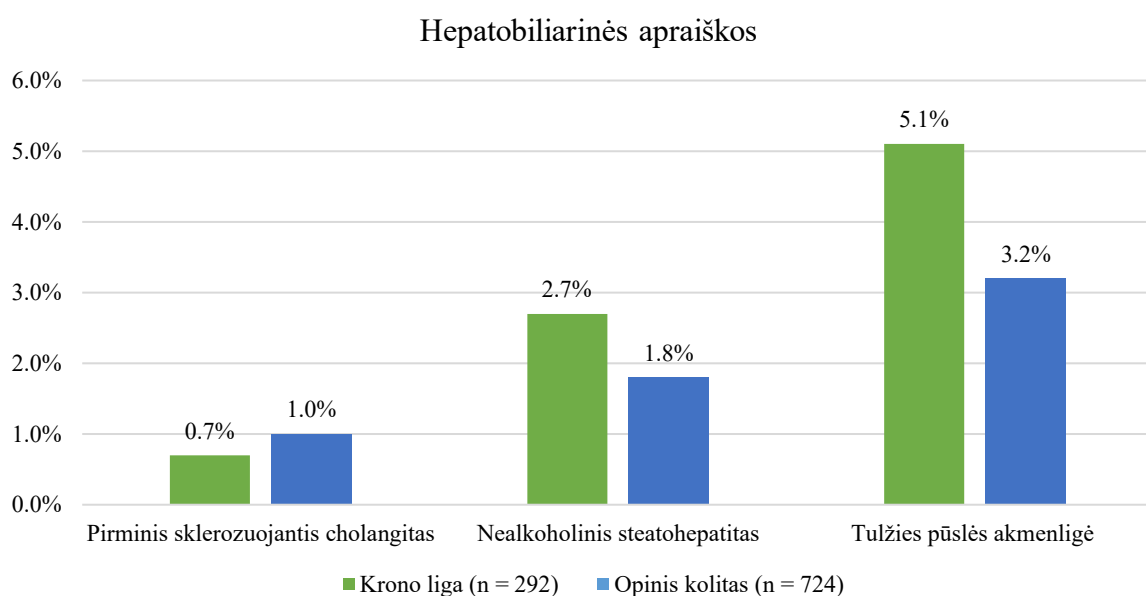
8.9. Hepatobiliarinės ekstraintestininės manifestacijos

Trečioje vietoje pagal dažnumą pasireiškė hepatobiliarinės EIM, kurioms buvo priskirtas PSC (11 pav.). Iš viso nustatyti 9 atvejai, iš kurių 22,2 % diagnozuoti KL pacientams, o 77,8 % – OK pacientams ($p = 1$).

Pacientų amžiaus mediana buvo 50 [39–53] m. ($p = 0,302$). Tarp sergančiųjų moterų dalis sudarė 22,2 %, vyrų – 77,8 %. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp lyties pasiskirstymo nenustatyta ($p = 0,705$). Moterų amžiaus mediana siekė 52 [51–53] m., vyrų – 50 [36,5–51,5] m. ($p = 0,167$).

Pacientų, kuriems pasireiškė hepatobiliarinės EIM stebėjimo trukmės mediana siekė 4,7 [3,9–7,7] m. ($p = 0,302$). Lyginant pacientus, sergančius PSC, su tiriamaisiais be šios būklės, reikšmingų skirtumų tarp apsilankymų dažnio sveikatos priežiūros įstaigose nenustatyta: ambulatorinių konsultacijų ($p = 0,115$), hospitalizacijų ($p = 0,246$) ir dienos stacionaro apsilankymų ($p = 0,473$) skaičius statistiškai reikšmingai nesiskyrė (7 lentelė).

Tarp KL sergančių pacientų nustatyti 2 (0,7 %) PSC atvejai. Abu atvejai diagnozuoti pacientams sergantiems storosios žarnos KL (0,9 %). Tarp OK sergančių pacientų hepatobiliarinės EIM nustatytos 1,0 %, iš jų 1,2 % pacientų, sergančių rektosigmoiditu, 1,3 % pacientų su kitu OK ir 1 % pacientų, kuriems diagnozuotas nepatikslintas OK. Didžiausias hepatobiliarinių EIM paplitimas nustatytas pacientams, sergantiems pankolitu – 1,5 %.



19 pav. Hepatobiliarinių EIM ir su UŽL asocijuotų būklių dažnis (%) sergant KL ir OK

8.9.1. Su UŽL asocijuotos būklės

Autoimuninis hepatitas, tulžies pūslės akmenligė, NASH buvo priskirti su UŽL asocijuotoms būklėms. Tulžies pūslės akmenligė diagnozuota 3,7 % visų UŽL pacientų ($n = 1016$). KL grupėje pasireiškė 5,1 % atvejų, o OK grupėje – 3,2 % ($p = 0,096$). Tarp diagnozuotų 38 tulžies akmenligės atvejų, moterų dalis sudarė 65,8 %, vyrų – 34,2 % ($p = 0,07$). Autoimuninis hepatitas tarp pacientų, sergančių UŽL 2013–2023 m. laikotarpiu, nebuvo registruotas. NASH pasireiškė 2,1 % visų UŽL pacientų ($n = 1016$), tarp jų 2,7 % KL grupėje ir 1,8 % OK grupėje ($p = 0,338$) (19 pav.). Tarp 21 pacientų, kuriems buvo nustatyta ši būklė, moterų dalis sudarė 38,1 %, vyrų – 61,9 %. Reikšmingo skirtumo tarp lyties pasiskirstymo nenustatyta ($p = 0,218$).

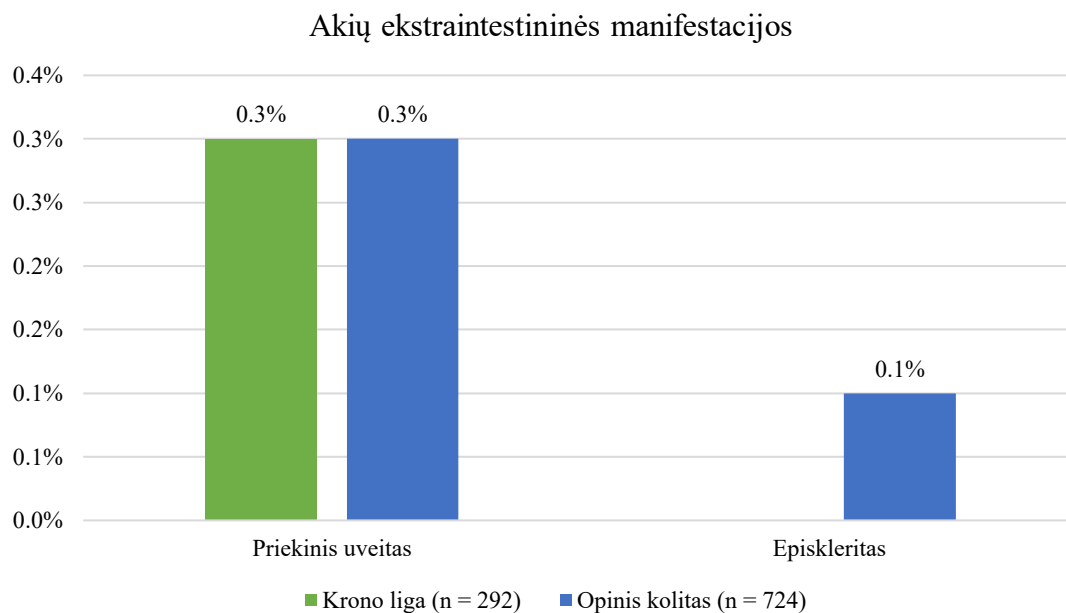
8.10. Akių ekstraintestininės manifestacijos

Iš visų tirtų EIM akių apraiškos pasireiškė rečiausiai – nustatyti tik 4 atvejai, sudarantys 4,1 % visų EIM ($n = 97$) (11 pav.).

Pacientų amžiaus mediana siekė 37 [33,3–43,3] m. ($p = 0,777$) Visi atvejai buvo nustatyti moterų grupėje. Pacienčių stebėjimo trukmės mediana siekė 4,8 [3,1–7] m. ($p = 0,844$). Ambulatorinių konsultacijų ($p = 0,919$), hospitalizacijų ($p = 0,878$) bei dienos stacionaro apsilankymų ($p = 0,956$) skaičius tarp pacientų, sergančių akių ligomis, ir šių apraiškų neturinčiųjų reikšmingai nesiskyrė (7 lentelė)

Tarp KL sergančių pacientų diagnozuotas vienas akių EIM atvejis. Jis pasireiškė pacientei sergančiai plonosios ir storosios žarnos KL (0,5 %). Tarp OK pacientų akių apraiškos diagnozuotos pacientėms, sergančioms pankolitu, tai sudarė 0,9 % visų pankolitu sergančiųjų.

Iš visų diagnozuotų akių EIM priekinis uveitas nustatytas 75 %, episkleritas – 25 %. Sklerito atvejų nebuvo registruota. Priekinis uveitas pasireiškė 0,3 % visų UŽL pacientų ($n = 1016$) ir 3,3 % II grupės pacientų ($n = 92$). KL grupėje bei OK grupėje ši apraiška buvo nustatyta atitinkamai po 0,3 %. Episkleritas diagnozuotas pacientei, sergančiai OK, tai sudarė po 0,1 % visų OK ir visų UŽL sergančių pacientų ($n = 1016$) (20 pav.).



20 pav. Akių EIM dažnis (%) sergant KL ir OK

9. REZULTATŲ APTARIMAS

9.1. Bendras ekstraintestinių manifestacijų paplitimas ir palyginimas su literatūra

Atliktame tyrime nustatytas bendras EIM dažnis siekė 9,1 % visų UŽL sergančių pacientų. Literatūros duomenimis, ekstraintestinių apraiškų paplitimas įvairiose populiacijose svyruoja nuo

6 % iki 50 %, priklausomai nuo tiriamosios imties ir taikytų vertinimo metodų (1,6,9,67). Kilic ir bendraautorių atliktoje sisteminėje apžvalgoje bei metaanalizėje nustatyta, kad bent viena EIM buvo diagnozuota 24 % UŽL pacientų, iš jų – 27 % OK ir 35 % KL sergančiųjų (7). Šioje metaanalizėje nustatytas EIM paplitimas buvo ženkliai didesnis nei mūsų tyrime (9,1 % UŽL, 6,8 % OK ir 14,7 % KL).

Lyginant mūsų tyrimo rezultatus su Europos regioniniais tyrimais, nustatyta, kad jie buvo panašūs į Rumunijoje atlikto tyrimo duomenis, kur EIM dažnis siekė 9,9 % (11). Tuo tarpu Graikijoje nustatytas EIM dažnis buvo gerokai didesnis – 33,1 %, reikšmingai viršijantis tiek mūsų, tiek Rumunijoje atlikto tyrimo rodiklius (10). Lyginant su kitais regionais, Azijoje atliktame tyrime nustatytas EIM paplitimas (11,3 %) buvo kiek didesnis nei mūsų gautas rezultatas (68). Kolumbijoje atlikto tyrimo rezultatai (23,3 %) buvo panašūs į Kilic ir bendraautorių metaanalizėje padarytas išvadas (69). Didžiausias EIM paplitimas buvo nustatytas Vidurio Rytų regione, kur jis siekė 48,6 % (70) (9 lentelė).

9 lentelė. EIM dažnis (%) skirtinguose tyrimuose

Tyrimas	Tyrimo tipas	Tiriamųjų imtis	EIM dažnis (%)	Šalis/regionas
Mūsų tyrimas	Retrospektyvinis kohortinis	1016	9,1	Lietuva
Karmiris ir kt., 2016 m. (10)	Retrospektyvinis kohortinis	1860	33,1	Graikija
Cardoneanu ir kt., 2018 m. (11)	Retrospektyvinis atvejo–kontrolės	517	9,9	Rumunija
Kilic ir kt., 2024 m. (7)	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	352 454	24	Tarptautinis
Adam ir kt., 2020 m. (70)	Retrospektyvinis kohortinis	284	48,6	Viduriniai Rytai
Park ir kt., 2021 m. (68)	Retrospektyvinis kohortinis	1764	11,3	Azija
Juliao–Baños ir kt., 2020 m. (69)	Retrospektyvinis kohortinis	759	23,3	Kolumbija
Rogler ir kt., 2021 m. (6)	Literatūros apžvalga	–	6–47	Tarptautinis
Faggiani ir kt., 2024 m. (9)	Literatūros apžvalga	–	Iki 50	Tarptautinis
ECCO gairės, 2024 m. (1)	–	–	Iki 50	Tarptautinis

Skirtumai tarp mūsų ir kitų tyrimų rezultatų galėjo būti nulemti įvairių metodologinių ypatumų. Tam įtakos galėjo turėti skirtingi pacientų įtraukimo kriterijai, retrospektyvinis duomenų rinkimo pobūdis, nevienoda pacientų stebėjimo trukmė bei diagnostinių metodų skirtumai tarp sveikatos priežiūros įstaigų.

9.2. Ekstraintestininių manifestacijų sąsajos su demografiniais ir klinikiniais veiksniais

Mūsų tyrime nustatyta, kad EIM statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė KL nei OK sergantiems pacientams ($p < 0,001$). Ši tendencija atitinka daugelio ankstesnių tyrimų išvadas (6,7,9–

12,68). Vis dėlto, Vidurio Rytų regione atliktas tyrimas pateikė priešingus rezultatus – jame EIM dažniau buvo diagnozuotos OK sergantiems pacientams (70).

Atliktame tyrime ekstraintestininės apraiškos statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė moterims nei vyrams ($p = 0,033$). Tokios išvados taip pat buvo pateiktos Khrom ir bendraautorių bei Karmirio ir kolegų atliktuose tyrimuose (10,12).

Vertinant EIM dažnį pagal UŽL potipius, nustatyta, kad šios apraiškos dažniausiai pasireiškė pacientams, sergantiems KL kolitu (16,9 %) ir KL enterokolitu (16,3 %). Tarp OK pacientų didžiausias EIM dažnis buvo nustatytas nepatikslingo OK atveju (10 %) ir pankolito grupėje (9,7 %). Šie rezultatai rodo, kad EIM dažnumui įtakos gali turėti uždegiminio proceso išplitimas ir žarnyno pažeidimo lokalizacija (6,7,10).

Atlikta logistinės regresijos analizė leido įvertinti, ar pastebėtos sąsajos tarp tam tikrų veiksnių ir EIM išlieka statistiškai reikšmingos, kai šie veiksniai vertinami viename modelyje. Gauti rezultatai parodė, kad moteriška lytis, KL bei ilgesnė stebėjimo trukmė buvo reikšmingai susiję su didesne EIM pasireiškimo tikimybe. Analizuojant klinikinius potipius, statistiškai reikšminga sąsaja su EIM pasireiškimu nustatyta enterokolito atveju.

Pacientai, turintys bent vieną EIM, reikšmingai dažniau lankėsi ambulatorinėse konsultacijose ($p = 0,004$) ir patyrė daugiau hospitalizacijų ($p < 0,001$), palyginti su pacientais be EIM. Šie duomenys rodo, kad EIM buvimas gali būti susijęs su sunkesne ligos eiga ir didesniu sveikatos priežiūros paslaugų poreikiu. Tai pabrėžia ankstyvos diagnostikos, multidisciplininės priežiūros ir savalaikio gydymo svarbą, siekiant sumažinti hospitalizacijų dažnį ir pagerinti pacientų gyvenimo kokybę.

9.3. Muskuloskeletinės manifestacijos

Dažniausiai diagnozuotos manifestacijos buvo muskuloskeletinės EIM, kurios nustatytos 7,1 % UŽL sergančių pacientų ir 78,3 % pacientų, turinčių bent vieną EIM. Tai atitinka literatūros duomenis, kuriuose raumenų ir sąnarių manifestacijos įvardijamos kaip dažniausios EIM tarp UŽL sergančių pacientų. Šių apraiškų paplitimas literatūroje svyruoja nuo 6 % iki 47 % (6,7,9,11,71).

Mūsų atliktoje analizėje nustatyta, kad muskuloskeletinės EIM statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė KL nei OK sergantiems pacientams (atitinkamai 12 % ir 4,7 %, $p < 0,001$). Tai atitinka ir kitų autorių tyrimų duomenis (11,12). Didesnis apraiškų paplitimas KL pacientams gali būti siejamas su agresyvesniu šios ligos fenotipu ir didesniu uždegiminio proceso išplitimu (6,31,44).

Dažniausiai nustatytos muskuloskeletinės manifestacijos buvo enteropatinės artropatijos, diagnozuotos 5,9 % UŽL sergančių pacientų. Šių apraiškų paplitimas įvairiuose tyrimuose yra heterogeniškas. Skirtumus gali lemti geografiniai veiksniai, metodologiniai aspektai bei ligos nustatymo metodika. Lyginant gautus rezultatus su Karreman ir kolegų sisteminės apžvalgos

duomenimis, stebimas reikšmingas paplitimo skirtumas (5,9 % ir 13 %) (32). Vis dėlto, nustatytas dažnis buvo artimas Park ir bendraautorių tyrime padarytoms išvadoms (5,9 % ir 6,5 %) (68).

Ankilozinis spondilitas buvo nustatytas 1,2 % UŽL pacientų. Karreman ir kt. analizėje šios ligos paplitimas (3 %) buvo dvigubai didesnis (32). Tuo tarpu Graikijoje atliktame tyrime nustatytas dažnis (2,1 %) buvo artimesnis mūsų gautiems rezultatams (10).

9.4. Odos manifestacijos

Mūsų tyrime odos EIM buvo antra dažniausiai pasireiškusi EIM grupė, nustatyta 1,2 % visų UŽL sergančių pacientų ir 13 % pacientų, turinčių bent vieną EIM. Šios apraiškos reikšmingai dažniau pasireiškė moterims nei vyrams ($p < 0,01$). Tačiau dėl mažos pacientų imties ($n = 12$) rezultatai turėtų būti vertinami atsargiai. Literatūros duomenimis, odos EIM paplitimas svyruoja nuo 5 % iki 20 % (1,6, 9,13, 67). Mūsų analizėje buvo vertintas tik ME ir GP paplitimas, o kiti pacientams diagnozuoti odos pažeidimai buvo priskirti su UŽL asocijuotoms būklėms. Tai galėjo lemti mažesnę nustatytą bendrą odos EIM dažnį, palyginti su kitais tyrimais.

ME buvo diagnozuota 1,1 % UŽL pacientų. Jonaitytės ir kolegų tyrime apraiškos paplitimas buvo reikšmingai didesnis – 5,6 % (72). Šį skirtumą galėjo lemti metodologiniai ypatumai ir pacientų atrankos kriterijų skirtumai. Jonaitytės ir kt. prospektyviniame tyrime duomenys buvo renkami anketinės apklausos būdu, o mūsų analizėje – iš medicininių įrašų, taikant griežtus diagnostinius kriterijus. Skirtumui įtakos galėjo turėti ir ilgesnė stebėjimo trukmė: Jonaitytės ir kolegų tyrime ji siekė 9,4 m., o mūsų – 5,0 m. Nepaisant šių skirtumų, mūsų rezultatai atitiko Kilic ir bendraautorių bei Park ir kt. tyrimų duomenis – atitinkamai 0,9 % ir 1 % (7,68). Rumunijoje atliktame tyrime nustatytas ME paplitimas buvo reikšmingai mažesnis – 0,4 % (11).

Mūsų tyrime buvo diagnozuotas tik vienas GP atvejis. Jis pasireiškė OK sergančiai pacientei ir sudarė 0,1 % visų UŽL atvejų. Jonaitytės ir kt. studijoje paplitimas buvo reikšmingai didesnis (3,7 %) (72). Mūsų gauti rezultatai buvo panašūs į Kilic ir kolegų metaanalizėje pateiktus duomenis (0,38 %) (7). Šiek tiek didesnis ligos paplitimas buvo nustatytas Graikijoje ir Rumunijoje atliktuose tyrimuose, kuriuose jis siekė po 0,8 % (10,11).

Kaip ir Jonaitytės ir kt. tyrime, dažniausiai diagnozuota odos apraiška buvo psoriazė. Vis dėlto jos nustatytas paplitimas buvo reikšmingai mažesnis – 2,8 % , palyginti su 8 % Jonaitytės ir kolegų tyrime (72). Tuo tarpu Graikijoje atlikto tyrimo rezultatai (2,7 %) buvo artimi mūsų gautiems (10).

9.5. Hepatobiliarinės manifestacijos

Hepatobiliarinės EIM buvo trečios pagal paplitimą tarp visų nustatytų EIM. PSC buvo diagnozuotas 0,9 % visų UŽL pacientų ir 9,8 % tarp tų, kuriems pasireiškė bent viena EIM. Nors ši manifestacija dažniau nustatyta OK sergantiems pacientams (77,8 %) nei KL pacientams (22,2 %),

šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 1$). Atsižvelgiant į mažą šios grupės imtį ($n = 9$), rezultatas turėtų būti vertinamas atsargiai. Šios tendencijos įvertinimui reikalingi didesnės apimties tyrimai.

Literatūros duomenimis, PSC paplitimas reikšmingai skiriasi priklausomai nuo geografinės vietovės. Didžiausi sergamumo rodikliai fiksuojami Šiaurės Europoje ir Šiaurės Amerikoje, o pietų kryptimi šie rodikliai palaipsniui mažėja (1,60).

Lyginant mūsų rezultatus su kitų šalių duomenimis, Graikijoje ir Rumunijoje nustatytas PSC paplitimas buvo mažesnis – atitinkamai 0,4 % ir 0,1 % (10,11). Maal ir kolegų tyrime PSC pasireiškė 1,67 % pacientų, o Barberio ir kt. metaanalizėje – 2,16 % (48,59).

Lyginant gautus rezultatus su Park ir kolegų atliktu tyrimu Azijoje, jų nustatytas PSC paplitimas (0,6 %) buvo artimas mūsų gautam rezultatui (0,9 %). Tačiau vertinant atskirų Azijos šalių duomenis, Korėjoje PSC paplitimas buvo didžiausias (0,9 %), o kitose šalyse jis svyravo apie 0,4 % (68).

Nustatytas tulžies pūslės akmenligės ir NASH paplitimas buvo didesnis nei PSC. Tulžies pūslės akmenligė diagnozuota 3,7 % visų UŽL pacientų. Moterų grupėje ligos dažnis buvo didesnis nei vyrų (65,8 % ir 34,2 %), tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p = 0,096$). Maal ir kolegų nustatytas paplitimo dažnis (4,1 %) buvo artimas mūsų tyrimo rezultatams (48). Šveicarijoje atliktame tyrime tulžies akmenligės paplitimas buvo reikšmingai didesnis (6,1 %) (56).

NASH buvo nustatyta 2,1 % visų UŽL pacientų. Daugiau atvejų diagnozuota tarp vyrų nei moterų (61,9 % ir 38,1 %), tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp lyčių nenustatyta ($p = 0,218$).

9.6. Akių manifestacijos

Akių EIM buvo rečiausiai nustatytos iš visų apraiškų, diagnozuotos 0,4 % visų UŽL pacientų ir 4,4 % pacientų, turinčių bent vieną EIM. Literatūros duomenimis, akių EIM paplitimas yra didesnis ir svyruoja nuo 0,3 % iki 13 % (6,9,45). Graikijoje atliktame tyrime akių EIM paplitimas siekė 3 % UŽL pacientų ir reikšmingai dažniau pasireiškė KL sergantiems pacientams (10).

Dažniausia akių EIM mūsų tyrime buvo priekinis uveitas, diagnozuotas 0,3 % visų UŽL pacientų. Graikijoje atliktame tyrime šios būklės dažnis buvo didesnis (1,7 %), o Rumunijoje nustatytas priekinio uveito paplitimas (0,6 %) buvo artimesnis mūsų tyrimo rezultatams (10,11).

Episkleritas diagnozuotas tik vienai OK sergančiai pacientei, tai sudarė 0,1 % visų UŽL atvejų. Nustatytas paplitimas buvo mažesnis nei Karmirio ir kolegų tyrime, kuriame jis siekė 0,9 % (10).

9.7. Tyrimo trūkumai

Mūsų atliktas tyrimas turi keletą svarbių apribojimų, į kuriuos būtina atsižvelgti interpretuojant rezultatus. Retrospektyvinė metodologija galėjo lemti ne visų EIM atvejų registraciją, ypač jei pacientai dėl šių būklių nesikreipė į gydymo įstaigą arba jei diagnozės medicininuose įrašuose nebuvo dokumentuotos pagal mūsų tirtus TLK-10-AM kodus. Tyrimas buvo atliktas vienoje gydymo įstaigoje, todėl gauti duomenys negali būti tiesiogiai pritaikomi visos Lietuvos UŽL sergančiųjų populiacijai. Vidutinė stebėjimo trukmė ($5,0 \pm 2,8$ metų) galėjo būti nepakankama retesnių ar vėliau pasireiškiančių EIM nustatymui, tai gali paaiškinti mažesnę nustatytą apraiškų paplitimą, palyginti su kai kuriais kitais tyrimais. Taip pat mažas kai kurių retesnių manifestacijų skaičius riboja galimybę daryti statistiškai pagrįstas išvadas apie jų pasiskirstymą ar sąsajas su kitais veiksniais. Šioms tendencijoms patvirtinti yra būtini didesnės apimties tyrimai.

9.8. Tyrimo privalumai ir klinikinė reikšmė

Nepaisant trūkumų, šis tyrimas turi keletą reikšmingų privalumų. Didelė pacientų imtis leido patikimiau įvertinti EIM paplitimą tarp UŽL pacientų ir didino rezultatų reprezentatyvumą. Taip pat atliktame tyrime analizuotas platus EIM spektras, leidžiantis ne tik nustatyti jų dažnį, bet ir įvertinti sąsajas su demografiniais bei klinikiniais veiksniais. Gauti rezultatai suteikia naujų epidemiologinių duomenų apie EIM paplitimą Lietuvos populiacijoje, kurie gali būti naudingi formuojant gydymo ir pacientų stebėjimo strategijas.

10. IŠVADOS

1. Tarp uždegiminėmis žarnų ligomis sergančių pacientų ekstraintestininų manifestacijų paplitimas siekia 9,1 %. Šios apraiškos dažniau nustatomos Krono ligos (14,7 %) nei opinio kolito atveju (6,8 %).
2. Dažniausiai pasireiškiančios manifestacijos yra raumenų ir skeleto pažeidimai, iš kurių enteropatinės artropatijos sudaro didžiausią dalį.
3. Ekstraintestininės manifestacijos reikšmingai siejasi su paciento lytimi, ligos tipu bei potipiu ir stebėjimo trukme. Apraiškos dažniau nustatomos moterims, sergantiems Krono liga ir enterokolitu bei pacientams, kurių stebėjimo laikotarpis yra ilgesnis.
4. Ekstraintestininų manifestacijų pasireiškimas siejasi su didesniu sveikatos priežiūros paslaugų poreikiu. Šie pacientai dažniau lankosi ambulatorinėse konsultacijose, patiria daugiau hospitalizacijų ir yra stebimi ilgesnį laiką.

11. REKOMENDACIJOS

- Rekomenduojama uždegiminėmis žarnų ligomis sergančius pacientus nuolat vertinti dėl galimų ekstraintestinių manifestacijų, ypač raumenų ir skeleto, odos, akių bei hepatobiliarinės sistemos pažeidimų. Kadangi dalis apraiškų gali pasireikšti dar prieš žarnyno simptomus arba nepriklausomai nuo pagrindinės ligos aktyvumo, būtina atidžiau vertinti pacientus, turinčius didesnę manifestacijų išsivystymo riziką.
- Multidisciplininė pacientų priežiūra yra būtina užtikrinant efektyvią uždegiminių žarnų ligų ir ekstraintestinių manifestacijų diagnostiką bei gydymą. Ypatingas dėmesys turėtų būti skiriamas glaudžiam gastroenterologų, reumatologų, dermatologų ir oftalmologų bendradarbiavimui.
- Būtina užtikrinti ilgalaikę, nuoseklią klinikinę priežiūrą visiems pacientams, sergantiems uždegiminėmis žarnų ligomis, nepriklausomai nuo ligos aktyvumo.
- Siekiant tikslesnio ekstraintestinių manifestacijų paplitimo, rizikos veiksnių bei sąsajų su ligos eiga nustatymo, rekomenduojama atlikti didesnės apimties, kelių gydymo centrų prospektyvinius tyrimus.

12. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Gordon H, Burisch J, Ellul P, Karmiris K, Katsanos K, Allocca M, ir kt. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2024 m. sausio 1 d.;18(1):1–37.
2. Higienos institutas [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. spalio 26 d.]. Adresas: https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=168
3. Caron B, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease across the Ages in the Era of Advanced Therapies. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2024 m. spalio 1 d.;18(Supplement_2):ii3–15.
4. Dharni K, Singh A, Sharma S, Midha V, Kaur K, Mahajan R, ir kt. Trends of inflammatory bowel disease from the Global Burden of Disease Study (1990-2019). *Indian J Gastroenterol*. 2024 m. vasario 1 d.;43(1):188–98.
5. Borowitz SM. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Clues to pathogenesis? *Front Pediatr*. 2023 m. sausio 17 d.;10:1103713.
6. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021 m. spalio;161(4):1118–32.
7. Kilic Y, Kamal S, Jaffar F, Sriranganathan D, Quraishi MN, Segal JP. Prevalence of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2024 m. vasario 1 d.;30(2):230–9.
8. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses—Part I. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2018 m. kovo 19 d.;24(4):742–51.
9. Faggiani I, Fanizza J, D'Amico F, Allocca M, Zilli A, Parigi TL, ir kt. Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Biomedicines*. 2024 m. rugpjūčio;12(8):1839.
10. Karmiris K, Aygerinos A, Tavernaraki A, Zeglinas C, Karatzas P, Koukouratos T, ir kt. Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016 m. balandžio 1 d.;10(4):429–36.
11. Cardoneanu A, Cijevschi Prelipcean C, Danciu M, Mihai C, Dranga M, Gavrilescu O, ir kt. Looking beyond gut inflammation in inflammatory bowel disease. *Rom J Morphol Embryol*. 2018 m.;59(4):1097–105.
12. Khrom M, Long M, Dube S, Robbins L, Botwin GJ, Yang S, ir kt. Comprehensive Association Analyses of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2024 m. liepos 1 d.;167(2):315–32.
13. He R, Zhao S, Cui M, Chen Y, Ma J, Li J, ir kt. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease: basic characteristics, therapy, and potential pathophysiological associations. *Front Immunol* [Prieiga per internetą]. 2023 m. spalio 26 d. [žiūrėta 2024 m. lapkričio 15 d.];14. Adresas: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1234535/full>

14. M’Koma AE. Inflammatory Bowel Disease: Clinical Diagnosis and Surgical Treatment-Overview. *Medicina*. 2022 m. gegužės;58(5):567.
15. Ryan Ungaro, Saurabh Mehandru, Patrick B Allen, Laurent Peyrin-Biroulet, Jean-Frédéric Colombel. Ulcerative Colitis. *The Lancet*. 2017 m.;389(10080):1756–70.
16. Sean Flynn, Samuel Eisenstein. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surgical Clinics of North America*. 2019 m.;99(6):1051–62.
17. Barreiro-de Acosta M, Molero A, Artime E, Díaz-Cerezo S, Lizán L, de Paz HD, ir kt. Epidemiological, Clinical, Patient-Reported and Economic Burden of Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative colitis and Crohn’s disease) in Spain: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2023 m. gegužės 1 d.;40(5):1975–2014.
18. Joseph D. Feuerstein, Adam S. Cheifetz. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017 m. liepos 1 d.;92(7):1088–103.
19. Karpavičiūtė V, Kiudelis G, Kupčinskas J, Kupčinskas L. P836 Trends in the prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Lithuania during 2001-2020. *Journal of Crohn’s and Colitis*. 2023 m. vasario 1 d.;17(Supplement_1):i965–6.
20. Hammer T, Langholz E. The epidemiology of inflammatory bowel disease: balance between East and West? A narrative review. *Digestive Medicine Research* [Prieiga per internetą]. 2020 m. gruodžio 30 d. [žiūrėta 2025 m. sausio 18 d.];3(0). Adresas: <https://dmr.amegroups.org/article/view/6855>
21. Ungureanu L, Cosgarea R, Badea MA, Vasilovici AF, Cosgarea I, Șenilă SC. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019 m. gruodžio 12 d.;20(1):31.
22. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L, ir kt. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *Journal of Crohn’s and Colitis*. 2019 m. balandžio 26 d.;13(5):541–54.
23. Malik TF, Aurelio DM. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *StatPearls* [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [žiūrėta 2024 m. lapkričio 15 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568797/>
24. Zioga N, Kogias D, Lampropoulou V, Kafalis N, Papagoras C. Inflammatory Bowel Disease-related Spondyloarthritis: The Last Unexplored Territory of Rheumatology. *Mediterr J Rheumatol*. 2022 m. balandžio 15 d.;33(Suppl 1):126–36.
25. Barkhodari A, Lee KE, Shen M, Shen B, Yao Q. Inflammatory Bowel Disease: Focus on Enteropathic Arthritis and Therapy. *Rheumatol Immunol Res*. 2022 m. liepos 6 d.;3(2):69–76.
26. Fine S. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Rhode Island Medical Journal*. 2022 m. Lapkričio;105(9):13–9.

27. Tavassoli S, Shahabinasab I, Norouzi A, Amiriani T, Abdolahi N, Livani S, ir kt. From bowel inflammation to the bone and joints: musculoskeletal examination in inflammatory bowel disease (IBD). *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 m. gruodžio 4 d.;22:1019.
28. Malaty HM, Lo GHW, Hou JK. Characterization and prevalence of spondyloarthritis and peripheral arthritis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017 m. rugsėjo 27 d.;10:259–63.
29. Wang R, Li Z, Liu S, Zhang D. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open*. 2023 m. kovo;13(3):e065186.
30. Redeker I, Siegmund B, Ghoreschi K, Pleyer U, Callhoff J, Hoffmann F, ir kt. The impact of extra-musculoskeletal manifestations on disease activity, functional status, and treatment patterns in patients with axial spondyloarthritis: results from a nationwide population-based study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 m. lapkričio 21 d.;12:1759720X20972610.
31. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Vavricka MP, Navarini AA, ir kt. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015 m.;21(8):1794–800.
32. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017 m. gegužės 1 d.;11(5):631–42.
33. Malik F, Weisman MH. Sacroiliitis in inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Rheumatology*. 2024 m. liepos;36(4):274.
34. Wenker KJ, Quint JM. Ankylosing Spondylitis. *StatPearls* [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [žiūrėta 2024 m. gruodžio 2 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470173/>
35. Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M, Hansel K, Stingeni L, Ardizzone S, ir kt. Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2021 m. sausio 19 d.;10(2):364.
36. Marotto D, Atzeni F, Ardizzone S, Monteleone G, Giorgi V, Sarzi-Puttini P. Extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Pharmacological Research*. 2020 m. lapkričio 1 d.;161:105206.
37. Alvarez-Payares JC, Ramírez-Urrea S, Correa-Parra L, Salazar-Urbe D, Velásquez-López M. Mucocutaneous Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. 2021 m. rugpjūčio;13(8):e17191.
38. Xu A, Balgobind A, Strunk A, Garg A, Alloo A. Prevalence estimates for pyoderma gangrenosum in the United States: An age- and sex-adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 m. rugpjūčio;83(2):425–9.
39. Jansen FM, Vavricka SR, den Broeder AA, de Jong EM, Hoentjen F, van Dop WA. Clinical management of the most common extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease focused on the joints, skin and eyes. *United European Gastroenterol J*. 2020 m. lapkričio;8(9):1031–44.

40. Amatore F, Colombel JF, Delaporte E. Mucocutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2024 m. rugsėjo 1 d.;151(3):103301.
41. Sbeit W, Kadah A, Mahamid M, Karayanni H, Mari A, Tali S, ir kt. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: the neglected piece of the puzzle. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2020 m. lapkričio;32(11):1422.
42. Licona Vera E, Betancur Vasquez C, Peinado Acevedo JS, Rivera Bustamante T, Martinez Redondo JM. Ocular Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. 2023 m. birželio;15(6):e40299.
43. Shah J, Shah A, Hassman L, Gutierrez A. Ocular Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2021 m. lapkričio 1 d.;27(11):1832–8.
44. Kim JM, Cheon JH. Pathogenesis and clinical perspectives of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. *Intest Res*. 2020 m. liepos;18(3):249–64.
45. Pytrus W, Akutko K, Pytrus T, Turno-Kręcicka A. A Review of Ophthalmic Complications in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2022 m. gruodžio 15 d.;11(24):7457.
46. Lin H, Zhang J, Liang C, Wu D, Tan Y, Luo L, ir kt. Differences in the prevalence of uveitis between Crohn's disease and ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmologica*. 2024 m.;102(4):e485–92.
47. Núñez F P, Castro F, Mezzano G, Quera R, Diaz D, Castro L. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: A practical approach. *World J Hepatol*. 2022 m. vasario 27 d.;14(2):319–37.
48. Beheshti Maal A, Shahrabaf MA, Sadri B, Hossein-Khannazer N, Mansournia MA, Vosough M. Prevalence of Hepatobiliary Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A GRADE Assessed Systematic Review and Meta-Analysis of more than 1.7 Million Patients. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2024 m. kovo 1 d.;18(3):360–74.
49. Majchrzak K, Dudek P, Talar-Wojnarowska R, Fichna J. Current approach to hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease. *J Physiol Pharmacol*. 2021 m. spalio;72(5).
50. Navarro P, Gutiérrez-Ramírez L, Tejera-Muñoz A, Arias Á, Lucendo AJ. Systematic Review and Meta-Analysis: Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2023 m. spalio 24 d.;15(21):4507.
51. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Gastroenterology Res*. 2018 m. balandžio;11(2):83–94.
52. Chao CY, Battat R, Al Khoury A, Restellini S, Sebastiani G, Bessissow T. Co-existence of non-alcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: A review article. *World J Gastroenterol*. 2016 m. rugsėjo 14 d.;22(34):7727–34.
53. Mazza S, Soro S, Verga MC, Elvo B, Ferretti F, Cereatti F, ir kt. Liver-side of inflammatory bowel diseases: Hepatobiliary and drug-induced disorders. *World J Hepatol*. 2021 m. gruodžio 27 d.;13(12):1828–49.

54. Gaspar R, Branco CC, Macedo G. Liver manifestations and complications in inflammatory bowel disease: A review. *World J Hepatol.* 2021 m. gruodžio 27 d.;13(12):1956–67.
55. Sturdik I, Krajcovicova A, Jalali Y, Adamcova M, Tkacik M, Sekac J, ir kt. Pathophysiology and risk factors for cholelithiasis in patients with Crohn's disease. *Physiol Res.* 2019 m. lapkričio 30 d.;68(Suppl 2):S173–82.
56. Fagagnini S, Heinrich H, Rossel JB, Biedermann L, Frei P, Zeitz J, ir kt. Risk factors for gallstones and kidney stones in a cohort of patients with inflammatory bowel diseases. *PLoS One.* 2017 m.;12(10):e0185193.
57. Cianci P, Restini E. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic and surgical approaches. *World J Gastroenterol.* 2021 m. liepos 28 d.;27(28):4536–54.
58. Fujita N, Yasuda I, Endo I, Isayama H, Iwashita T, Ueki T, ir kt. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2021. *J Gastroenterol.* 2023 m.;58(9):801–33.
59. Barberio B, Massimi D, Cazzagon N, Zingone F, Ford AC, Savarino EV. Prevalence of Primary Sclerosing Cholangitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2021 m. gruodžio 1 d.;161(6):1865–77.
60. Van Munster KN, Bergquist A, Ponsioen CY. Inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis: One disease or two? *Journal of Hepatology.* 2024 m. sausio 1 d.;80(1):155–68.
61. Bezzio C, Della Corte C, Vernero M, Di Luna I, Manes G, Saibeni S. Inflammatory bowel disease and immune-mediated inflammatory diseases: looking at the less frequent associations. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022 m. liepos 28 d.;15:17562848221115312.
62. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology.* 2015 m. spalio 1 d.;63(4):971–1004.
63. Chi G, Pei J, Li X. Inflammatory bowel disease and risk of autoimmune hepatitis: A univariable and multivariable Mendelian randomization study. *PLoS One.* 2024 m. birželio 7 d.;19(6):e0305220.
64. DeFilippis EM, Kumar S. Clinical Presentation and Outcomes of Autoimmune Hepatitis in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2015 m. spalio 1 d.;60(10):2873–80.
65. Sahebjam F, Vierling JM. Autoimmune hepatitis. *Front Med.* 2015 m. birželio 1 d.;9(2):187–219.
66. Ballotin VR, Bigarella LG, Riva F, Onzi G, Balbinot RA, Balbinot SS, ir kt. Primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis overlap syndrome associated with inflammatory bowel disease: A case report and systematic review. *World J Clin Cases.* 2020 m. rugsėjo 26 d.;8(18):4075–93.
67. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2015 m. rugpjūčio 1 d.;21(8):1982–92.

68. Park SK, Wong Z, Park SH, Vu KV, Bang KB, Piyachaturawat P, ir kt. Extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease in Asian patients: A multinational study. *Digestive and Liver Disease*. 2021 m. vasario 1 d.;53(2):196–201.
69. Juliao-Baños F, Arrubla M, Osorio L, Camargo J, Londoño J, Cáceres C, ir kt. Characterization and prevalence of extraintestinal manifestations in a cohort of patients with inflammatory intestinal disease in Medellin, Colombia. *Gastroenterol Hepatol*. 2021 m.;44(6):398–404.
70. Adam H, Alqassas M, Saadah OI, Mosli M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in Middle Eastern Patients. *J Epidemiol Glob Health*. 2020 m. gruodžio;10(4):298–303.
71. Guillo L, Savoye G, Amiot A, Gilletta C, Nachury M, Dib N, ir kt. Prevalence of and Factors Associated With Extraintestinal Manifestations and Their Remission in Inflammatory Bowel Disease: The EXTRA-Intestinal Manifestation Prospective Study From the Groupe d’Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2023 m. gruodžio;14(12):e00607.
72. Jonaitytė IR, Karpavičiūtė V, Kiudelis G, Kupčinskas J, Jonaitis L. Mucocutaneous Manifestations Reported by Inflammatory Bowel Disease Patients in University Hospital. *Acta Med Litu*. 2024 m.;31(1):177–86.

13. PADĖKA

Dėkoju baigiamojo darbo vadovei doc. dr. Godai Sadauskaitei už vertingas pastabas, įžvalgas ir sklandų bendradarbiavimą rengiant magistro darbą.

Taip pat nuoširdžiai dėkoju biostatistikei Gabrielei Tarutytei už skirtą laiką ir išsamius atsakymus į iškilusius klausimus darbo rengimo metu.