

*В. И. Курченкова, Н. В. Капралов, И. А. Шоломицкая-Гулевич*

## **ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ВНЕКИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Сложной проблемной патологией в гастроэнтерологии являются воспалительные заболевания кишечника, к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит. Патогенез этих заболеваний активно изучается во всем мире. В результате в последние десятилетия произошли большие изменения в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника, что связано с изучением и пониманием патогенеза данных болезней благодаря современным диагностическим возможностям. Изложению множественных патогенетических процессов в стенке пораженного кишечника уделяется главное внимание в обзоре. Показано, что нарушения имеются практически во всех звеньях иммунной системы кишечника. Приведены «маркерные» антитела, определение которых важно при проведении дифференциального диагноза между язвенным колитом и болезнью Крона. Описаны молекулы адгезии, реализующие важный этап миграции клеток воспаления в стенку желудочно-кишечного тракта. Освещена роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника сложных генетических изменений и формирования специфических субфенотипов. В результате всей цепи патологических процессов формируется клеточный инфильтрат, приводящий к повреждению кишечной стенки, способствующий длительности обострения, рецидивирующему течению, появлению опасных для жизни осложнений. Воспаление при воспалительных заболеваниях кишечника имеет феномен лейкоцитарной «гиперадгезии» и микрососудистой дисфункции, что усугубляет длительность изъязвлений в стенке кишки и поддерживает плохое заживление. Во второй части обзора при анализе клинических проявлений больший акцент сделан на внекишечные проявления в дебюте заболевания, что затрудняет первичную диагностику, может повести мысль врача по ложному диагностическому пути. Цель обзора — акцентировать внимание врачей на понимание каскада патогенетических процессов и развития возможных клинических дебютов, включая внекишечные проявления при воспалительных заболеваниях кишечника, что должно способствовать ранней диагностике и своевременному лечению.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, патогенез, «маркерные» антитела, наследственная предрасположенность, молекулы адгезии, клеточный инфильтрат, дебют заболевания, внекишечные клинические проявления.

*V. I. Kurchenkova, N. V. Kapralov, I. A. Shalamitskaya-Hulevich*

## **INFLAMMATORY INTESTINAL DISEASES: PATHOGENESIS AND CLINICAL EXTRA INTESTINAL MANIFESTATIONS**

*Inflammatory bowel diseases, which include Crohn's disease and ulcerative colitis, are complex problematic pathologies in gastroenterology. The pathogenesis of these diseases is actively studied worldwide. As a result, in recent decades, great changes have occurred in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases, which is associated with the study and understanding of the pathogenesis of these diseases due to modern diagnostic capabilities. The presentation of multiple pathogenetic processes in the wall of the affected intestine is given the main attention in the review. It has been shown that disorders exist in almost all parts of the intestinal immune system. Marker antibodies are given, the detection of which is important when making a differential diagnosis between ulcerative colitis and Crohn's disease. A description of adhesion molecules is provided. Those molecules implement an important stage in the migration of inflammatory cells into the wall of the gastrointestinal tract. The role of complex genetic changes and the formation of specific subphenotypes in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases is highlighted. As a result of the entire chain of pathological processes, cellular infiltration is formed, leading to damage to the intestinal wall, contributing to the duration of exacerbation, relapsing course, and the appearance of life-threatening complications. Inflammation in inflammatory bowel diseases has the phenomenon of leukocyte «hyperadgesia» and microvascular*

*dysfunction, which exacerbates the duration of ulceration in the intestinal wall and supports poor healing. In the second part of the review, when analyzing clinical manifestations, a greater emphasis is placed on extraintestinal manifestations in the onset of the disease, which complicates the initial diagnosis, and the doctor's thought may lead along the wrong diagnostic path. The purpose of the review is to focus doctors on understanding the cascade of pathogenetic processes and the development of possible clinical debuts, including extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel diseases, which should facilitate early diagnosis and timely treatment.*

**Key words:** *inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, pathogenesis, «marker» antibodies, hereditary predisposition, adhesion molecules, cell infiltrate, disease onset, extraintestinal clinical manifestations.*

**В**оспалительные заболевания кишечника (ВЗК) объединяют болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются хроническими прогрессирующими аутоиммунными заболеваниями неизвестной этиологии с развитием разнообразных кишечных и внекишечных проявлений. ВЗК представляют серьезную и до конца нерешенную проблему в гастроэнтерологии из-за растущего уровня заболеваемости, малоизученного этиопатогенеза, непрогнозируемого клинического течения и сложностями в выборе лечебной тактики [5–7, 9, 15, 16, 18, 34, 36].

С учетом современных представлений, ВЗК относятся к многофакторным заболеваниям, возникновение и развитие которых является сложным взаимодействием наследственной предрасположенности и факторов внешней среды, запускающих ряд иммунных механизмов с развитием иммунной агрессии. Клетки иммунной системы атакуют кишечник и в его слизистой оболочке скапливаются лейкоциты, выделяющие провоспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, развивается хроническое воспаление стенки кишечника [6, 8, 11, 15–17, 19, 20, 25]. В последнее время появляется все больше данных о причастности кишечных бактерий-комменсалов к патогенезу ВЗК. Показано увеличение числа бактериальных антигенов, связанных со слизистой оболочкой кишечника при ВЗК. Предполагается, что изменения в слизисто-эпителиальном слое кишечника способствуют более тесной ассоциации кишечных бактерий со слизистой оболочкой, что также может быть потенциальным фактором развития болезни. Аутоиммунный характер ВЗК продолжает подтверждаться благодаря сведениям о том, что комменсальная микрофлора и продукты её жизнедеятельности служат в качестве аутоантигенов, а развитию воспаления способствует потеря толерантности к веществам нормальной кишечной флоры [1, 2, 21, 23, 30, 32]. В пользу представления об аутоиммунном характере этих заболеваний свидетельствует высокая концентрация иммунных комплексов (ЦИК), которые выявляются у 40 % больных ЯК и БК, особенно при наличии внекишечных проявлений [4, 7, 15, 20, 35]. Кроме того у больных ВЗК отмечаются высокие титры антител к различным кишечным бактериям и их производным (липолисахаридам и пеп-

тидогликанам клеточных стенок), что объясняется нарушением барьерной функции кишки, обусловленным воспалением. Специфические аутоантитела к главному антигену названы «маркерными» антителами. С их помощью проводят верификацию диагноза, оценку активности, прогнозирование течения болезни и ответа на терапию. Наиболее изученными являются «маркерные» антитела к перинуклеарным нейтрофильным антигенам (pANCA) и манановому полисахариду клеточной стенки *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Отчетливая ассоциация pANCA с ЯК, а ASCA с БК позволяют использовать эти маркеры для дифференциальной диагностики ВЗК. Отмечено, что высокие титры этих антител прогнозируют более агрессивное течение, выраженную активность, развитие осложнений и резистентность к терапии [10, 11, 13, 22, 24, 29, 33]. Изучаются у больных ВЗК и антиэпителиальные антитела, в частности, к тропомиозину, которые образуются только у больных ЯК и не встречаются при других заболеваниях пищеварительной системы. Антиэндотелиальные антитела выявляются у 75 % больных с ЯК и у 25 % больных с БК [17]. Проводятся исследования антител к гликанам бактериальной стенки, включающих три типа: АККА (ACCA – anti-chitobioside carbohydrate antibodies), АЛКА (ALKA – anti-laminaribioside carbohydrate antibodies) и АМКА (AMCA – anti-mannobioside carbohydrate antibodies). Чувствительность и специфичность этих антител при БК составляет, соответственно, 77,4 и 90,6 % – это значительно выше, чем ASCA. Кроме того, АЛКА и АСАСА выявляются у 40 % больных, у которых отсутствуют ASCA [6, 10, 33, 35].

Вместе с этим существенную роль в развитии ВЗК играют генетические факторы, благодаря изучению которых стало понятно, что причиной ВЗК является патология не одного гена, а результат сложных генетических изменений и формирование множества специфических субфенотипов. По данным исследований общегеномных ассоциаций (Genome Wide Association Studies (GWAS) высказано предположение, что именно нарушение регуляции врожденной и адаптивной иммунной систем способствует развитию ВЗК. В настоящее время выявлено свыше 200 локусов генов, ассоциированных с развитием воспаления в стенке кишечника [3, 5, 31].

Геном, который изучается в связи с развитием БК, является CARD15 (ранее известный как NOD2). Этот ген отвечает за распознавание клеточной стенки бактерий. Другой ген, мутация которого является одной из причин БК, – IL-23R. Он отвечает за синтез белка рецептора интерлейкина 23 (IL-23), который присутствует на поверхности большинства иммунных клеток (Т-клеток, НК-клеток, моноцитов и дендритных клеток) и опосредует провоспалительные пути против патогенов. При мутации белка ATG16L1, ответственного за процессы аутофагии, поражается подвздошная кишка (терминальный илеит) при БК [1, 23, 32]. Кроме CARD15, IL-23R, ATG16L1 развитию БК способствуют мутации в генах TNFSF15, CTLA4 и IBD5. Роль генетики в развитии ЯК доказана в меньшей степени, чем в развитии БК. Установлено, что гены, подобные DLG5, отвечающие за поддержание целостности стенки кишечника, способствуют предрасположенности к ЯК. Изучается роль генов MDR1 и ECM1 в развитии ЯК [3, 5, 15, 16, 26–28].

Одним из звеньев патогенеза являются молекулы адгезии, вызывающие миграцию клеток из сосудистого русла в очаг воспаления. Адгезия лимфоцитов к эндотелию сосудов кишечника – важный этап миграции клеток воспаления в стенку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поддержания хронического воспаления при ВЗК [5, 11, 30]. Альфа-4-бета-7-интегрин является молекулой адгезии и экспрессирован на поверхности Т-клеток, мигрирующих в ЖКТ при ВЗК. MAdCAM-1 (молекула клеточной адгезии слизистой оболочки адрессин-1) экспрессируется на клетках эндотелия сосудов кишечника. Взаимодействие альфа-4-бета-7-интегрина с MAdCAM-1 играет ведущую роль в миграции Т-лимфоцитов, вызывающих хронический воспалительный процесс при ВЗК [5, 11, 13, 30].

Основным клеточным субстратом ВЗК является инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Основная часть лимфоидной ткани организма локализуется в слизистых оболочках, в большей своей массе она располагается в толстой кишке в виде диффузно распределенных лимфоцитов в собственной пластинке СО кишки и лимфоидных фолликулов. При ЯК и БК их число значительно увеличивается, и плотность инфильтрата возрастает в 3 раза. IgA составляет 80–90 % иммуноглобулинов, которые продуцируются плазматическими клетками пищеварительной системы. Хроническая иммунизация антигенами, которая имеет место при ВЗК, приводит к тому, что происходит сдвиг продукции иммуноглобулинов в сторону образования IgG. В норме со слизистой кишки преобладают короткоживущие IgA-плазматические клетки. У больных ЯК и БК в слизистой в значительном количестве содержатся долго живущие IgG-плазматические клетки, продуцирующие большое количество металлопротеиназ (ММП). Ферменты этой группы вызывают деструк-

цию внеклеточного матрикса и базальных мембран. В частности, вокруг язв толстой кишки больных ЯК при гистологических исследованиях ММП-3 обнаруживалась с высокой интенсивностью [5]. При болезни Крона в инфильтрате преобладают IgG-продуцирующие клетки, что приводит к деструкции кишечной стенки и нарушению процессов пролиферации [5, 16, 17]. Макрофаги также являются одним из основных клеточных элементов воспалительного инфильтрата при ВЗК. 30–40 % присутствующих с СО кишки макрофагов происходят из циркулирующих моноцитов и поддерживают хронический воспалительный процесс в стенке кишки [5, 16, 23, 25, 26, 32].

Воспаление при ВЗК имеет ряд принципиальных отличий от аналогичного процесса в любом другом органе. Во-первых, при ЯК и БК имеет место лейкоцитарная «гиперадгезия» и микрососудистая дисфункция, что связывают с неспособностью эндотелия к синтезу оксида азота. Во-вторых, это прогрессирующее снижение перфузии с развитием ишемии и ремоделирования сосудистого русла, а также состояние гиперкоагуляции, с чем связано плохое заживление и длительное изъязвление в толстой кишке, и повышенный риск артериальных и венозных тромбозов у больных ЯК и БК [5–7, 9, 15, 17, 20, 24, 29].

По данным Гарвардской школы медицины [6, 9], потенциальным триггером ЯК является психологический стресс, так как доля таких больных достигает 40 %. Многие данные свидетельствуют в пользу связи стресса с повышенной заболеваемостью и с большей подверженностью инфекциям, которая обусловлена нарушением функциональных иммунных реакций.

Сложный многокомпонентный патогенез ВЗК приводит к разнообразным клиническим проявлениям, которые можно разделить на несколько групп: кишечные симптомы; системные внекишечные проявления и осложнения; симптомы эндотоксемии; метаболические расстройства. Возможное многообразие клинических событий в дебюте заболевания требует проведения дифференциального диагноза, в том числе и между ЯК и БК с локализацией в толстой кишки [4, 6, 10, 11, 13]. Такие симптомы, как лихорадка, слабость, снижение массы тела, анемия, тромбоцитоз и лейкоцитоз, в большинстве случаев могут быть начальными проявлениями болезни. Вышеперечисленные симптомы связаны с эффектами провоспалительных цитокинов и являются признаками эндотоксемии. Анемия у больных ВЗК многофакторная, хотя чаще может быть обусловлена кровопотерей [4, 6].

У больных с ВЗК отмечаются симптомы, указывающие на поражение различных органов и систем, которые могут быть отражением внекишечных проявлений, осложнений и последствий основного заболевания [4, 6, 11, 17].

В данном обзоре хочется особенно подчеркнуть огромное практическое значение знания внекишеч-

ных проявлений для ранней диагностики ВЗК, когда остальные симптомы, в том числе и кишечные, могут либо отсутствовать, либо протекать субклинически [4, 6, 11, 16].

Внекишечные проявления при ВЗК отмечаются до 25 % случаев. Наибольшая доля приходится на тотальные формы ЯК (87,5 %) и БК с вовлечением в процесс толстой (29 %) или толстой и тонкой кишки (58,1 %) [4, 6, 19]. Системные проявления и осложнения ВЗК по патогенетическому принципу можно разделить на три группы: возникающие вследствие системной гиперсенсibilизации – поражение суставов, глаз, кожи, слизистой оболочки полости рта; обусловленные бактериемией и антигенными реакциями в portalной системе – поражение печени и билиарного тракта; развивающиеся вторично при длительных нарушениях в толстой кишке – анемии, электролитные расстройства [4, 6, 20, 24].

Наиболее частыми внекишечными проявлениями при ВЗК считаются артропатии и поражения кожи. При БК с поражениями толстой кишки частота артропатий достигает 20–40 %, при ЯК – значительно реже – 6 %. Полагают, что бактериальные агенты проникают в сосудистое русло через поврежденную оболочку кишки, что вызывает в синовиальных оболочках суставов реакцию гиперчувствительности III типа. Спектр суставных поражений широк: обычно вовлекаются голеностопные, коленные, межфаланговые суставы. Интенсивность болей и степень ограничения движений носят умеренный характер. С наступлением ремиссии суставные изменения практически исчезают. У некоторых больных возникает преходящий спондилоартрит и сакроилеит. Последний отмечается чаще и протекает тяжелее в случае обширных и тяжелых поражений толстого кишечника. При рентгенографии он подтверждается у 10 % пациентов с ЯК. Симптомы сакроилеита могут на много лет предшествовать клиническим проявлениям ЯК [4, 25, 27, 34].

Типичным поражением кожи при ЯК является узловатая эритема, локализующаяся на передней поверхности голеней, редко на лице, туловище и сопровождающаяся лихорадкой и болевым синдромом. Хроническая узловатая эритема отличается упорным рецидивирующим течением, нередко с изъязвлением узлов. При ВЗК часто развивается пиодермия, фурункулез, некроз кожи, трофические язвы. Серьезным осложнением считают гангренозную пиодермию с обширным некрозом кожи, которая отмечается примерно у 2 % пациентов с ЯК [4, 7, 9, 17].

Для тяжелых форм ЯК и БК характерно поражение слизистой оболочки полости рта, которое выявляют у 15 % больных. Обычно сочетаются афтозный стоматит, глоссит и гингивит, гранулематозный хейлит [4, 7, 24].

Поражение глаз фиксируют при длительном течении ЯК, в том числе и в период ремиссии. Чаще

всего возникает иридоциклит, продолжающийся несколько месяцев, возможны его рецидивы. Конъюнктивиты и блефариты отличаются длительностью течения. Иногда развивается кератит, приводящий к помутнению роговицы. Увеит проявляется болью, фотофобией, ощущением пелены перед глазами и требует немедленного вмешательства для предотвращения рубцевания и ухудшения зрения. Поражение глаз часто сочетается с сакроилеитом. Описаны случаи, когда персистирующая язва роговицы или средний отит были единственным проявлением ЯК [4, 5, 33, 36].

Разнообразием отличаются поражения печени при ВЗК – это и перихолангит, и первичный склерозирующий холангит (ПСХ), жировая дистрофия печени, желчнокаменная болезнь, аутоиммунный гепатит (АИГ), холангиоцеллюлярная карцинома [4, 12]. При повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника возрастает поступление в печень кишечных эндотоксинов, вследствие чего увеличивается число аутореактивных клеток и выработка провоспалительных цитокинов. Это приводит к различным морфологическим изменениям. Причинно-следственная связь между ВЗК и аутоиммунными заболеваниями печени продолжает изучаться [4, 6, 12].

Частота ПСХ у больных с ЯК составляет 2–26 %, при БК она ниже. Вместе с тем у 50–90 % пациентов с ПСХ выявляют ЯК, что, по мнению S. Sherlock, дает основание считать ПСХ специфичным для ЯК заболеванием. У мужчин данная патология возникает в два раза чаще, чем у женщин. Первые симптомы заболевания проявляются в возрасте от 25 до 40 лет. Согласно проведенным исследованиям, антитела к кишечному антигену, определяемому при ВЗК, реагируют с эпителием желчных протоков, что вызывает их повреждение. Известны данные о продукции антител, реагирующих с некоторыми компонентами цитоплазмы нейтрофилов, – это антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), которые обнаруживают у 30–80 % пациентов с ВЗК (чаще с ЯК) и у 80–85 % – с ПСХ. Выявление этих антител при обоих заболеваниях отражает наличие общих иммунопатологических механизмов [4, 12]. Ряд авторов считают, что выявление антител, как при изолированных ПСХ и ЯК, так и при их сочетании, приближает к объяснению бактериальной концепции патогенеза ПСХ, принимая во внимание тот факт, что именно нейтрофилы – главные участники бактериального воспаления. Повышенная проницаемость кишечного эпителия при ВЗК облегчает проникновение эндотоксина и токсических бактериальных продуктов в воротную вену и далее в печень. Токсины могут вызывать перихолангит, нарушение экскреции желчи и повреждение желчных протоков [4, 6, 12, 25, 27]. Прогноз при ПСХ неблагоприятный. Продолжительность жизни с момента установления диагноза составляет в среднем 11,9 лет. В ходе 6-летнего наблюдения

за больными с ПСХ выявили прогрессирование процесса в 70 % случаев, в трети из них отмечено развитие печеночной недостаточности. Холангиокарцинома осложняет течение ПСХ примерно в 10 % случаев и чаще возникает при сочетании ПСХ с ВЗК [4, 12, 33].

Аутоиммунный гепатит обнаруживается менее чем у 1 % пациентов с ЯК. В свою очередь, у больных АИГ ЯК выявляют в 16 % случаев. Аутоиммунную природу заболевания подтверждает наличие антинуклеарных антител, антител к гладким мышцам, выявление других аутоиммунных заболеваний (тиреоидит, гломерулонефрит и др.) [4, 12, 33, 36].

Холангиоцеллюлярная карцинома возникает у 1,5 % больных с ЯК, т. е. риск ее развития в 20 раз выше, чем у лиц без этого заболевания. В большинстве случаев карцинома развивается у пациентов с панколитом при продолжительности заболевания свыше 10 лет. Опухоль может локализоваться во внутри-, внепеченочных желчных протоках, в желчном пузыре [4, 24, 33].

Стеатогепатит возникает как следствие мальабсорбции, нарушения жирового и белкового обмена. Желчнокаменная болезнь обусловлена потерей желчных кислот при диарее и нарушении энтерогепатической циркуляции. Поражение подвздошной кишки приводит к развитию нарушения всасывания солей желчных кислот, их запасы истощаются. Если количества солей желчных кислот недостаточно для поддержания холестерина в растворенном состоянии, то образуются холестериновые камни [4, 6, 12].

К неаутоиммунным внекишечным проявлениям БК относится мочекаменная болезнь в результате дегидратации и увеличения всасывания оксалатов. Оксалатные камни почек чаще всего образуются у пациентов с поражением терминального отдела подвздошной кишки и обусловленной этим мальабсорбцией жиров. Жирные кислоты остаются не абсорбированными в просвете кишки и там, связываясь с кальцием, образуют нерастворимые мыла. Это мешает кальцию связываться с поступающими с пищей оксалатами. Свободные оксалаты всасываются в толстой кишке, выпадают в осадок с мочевым кальцием, образуя камни. Источником оксалатов являются шпинат, шоколад, томаты, виноград, напитки, содержащие колу. Эти продукты следует исключать из рациона пациентов с БК. Урологические осложнения могут проявляться в виде обструкции мочевых путей, вызванной их сдавливанием конгломератом воспаленных петель кишечника, или же в виде свищей, формирующихся между просветом кишечника и урогенитальным трактом [2, 4, 11, 15, 33].

Связь между изменениями в легких и ВЗК была предположена почти 40 лет назад. Скрининговые исследования и обзоры историй болезни показали, что органы дыхания при воспалительной болезни кишечника могут поражаться более часто, чем счи-

тается. Определенная общность между гастроинтестинальным трактом и органами дыхания дает патофизиологическое обоснование поражения легких при ВЗК. Эпителий кишечника и респираторный эпителий имеют общее происхождение из передней кишки эмбриона (foregut). Слизистые оболочки дыхательных путей и кишечника содержат столбчатые секреторные клетки эпителия и подслизистые железы. Кроме того, легкие и гастроинтестинальный тракт имеют подслизистую лимфоидную ткань, которая играет важную роль в защите организма. Изменения врожденного и приобретенного иммунитета, которые участвуют в патогенезе воспалительной болезни кишечника, аналогичным образом могут приводить к повреждениям и в респираторном тракте. Распространенность респираторных симптомов у пациентов с воспалительной болезнью кишечника изучалась в нескольких исследованиях, от 40 до 50 % пациентов имели одышку, кашель, выделение мокроты или хрипы в течение различных промежутков времени. Предполагают, что пациенты с ВЗК имеют легочные симптомы с большей частотой, чем в целом в популяции. Наиболее часто встречается болезнь крупных дыхательных путей с бронхоэктазами [14, 22, 27].

Тромбозы периферических вен и тромбоэмболии развиваются при сложных нарушениях гемокоагуляции, но, прежде всего, связаны с высоким уровнем фибриногена как белка острой фазы воспаления и сопутствуют тяжелой атаке ЯК [4, 6, 17, 27].

К типичным гематологическим отклонениям при ВЗК относят железодефицитную анемию вследствие небольших, но частых и длительных скрытых кровопотерь. При терминальном илеите часто развивается В12- и фолиеводефицитная анемия вследствие нарушения всасывания и синтеза витамина В12 и фолатов в подвздошной кишке. Среди редких симптомов описаны аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения, миелодисплазия [4, 6, 17, 20, 33, 36].

Вторичный остеопороз при ВЗК является многофакторным: нарушение всасывания в пораженной кишке, потеря кальция и витамина D через кишечник, особенности диеты этих больных, гиподинамия, воспалительная активность болезни и прямо влияющая на костный метаболизм, терапия глюкокортикостероидами и цитостатиками [4, 6, 13, 32].

Таким образом, ВЗК являются системными заболеваниями с разнообразной кишечной и внекишечной симптоматикой, что затрудняет первичную диагностику. Часто кишечные симптомы болезни могут отсутствовать или протекать субклинически. Знание всего спектра клинической картины ВЗК позволит облегчить диагностику ЯК и БК не только терапевтам, но и ревматологам, дерматологам, офтальмологам, гепатологам, хирургам, которым приходится встречаться с больными ВЗК до их визита к гастро-

энтерологу. Правильная оценка внекишечных симптомов способствует установлению диагноза и назначению своевременной терапии, что позволяет добиться более стойкой ремиссии, избежать осложнений и препятствует формированию резистентности к лечению.

### Литература

1. Аутофагия в клетках Панета влияет на развитие кишечного воспаления [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://unspecific.ru/autofagiya-v-kletkah-paneta-vliyaet-na-razvitiie-kishechnogo-vospaleniya/>. – Дата доступа: 04.04.2018.
2. Бурковская, В. А. Нарушение микробиоциноза кишечника при хронических воспалительных заболеваниях и абсорбционная функция тонкой кишки / В. А. Бурковская, Э. И. Белобородцева, Л. А. Акимова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 24, № 4 (вып. 2). – С. 40–45.
3. Валуиских, Е. Ю. Полиморфизм генов регуляторов воспаления при болезни Крона и язвенном колите / Е. Ю. Валуиских, И. О. Светлова, С. А. Курилович // Бюллетень СО РАМН. – 2009. – № 2 (136). – С. 81–89.
4. Внекишечные проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.health-ua.org/fag/gastroenterologiya/2870/html>. – Дата доступа: 22.05.2019.
5. Воробьев, Г. И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Г. И. Воробьев, И. А. Халиф. – М.: Миклош, 2008. – 400 с.
6. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pmarchive.ru/vospalitelnye-zabolevaniya-kishechnika-na-perekryostke-problem/>. – Дата доступа: 06.01.2020.
7. Емельянова, В. А. Воспалительные заболевания кишечника и ревматоидный артрит: современные вопросы патогенеза [Электронный ресурс] / А. А. Демидов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23850/>. – Дата доступа: 11.11.2019.
8. Ипатова, М. Г. Дисрегуляция иммунного ответа на индогенную микрофлору у детей и подростков с воспалительными заболеваниями кишечника / М. Г. Ипатова, П. В. Шумилов, Ю. Г. Мухина [и др.] // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 45–49.
9. Каграманова, А. В., Актуальные проблемы диагностики и терапии воспалительных заболеваний кишечника [Электронный ресурс] / А. В. Каграманова, А. И. Парфенов, О. В. Князев // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2019. – № 2 (16). Медицинский портал для врачей. – Режим доступа: <http://umedp.ru/articles/aktualnye-problemy-diagnostiki-i-terapii-vospalitelnykh-zabolevaniy-kishechnika.html/>. – Дата доступа: 22.05.2019.
10. Кононович, Е. А. Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела у больных язвенным колитом и болезнью Крона / Е. А. Кононович, И. Л. Халиф // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 19, № 5. – С. 72–77.
11. Курченкова, В. И. Болезнь Крона: алгоритм постановки диагноза с учетом национального клинического протокола и европейского консенсуса / В. И. Курченкова, Н. В. Капралов // Медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 145–149.
12. Курченкова, В. И. Диагностический спектр аутоантител при аутоиммунных заболеваниях печени / В. И. Курчен-

кова, Н. В. Капралов // Медицинский журнал. – 2019. – № 1. – С. 20–25.

13. Курченкова, В. И. Цели и принципы лечения болезни Крона / В. И. Курченкова, Н. В. Капралов // Медицинский журнал. – 2018. – № 4. – С. 13–17.

14. Легочные проявления воспалительной болезни кишечника / Hugh Black, MD; Mark Mentoza, MD; and Susan Murin, MD, MSc, FCCP From the Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of California at Davis School of Medicine, Davis, CA. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://sarcoidosis.stormway.ru/perevod/ibd.htm/>. – Дата доступа: 22.05.2019.

15. Механизм развития (патогенез) воспалительных болезней кишечника [Электронный ресурс] // Medical planet. – 2019. – Режим доступа: <https://medicalplanet.su/Pattiz/vospalitelnie-bolezni-kishechnika.html/>. – Дата доступа: 22.05.2019.

16. Парфенов, А. И. Проблемы патогенеза, диагностики и фармакотерапии воспалительных заболеваний кишечника [Электронный ресурс] / А. И. Парфенов // Журнал доказательной медицины для практикующих врачей «Consilium medicum». – 2003. – Т. 5, № 3; Гастроэнтерология. – 2019. – Режим доступа: <http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/03-03c/18.shtml>. – Дата доступа: 22.05.2019.

17. Румянцев, В. Г. Язвенный колит: руководство для врачей / В. Г. Румянцев. – М.: Мед. инф. Агенство, 2009. – 424 с.

18. Столярова, Т. А. Воспалительные заболевания кишечника: современное состояние, проблемы / Т. А. Столярова, Ю. В. Горгун // Здоровоохранение. – 2017. – № 5. – С. 65–74.

19. Хронические воспалительные заболевания кишечника [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.smed.ru/guides/43971/>. – Дата доступа: 22.05.2019.

20. Abegunde, A. T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review / A. T. Abegunde, B. H. Muhammad, O. Bhatti [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22. – P. 6296–6317.

21. Becker, C. The intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Disease / C. Becker, M. F. Neurath, S. Wirtz // ILAR J. – 2015. – Vol. 56, № 2. – P. 192–204.

22. Huang, Y. Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity / Y. Huang, Z. Chen // Am J. Transl. Res. – 2016. – Vol. 8, № 6. – P. 2490–2497.

23. Iida, T. Role of autophagy in the pathogenesis of inflammatory bowel disease / T. Iida, K. Onodera, H. Nakase // World J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 1944–1953.

24. Kaplan, G. G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025 / G. G. Kaplan // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 12, №2. – P. 720–727.

25. Kaser, S. Innate immunity in inflammatory bowel disease / S. Kaser, E. Nieuwenhuis, L. Glimcher [et al.] // Falk symposium. – 2006. – P. 23–24.

26. Maaser, C. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on environmental factors in IBD / C. Maaser, E. Langholz, H. Gordon [et al.] // J. Crohns. Colitis. – 2017. – Vol. 11, № 8. – P. 905–920.

27. Margo, F. Third European Evidence-Based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery and ileo-anal pouch disorders / F. Margo, P. Gionchetti, R. Eliakim [et al.] // J. Crohns. Colitis. – 2017. – Vol. 11, № 6. – P. 249–670.

28. McCole, D. E. IBD Candidate Genes and Intestinal Barrier Regulation / D. E. McCole // Inflamm Bowel Dis. – 2014. – Vol. 20, № 10. – P. 1829–1849.

29. *Mokhtarifar, A.* Diagnostic Value of ASCA and Atypical p-ANCA in Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease / A. Mokhtarifar, A. Ganji, M. Sadrneshin [et al.] // Middle East. J. Dig. Dis. – 2013. – Vol. 5, № 2. – P. 93–97.

30. *Ng, S. C.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21<sup>st</sup> century: a systematic review of population-based studies / S. C. Ng, H. Y. Shi, N. Hamidi [et al.] // Lancet. – 2018. – Vol. 390, № 0114. – P. 2769–2778.

31. *Satsangi, J.* Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications/ J. Satsangi, N. B. Morecroft // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 17. – P. 3–18.

32. *Sun, J.* VDR/vitamin D receptor regulates autophagic activity through ATG16L1 / J. Sun // Autophagy. – 2016. – Vol. 12, № 6. – P. 1057–1058.

33. *Tontini, G. E.* Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives / G. E. Tontini, M. Vecchi, L. Pastorelli [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2015. – Vol.21, №1. – P. 21–4.6.

34. *Travis, S.* On the second ECCO Consensus on Crohn's disease/ S. Travis, Gert Van Assche, Axel Dignass [et al.] // J. of Crohn's and Colitis. – 2010. – Vol. 4. – P. 1–6.

35. *Xu, X. R.* Dysregulation of mucosal immune responses in pathogenesis of inflammatory bowel disease / X. R. Xu, C. Q. Liu, B. S. Feng [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 12. – P. 3255–3264.

36. *Zhang, Y. Z.* Inflammatory bowel disease: pathogenesis / Y. Z. Zhang, Y. Y. Li // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 91–99.

Поступила 24.02.2020 г.