



Экстраинтестинальные проявления воспалительных заболеваний кишечника

М.М. Кудишина, И.В. Козлова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Мария Михайловна Кудишина, aleshechkina-mary@mail.ru

Для цитирования: Кудишина М.М., Козлова И.В. Экстраинтестинальные проявления воспалительных заболеваний кишечника // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 52–58.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-18-52-58

Цель настоящего обзора – описать клинические особенности внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника, патогенетические механизмы их возникновения, подходы к терапии. Литературный обзор базируется на анализе опубликованных данных российских и зарубежных клинических рекомендаций, монографий, когортных исследований. В статье представлены современные данные о специфических и неспецифических внекишечных проявлениях язвенного колита и болезни Крона, связанных и не связанных с активностью заболеваний либо возникших вследствие их лечения. Рассмотрены изменения со стороны опорно-двигательной, гепатобилиарной, дыхательной систем, кожных покровов, ротовой полости и глаз.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, внекишечные проявления

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – группа заболеваний с преимущественно иммунологическим механизмом развития, представленная язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК).

ВЗК характеризуются множественным кишечным симптомами и экстраинтестинальными проявлениями. До 40% пациентов с ВЗК имеют внекишечные проявления [1]. Установлено, что распространенность внекишечных симптомов у пациентов с БК выше, чем у больных ЯК. Результаты когортного исследования 2011 г. с учас-

тием 950 больных ВЗК показали, что 43% пациентов с БК и 31% пациентов с ЯК имеют от одного до пяти внекишечных проявлений [2]. Примерно в половине случаев ВЗК дебютируют внекишечными симптомами задолго до диагностирования кишечного заболевания [3].

Экстраинтестинальные проявления при ВЗК можно разделить на несколько групп:

- специфические изменения, имеющие идентичную с основным заболеванием гистологическую картину и, как следствие, общий патогенетический механизм развития;

- неспецифические изменения, связанные или не связанные с активностью заболевания, с неустановленным механизмом развития;
- вторичные – результат осложнений основной патологии или ее лечения.

Внекишечные проявления могут затрагивать практически все системы. Подавляющее большинство экстраинтестинальных проявлений связано с активностью ВЗК. Наиболее распространенными считаются периферический артрит, афтозный стоматит, увеит и узловатая эритема. К не связанным с активностью ВЗК системным проявлениям относят первичный склерозирующий холангит, остеопороз и остеопенический синдром, псориаз [4].

Опорно-двигательная система и ВЗК

Внекишечные проявления со стороны опорно-двигательной системы при ВЗК определяются как серонегативные спондилоартропатии [5]. В зависимости от ведущих симптомов они классифицируются на осевые и периферические. В процесс вовлекаются крестцово-подвздошное сочленение, суставы позвоночника, конечностей [6]. Данная патология характерна для па-

циентов с БК: частота встречаемости – 10–20%. При ЯК этот показатель составляет 5–14%. Появление указанной патологии может предшествовать кишечным симптомам основного заболевания, дебютировать одновременно с ним или спустя время [7]. Обнаружены генетические предпосылки к артропатиям при ВЗК: наличие полиморфизма генов IL23R, IL12B, STAT3 и PTGER4 (связаны с Th17), ILR2 и ORMDDL3 (обусловлены дефектами иммунной реакции). Указанные генетические особенности могут объяснить обратную связь между нозологиями. Установлено, что до 70% пациентов с анкилозирующим спондилитом и спондилоартропатиями имеют гистологические признаки воспаления кишечника определенной степени выраженности [8].

Анкилозирующий спондилит диагностируют на основании результатов магнитно-резонансной томографии или рентгенологических особенностей сакроилеита в сочетании с типичной клинической картиной. Осевой или периферический артрит в большей степени клинический диагноз. В процессе верификации ревматологических изменений при ВЗК необходимо исключить эрозивные изменения и деформацию суставов, остеонекроз, вызванный приемом глюкокортикостероидов (ГКС) [9]. Для редукции клинических симптомов периферического артрита, как правило, достаточно терапии основного заболевания. В случае осевого артрита предпочтительно использовать короткие курсы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Высокие дозы НПВП и длительный курс их назначения способствуют рецидиву и утяжелению артрита. Иммуносупрессоры характеризуются ограниченной эффективностью в отношении осевого артрита [10]. Ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) при спондилитах и артритах на фоне ВЗК

показаны при неэффективности или резистентности к НПВП [11]. К другим проявлениям патологии опорно-двигательного аппарата при ВЗК относятся остеопения и остеопороз.

Остеопороз – заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и нарушением ее микроархитектоники, приводящим к повышенному риску переломов костей. При остеопении снижение плотности костной ткани не столь выражено [12]. Распространенность подобных явлений колеблется от 17 до 41% при остеопорозе и от 22 до 77% при остеопении [13]. Выявлено три фактора, определяющих риск развития остеопенического синдрома: нарушение всасывания витамина D и кальция, системный воспалительный процесс, затрагивающий одновременно и кишечник, и костную систему, и терапия ГКС. Не исключен генетический компонент подобной связи – 570A>T полиморфизм гена VMP2 [14]. При верификации снижения МПКТ у пациентов с ВЗК рекомендуют терапию препаратами кальция и витамина D, бисфосфонатами [15].

I. Krela-Kazmierczak и соавт. (2018) оценивали МПКТ методом ультразвуковой денситометрии и определяли уровни интерлейкина (ИЛ) 6 (как инициатора остеокластогенеза), остеопротегерина (ОПГ) и белка sRANKL в крови на основании иммуноферментного анализа у пациентов с ЯК и БК. Среди пациентов с БК остеопения встречалась у 32,42%, остеопороз – у 18,92%. Среди пациентов с ЯК аналогичные показатели составили 37,84 и 2,7% соответственно. При ЯК наблюдалась обратная взаимосвязь между показателями ИЛ-6 и T-score, при БК – прямая зависимость между уровнем ИЛ-6 и ОПГ. Заболеваемость остеопенией и остеопорозом у пациентов с ВЗК высока и увеличивается с длительностью заболевания и количеством госпитализаций. В отличие от пациентов с ЯК

больные БК находятся в группе высокого риска патологии скелета [16].

Изменения кожи при ВЗК

Кожа и ее производные часто вовлекаются в системное воспаление. Изменения кожи при ВЗК объясняют общими патогенетическими механизмами: гиперпродукцией ИЛ-12 и интерферона-гамма, синтезируемыми Th1-лимфоцитами, ИЛ-5 и ИЛ-13, продуцируемыми Th2-лимфоцитами, ИЛ-17 – Th17-лимфоцитами [17].

Узловатая эритема (эритема *nodosum*) – одно из наиболее частых кожных проявлений ВЗК. Встречается у 8–10% пациентов с ЯК, у 10–15% больных БК [18]. У женщин узловатая эритема регистрируется в 3–6 раз чаще, чем у мужчин [19]. Узловатая эритема представляет собой множественные двусторонние симметричные узелки диаметром 1–5 см красного (или синюшно-багрового) цвета, болезненные и горячие на ощупь, иногда возвышающиеся над поверхностью кожи. Локализуются на разгибательных поверхностях конечностей, как правило на передней поверхности голени, а также на коже икр, туловища и лица [20]. Обычно данное проявление возникает после дебюта типичных кишечных симптомов основного заболевания. Выраженность клинической картины напрямую зависит от периода ВЗК. Это объясняет регресс узловатой эритемы при патогенетической терапии ЯК или БК [21].

Гангренозную пиодермию относят к тяжелым кожным проявлениям ВЗК. Гангренозная пиодермия – реактивный дерматоз с хроническими неинфекционными некротическими очагами [22]. Такое внекишечное проявление с одинаковой частотой встречается и у мужчин, и у женщин, преимущественно в возрасте от 24 до 55 лет [23]. С ВЗК ассоциированы гнойничковая и язвенная формы гангренозной пиодермии. При этом они могут возникать до, во время или пос-



ле дебюта интестинальных симптомов основного заболевания. После дебюта кожного болевого синдрома образуется пустула с последующим изъязвлением. При этом гнойно-некротический центр остается стерильным, окружен голубоватой каймой [24]. Гангренозная пиодермия при ВЗК – диагноз исключения, поскольку в настоящее время не существует патогномичных лабораторных тестов, подтверждающих диагноз. При наличии кожных проявлений у пациентов с ВЗК необходимо исключить заболевания грибковой, инфекционной или бактериальной этиологии, прием препаратов йода или брома, укусы насекомых. Обязательно проведение гистологического исследования участка пораженной ткани: патогномичным для гангренозной пиодермии является наличие нейтрофильной инфильтрации в центре язвы и лимфоцитарной инфильтрации по периферии [25]. При лечении подобного экстраинтестинального проявления используется местная и системная терапия. Установлено, что топические ГКС и триамцинолона ацетат оказывают выраженный положительный эффект. Однако при присоединении вторичной инфекции использование топических ГКС противопоказано. Системная терапия также оказывает выраженный позитивный эффект на гангренозную пиодермию. Препаратом выбора является преднизолон в стандартной дозе 1–2 мг/кг массы тела [26]. Рекомендуются также генно-инженерные биологические препараты. Инфликсимаб оказывает значимый положительный эффект в отношении гангренозной пиодермии, резистентной к ГКС [27]. Синдром Свита – острый нейтрофильный дерматоз, разновидность гангренозной пиодермии, локализуется на коже верхних конечностей, лице и шее, связан с активностью основного заболевания. Чаще встречается у женщин [28]. Этот синдром рассматривают как реакцию

гиперчувствительности на фоне инфекционных, воспалительных или неопластических процессов. Гистологически он проявляется плотной нейтрофильной инфильтрацией кожи полиморфноядерными лейкоцитами, клинически отмечаются диффузно расположенные эритематозные бляшки и папулы, пустулы с гнойным содержимым [22]. Отчетливой патогнетической связи между синдромом Свита и ВЗК не установлено. Терапией выбора считаются системные ГКС. Цитостатики следует назначать при резистентности к лечению или частых рецидивах синдрома Свита [29]. Патология ногтей как внекишечное проявление ВЗК широко обсуждается. Единого мнения в отношении изменений ногтевой пластины нет. Однако в ряде работ обозначены распространенные изменения. Так, О. Ekiz и соавт. (2016) изучали изменения ногтевой пластины у пациентов с ВЗК и пришли к выводу, что подногтевой гиперкератоз и изменение цвета ногтевой пластины – наиболее частые проявления (27,5 и 27,3% соответственно). Отмечались также дистрофия ногтя, онихолизис, ломкость, изъязвления. Распространенность онихомикоза у пациентов с ЯК и БК одинакова, без статистически значимых различий в распределении по полу и длительности течения заболевания. В то же время зафиксирована выраженная корреляция с возрастом пациентов: частота выявления онихомикоза увеличивалась с возрастом больных [30]. Нередко в патологический процесс вовлекается ротовая полость. Поражение полости рта не всегда обусловлено активностью основного процесса. Воспалительные изменения ротовой полости при ВЗК могут быть болезненными, нарушать нормальное функционирование ротовой полости и артикуляцию, приводить к тяжелым депрессивным расстройствам личности из-за обезображивания [31].

Все экстраинтестинальные проявления, локализующиеся в ротовой полости, подразделяют на специфические и неспецифические в зависимости от наличия патогномичных особенностей при гистологическом исследовании. Неспецифические изменения встречаются чаще. Они относятся к внекишечным проявлениям ВЗК. Речь идет об афтозном стоматите, вегетирующем пиостоматите, ангулярном хейлите, персистирующей субмандибулярной лимфаденопатии, рецидивирующих абсцессах щек, глоссите.

Наиболее распространенным вариантом поражения ротовой полости считается афтозный стоматит: воспаление слизистой оболочки ротовой полости, сопровождающееся образованием эрозий с фибринозным экссудатом и эритематозной каймы [32]. Чаще выявляется у пациентов с БК – 20–30% (при ЯК – до 10%) [33]. Афтозный стоматит нередко предшествует развитию основной клинической картины ВЗК. Активное течение БК способно усугубить стоматит. Лечение основного заболевания позволяет контролировать активность афтозного стоматита. Наряду с этим эффективна терапия топическими анестетиками (лидокаин) или ГКС (триамцинолон, дексаметазон), НПВП. В ряде случаев показаны системные ГКС [34].

Вегетирующий пиостоматит (ВП) – хроническое воспаление слизистой оболочки полости рта, представленное множественными белыми или желтыми пустулами с отеком красным основанием, периодически склонными к слиянию с образованием линейных язв [35]. В большей степени характерен для ЯК, чем для БК, в два-три раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин [36]. Как правило, появлению ВП предшествует развитие типичной клинической картины ВЗК. Описывают тесную связь с ЯК, даже рассматривают в качестве специфического маркера его активности

[37]. В клинической картине ВП доминируют болевой синдром в полости рта, лихорадка, увеличение подчелюстных лимфоузлов. Для лечения данного проявления рекомендуют системные ГКС в монорежиме или в комбинации с азатиоприном. В отношении ВП эффективны циклоспорин А, анти-ФНО-препараты [38]. Топические ГКС, пероральные антисептики не имеют доказанной эффективности. В единичных случаях описаны ксеростомия, синдром Шегрена, халитоз, расширение мелких слюнных желез, изменение цвета слизистой оболочки ротовой полости, красный плоский лишай, неспецифический гингивит [39].

Гепатобилиарная система и ВЗК

Среди системных проявлений ВЗК выделяют первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП).

ПСХ относится к наиболее характерному проявлению ВЗК и в большинстве случаев (до 75%) ассоциирован с ЯК. При БК встречается реже [40]. В некоторых географических регионах его частота колеблется в пределах 4–5% среди пациентов с ВЗК. Существует и обратная взаимосвязь между этими заболеваниями: до 70% пациентов с ПСХ страдают ЯК или БК. В 75–95% случаев ПСХ при ВЗК отмечается тотальный колит [41]. Развитие ПСХ на фоне ВЗК определяется выраженным генетическим компонентом.

Согласно результатам недавних исследований GWAS (Genome-wide association, 2011), полиморфизм генов MST1, ИЛ-2, CARD9 и REL определяет развитие ПСХ и во многом ВЗК. К дополнительным предпосылкам относятся генетические дефекты компонентов врожденного иммунитета комплекса HLA [42]. ПСХ проявляется такими симптомами, как недомогание, кожный зуд, боль в правом верхнем квадранте живота, лихорадка, ночная потливость. Они могут возникать эпизодически или быть

смазанными на фоне симптомов основного заболевания. Нередко ПСХ протекает бессимптомно. 5–10% пациентов не имеют типичных признаков заболевания при магнитно-резонансной холангиографии (МРХ). В подобной ситуации диагноз верифицируется гистологически. Такой вариант заболевания обозначают как ПСХ малых протоков и считают прогностически более благоприятным [43]. Лабораторно подтвержденный холестатический синдром предполагает обследование пациента для выявления ПСХ. При этом другие показатели функциональной активности печени обычно остаются в пределах нормы. Особую диагностическую ценность имеет МРХ, позволяющая выявлять диффузные мультифокальные кольцевидные стриктуры, чередующиеся с участками нормальных или слегка расширенных протоков, короткие тяжёлые выпячивания, напоминающие дивертикулы [44]. При ПСХ на фоне ВЗК рекомендована стандартная терапия урсодезокси-холоевой кислотой (УДХК) 15–20 мг/кг/сут. При этом следует избегать высокодозной терапии УДХК (25–30 мг/кг/сут). Терапия препаратами анти-ФНО не была изучена должным образом [45]. Наиболее эффективным методом лечения ПСХ остается трансплантация печени. При этом описана трансформация патологии в холангиокарциному, что считается противопоказанием для трансплантации [46].

НАЖБП – частое внекишечное проявление ЯК (до 55%) и БК (до 40%). К факторам риска развития данной патологии при ВЗК относятся фистулообразующая форма БК, распространенность процесса в кишке, синдром мальабсорбции, потеря белка, терапия ГКС, применение метотрексата [47].

Я.А. Краснер и соавт. (2018) изучали распространенность НАЖБП среди пациентов с ВЗК и факторы, ассоциированные с неалкогольной патологией печени. У 40% пациентов с ЯК и 55%

больных БК был диагностирован стеатогепатоз/стеатогепатит. Выявлены различия между изучаемыми патологиями. У пациентов с БК уровень тромбоцитов крови ассоциирован с наличием стеатогепатоза/стеатогепатита. У пациентов с ЯК такими факторами стали более высокий индекс массы тела (ИМТ > 25 кг/м²), артериальная гипертензия, возраст (старше 50 лет) и частота госпитализаций в год (два раза и более) [48].

S. Sagami и соавт. (2017) оценивали особенности НАЖБП у пациентов с БК. Показано, что патология печени у 22% пациентов с БК ассоциирована с более низкими значениями С-реактивного белка (СРБ) крови по сравнению с популяцией пациентов только с диагнозом НАЖБП. Кроме того, НАЖБП служила предиктором более длительного безоперационного периода при БК. Однако механизмы возможного защитного действия неалкогольного заболевания печени не изучались [49]. При анализе зависимости НАЖБП от тяжести ЯК (2017) установлено, что индекс стеатоза печени способен коррелировать с тяжестью ЯК, но не с активностью ЯК [50].

К более редким проявлениям со стороны гепатобилиарной системы при ВЗК относят желчно-каменную болезнь, панкреатит (острый лекарственный и хронический), амилоидоз, тромбоз воротной вены, гранулематозный гепатит [51].

Патология органа зрения и ВЗК

Для ВЗК типичны экстраинтестинальные офтальмологические проявления. Возникновение этой патологии связывают с дефектом врожденного или приобретенного иммунитета, высказывается предположение о наличии генетических мутаций, однако однозначного мнения нет [52]. Глазные симптомы встречаются нечасто. Исследования их распространенности в группах пациентов с ВЗК немногочисленны, поэтому объективно оценить



данный показатель сложно. В целом частота встречаемости варьируется в пределах 2–12% [53]. Наиболее частыми считаются увеит и эписклерит.

Эписклерит – воспаление соединительнотканной обильно васкуляризированной пластинки, соединяющей конъюнктиву и склеру глаза. Клинические проявления: покраснение одного или обоих глаз, жжение, раздражение, выраженная чувствительность. Снижение остроты зрения не характерно. Эписклерит считается внекишечным проявлением ВЗК, связанным с обострением основного заболевания, и при его лечении глазные симптомы купируются [54].

Увеит – хроническое воспаление сосудистой оболочки глаза, нередко приводящее к снижению и утрате зрения. Чаще встречается у женщин. Проявляется головной и глазной болью, светобоязнью, обычно сопровождается другими внекишечными симптомами ВЗК (суставными и кожными проявлениями). При подозрении на увеит необходима своевременная консультация офтальмолога, применение топических и системных ГКС. При неэффективности рекомендуется назначение инфликсимаба [55].

К более редким глазным проявлениям при ВЗК относят центральную ретинопатию, блефарит, конъюнктивит, синдром сухости глаза, катаракту, в том числе стероидиндуцированную [56].

Дыхательная система и ВЗК

Изменения показателей функционального состояния бронхолегочной системы зачастую

неспецифичны для ЯК и БК, редко определяются клинически. Однако при целенаправленном обследовании легких у 20–55% пациентов выявляются гиперреактивность бронхов, вентиляционные нарушения, лимфоцитоз мокроты, обнаруживаются рентгенологические «находки». К более типичным легочным проявлениям БК относят стеноз гортани, хронический гранулематозный бронхит и бронхиолит, интерстициальные пневмониты [57].

Обструктивные нарушения функции внешнего дыхания наблюдаются у 35% пациентов с ВЗК, рестриктивные и смешанные – значительно реже. У подавляющего большинства пациентов (73%) имеют место изменения бронхолегочной системы по типу хронического бронхита со склонностью к образованию бронхоэктазов и вовлечению в воспалительный процесс мелких бронхов с формированием дистальной обструкции [58]. У пациентов с ВЗК установлена генетическая предрасположенность к патологии легких. Полиморфизм генов HLA DQB1*02, DQB1*03, DQB1*15 обладает высокой специфичностью в отношении бронхиальной обструкции [58].

Нередко изменения в легких становятся результатом проводимой терапии (ГКС, препараты анти-ФНО). При назначении такого лечения в несколько раз возрастает риск оппортунистических инфекций. В связи с этим перед началом терапии рекомендуются консультация фтизиатра и предварительный скрининг на

инфекции. Частота осложнений со стороны органов дыхания при проведении антицитокиновой и иммуномодулирующей терапии достигает 22–25%. Из них на долю тяжелых инфекционных деструкций (пневмонии, плевриты, абсцессы легких) приходится 11–13% [59].

Обращает на себя внимание патогенетическая взаимосвязь ВЗК и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В популяционном когортном исследовании (2008) с участием 180 239 пациентов с ХОБЛ изучали распространенность ВЗК за период 1987–2002 гг. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ риск возникновения ЯК и БК на 55% выше по сравнению с общей популяцией здорового населения. У родственников пациентов с ХОБЛ первой линии родства выявлен риск развития БК, но не ЯК [60].

Заключение

Разнообразие внекишечных проявлений ЯК и БК предполагает необходимость своевременного установления диагноза и проведения рациональной фармакотерапии. Дебют экстраинтестинальных симптомов совпадает с обострением основной патологии либо опережает его. Изучение и выявление внекишечных проявлений, определение биологических маркеров ВЗК [61], своевременное лечение и, как следствие, контролируемое течение ВЗК – залог высокого качества жизни пациентов. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Isaaks K.L. How prevalent are extraintestinal manifestations at the initial diagnosis of IBD? // *Inflamm. Bowel Dis.* 2008. Vol. 14. № 2. P. S198–199.
2. Vavrica S.R., Brun L., Ballabeni P. et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort // *Am. J. Gastr.* 2011. Vol. 106. № 1. P. 110–119.
3. Mendoza J.L., Lana R., Taxonera C. et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis // *Med. Clin. (Barc.)*. 2005. Vol. 125. № 8. P. 297–300.
4. Bernstein C.N., Blanchard J.F., Rawsthorne P. et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study // *Am. J. Gastr.* 2001. Vol. 96. № 4. P. 1116–1122.
5. Harbord M., Annesse V., Vavrica S.R. et al. The first evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease // *J. Crohns Colitis*. 2016. Vol. 10. № 3. P. 239–254.
6. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R. et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis

- international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. № 6. P. 777–783.
7. *Salvarani C., Vlachonikolis I.G., van der Heijde D.M. et al.* Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients // *Scand. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 36. № 12. P. 1307–1313.
 8. *Jostins L., Ripke S., Weersma R.K. et al.* Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease // *Nature.* 2012. Vol. 491. № 7422. P. 119–124.
 9. *Fornaciari G., Salvarani C., Beltrami M. et al.* Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease // *Can. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 15. № 6. P. 399–403.
 10. *Bonner G.F., Fakhri A., Vennamaneni S.R.* A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* 2004. Vol. 10. № 6. P. 751–757.
 11. *Baraliakos X., Braun J.* Biologic therapies for spondyloarthritis: what is new? // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2012. Vol. 14. № 5. P. 422–427.
 12. *Kanis J.A.* Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group // *Osteoporos Int.* 1994. Vol. 4. № 6. P. 368–381.
 13. *Ali T., Lam D., Bronze M.S., Humphrey M.B.* Osteoporosis in inflammatory bowel disease // *Am. J. Med.* 2009. Vol. 122. № 7. P. 599–604.
 14. *Krela-Kazmierczak I., Wawrzyniak A., Szymczak A. et al.* Bone mineral density and the 570A>T polymorphism of the bone morphogenetic protein 2 (BMP2) gene in patients with inflammatory bowel disease: a cross-sectional study // *J. Physiol. Pharmacol.* 2017. Vol. 68. № 5. P. 757–764.
 15. *Melek J., Sakuraba A.* Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12. № 1. P. 32–44.e5.
 16. *Krela-Kazmierczak I., Szymczak-Tomczak A., Łykowska-Szuber L. et al.* Interleukin 6, osteoprotegerin, sRANKL and bone metabolism in inflammatory bowel diseases // *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018. Vol. 27. № 4. P. 449–453.
 17. *Lees C.W., Barrett J.C., Parkes M., Satsangi J.* New IBD genetics: common pathways with other diseases // *Gut.* 2011. Vol. 60. № 12. P. 1739–1753.
 18. *Trost L.B., McDonnell J.K.* Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease // *Postgrad. Med. J.* 2005. Vol. 81. № 959. P. 580–585.
 19. *Requena L., Requena C.* Erythema nodosum // *Dermatol. Online J.* 2002. Vol. 8. № 1. P. 4.
 20. *Fox M.D., Schwartz R.A.* Erythema nodosum // *Am. Fam. Physician.* 1992. Vol. 46. № 3. P. 818–822.
 21. *Orchard T.* Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2003. Vol. 5. № 6. P. 512–517.
 22. *Skok P., Skok K.* Acute febrile neutrophilic dermatosis in a patient with Crohn's disease: case report and review of the literature // *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.* 2018. Vol. 27. № 3. P. 161–163.
 23. *Iida T., Hida T., Matsuura M. et al.* Current clinical issue of skin lesions in patients with inflammatory bowel disease // *Clin. J. Gastroenterol.* 2019. [Epub ahead of print]
 24. *Wollina U.* Clinical management of pyoderma gangrenosum // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2002. Vol. 3. № 3. P. 149–158.
 25. *Powell F.C., O'Kane M.* Management of pyoderma gangrenosum // *Dermatol. Clin.* 2002. Vol. 20. № 2. P. 347–355.
 26. *Bennett M.L., Jackson J.M., Jorizzo J.L. et al.* Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions // *Medicine (Baltimore).* 2000. Vol. 79. № 1. P. 37–46.
 27. *Grange F., Djilali-Bouzina F., Weiss A.M. et al.* Corticosteroid-resistant pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease: rapid cure with infliximab // *Dermatology.* 2002. Vol. 205. № 3. P. 278–280.
 28. *Ytting H., Vind I., Bang D., Munkholm P.* Sweet's syndrome – an extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease // *Digestion.* 2005. Vol. 72. № 2–3. P. 195–200.
 29. *Marzano A.V., Ishak R.S., Saibeni S. et al.* Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013. Vol. 45. № 2. P. 202–210.
 30. *Ekiz Ö., Çelik E., Balta İ. et al.* Nail changes in patients with inflammatory bowel diseases // *Turk. J. Med. Sci.* 2016. Vol. 46. № 2. P. 495–500.
 31. *Lourenço S.V., Hussein T.P., Bologna S.B. et al.* Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010. Vol. 24. № 2. P. 204–207.
 32. *Chavan M., Jain H., Diwan N. et al.* Recurrent aphthous stomatitis: a review // *J. Oral. Pathol. Med.* 2012. Vol. 41. № 8. P. 577–583.
 33. *Trikudanathan G., Venkatesh P.G., Navaneethan U.* Diagnosis and therapeutic management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease // *Drugs.* 2012. Vol. 72. № 18. P. 2333–2349.
 34. *McBride D.R.* Management of aphthous ulcers // *Am. Fam. Physician.* 2000. Vol. 62. № 1. P. 149–154, 160.
 35. *Femiano F., Lanza A., Buonaiuto C. et al.* Pyostomatitis vegetans: a review of the literature // *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* 2009. Vol. 14. № 3. P. E114–E117.
 36. *Hegarty A.M., Barrett A.W., Scully C.* Pyostomatitis vegetans // *Clin. Exp. Dermatol.* 2004. Vol. 29. № 1. P. 1–7.
 37. *Lopez-Jornet P., Gomez-Garcia F., Camacho-Alonso F.* Pyostomatitis vegetans. Clinical marker of ulcerative colitis // *NY State Dent. J.* 2012. Vol. 78. № 2. P. 36–37.
 38. *Brinkmeier T., Frosch P.J.* Pyodermitis-pyostomatitis vegetans: a clinical course of two decades with response to cyclosporine and low-dose prednisolone // *Acta Derm. Venereol.* 2001. Vol. 81. № 2. P. 134–136.
 39. *Rowland M., Fleming P., Bourke B.* Looking in the mouth for Crohn's disease // *Inflamm. Bowel Dis.* 2010. Vol. 16. № 2. P. 332–337.



40. Boonstra K., Beuers U., Ponsioen C.Y. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review // J. Hepatol. 2012. Vol. 56. № 5. P. 1181–1188.
41. Karlsen T.H., Schrumpf E., Boberg K.M. Update on primary sclerosing cholangitis // Dig. Liver Dis. 2010. Vol. 42. № 6. P. 390–400.
42. Melum E., Franke A., Schramm C. et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis identifies two non-HLA susceptibility loci // Nat. Genet. 2011. Vol. 43. № 1. P. 17–19.
43. Björnsson E. Small-duct primary sclerosing cholangitis // Curr. Gastroenterol. Rep. 2009. Vol. 11. № 1. P. 37–41.
44. Karlsen T.H., Boberg K.M. Update on primary sclerosing cholangitis // J. Hepatol. 2013. Vol. 59. № 3. P. 571–582.
45. Lindor K.D., Kowdley K.V., Luketic V.A. et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis // Hepatology. 2009. Vol. 50. № 3. P. 808–814.
46. Rosen C.B., Darwish Murad S., Heimbach J.K. et al. Neoadjuvant therapy and liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: is pretreatment pathological confirmation of diagnosis necessary? // J. Am. Coll. Surg. 2012. Vol. 215. № 1. P. 31–38.
47. Dourakis S.P., Sevastianos V.A., Kaliopi P. Acute severe steatohepatitis related to prednisolone therapy // Am. J. Gastroenterol. 2002. Vol. 97. № 4. P. 1074–1075.
48. Краснер Я.А., Осипенко М.Ф. Факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. Т. 155. № 7. С. 57–61.
49. Sagami S., Ueno Y., Tanaka S. et al. Significance of non-alcoholic fatty liver disease: A retrospective cohort study // Hepatol. Res. 2017. Vol. 47. № 9. P. 872–881.
50. Jamali R., Biglari M., Seyyed Hosseini S.V. et al. The correlation between liver fat content and ulcerative colitis disease severity // Acta Med. Iran. 2017. Vol. 55. № 5. P. 333–339.
51. Tofteland N.D., Nassif I.I. Abnormal liver enzymes in a patient with Crohn's disease, psoriatic arthritis, and recurrent pancreatitis. Answer to the clinical challenges and images in GI question: image 5: idiopathic granulomatous hepatitis // Gastroenterology. 2010. Vol. 139. № 2. P. e14–15.
52. Martin T.M., Smith J.R., Rosenbaum J.T. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies // Curr. Opin. Rheumatol. 2002. Vol. 14. № 4. P. 337–341.
53. Larsen S., Bendtzen K., Nielsen O.H. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management // Ann. Med. 2010. Vol. 42. № 2. P. 97–114.
54. Mintz R., Feller E.R., Bahr R.L., Shah S.A. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease // Inflamm. Bowel. Dis. 2004. Vol. 10. № 2. P. 135–139.
55. Suhler E.B., Smith J.R., Wertheim M.S. et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes // Arch. Ophthalmol. 2005. Vol. 123. № 7. P. 903–912.
56. Troncoso L.L., Biancardi A.L., de Morades H.V., Zaltman C. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a review // World J. Gastroenterol. 2017. Vol. 23. № 32. P. 5836–5848.
57. Desai D., Patil S., Udawadia Z. et al. Pulmonary manifestations in inflammatory bowel disease: a prospective study // Indian J. Gastroenterol. 2011. Vol. 30. № 5. P. 225–228.
58. Михайлова З.Ф. Функция внешнего дыхания у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 5. С. 13–16.
59. Лазебник Л.Б., Парфенов А.И., Князев О.В. и др. Новое в биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 2. С. 7–14.
60. Ekbohm A., Brandt L., Granath F. et al. Increased risk of both ulcerative colitis and Crohn's disease in a population suffering from COPD // Lung. 2008. Vol. 186. № 3. P. 166–172.
61. Кудишина М.М., Козлова И.В., Пахомова А.Л. Биомаркеры воспалительных заболеваний кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. Т. 157. № 9. С. 4–9.

Extra-Intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Diseases

M.M. Kudishina, I.V. Kozlova, MD, PhD, Prof.
V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

Contact person: Mariya M. Kudishina, aleshechkina-mary@mail.ru

The purpose of this review is to describe the clinical features of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel diseases, pathogenetic mechanisms of their occurrence, approaches to therapy. The literature review is based on the analysis of published data of Russian and foreign clinical recommendations, monographs, cohort studies. The article presents current data on specific and nonspecific extra-intestinal manifestations of ulcerative colitis and Crohn's disease, associated and unrelated to the activity of diseases, or resulting from their treatment. Changes in the musculoskeletal, hepatobiliary, respiratory systems, skin, oral cavity and eyes are considered.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, extra-intestinal manifestations