

## ВНЕКИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

*С.А. Жилин, В.Г. Радченко, В.П. Добрица*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

## EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

*S. A. Zhilin, V.G. Radchenko, V.P. Dobritsa*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© С.А. Жилин, В.Г. Радченко, В.П. Добрица, 2013

В лекции представлены данные об этиологии и основных эпидемиологических особенностях воспалительных заболеваний кишечника. Приводится классификация внекишечных проявлений и заболеваний, которые с высокой частотой ассоциированы с воспалительными заболеваниями кишечника. Воспалительные заболевания кишечника включают в себя болезнь Крона и неспецифический язвенный колит. Примерно в 50% случаев, помимо симптомов со стороны кишечника, отмечаются различные симптомы со стороны других органов и систем (внекишечные проявления). В связи с этим в настоящее время воспалительные заболевания кишечника следует рассматривать как системные аутоиммунные заболевания с преимущественным поражением кишечника. Помимо давно известных внекишечных проявлений со стороны кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия), опорно-двигательного аппарата (серонегативный спондилоартрит) и глаз (эписклерит, иридоциклит) в последнее время описаны также поражения носа, внутреннего уха, нервной системы и легких. Вовлечение в процесс практически всех органов и систем требует проведения дифференциальной диагностики с системными ревматическими заболеваниями, в первую очередь с первичными системными некротизирующими васкулитами. Однако алгоритм для проведения дифференциальной диагностики до настоящего времени не разработан.

**Ключевые слова:** внекишечные проявления, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, системные ревматические заболевания.

In lecture are submitted data on an etiology and the main epidemiological features of inflammatory bowel diseases. Classification of extraintestinal manifestations and diseases which are with high frequency associated with inflammatory bowel diseases is given. Inflammatory bowel disease includes Crohn's disease and ulcerative colitis. Approximately in 50% cases besides symptoms from bowel symptoms from different organs and systems (extraintestinal manifestations) are noted. In communication by it now inflammatory bowel disease should be considered as systemic autoimmune diseases with primary involvement of the bowel. Besides long ago known extraintestinal manifestations from skin (erythema nodosum, pyoderma gangrenosum), musculoskeletal system (seronegative spondylarthritis) and eyes (episcleritis, iridocyclitis) the involvement of nose, internal ear, nervous system and lungs recently are described. Involvement in pathological process practically all organs and systems demands carrying out differential diagnostics with systemic rheumatic diseases first of all with primary systemic necrotizing vasculitides. However the algorithm for differential diagnostics isn't developed.

**Key words:** extraintestinal manifestations, Crohn's disease, ulcerative colitis, systemic rheumatic diseases.

К воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) относятся неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. Распространенность ВЗК в разных регионах мира имеет широкие колебания и составляет для неспецифического язвенного колита 21–268 случаев на 100 тыс. населения, а для болезни Крона – 9–199 случаев. Важная эпидемиологическая особенность ВЗК состоит в том, что заболеваемость болезнью Крона всегда ниже,

чем заболеваемость неспецифическим язвенным колитом. Другой важной эпидемиологической особенностью ВЗК является то, что в странах Северного полушария данная группа заболеваний встречается значительно чаще, чем в южных странах (Юго-Восточная Азия, Африка, Латинская Америка). Исключением из этого правила является Израиль, где отмечается высокая распространенность неспецифического язвенного

колита, при том, что болезнь Крона встречается там достаточно редко. Ещё одной любопытной эпидемиологической особенностью ВЗК является их высокое распространение в промышленно развитых странах. В развивающихся странах или странах с преимущественно сельскохозяйственной экономикой распространенность ВЗК ниже.

Пик заболеваемости ВЗК приходится на молодую возрастную группу: неспецифический язвенный колит наиболее часто встречается у лиц 20–30 лет, болезнь Крона поражает пациентов в возрасте 20–40 лет.

Этиопатогенез ВЗК до настоящего времени остается предметом дискуссий. В качестве этиологических факторов рассматриваются различные бактериальные агенты, такие как микобактерии туберкулеза, шигеллы, бактероиды, эубактерии, пептострептококки. Ф.И. Комаров и др. (2008) указывают, что в качестве возбудителей ВЗК могут выступать цитомегаловирусы для неспецифического язвенного колита и миксовирусы – для болезни Крона. Обсуждается также роль генетических факторов. При этом семейная предрасположенность больше характерна для болезни Крона, чем для неспецифического язвенного колита. В ряде работ было показано, что для болезни Крона более характерна ассоциация с HLA A<sub>2</sub>, а для неспецифического язвенного колита – с HLA B<sub>35</sub> и B<sub>27</sub>. Причем ряд генов влияет не только на риск возникновения ВЗК, но и на особенности течения. В исследовании Н.В. Семенова (2009) было показано, что наличие полиморфного варианта 308 G/A гена TNF-α в 1,8 раз увеличивает риск развития болезни Крона, а присутствие полиморфного варианта 3020 ins C гена NOD 2/CARD 15 определяет стриктурирующий вариант течения данного заболевания.

Ряд исследователей указывает на то, что провоцирующими факторами для ВЗК могут выступать различные факторы внешней среды, такие как курение и характер питания.

И неспецифический язвенный колит, и болезнь Крона традиционно рассматриваются как органоспецифические аутоиммунные заболевания, вовлекающие в процесс различные отделы желудочно-кишечного тракта. Однако в последнее время ряд авторов рассматривает ВЗК как системные аутоиммунные заболевания с преимущественным вовлечением желудочно-кишечного тракта. Это связано с тем, что зачастую ВЗК протекают с внекишечными проявлениями, которые могут развиваться на фоне ВЗК,

а могут предшествовать их появлению в течение длительного времени. Известно также, что ряд заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма и рассеянный склероз, встречаются с более высокой частотой у подобных больных по сравнению с общей популяцией.

Первая попытка отделения внекишечных проявлений от заболеваний, с высокой частотой встречающихся при ВЗК, принадлежит Г. Адлеру (2001). Согласно данной классификации, все симптомы и состояния, связанные с ВЗК, подразделяются на три группы:

Группа А: внекишечные проявления, связанные с поражением кишечника и проявляющиеся клинически в соответствии со степенью активности основного заболевания. К ним относятся поражения кожи, суставов, глаз, печени.

Группа В: внекишечные осложнения, которые патофизиологически обусловлены нарушением функций кишечника (синдром мальабсорбции, желчнокаменная и мочекаменная болезни).

Группа С: осложнения, не связанные с основным заболеванием, и сопутствующие заболевания (остеопороз, амилоидоз).

Так как патогенез внекишечных проявлений неясен, точное разграничение внекишечных проявлений и заболеваний, сочетающихся с ВЗК с высокой частотой, представляет собой сложную и не до конца решенную задачу. По нашему мнению, в том случае, если клинические проявления, встречающиеся на фоне ВЗК, соответствуют определенной нозологической форме, то они должны рассматриваться как сопутствующие заболевания (группа С, по классификации Адлера). Если же такого соответствия не наблюдается, то такие симптомы должны рассматриваться как внекишечные проявления (группа А, по той же классификации).

По данным литературы, внекишечные проявления встречаются у 36–50% пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом [21, 24–26]. Интересно отметить, что внекишечные проявления при болезни Крона чаще встречаются при вовлечении в процесс толстой кишки. Другой важной особенностью является то, что примерно у 25% больных ВЗК имеет место сочетание нескольких внекишечных проявлений. Обсудим наиболее часто встречающиеся формы внекишечных проявлений ВЗК.

**Поражение кожи и слизистых оболочек.** Наиболее частыми формами поражения кожи, ассоциированными с ВЗК, являются гангре-

нозная пиодермия, узловатая эритема, гиперпластическое поражение слизистой оболочки полости рта (рельеф в виде «булыжной мостовой»), вегетирующий пиостоматит, афтозный стоматит, гранулематозный хейлит Мишера и синдром Мелькерссона – Розенталя. По поводу причисления хейлита Мишера и синдрома Мелькерссона – Розенталя к внекишечным проявлениям ВЗК существуют различные мнения, так как, по мнению Г. Адлера, их целесообразно рассматривать как сопутствующие заболевания.

Частота развития гангренозной пиодермии, по данным различных авторов, варьирует от 5 до 10% при неспецифическом язвенном колите и от 2 до 20% при болезни Крона. Обычно поражение начинается с гнойной пустулы, которая через стадии гематомы и стерильного абсцесса переходит в язву около 4 см в диаметре. Дно язвы обычно окружено красным ободком. Чаще всего гангренозная пиодермия локализуется на разгибательной поверхности нижних конечностей, но может располагаться на любых других участках кожи.

Узловатая эритема – другое частое кожное проявление ВЗК. Она представляет собой красные болезненные узлы, располагающиеся в основном на передней поверхности нижних конечностей. Частота узловатой эритемы у пациентов с ВЗК, по данным литературы, колеблется от 4 до 15%, причем в 20% случаев узловатая эритема развивается в активную фазу заболевания. В противоположность гангренозной пиодермии, которая изъязвляется, узловатая эритема не изъязвляется и проходит без рубцов или атрофии.

Афты представляют собой мелкие язвы с центральной фибринозной мембраной и эритематозным ободком. Частота афтозного стоматита, по данным А. Al Roujaee (2007), составляет 10% у больных ВЗК. Относительно тяжести афтозного стоматита у пациентов с ВЗК в литературе имеются противоположные мнения. По мнению Р. Bradley et al. (2004), афтозный стоматит при ВЗК имеет тяжелое течение и тенденцию к генерализации, тогда как, по данным В. Gregory et V. Ho (1992), подобного не отмечается.

Вегетирующий пиостоматит представляет собой редкую форму поражения слизистой оболочки полости рта при ВЗК. Данные о частоте встречаемости вегетирующего пиостоматита в литературе отсутствуют. Клинически вегетирующий пиостоматит представляет собой множе-

ственные пустулы диаметром 2–3 мм или слегка возвышающиеся над поверхностью милиарные абсцессы. Пустулы, эрозии и вегетирующие бляшки локализуются на слизистой оболочке щек и десен и формируют изменения по типу «следа улитки».

Характерным проявлением болезни Крона является гиперпластическое поражение полости рта, формирующие рельеф в виде «булыжной мостовой», а также гранулематозный хейлит Мишера и синдром Мелькерссона – Розенталя. Гиперпластическое поражение слизистой клинически проявляется красными папулами на слизистой щек или неба. Важно отметить, что папулы могут быть болезненными и препятствовать приему пищи и артикуляции.

Другой формой гранулематозного поражения ротовой полости является гранулематозный хейлит Мишера и синдром Мелькерссона – Розенталя. Оба состояния могут на протяжении ряда лет быть единственным проявлением болезни Крона. По мнению Р. Bradley et al. (2004), в том случае, если вышеназванные проявления развиваются до появления кишечных симптомов болезни Крона, правомочен диагноз «орофациальный гранулематоз».

Гранулематозный хейлит Мишера проявляется отеком и уплотнением слизистой губ, ангулярным хейлитом и характеризуется хроническим затяжным течением. При морфологическом исследовании выявляются гранулематозные изменения. Синдром Мелькерссона – Розенталя представляет собой сочетание гранулематозного хейлита Мишера, пареза лицевого нерва и формирование складчатого языка (lingua plicata).

**Поражение суставов и позвоночника.** По данным литературы, поражение суставов при ВЗК с частотой 20–40%. В настоящее время артриты, встречающиеся при ВЗК, подразделяют на два типа. Для первого типа характерно поражение крупных и опорных суставов (голеностопный, коленный, тазобедренный, лучезапястный, локтевой и плечевой суставы). Данный тип артрита обычно имеет острый тип течения, характеризуется асимметричным вовлечением суставов и не оставляет после себя деформаций. Второй тип артрита при ВЗК вовлекает мелкие суставы кистей, характеризуется симметричным поражением и протекает в течение нескольких лет.

Отдельного обсуждения, на наш взгляд, заслуживает спондилит в рамках ВЗК. По данным Г. Адлера (2001) и G. Fornaciari et al. (2001),

до 50 % больных болезнью Крона имеют изменения в области крестцово-подвздошных сочленений, которые выявляются с помощью методов лучевой диагностики даже в отсутствии клинических проявлений сакроилеита. При этом, по данным А.Р. Златкиной (1998), Ф.И. Комарова и др. (2008), у таких пациентов с высокой частотой отмечается наличие HLA B27. Клиническими проявлениями спондилита являются выпрямление поясничного лордоза, боли воспалительного характера в области крестцово-подвздошных сочленений, а также наличие утренней скованности.

В ряде случаев, когда у пациента выявляется двусторонний эрозивный сакроилеит или анкилоз крестцово-подвздошных сочленений, костная пролиферация тел позвонков с анкилозированием, приводящая к деформации позвоночника в виде «бамбуковой палки», а также обнаруживается HLA B<sub>27</sub>, речь, по нашему мнению, идет не о спондилите, ассоциированном с ВЗК, а об анкилозирующем спондилите. Данное состояние является самостоятельной нозологической формой и должно рассматриваться как сопутствующее заболевание, с высокой частотой встречающееся при ВЗК.

**Поражение сердечно-сосудистой и дыхательной систем.** Поражение сердечно-сосудистой системы встречается, по данным Ф.И. Комарова и др. (2008), достаточно редко, хотя точные сведения о частоте вовлечения данной системы в процесс в литературе не приводятся.

По данным литературы, клиническими формами поражения сердечно-сосудистой системы при ВЗК являются миокардит, эндокардит и перикардит, который носит выпотной характер. В литературе описано поражение аортального клапана, а также сочетание болезни Такаясу и ВЗК, но подчеркивается, что поражение аорты при данной группе заболеваний является казуистической редкостью.

Поражение дыхательной системы также относится к редко встречающимся внекишечным проявлениям ВЗК. Возможным патофизиологическим объяснением сочетанного поражения желудочно-кишечного тракта и легких может быть их общее эмбриональное происхождение из примитивной передней кишки. В исследовании К. Herrlinger et al. (2002) было показано, что на фоне активности ВЗК у пациентов выявлялись значительные снижения показателей функции легких, таких как ОФВ<sub>1</sub>, тест Тиффно и диффузионная способность легких. Специфичной, хотя и редко встречающейся формой

поражения дыхательной системы при болезни Крона, является формирование коллобронхиальных, илеобронхиальных и пищеводно-бронхиальных свищей. По данным J. Brittenden et al. (2005), такого рода фистулы проявляются часто рецидивирующими пневмониями, причем при посеве мокроты обнаруживается анаэробная флора.

Другими формами поражения дыхательных путей при ВЗК, которые также встречаются крайне редко, являются васкулит с поражением легких, выпотной плеврит, а к сопутствующим заболеваниям относятся тромбоэмболия легочной артерии, которая является одной из основных причин смерти у таких больных, и бронхоэктатическая болезнь.

Таким образом, можно отметить, что поражения бронхолегочной системы при ВЗК включают в себя поражение сосудов (васкулит), паренхимы легких (рецидивирующие пневмонии при формировании свищей между различными отделами желудочно-кишечного тракта и бронхами), а также серозных оболочек (экссудативный плеврит).

**Поражение печени.** Наиболее специфичным поражением печени, которое встречается при неспецифическом язвенном колите, является первичный склерозирующий холангит. Причем, по данным В.Г. Радченко и др. (2011), ассоциация первичного склерозирующего холангита с неспецифическим язвенным колитом достигает 70%. По данным тех же авторов, данное состояние крайне редко встречается при болезни Крона. По современным представлениям, первичный склерозирующий холангит относится к аутоиммунным заболеваниям печени. Существуют также данные о наличии общих эпителиальных клеток кишечника и желчных протоков, что, вероятно, объясняет высокую частоту сочетаемости неспецифического язвенного колита и первичного склерозирующего холангита. Зачастую первым симптомом первичного склерозирующего холангита является бессимптомное повышение щелочной фосфатазы. Развернутая клиническая картина данного заболевания включает в себя такие симптомы, как похудание, утомляемость, кожный зуд, боль в правом верхнем квадранте живота, переходящую желтуху. Основными осложнениями первичного склерозирующего холангита являются печеночная недостаточность, портальная гипертензия, а также стриктуры желчных протоков и рецидивирующий бактериальный холангит и холангиокарцинома.



По данным J. Eaden (2001), наличие первичного склерозирующего холангита у пациентов с неспецифическим язвенным колитом существенно повышает риск развития рака толстой кишки.

Другими формами поражения печени, часто встречающимися при ВЗК, являются стеатоз печени, гранулематозный гепатит и аутоиммунный гепатит. По мнению Г. Адлера (2001), стеатоз печени является не внекишечным проявлением ВЗК, а следствием синдрома мальабсорбции, полного перевода больного на парентеральное питание, а также терапии глюкокортикоидами. Гранулематозный гепатит, морфологическим проявлением которого являются неказеозные гранулемы, локализующиеся в печеночных дольках, встречается у 1% больных. Чаще всего гранулематозный гепатит является поздним осложнением перихолангита или первичного склерозирующего холангита.

Аутоиммунный гепатит – заболевание, которое требует тщательной дифференциальной диагностики с первичным склерозирующим холангитом при наличии ВЗК. Основным методом, который позволяет провести разграничение между двумя заболеваниями, является эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). Это обусловлено тем, что, по данным В.Г. Радченко и др. (2011), при первичном склерозирующем холангите в ряде случаев выявляются те же иммунологические маркеры (антитела к гладкомышечным клеткам, антинейтрофильные цитоплазматические антитела с перинуклеарным типом свечения), что и при аутоиммунном гепатите. Диагностическими критериями первичного склерозирующего холангита при проведении ЭРХПГ будет наличие участков неравномерного сужения и расширения внутри- и внепеченочных протоков.

**Поражение глаз и ЛОР-органов.** При том, что поражения глаз относятся к достаточно часто встречающимся внекишечным проявлениям ВЗК (их частота, по данным литературы, доходит до 20%), в литературе имеются лишь единичные работы, посвященные данной проблеме. Наиболее частыми формами поражения глаз являются эписклерит и передний увеит. Эписклерит наблюдается у 3–4% больных, проявляется гиперемией склер и конъюнктивы, а также в ряде случаев (при присоединении склерита) инъекцией склер. Эписклерит часто не вызывает жалоб у пациентов и имеет хороший прогноз. Клиническими признаками переднего увеита, который отмечается у 2% больных ВЗК,

являются боли в глазных яблоках, появление пелены перед глазами, а также головные боли. В 50% случаев поражение носит односторонний характер. При исследовании с помощью щелевой лампы выявляются прелимбическая эритема, инъекция конъюнктивы и увеличение числа клеток воспаления в передней камере глаза. Следствием переднего увеита является образование спаек между радужной оболочкой и передней поверхностью хрусталика с нарушением формы зрачка и его функций. Другими формами поражения глаз являются папиллит диска зрительного нерва, ретробульбарный неврит, хориоидит.

На сегодняшний день в литературе имеются единичные сообщения о поражении ЛОР-органов у пациентов с ВЗК. Впервые роль аутоиммунных нарушений в генезе сенсоневральной тугоухости была установлена P. Billings et al. (1995). Однако в связи с тем, что окончательно патогенез сенсоневральной тугоухости окончательно не установлен и роль иммунных нарушений в его генезе подвергается сомнению, трудно однозначно сказать, является ли сенсоневральная тугоухость внекишечным проявлением ВЗК или речь идет о случайном сочетании заболеваний.

Поражение носа при болезни Крона относится к крайне редким внекишечным проявлениям, что было показано в работе C. Merkonidis et al. (2005). Клинически поражение носа проявляется заложенностью носа, выделением густой слизи, близкой по консистенции к желатину, и рецидивирующими носовыми кровотечениями. В ряде случаев формирование гранулем приводит к разрушению носовой перегородки и формированию седловидной деформации носа.

Данные, приведенные в исследовании C. Merkonidis et al. (2005), вызывают сомнения, так как в работе отсутствуют указания о том, каким образом осуществлялось проведение дифференциального диагноза между болезнью Крона и гранулематозом Вегенера. Возможно, это связано с тем, что алгоритма для проведения дифференциальной диагностики между ВЗК и системными ревматическими заболеваниями на данный момент не существует.

**Поражение нервной системы.** Различные формы поражения нервной системы также относятся к редко встречающимся внекишечным проявлениям ВЗК. Однако, по мнению L. Benavente et G. Moris (2011), это может быть связано с неадекватной диагностикой. Отчасти это обусловлено неосведомленностью гастро-

энтерологов и неврологов, а отчасти является следствием трудности уточнения генеза неврологических нарушений, так как они могут не только являться внекишечными проявлениями ВЗК, но также быть следствием синдрома мальабсорбции или ятрогенией. Основными формами поражения нервной системы при ВЗК являются демиелинизирующие заболевания, цереброваскулярные расстройства и различные варианты периферической нейропатии. Также сообщается о взаимосвязи эпилепсии и ВЗК, но, вероятно, такая ассоциация встречается все же нечасто.

По данным L. Benavente et G. Moris (2011), наиболее частым вариантом демиелинизирующего поражения была миелопатия, значительно реже диагностировалась оптическая нейропатия. Важно отметить, что достаточно часто, по данным тех же авторов, у таких пациентов диагностируется возвратно-рецидивирующий вариант рассеянного склероза, но в данном случае, по нашему мнению, более целесообразно говорить об ассоциации заболеваний, а не о внекишечных проявлениях.

Цереброваскулярные нарушения у больных ВЗК обусловлены тромбозами артерий или вен головного мозга. Причины, по которым у пациентов с ВЗК часто встречаются нарушения мозгового кровообращения, неясны, но наиболее вероятно взаимодействие между цитокинами хронического воспаления и коагуляционным каскадом.

Третьей формой поражения нервной системы в рамках ВЗК является периферическая нейропатия. Причем, по данным ряда исследователей, нейропатия может протекать как по аксональному, так и по демиелинизирующему типу. По данным литературы, периферическая нейропатия в рамках ВЗК преимущественно протекает по сенсорному типу и реже – по сенсомоторному варианту.

### Заключение

ВЗК, к которым относятся болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, сегодня должны рассматриваться как системные аутоиммунные заболевания с преимущественным поражением органов желудочно-кишечного тракта. Наиболее частыми внекишечными проявлениями являются различные поражения кожи, суставов и глаз.

Несмотря на высокую распространенность ВЗК, их этиопатогенез, так же как и факторы, определяющие возникновение внекишечных

проявлений, до конца не выяснены. В связи с тем, что в настоящее время описано вовлечение в процесс при данной группе заболеваний практически всех органов и систем, возникает необходимость в разграничении их с системными ревматическими заболеваниями. Однако алгоритм для проведения дифференциальной диагностики между этими группами заболеваний не разработан, что требует дальнейшего изучения.

### Литература

1. Адлер, Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер ; пер. с нем. – М. : Гэотар-Мед, 2001. – С. 83–115.
2. Воробьев, Г.И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа. – М. : Миклош, 2008. – С. 8–17.
3. Заболевания печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / В.Г. Радченко [и др.]. – СПб. : Спецлит, 2011. – С. 174–178.
4. Златкина, А.Р. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника / А.Р. Златкина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол, колопроктोल. – 1998. – № 6. – С. 58–63.
5. Комаров, Ф.И. Неспецифический язвенный колит / Ф.И. Комаров [и др.]. – М. : Медицинское информационное агентство. – 256 с.
6. Семенов, Н.В. Клинико-генетические критерии прогноза различных вариантов течения болезни Крона : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Н.В. Семенов. – СПб. : СПбМАПО. – 2009. – 20 с.
7. Abu-Hijleh, M. Pleuropericarditis in a patient with inflammatory bowel disease: a case presentation and review of literature/ M. Abu-Hijleh, S. Evans. B. Aswad // Lung. – 2010. – Vol. 188. – P. 505–510.
8. Alterations in pulmonary function in inflammatory bowel disease are frequent and persist during remission/ K.R. Herrlinger [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 377–381.
9. Baumgart, D.C. Inflammatory bowel disease: cause and immunology / D.C. Baumgart, S.R. Carding // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 1627–1640.
10. Benavente, L. Neurologic disorders associated with inflammatory bowel disease / L. Benavente, G. Moris // European Journal of Neurology. – 2011. – Vol. 18. – P. 138–143.
11. Bernstein, C.N. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel

disease: a population-based study/ C.N. Bernstein, A.Wajda, J.F. Blanchard // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129, № 3. – P. 827–836.

12. *Billings, P.B.* Evidence linking the 68 kilodalton antigen identified in progressive sensorineural hearing loss patient with heat shock protein 70 / P.B. Billings, E.M. Keithley, J.P. Harris // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 1995. – Vol. 104. – P. 181–188.

13. *Crohn's disease* manifesting in the head and neck / P.J. Bradley [et al.] // Acta Otolaryngol. – 2004. – Vol. 124. – P. 237–241.

14. *Crohn's disease* manifesting in the head and neck/ P.J. Bradley [et al.] // Acta Otolaryngol. – 2004. – Vol. 124. – P. 237–241.

15. *Esophagobronchial* fistula causing cough and recurrent lower respiratory tract infections in a patient with Crohn's disease / J. Brittenden [et al.] // Hosp. Med. – 2005. – Vol. 66. – P. 310–311.

16. *Extraintestinal* manifestations of inflammatory bowel disease / S. Ardizzone [et al.] // Digestive and Liver Disease. – 2008. – Vol. 40. – S. 253–259.

17. *Gregory, B.* Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part II / B. Gregory, V.C. Ho // J. Am. Acad. Dermatol. – 1992. – Vol. 91. – P. 371–383.

18. *Immunologic* and genetic markers in patients with idiopathic ocular inflammation and a family history of inflammatory bowel disease/ J. Abbasian [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 154. – P. 72–77.

19. *Increased* risk for coronary heart disease, asthma and connective tissue disease in inflammatory bowel disease/ J. Haapamäki [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. – 2011. – Vol. 5. – P. 41–47.

20. *Inner* ear obliteration in ulcerative colitis patients with sensorineural hearing loss /

S. Kariya [et al.] // The Journal of Laryngology and Otology. – 2008. – Vol. 122. – P. 871–874.

21. *Irvine, E.J.* A critica review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease / E.J. Irvine, F. Farrokhyar, E.T. Swarbrick // Scand. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 36, № 1. – P. 2–15.

22. *Merkinidis, C.* Saddle nose deformity in a patient with Crohn's disease/ C. Merkinidis, S. Verma, M.A. Salam // The Journal of Laryngology and Otology. – 2005. – Vol. 119. – P. 573–576.

23. *Muskoloskeletal* manifestations in inflammatory bowel disease / G. Fornaciari [et al.] // Can. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 15. – P. 399–403.

24. *Oro-facial* granulomatosis – A clinical and pathological analysis / D. Weisenfeld [et al.] // QJM. – 1985. – Vol. 54. – P. 101–113.

25. *Peripheral* neuropathy and neurological disorders in an unselected Brazilian population-based cohort of IBD patients / G. Oliveira [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2008. – Vol. 14. – P. 389–395.

26. *Peripheral* neuropathy in patients with inflammatory bowel disease/ F.A. Gondim [et al.] // Brain. – 2005. – Vol. 128. – P. 867–879.

27. *Roujaye, A.* Al Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease / A. Al Roujaye // The Saudi Journal of Gastroenterology. – 2007. – Vol. 13, № 4. – P. 159–162.

28. *Storch, I.* Pulmonary manifestation of inflammatory bowel disease / I. Storch, D. Sachar, S. Katz // Inflamm. Bowel Dis. – 2003. – Vol. 9. – P. 104–115.

29. *The risk* of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis / J.A. Eaden [et al.] // Gut. – 2001. – Vol. 78. – P. 526–535.

30. *Yang, S.K.* Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia / S.K. Yang, E.V. Loftus Jr., W.J. Sandborn // Inflamm. Bowel Dis. – 2001. – Vol. 7, № 3. – P. 260–270.

---

С.А. Жилин

Тел.: +7-921-954-34-59

e-mail: zhisrh@gmail.com