



Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей

Яблокова Е. А.^{1,2}, Джабарова А. К.³, Лохматов М. М.², Горелов А. В.^{2,5}, Крутихина С. Б.², Ерохина М. И.¹, Чибрина Е. В.¹, Римская А. М.², Хавкин А. И.^{1,4,6}

¹ ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области, Большая Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2, Москва, 199991, Россия

³ ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. Акад. И. П. Павлова МЗ РФ, Россия, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия

⁴ «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ул. Талдомская, д. 2, Москва, 125412, Россия

⁵ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Новогиреевская ул., д. 3А, Москва, 111123, Россия

⁶ ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, ул. Победы, д. 85 к.13, 308015, Россия

Для цитирования: Яблокова Е. А., Джабарова А. К., Лохматов М. М., Горелов А. В., Крутихина С. Б., Ерохина М. И., Чибрина Е. В., Римская А. М., Хавкин А. И. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;209(1): 165–177. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177

✉ Для переписки:

Хавкин

Анатолий Ильич

gastropecdclin

@gmail.com

Яблокова Екатерина Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии; доцент кафедры детских болезней КИДЗ им. Н. Ф. Филатова

Джабарова Аида Каримовна, студентка 6 курса лечебного факультета

Лохматов Максим Михайлович, д.м.н., профессор, зав. отделением эндоскопических исследований;

профессор кафедры детской хирургии урологии и андрологии педиатрического факультета

Горелов Александр Васильевич, академик РАН, д.м.н., профессор кафедры детских болезней КИДЗ им. Н. Ф. Филатова; зам. директора по научной работе

Крутихина Светлана Борисовна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней КИДЗ им. Н. Ф. Филатова

Ерохина Мария Ильинична, заведующая отделением гастроэнтерологии; научный сотрудник отдела наследственных и метаболических болезней

Чибрина Елена Владимировна, к.м.н., врач отделения гастроэнтерологии; научный сотрудник отдела педиатрии

Римская Алена Михайловна, аспирант кафедры детских болезней КИДЗ им. Н. Ф. Филатова

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии, главный научный сотрудник отдела педиатрии

Резюме

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — группа тяжелых системных заболеваний, для которых характерен широкий спектр кишечных и внекишечных проявлений (ВКП). Внекишечные проявления могут затрагивать все системы органов, определять течение, объем терапии и прогноз основного заболевания. Частота их (6–80%) значительно отличается в исследованиях в зависимости когорты больных (объем, возраст пациентов, фенотип ВЗК), у 6–10% детей ВКП являются первыми симптомами заболевания. Классификация ВКП чаще всего учитывает наличие или взаимосвязи с активностью заболевания в кишке. Наиболее часто поражаемые «органы-мишени» у детей и взрослых — суставы, кожа и слизистые оболочки, глаза и гепатобилиарная система. Нарушение физического развития специфично для течения детского ВЗК, не всегда обратимо. Статья освещает частоту ВКП язвенного колита и болезни Крона у детей и взрослых, разбирает основы эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений, подходы к диагностике и терапии артритов, нарушений роста, кожно-слизистых, глазных и гепатобилиарных внекишечных проявлений ВЗК у детей. Терапия ВКП, ассоциированных с активностью ВЗК, направлена на контроль основного заболевания и включает широкий круг препаратов, наиболее эффективными из которых являются антагонисты ФНО-α. Протоколы лечения остальных ВКП не стандартизированы ни во взрослой, ни в детской практике, и значительно менее успешны.

Ключевые слова: болезнь Крона, внекишечные проявления, воспалительные заболевания кишечника, дети, язвенный колит

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: UVYMBX



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177>

Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases in children, a modern view of the problem

E. A. Yablokova^{1,2}, A. K. Dzhabarova³, M. M. Lokhmatov², A. V. Gorelov^{2,5}, S. B. Krutikhina², M. I. Erokhina¹, E. V. Chibrina¹, A. M. Rimskaya², A. I. Khavkin^{1,4,6}

¹ Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, B. Serpukhovskaya, 62, Moscow, 115093, Russia

² First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8–2 Trubetskaya str. Moscow, 119991, Russia

³ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6–8 Lva Tolstogo St., 197022, St. Petersburg, 197022, Russia

⁴ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University Research Clinical Institute of Pediatrics, 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia

⁵ Federal budget institute of science “Central research institute of epidemiology” of the Federal Service on Surveillance for consumer rights protection and human well-being, 3A, Novogireevskaya str. Moscow, 111123, Russia

⁶ Belgorod National Research University, 85, st. Pobedy, Belgorod, 308015, Russia

For citation: Yablokova E. A., Dzhabarova A. K., Lokhmatov M. M., Gorelov A. V., Krutikhina S. B., Erokhina M. I., Chibrina E. V., Rimskaya A. M., Khavkin A. I. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases in children, a modern view of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;209(1): 165–177. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177

✉ *Corresponding author:*

Anatoly I. Khavkin
gastropedclin@gmail.com

Ekaterina A. Yablokova, MD, PhD, MSc (Medicine), Leading Researcher of the Department of Pediatrics; associate professor of the Department of Children’s Diseases, Filatov Clinical Institute; *ORCID: 0000-0003-3364-610X*

Aida K. Dzhabarova, 6th year student of the Faculty of Medicine; *ORCID: 0000-0001-7756-7687*

Maksim M. Lokhmatov, MD, PhD, Dr Sci, Professor, head of the Department of endoscopic examinations; professor of the Department of pediatric surgery, urology and uroandrology; *ORCID: 0000-0002-8305-7592*

Aleksandr V. Gorelov, MD, PhD, DSc (Medicine), Academician of the Russian Academy of Sciences Professor, Professor of the Department of Childhood Diseases, N. F. Filatov Institute of Child Health; Director for Research; *ORCID: 0000-0001-9257-0171*

Svetlana B. Krutikhina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Childhood Diseases, N. F. Filatov Institute of Child Health; *ORCID: 0000-0001-7516-5756*

Maria I. Erokhina MD., Head of the Department of Gastroenterology; *ORCID: 0000-0003-3441-4626*

Elena V. Chibrina MD., MD, PhD, MSc (Medicine), gastroenterologist; *ORCID: 0000-0003-3332-5090*

Alena M. Rimskaya, MD, graduate student of the Department of Childhood Diseases, N. F. Filatov Institute of Child Health; *ORCID: 0000-0001-9536-5819*

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery; *ORCID: 0000-0001-7308-7280*

Summary

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of severe systemic diseases with a multiple intestinal and extraintestinal manifestations (EIM). EIM can affect any organ systems, determine the course, therapy and prognosis of the underlying disease. The frequency of EIM (6–80%) differs significantly in studies depending on the cohort of patients (number, age of patients, IBD phenotype). In 6–10% of children EIM are the first symptoms of the disease. The classification of EIM most often depends on the activity of the disease in the intestine. The most commonly affected «target organs» in children and adults are joints, skin and mucous membranes, eyes, and the hepatobiliary system. Physical development delay is specific for children IBD, not always reversible. The article highlights the incidence of ulcerative colitis and Crohn’s disease EIM in children and adults, analyzes the basics of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, approaches to the diagnosis and treatment of arthritis, growth disorders, mucocutaneous, ocular and hepatobiliary EIM of IBD in children. Therapy of EIM associated with IBD activity is aimed at controlling the underlying disease and includes a wide range of drugs, $\Phi\text{HO}\alpha$ antagonists are the most effective. The treatment protocols for other EIM are not standardized in either adult or pediatric practice and are significantly less successful.

Keywords: children, Crohn’s disease, ulcerative colitis, IBD, EIM

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) – группа иммуноопосредованных тяжелых хронических инвалидизирующих заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1–2]. Повсеместный резкий рост распространенности и первичной заболеваемости ВЗК затронул все возрастные группы населения. Каждый четвертый случай ВЗК стартует в детском возрасте [1–2]. Очень раннее (до 6 лет), младенческое (до 2 лет) и даже неонатальное начало ВЗК привлекает особое внимание исследователей, поскольку характеризуется ярким неблагоприятным тяжелым течением и имеет особую генетическую моногенную основу [3]. Принципиальным в детстве является влияние на рост и развитие ребенка, многообразии фенотипов заболевания, развитие спектра дефицитных состояний, непредсказуемый прогноз болезни.

ВЗК являются системными заболеваниями, то есть поражение ЖКТ – кишечные проявления – является обязательным, но не единственным проявлением болезни. Поражения других систем органов при ВЗК носит название внекишечных проявлений (ВКП). Сегодня описан широкий спектр ВКП при ВЗК, затрагивающих все системы органов [4]. Существует множество подходов классификации ВКП, чаще всего обсуждается наличие

(узловая эритема, афтозный стоматит, периферический артрит, увеит) или отсутствие (первично-склерозирующий холангит, анкилозирующий спондилоартрит) взаимосвязи с активностью заболевания в кишке [4]. Однако сложные патогенетические нюансы течения ВЗК особенно в детском возрасте не всегда позволяют с легкостью поделить имеющиеся ВКП таким образом. Примечательным является также то, что поражения других систем органов при ВЗК не всегда патогенетически связано с течением или осложнением основного заболевания, может быть нежелательным явлением применяемой терапии, а также просто сопутствовать ему, являясь частью «ко- и полиморбидности» – более объемного понятия при ВЗК.

Частота внекишечных проявлений значительно отличается в различных отечественных и иностранных публикациях и зависит от возраста появления (дети или взрослые), клинической формы ВЗК (ЯК и БК различной локализации), стажа заболевания (табл. 1). ВКП могут предшествовать кишечным симптомам, возникать синхронно с ними или на протяжении болезни, нарастая в количестве с длительностью заболевания [5–18].

Обращает внимание значительная разница в изучаемых показателях частоты ВКП: от 6 до 80% в различных когортах, зависящая от размера

Таблица 1. Внекишечные проявления ВЗК у детей и взрослых, частота, зависимость от клинических характеристик заболевания [5–18]
Примечания:
* основные результаты, полученные в ходе изучения ВКП
ПСХ¹ – первичный склерозирующий холангит, НК² – неклассифицируемый колит

Изучаемая группа	Число больных в группе (n)	Частота (6–80% [5–18]) и характеристики ВКП*
Взрослые	<i>Греческая когорта:</i> n=1860 [6] (БК-1001, ЯК-859)	33.1% ВЗК – минимум 1 ВКП, 38.6% – ВКП до постановки диагноза ВЗК * Ассоциация с активностью – 61,1% ВКП Самые частые ВКП: периферический артрит, нодозная эритема, эписклерит, Чаще: женщин, при БК, курящих, протяженном ЯК, предшеств. аппендэктомия, хирург. коррекция ВЗК
	<i>Шведская когорта:</i> n=950 [7] (БК -580, ЯК - 370)	38% ВЗК – от 1 до 5 ВКП, БК: 43%, ЯК: 31% * ВКП: Артрит (БК 33%, ЯК 21%), афтозный стоматит (БК 10%, ЯК 4%), нодозная эритема (БК 6%, ЯК 3%), псориаз (БК 2%, ЯК 1%), гангренозная пиодермия (БК и ЯК по 2%), ПСХ ¹ (БК 1%, ЯК 4%), увеит (БК 6%, ЯК 4%), анкилозирующий спондилит (БК 6%, ЯК 2%),
	<i>Венгерская когорта:</i> n=873[8] (БК-254, ЯК – 619)	21,3% (ВЗК) ЯК: 15,0%, БК: 36,6% * Чаще: женщины, глазные ВКП и ПСХ – при ЯК. Локализация: при более протяженном ЯК, при толстокишечной БК – выше риск аксиального и периферического артрита. При ЯК семейный анамнез ВЗК повышает риск суставных ВКП. ВКП: Суставные –БК (22,4%) > ЯК (10,2%), ПСХ – ЯК (1,6%) > БК (0,8%), кожные – БК (10,2%) > ЯК (3,8%), глазные – 3% ЯК= БК, Самые частые: нодозная эритема, гангренозная пиодермия, увеит, Самые редкие: гломерулонефрит, аутоиммунная гемолитическая анемия, целиакия.
	<i>Итальянская когорта:</i> n=811 [9] (БК-449, ЯК – 343)	40.6% БК: 55,1%, ЯК: 35,3% * 11,2% – ВКП до\ 69.6% -после\ 19,2% в момент постановки диагноза ВЗК
	<i>Португальская когорта:</i> n=792 [10] (БК-216, ЯК – 595)	25,8% ВКП, ассоциированные с активностью * Кумулятивный риск за 20 лет наблюдения: 12%→30%, выше при БК. * Самые частые ВКП: артрит, нодозная эритема при БК, Высокая ассоциация артрита с кожными, глазными, слизистыми проявлениями, риск больше у 1 пациента с уже существующим ВКП.

Таблица 1.
продолжение

Примечания:
* основные результаты, полученные в ходе изучения ВКП
ПСХ¹ – первичный склерозирующий холангит, НК² – неклассифицируемый колит

Исследуемая группа	Число больных в группе (n)	Частота (6–80% [5–18]) и характеристики ВКП*
Дети	<i>Испанская когорта:</i> <i>n=566 [11]</i> <i>(БК-295, ЯК – 271)</i>	46,6% БК: 42,2%, ЯК: 51,5% * Самые частые ВКП: артрит, Гепатобилиарные проявления, венозная тромбоземболия, артралгия – чаще при ЯК, Нодозная эритема, периферический артрит – чаще при БК; глазные ВКП: ЯК=БК
	<i>Pediatric IBD Consortium Registry (США):</i> <i>n=1649 [12]</i> <i>(БК - 1007, ЯК – 471, 171- НК)</i>	24% – как минимум 1 ВКП за период наблюдения, 6% до постановки диагноза * Риск выше: у более старших детей, Самые частые ВКП: артрит (26%), афтозный стоматит (21%) Кумулятивный риск: 9% в 1 г., 19% за 5 лет, 29% за 15 лет после постановки диагноза (артрит, остеопения). Частота ВКП выше после дз ВЗК, больше при БК, незначительно выше у девочек, но не зависит от расы и этнической принадлежности.
	<i>Pediatric IBD Collaborative Research Group Registry (США)</i> <i>n=1009 [13]</i>	28,2% – как минимум 1 ВКП (87% в течение 1 года болезни) * Риск любых ВКП выше при высокой активности в начале болезни; артралгии, афтозный стоматит, нодозная эритема: БК=ЯК.
	<i>Швейцарская когорта Pediatric Swiss IBD Cohort Study</i> <i>n=329 [14]</i>	16,7% (39 ЯК, 12 ЯК, 4 НК) * Начало болезни: дети vs. взрослые 8.5% vs. 5%, Чаще при БК, Самые частые ВКП: периферич.артрит (7.9%), афтозный стоматит (7.3%). 27.6% ВКП манифестация до постановки диагноза 56.4% детей получили терапию anti-TNF, максимально эффективную при периферическом артрите (61.5%) и увеите (66.7%)
	<i>Итальянская когорта</i> <i>n=133 [15]</i> <i>(БК - 67, ЯК – 58, 8- НК)</i>	* Начало болезни: дети vs. взрослые 14,3% vs. 7,3%, Самые частые ВКП: суставные (4,1%), афтозный стоматит (2,8%), нодозная эритема (2.8%).
	<i>РФ, n=66 [16]</i> <i>(40 ЯК, 26 БК)</i>	9% дебют, 36.4% разгар болезни, *суставной синдром 14% ВЗК (67% ЯК)
	<i>Израильская когорта</i> <i>n=100 [17]</i>	46% (10% к постановке диагноза, 36% на протяжении болезни)
	<i>Польская когорта</i> <i>n=184 [18]</i> <i>(158 ЯК, 26 БК)</i>	50% ЯК, 80% БК – хотя бы 1 ВКП в течение заболевания

выборки (чем больше когорта, тем меньше частота), возраста (дети-взрослые), объема учитываемых ВКП – часть исследователей намеренно исключают гепатит и панкреатит, как возможные нежелательные явления терапии, остеопороз, неспецифическую анемию и даже артралгии [14]; другие, напротив, учитывают все возможные ВКП и последствия мальабсорбции и воспаления, в том числе нарушение роста и развития ребенка. В детских исследованиях в 6–10% отмечают появление ВКП еще до постановки диагноза [12, 14, 16, 17] и значительное повышение кумулятивного риска с каждым годом болезни (как суммарного, так и по отдельным, к примеру, суставным проявлениям) – до 30% за 15 лет заболевания [12].

Во взрослой многочисленной (n=1860) Греческой когорте больных ВЗК доля таких предшествующих диагнозу ВКП достигает 38,6% [6], что говорит о значительных сложностях своевременной диагностики ВЗК в этих случаях.

Все исследователи взрослого и детского ВЗК [5–18] отмечают большую частоту ВКП при БК, нежели чем при ЯК (за исключением ПСХ, предпочтительно встречающегося при ЯК), влияние клинических характеристик ВЗК на появление ВКП – они более вероятны при распространенном ЯК [6, 8], толстокишечной и перианальной БК [6], высокой стартовой активности ВЗК [13]. ВКП, ассоциированные с активностью болезни, нередко сочетаются у одного пациента.

Патогенез внекишечных проявлений ВЗК

Патогенез ВКП при ВЗК до конца не изучен, хотя иммунный сценарий их развития большинства из них наиболее вероятен [19–22]. Повышение проницаемости кишечного барьера для антигенов окружающей среды (прежде всего нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров дендритными клетками в условиях измененного профиля микробиоты кишечника) приводит к реализации и хронизации воспаления в стенке кишки за счет дефектов врожденного и приобретенного

иммунитета. Транслоцированные в условиях повышенной проницаемости кишечного барьера бактерии могут вызвать адаптивные иммунные реакции на общие для бактерий и органов человека эпитопы, что приводит к развитию внекишечных проявлений ВЗК [21–22].

Обнаружено более 100 генных локусов предрасположенности к ВЗК: чаще всего встречаются мутации NOD2, IL23R, ATG16L1, IRGM, NKX2–3, 1q24, 5p13, HERC2, CCNY, 10q21 [24–25]. Более половины

таких генов описаны и для других аутоиммунных заболеваний, что объясняет значительное число системных внекишечных проявлений ВЗК. Также описаны определенные ассоциации генотипов HLA (Human Leukocyte Antigens), человеческого лейкоцитарного антигена, и форм ВЗК – пациенты с БК чаще имели генотипы HLA-A2, HLADR1 и HLA-DQw5, в то время как пациенты с ЯК с большей вероятностью имели HLA-DR103, -B27 и -B58 генотипы [26–28]. Специфические комплексы HLA, по-видимому, связаны и с конкретными типами ВКП: HLA DR3 – с повышенным риском ПСХ при ЯК, тогда как HLA-B27 и HLA-B58 с ВКП кожи и глаз соответственно [27–29], обнаружена сильная корреляция HLA-B27 с анкилозирующим артритом (определяется у 50–90% больных с ВЗК и АСА или ревматоидным артритом) [30].

Ведется активная работа по изучению факторов (в том числе компонентов пищи), влияющих на кишечную проницаемость у больных ВЗК, а также

их здоровых ближайших родственников. Такие исследования в будущем помогут предотвратить реализацию развития ВЗК у предрасположенных к нему людей [31].

Неиммунные механизмы также имеют большое значение в развитии ВКП при ВЗК. Изменение анатомической структуры тонкой и толстой кишки вследствие активного воспаления, хирургических вмешательств могут привести к развитию синдрома мальабсорбции, дефициту белка, витаминов, минералов, солей желчных кислот. Помимо этого, часто применяемые препараты для лечения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, в свою очередь могут быть связаны со многими кишечными и внекишечными побочными эффектами, определяя некий порочный круг [32, 33–37].

При ВЗК возможны поражения любых органов (табл. 2), но наиболее часто поражаемые «органы-мишени» – суставы, кожа и слизистые оболочки, глаза и гепатобилиарная система [5, 33–37].

Таблица 2.
Внекишечные проявления ВЗК (системы органов) [5, 33–37]

Система органов	ВКП
Кожа и слизистые [33]	<ul style="list-style-type: none"> • Узловатая эритема • Гангренозная пиодермия • синдром Свита • Метастатическая болезнь Крона • Афтозный стоматит • Ангулярный стоматит • Вегетативный пиостоматит • Орофациальный гранулематоз • Псориаз • Алопеция
Опорно-двигательный аппарат [34]	<ul style="list-style-type: none"> • Периферическая артропатия (Пауциарткулярная, полиарткулярная) • Осевая артропатия (анкилозирующий спондилоартрит, сакроилеит) • Метаболическая болезнь костной ткани • Задержка физического развития
Гепато-билиарный тракт [36]	<ul style="list-style-type: none"> • Первичный склерозирующий холангит • Цирроз печени • Холангиокарцинома • Стеатогепатоз • Желчекаменная болезнь • Гранулематозный гепатит • Аутоиммунный гепатит • Аутоиммунный холангит • Абсцесс печени
Глаза [35]	<ul style="list-style-type: none"> • Увеит • Эписклерит • Конъюнктивит • Глаукома • Сосудистое заболевание сетчатки
Органы дыхания [5]	<ul style="list-style-type: none"> • Хронический бронхит • Бронхоэктазы • Фиброзирующий альвеолит • Интерстициальные заболевания легких (ОБОП) • Легочный васкулит • Плеврит
Сердечно-сосудистая система [5]	<ul style="list-style-type: none"> • Кардиомиопатия • Эндокардит • Миокардит
МВС (мочевыделительная система) [5]	<ul style="list-style-type: none"> • МКБ (Нефролитиаз) • Обструктивная уропатия • Амилоидоз • Интерстициальный нефрит

Таблица 2.
продолжение

Система органов	ВКП
ЦНС и периферическая НС (неврологические) [37]	<ul style="list-style-type: none"> • инсульт ишемический • рассеянный склероз и др. демиелинизирующие расстройства • оптический неврит • поперечный миелит • инфекции ЦНС • эпилепсия • энцефалопатия • периферическая нейропатия • миастения • полимиозит
Система кроветворения, свертывания крови [5]	<ul style="list-style-type: none"> • Анемия • Лейкоцитоз • Тромбоцитоз • Тромбоцитопения • Гипокоагуляция • Гиперкоагуляция, • Тромбозы (в т.ч. воротной вены)

Поражение кожи и слизистых оболочек при ВЗК

Наиболее распространёнными поражениями кожи и слизистых оболочек, ассоциированными с ВЗК, являются узловая эритема, гангренозная пиодермия, афтозные поражения слизистой оболочки полости рта, буллезный эпидермолиз, псориаз [5, 33]. Поражения слизистых оболочек рта и кожи встречаются преимущественно при БК (в 2–21% случаев), чаще у женщин [5–18].

Итальянскими исследователями ВЗК, предложено было разделить все кожно-слизистые проявления на основе патофизиологических связей с основным заболеванием, на 5 категорий [33]:

1. Специфические проявления со сходными гистологическими особенностями текущего ВЗК, являющиеся следствием вовлечения в воспалительный процесс кожи и слизистой оболочки. Они представлены перистомальными и перианальными реакциями различной тяжести – от эритемы до образования перианальных свищей и абсцессов – вследствие нахождения в непосредственной близости от воспалительного процесса.

2. Кожно-слизистые проявления, ассоциированные с активностью ВЗК, в виде узловой эритемы, афтозного стоматита, реже приобретенного буллезного эпидермолиза и псориаза.

Патофизиологической основой развития таких кожных и слизистых проявлений является экспрессия генов HLA, в частности HLA-DR2 и HLA-B27 [29].

Узловая эритема (УЭ) – наиболее частое дерматологическое проявление ВЗК (до 15% пациентов с БК (чаще женщин), только до 4% при ЯК, по данным детских регистров до 3% ВЗК [5–18, 38–39]), представляет собой острое воспалительное поражение сосудов кожи и подкожно-жировой клетчатки. Чаще встречается в женской популяции и характеризуется появлением болезненных приподнятых над поверхностью кожи неязвенных узелков красного/фиолетового цвета с преимущественным расположением на разгибательных поверхностях нижних конечностей.

Афтозный стоматит, поражающий в основном слизистую оболочку щек и губ, представляет собой круглые или овальные болезненные изъязвления

слизистой с эритематозным контуром. Частота афтозного стоматита может достигать 60% при БК у взрослых, и почти у 60% больных поражения слизистой оболочки полости рта предшествуют появлению кишечных симптомов, т.е. оказываются первыми проявлениями ВЗК. При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки из полости рта часто (до 70% случаев) обнаруживают неспецифические эпителиоидные гранулемы [33, 38].

Узловая эритема, как и проявления афтозного стоматита, представляют собой самокупирующееся состояния, не требующее отдельной терапии, коррелирующие с течением ВЗК.

Хроническое воспаление кишечника, предположительно, может привести к еще одному внекишечному проявлению ВЗК в виде *приобретенного буллезного эпидермолиза*. Индукция выработки аутоантител кишечником в ответ на воспаление, может привести к перекрестной реакции аутоантител в дермально-эпидермальном соединении и вызвать образование субэпидермальных пузырей на коже и слизистых оболочках в результате аутоиммунной агрессии к коллагену VII типа. [33]

Псориаз представляет собой аутоиммунный дерматоз и проявляется образованием эритематозно-сквамозных папул с серебристыми чешуйками на поверхности. Связь псориаза с ВЗК частично определяется общим генетическим фоном и общими Th1-опосредованными воспалительными путями. Частота встречаемости псориаза у пациентов с ВЗК, составляет 5,7% при язвенном колите и 11,2% при болезни Крона [40]. Также ВЗК, как и псориаз являются заболеваниями, ассоциированными с ФНО- α , интерфероном-гамма (ИФН- γ) и повышенным синтезом цитокинов (в частности, ИЛ-21и ИЛ-17).

3. Реактивные дерматологические проявления ВЗК встречаются значимо реже – нейтрофильные дерматозы: гангренозная пиодермия, синдром Свита, синдромы SAPHO, PAPA.

Гангренозная пиодермия – нейтрофильный прогрессирующий некроз кожи, редкое тяжелое проявление, чуть чаще встречается при ЯК (0,8–5% больных), чем при БК (в 1–2% случаев), крайне

редко в детстве. Догадки о патофизиологической основе развития пиодермии сводятся, как и у синдрома Свита, к дисфункции врождённого иммунитета с накоплением и активацией в коже и внутренних органах нейтрофилов [33,41]. Наиболее распространёнными типами являются язвенный и пустулезный, а часто вовлекающимися в процесс участками тела- разгибательные поверхности нижних конечностей и перистомальная кожа. Чаще всего при микробиологическом исследовании (посев) обнаруживают антибиотикорезистентные штаммы стафило- и стрептококков, реже – протей и синегнойной, а также кишечной палочки, что объясняет неэффективность антибактериальной терапии в большинстве случаев, как и терапия стероидами и цитостатиками. Единственно правильной в этой ситуации будет патогенетическая терапия основного заболевания – исследователями описан положительный эффект на а-ФНОα терапии инфликсимабом (реже адалимумабом).

Синдром Свита представляет собой острый нейтрофильный дерматоз, характеризующийся болезненными отечными эритематозными папулами, прогрессирующими вплоть до пустул, локализующимися преимущественно на коже лица и шеи. Зачастую для синдрома Свита характерны системными признаками воспаления в виде лихорадки, артрита, лейкоцитоза и конъюнктивита.

Вегетирующий пиодерматит-пиостоматит (ВППСВ) – редкое кожно-слизистое проявление,

чаще поражающее мужчин с ВЗК с соотношением М: Ж 3:1 [42–43] и характеризующееся везикулярными и папуло-пустулезными элементами на лице, волосистой части головы, паху и подмышечных впадинах.

4. Вторичное поражение кожи и слизистых оболочек, индуцированное проводимой терапией ВЗК.

Наиболее изученными в данной группе являются препараты антагонисты ФНОα, при применении которых описываются кожно-слизистые реакции в виде эритематозно-отечных поражений в месте инъекции, а также «парадоксальные» реакции индуцирования псориаза, системной красной волчанки, васкулита, кольцевидной гранулемы, красного плоского лишая, витилиго, саркоидоза и др. [44–45]. Помимо этого, имеются данные о возможном развитии бактериальных, вирусных, грибковых инфекций кожи на фоне лечения препаратами антагонистов ФНОα, в виде рожистого воспаления, абсцессов, а также новообразований кожи. Тяжелое течение подобных ВКП обычно купируется на фоне отмены препарата [33].

5. Проявления пищевой мальабсорбции. В следствии дефицита питательных веществ, у пациентов с ВЗК могут в различной степени проявляться ангулярный хейлит, стоматит, глоссит, пеллагра, цинга, акродерматит, себорейный дерматит, аномалии волос и ногтей [33].

Метастатическая болезнь Крона

Метастатическая болезнь Крона (МБК) представляет собой гранулематозное поражение систем органов и тканей, удаленных от ЖКТ [33]. Такое состояние крайне редко встречается во взрослом, и тем более в детском возрасте: единичные или множественные метастатические очаги могут располагаться в коже (узелки, папулы, эритема, бляшки, трещины различной локализации – часто возникают на нижних конечностях, гениталиях, в зонах, подверженных повышенному трению, мацерации и присоединению инфекции), органах дыхания, в костях и мышцах, в ЛОР-органах (атрофический/ гипертрофический ринит, полипозный синусит,

эпиглоттит, ларингит со стойким отеком складок и подскладочного пространства). Воспаление может носить деструктивный характер, напоминая течение некротизирующих системных васкулитов [38,46]. Обнаружение неказеозной эпителиоидной гранулемы в биоптате пораженных тканей у пациента с болезнью Крона поможет подтвердить диагноз метастатической болезни Крона. Корреляции МБК с активностью воспаления в кишке не отмечается. В терапии таких редких проявлений чаще используются топические, реже системные стероиды, и а-ФНОα препараты в случаях, торпидных к терапии ГКС [33, 46].

Поражение глаз

Офтальмологические проявления при ВЗК включают эписклерит, передний увеит, конъюнктивит, глаукому и сосудистые заболевания сетчатки. [4, 5, 16] Поражение глаз при ВЗК встречается в среднем у 2–5% взрослых пациентов, а по данным детских регистров у 0.62–1.82% детей с ВЗК, чаще при БК толстокишечной локализации [11–18]. Эписклерит и увеит считаются наиболее частыми глазными внесклеральными проявлениями ВЗК.

Эписклерит – воспаление эписклеральной ткани, проявляющееся умеренной болью, жжением и покраснением глаз, слезотечением.

Склерит встречается значительно реже чем эписклерит, и относится к тяжелому деструктивному воспалительному заболеванию глаз, вовлекающему глубокие слои склеры и эписклеры, с повышенным

риском потери зрения. При неосложненном течении ключевым моментом является адекватная терапия основного заболевания, поскольку эписклерит и склерит значимо коррелируют с активностью ВЗК. Также возможно применение местной стероидной терапии, приводящее к быстрому улучшению [4, 5].

Увеит представляет собой воспаление средней оболочки глаза (включающей радужку, цилиарное тело и сосудистую оболочку). У больных ВЗК чаще всего встречается передний увеит, проявляющийся остро или подостро возникающей болью в глазу, потерей остроты зрения, светобоязнью и головной болью. При осмотре щелевой лампой выявляют воспалительные изменения в передней камере и наличие перилимбического отека, увеличение числа клеток воспаления в передней камере

глаза (воспалительные преципитаты). Осложнения увеита – формирование глаукомы и катаракты, образование спаек между радужной оболочкой и передней поверхностью хрусталика с нарушением формы и функции зрачка. Как и склерит, увеит требует неотложной офтальмологической помощи,

Поражение гепатобилиарного тракта

Разнообразие гепатобилиарных расстройств при ВЗК определяется их патогенетической неоднородностью: иммуноопосредованные первичный склерозирующий и аутоиммунный холангиты, аутоиммунный гепатит, IgG4-холангиопатия; метаболически-обусловленные жировая дегенерация печени и желчекаменная болезнь, которые также, как и лекарственный или гранулематозный гепатиты, могут быть нежелательными явлениями терапии ВЗК (ГКС, сульфасалазин, тиопурины, метотрексат, а-ФНО – терапия); венозные тромбозы и тромбоэмболии в виде тромбоза портальной и печеночных вен [4, 5, 36, 47–49]. Повышенный уровень ферментов печени отмечается у 40% детей с ВЗК [49].

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – это хроническое холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся воспалением и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков, в исходе которого развивается билиарный цирроз. Склероз при ПСХ также может затрагивать и желчный пузырь, и протоки поджелудочной железы [48].

Связь ПСХ с ВЗК несомненна – 76%-90% пациентов с ПСХ страдают ВЗК: в 50–70% случаев холангит сочетается с ЯК, в 10–12% – с БК. Частота асимптомного течения ПСХ достигает 50%; в 2 раза чаще страдают молодые мужчины – 70% больных до 45 лет [5, 47]. Согласно последним исследованиям, частота ПСХ у взрослых – 0,76%-5,4% при ЯК и 1,2%-3,4% при БК [13–16]. Данные детских регистров показывают сходную частоту ПСХ: в 1,5–9,8% случаев ВЗК (до 9,9% при ЯК и 0,6% при БК) [5, 7, 14, 15, 47], подчеркивая молодой возраст пациентов ПСХ-ВЗК в популяции. Диагноз ПСХ может прозвучать одновременно с ВЗК [49], предшествовать ему; описан ПСХ у пациентов с ВЗК, перенесших колэктомия [49, 51].

Течение ПСХ несет дополнительные риски для пациентов ВЗК: в 5 раз увеличивается риск колоректального рака при сочетании ВЗК с ПСХ, на 33% увеличивается риск холангиокарциномы, у 33% пациентов с ПСХ развивается цирроз печени, требующий трансплантации. Реализация рисков по холангиогенной карциноме и колоректальному раку выходит за пределы детского возраста [49, 52], у детей чаще встречается быстрая прогрессия фиброза печени при ПСХ. Deneau M. и соавт. показали, что у ребенка с впервые диагностированным язвенным колитом вероятность развития ПСХ или аутоиммунного склерозирующего холангита (АСХ) составляет примерно 5%, а вероятность трансплантации печени или смерти в результате прогрессирования осложненного заболевания печени в течение следующих 5 лет – 3% [53]. Средняя продолжительность жизни пациента ПСХ-ВЗК без лечения составляет 12 лет [49, 54].

Предложена комплексная многофакторная гипотеза развития ПСХ при ВЗК, включающая генетическую предрасположенность, изменения кишечной

микробиоты и метаболизма желчных кислот, а также иммуноопосредованные процессы, протекающие в печени, билиарном тракте и воспаленной кишке. Патогенез включает генетическую предрасположенность и повышенную проницаемость кишечного барьера при ВЗК, приводящую к проникновению бактериальных метаболитов в печень; наличие общих хемокинов и молекул адгезии в печени и кишечнике, с проникновением активированных лимфоцитов из воспаленной кишки в энтерогепатический кровоток и развитием воспаления в печени; изменение кишечной микробиоты на фоне воспаления в кишке и холестатически-обусловленного нарушения метаболизма желчных кислот (ЖК) [55].

Фенотип «ПСХ мелких протоков» характерен для пациентов с измененными биохимическими показателями, но нормальными холангиограммами, подтвержденными результатами биопсии печени. Такой вид встречается в 13% случаев ПСХ, в основном у молодых пациентов, и имеет более благоприятный прогноз [49, 56].

Пациенту с измененными биохимическими показателями в виде синдромов биохимического цитолиза и холестаза (причем показатель гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) считается более чувствительным в диагностике ПСХ, чем щелочная фосфатаза (ЩФ)) показано включение колоноскопии в план обследования, для исключения сосуществующего ВЗК. Проведение иммунологических обследований (исследование уровней антител ANA, SMA, a-LKM, p-ANCA, иммуноглобулина G), протеинограммы необходимы для дифференциальной диагностики аутоиммунных поражений печени при ВЗК – аутоиммунного гепатита (АИГ, 0,3–1,6% пациентов с ВЗК) и аутоиммунного холангита (АИХ, 2,3% детей с ЯК, и 0,9% детей с БК). АИГ также может возникать на фоне лечения, в основном а-ФНО-α терапии. Аутоиммунный холангит объединяет в себе черты аутоиммунного гепатита и ПСХ и также требует иммуносупрессивной терапии по протоколам лечения АИГ [49].

После рутинной ультразвуковой визуализации печени, проведение холангиографии (в детстве предпочтительнее магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ)) является обязательной опцией для подтверждения диагноза ПСХ или АИХ. При дальнейшем наблюдении пациенту показана фиброэластометрия и биопсия печени [4, 5, 49].

Ребенку с впервые обнаруженными измененными печеночными пробами необходимо дополнительное лабораторное обследование (a-NAV IgM, HBsAg, a-HCV Ab, уровень α1-антитрипсина, церрулоплазмينا, a-tTG IgA) для исключения наиболее частых причин поражения печени в детском возрасте – вирусных гепатитов, наследственных болезней печени (болезнь Вильсона, недостаточность α1-антитрипсина), целиакии. А при наблюдении за ребенком с ВЗК необхо-

димо иметь ввиду и лабораторно контролировать не только возможность лекарственного гепатита и панкреатита (риск повышается при употреблении комбинированной иммуносупрессии), но и вероятность реактивации\ возникновения вирусного гепатита В (ВГВ). Появилось значительное количество исследований, показывающих недостаточный поствакцинальный иммунитет против ВГВ у взрослых и детей с ВЗК – только 56% детей с ВЗК имели уровень а-НВs Ab ≥ 10 mIU/ml после завершения курса вакцинации. У пациента, получающего иммуносупрессию тиопуринами, метотрексатом, а-ФНО α – препаратами, возможна реактивация инфекции ВГВ, но не вирусного гепатита С (ВГС). Необходим новый полный цикл вакцинации для детей с низким уровнем антител к ВГВ, и курсы противовирусной терапии (ламивудин, энтекавир, тенофовир) в течение 6–12 мес. на фоне

Поражение органов дыхания

Внекишечные легочные проявления ВЗК ранее считались редкими. Но в последнее время растет число сообщений в литературе о частом и крайне разнородном вовлечении системы органов дыхания у больных ВЗК [58–59]. Эмбриональное родство респираторного и гастроинтестинального эпителия, наличие первичного подслизистого иммунного барьера может обеспечивать патогенетическую базу для вовлечения органов дыхания при ВЗК. Согласно данным КТ, анализа функции внешнего дыхания, эндоскопического исследований бронхолегочной системы у больных с диагностированным ВЗК, частота вовлечения органов дыхания достигает 50% [59]. Спектр такой патологии крайне разнообразен: вовлечение верхних, средних и нижних дыхательных путей, разнообразных паренхиматозных поражений легочной ткани, поражения плевры и легочные васкулиты. Наиболее часто диагностируются бронхоэктазы. Применяемые для лечения ВЗК ГКС могут вызвать миалгии/ миозиты дыхательных мышц, а препараты месалазина – интерстициальное поражение легочной ткани [59].

Чаще поражения легких сопровождаются язвенным колитом, нежели чем болезнь Крона, развиваются спустя несколько лет после дебюта кишечных проявлений [59]. Возраст таких дебюта легочных проявлений значительно отличается в зависимости от конкретного поражения органов дыхания, первые описания случаев приурочиваются к подростковому возрасту, но чаще это болезнь третьего-пятого десятилетия жизни. Легочные внекишечные проявления ВЗК отличает высокая чувствительность к терапии ГКС в разных (ингаляционных или системных) формах [59]. Второй линией терапии являются препараты ГИБТ [63].

Среди больных ВЗК также больше частота распространенности бронхиальной астмы, саркоидоза

Сердечно-сосудистые проявления

Взрослые исследователи ВЗК в последнее время активно поднимают вопрос о повышенных сердечно-сосудистых рисках для больных ВЗК (как для ЯК, так и для БК, мужчин и женщин) по сравнению с общей популяцией: ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний, артериальных и венозных тромбозах [64–66]. Так в одном из

прекращения а-ФНО α -терапии у пациентов с повышенным уровнем ДНК ВГВ [49, 57].

Пациент с ПСХ нуждается в приеме препаратов урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15–20 мг/кг пожизненно, а применение препаратов ГИБТ 1 и 2 линии не показало эффективности в случае ПСХ [49]. Для лечения стриктур желчевыводящих путей используют хирургические, эндоскопические или интервенционные радиологические процедуры. Хирургические процедуры дренирования, такие как портоэнтеростомия и холедохоэнтеростомия, неэффективны, и в конечном итоге следует рассмотреть возможность ортотопической трансплантации печени [4, 5, 49]. 3-летняя выживаемость больных после трансплантации печени составляет 85%, но риск рецидива болезни на пересаженном органе сохраняется [39, 49].

и дефицита альфа1-антитрипсина, что позволяет предполагать общие звенья патогенеза этих заболеваний [59].

Паренхиматозное поражение легких при ВЗК относят к редким поражениям. Такие поражения входят в группу интерстициальных болезней легких. Наиболее часто встречается облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией (ОБОП\ BOOP – bronchiolitis obliterans organizing pneumonia), который клинически характеризуется острым/ подострым течением и часто напоминает бактериальную пневмонию. Клинические проявления этой патологии разнообразны: малопродуктивный кашель (90%), одышка при физической нагрузке (80%), лихорадка (60%), гиперпродукция мокроты, слабость, снижение массы тела (50%), характерный аускультативный феномен: инспираторная крепитация (75%). Лабораторно: лейкоцитоз (50%), повышение СОЭ и СРБ (70–80%). Рентгенологически характерно наличие субплеврально пятнистых, двухсторонних плотных очагов консолидации с сохранением легочных объемов; очагов консолидации с «воздушными бронхограммами» и очагов «матового стекла» в 80% случаев, а также могут присутствовать инфильтраты различных размеров [59–62].

Для ОБОП характерно полиповидное эндобронхиальное разрастание соединительной ткани, заполняющей просвет терминальных бронхиол, альвеолярных протоков и альвеол. Процесс проявляется организуемой пневмонией. Возможными причинами развития такого состояния (помимо системных заболеваний) являются инфекции (вирусные, бактериальные или грибковые), реакции на лекарственные препараты [61]. Описание поражения легких при ВЗК у детей ограничиваются отдельными случаями в иностранной литературе [58,62].

недавних больших популяционных исследований самый высокий риск острого инфаркта миокарда наблюдался в группе молодых женщин с ВЗК в возрасте 30–34 лет [67]. Повышенный риск сердечно-сосудистых событий отмечался при активном ВЗК и не отличался от популяционного при ремиссии ВЗК [68]. Типичные метаболические факторы риска

сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – повышенный суточный калораж питания, избыток насыщенных жиров и быстрых углеводов, способствующих дислипидемии, ожирению, развитию сахарного диабета, гипертонии – не столь актуальны для пациентов ВЗК, имеющих ряд ограничений в диете.

Патогенетически обсуждается роль группы эндотелиотропных факторов, коррелирующих с активностью ВЗК. Одним из важнейших механизмов, объясняющих повышение сердечно-сосудистых рисков у пациентов с ВЗК, является провоспалительное состояние, потенцирующее эндотелиальную дисфункцию и тромбогенез [69]. Повышение провоспалительных маркеров – С-реактивного белка и гомоцистеина – типично как для пациентов с активным ВЗК, так и для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α), окислительный стресс способствуют воспалению эндотелия, механизмам его апоптоза, микро- и макроvasкулярной дисфункции, что повышает риск тромбозов [70].

Венозные тромбозы и тромбоэмболии несут наибольшую опасность для больных ВЗК, в том числе детского возраста. У пациентов с ВЗК риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в 2–3 раза выше, чем в общей популяции, особенно во время обострений [71]. Повышены риски тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза воротной вены, тромбоза глубоких вен по сравнению с общей популяцией [71]. Хроническое воспаление при ВЗК приводит к гиперкоагуляции, что в сочетании с нередко наблюдающимся при активном ВЗК тромбоцитозом, способствует увеличению тромбоэмболических осложнений. Соответственно существует

необходимость назначения антикоагулянтной терапии для стационарных и амбулаторных пациентов с ВЗК и гиперкоагуляцией для профилактики ВТЭ [72].

К более редким иммуноопосредованным сердечно-сосудистым проявлениям при ВЗК относят также нарушения ритма сердца (предсердные и желудочковые аритмии, нарушения проводимости), перикардит, миокардит, инфекционный эндокардит, патологии клапанов сердца и артериит Такаюсу [73].

Специалисты подчеркивают необходимость проведения больших рандомизированных клинических исследований сердечно-сосудистых заболеваний при ВЗК, однако сегодня уже можно утверждать, что эффективный контроль активности заболевания, минимизация приема системных ГКС, являются наиболее важными формами профилактики ССЗ в этой когорте больных. Рекомендации здорового образа жизни, преимущество средиземноморской диеты над диетой западного типа (с учетом переносимости отдельных групп продуктов, прежде всего пищевых волокон), дотации витамина D, ω 3-полиненасыщенных жирных кислот, кальция имеют ожидаемый множественный эффект: профилактический для снижения риска развития и контроля активности ВЗК, а также уменьшение основных внешних факторов рисков ССЗ. Принципиален и ранний скрининг ССЗ в этой популяции пациентов [64]. Такие рекомендации актуальны для всех возрастных когорт пациентов ВЗК – взрослой и детской, учитывая более молодой, чем в общей популяции, возраст пациентов с ВЗК и сердечно-сосудистыми событиями.

Заключение

Таким образом, воспалительные заболевания кишечника являются системными заболеваниями, нередко требующими проведения комплексной иммуносупрессивной терапии. Широкий спектр клинических проявлений язвенного колита и болезни Крона включает не только симптомы поражения ЖКТ – кишечные симптомы – но и внекишечные проявления. Внекишечные проявления ВЗК с различной частотой встречаются у детей и взрослых, могут вовлекать любую систему органов, могут быть тяжелыми и жизнеугрожаемыми, течение и прогноз их невероятно гетерогенны.

У 6–10% детей с ВЗК внекишечные проявления могут предшествовать первым симптомам основного заболевания, кумулятивный риск развития ВКП значительно повышается со стажем болезни. Наиболее часто внекишечные проявления как у детей, так и у взрослых вовлекают суставы, кожу и слизистые оболочки и гепатобилиарный тракт. Специфичным для детского возраста является нарушения физического развития ребенка, которое не всегда обратимо даже при своевременном диагнозе и терапии ВЗК.

Некоторые из ВКП ВЗК значительно коррелируют с активностью основного заболевания кишечника, что принципиально важно для планирования

режимов терапии ВЗК и мониторинга ее эффективности. В настоящее время антагонисты фактора некроза опухоли- α являются лучшей терапевтической опцией для долгосрочного контроля активности ВЗК и лечения ВКП, ассоциированных с активностью основного заболевания. Следующие линии ГИБТ, такие как устекинумаб, ведолизумаб, цертолизумаб пегол, тофацитиниб, вероятно могут быть эффективными в терапии ВКП, но их применение в детстве ограничено возрастом. Терапия ВКП, не связанных с активностью ВЗК, недостаточно эффективна в большинстве случаев, требует комплексного мультидисциплинарного управления.

Наличие внекишечных проявлений при отсутствии кишечных симптомов ВЗК требует дальнейшего наблюдения и обследования пациента. В случае, когда кишечные симптомы ВЗК отсутствуют или стерты, пациент с ВКП нередко обращается не к гастроэнтерологу – чаще всего к ревматологу, офтальмологу, хирургу, отоларингологу или стоматологу, реже пульмонологу или кардиологу. Знание широкого спектра системных ВКП позволит клиницисту своевременно заподозрить течение системного воспалительного заболевания, установить диагноз ВЗК и назначить адекватную терапию.

Литература | References

- van Rheenen P.F., Aloï M., Assa A., et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2020 Oct 7; jjaal161. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161.
- Turner D., Ruemmele F. M., Orlanski-Meyer E., et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Aug;67(2):257–291. doi: 10.1097/MPG.0000000000002035.
- Uhlig H.H., Charbit-Henrion F., Kotlarz D., et al; Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic Forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper From the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 Mar 1;72(3):456–473. doi: 10.1097/MPG.0000000000003017.
- Vavricka S.R., Schoepfer A., Scharl M., Lakatos P. L., Navarini A., Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1982–92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
- Jang H.J., Kang B., Choe B. H. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl Pediatr*. 2019 Jan;8(1):4–15. doi: 10.21037/tp.2019.01.06.
- Karmiris K., Avgerinos A., Tavernarakis A., Zeglinas C., Karatzas P., Koukouratos T et al. Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Apr;10(4):429–36. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv232.
- Vavricka S.R., Brun L., Ballabeni P., et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 110–119. doi: 10.1038/ajg.2010.343.
- Lakatos L., Pandur T., David G., et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2003 Oct;9(10):2300–7. doi: 10.3748/wjg.v9.i10.2300.
- Zippi M., Corrado C., Pica R., et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 14;20(46):17463–7. doi: 10.3748/wjg.v20.i46.17463.
- Veloso F.T., Carvalho J., Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*. 1996 Jul;23(1):29–34. doi: 10.1097/00004836-199607000-00009.
- Mendoza J.L., Lana R., Taxonera C., Alba C., Izquierdo S., Díaz-Rubio M. Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal: diferencias entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa [Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis]. *Med Clin (Barc)*. 2005 Sep 10;125(8):297–300. Spanish. doi: 10.1157/13078423.
- Jose F.A., Garnett E. A., Vittinghoff E., et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jan;15(1):63–8. doi: 10.1002/ibd.20604.
- Dotson J.L., Hyams J. S., Markowitz J., et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Aug;51(2):140–5. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181ca4db4.
- Greuter T., Bertoldo F., Rechner R., et al; Swiss IBD Cohort Study Group. Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence, Presentation, and Anti-TNF Treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Aug;65(2):200–206. doi: 10.1097/MPG.0000000000001455.
- Guariso G., Gasparetto M., Visonà Dalla Pozza L., D'Inca R., Zancan L., Sturniolo G., Brotto F., Facchin P. Inflammatory bowel disease developing in paediatric and adult age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Dec;51(6):698–707. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181da1db8.
- Yablokova E.A., Gorelov A. V., Shevtsova G. V., et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2015;10(3):65–74. (in Russ.) Яблокова Е. А., Горелов А. В., Шевцова Г. В. и др. / Вопросы практической педиатрии, 2015;10(3): 65–74.
- Cohen S., Padlipsky J., Yerushalmy-Feler A. Risk factors associated with extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Nutr*. 2020 May;74(5):691–697. doi: 10.1038/s41430-019-0490-1.
- Stawarski A., Iwańczak B., Krzesiek E., Iwańczak F. Powikłania jelitowe i objawy pozajelitowe w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit u dzieci [Intestinal complications and extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease]. *Pol Merkur Lekarski*. 2006 Jan;20(115):22–5. Polish. PMID: 16617729.
- Biancone L., Mandal A., Yang H., Dasgupta T., Paoluzi A. O., Marcheggiano A., Paoluzi P., Pallone F., Das K. M. Production of immunoglobulin G and G1 antibodies to cytoskeletal protein by lamina propria cells in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1995 Jul;109(1):3–12. doi: 10.1016/0016-5085(95)90263-5.
- Geng X., Biancone L., Dai H. H., Lin J. J., Yoshizaki N., Dasgupta A., Pallone F., Das K. M. Tropomyosin isoforms in intestinal mucosa: production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1998 May;114(5):912–22. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70310-5.
- Bhagat S., Das K. M. A shared and unique peptide in the human colon, eye, and joint detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology*. 1994 Jul;107(1):103–8. doi: 10.1016/0016-5085(94)90066-3.
- Das K.M., Vecchi M., Sakamaki S. A shared and unique epitope(s) on human colon, skin, and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology*. 1990 Feb;98(2):464–9. doi: 10.1016/0016-5085(90)90839-s.
- Satsangi J., Grootsholten C., Holt H., Jewell D. P. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut*. 1996 May;38(5):738–41. doi: 10.1136/gut.38.5.738.
- Loddo I., Romano C. Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis. *Front Immunol*. 2015 Nov 2;6:551. doi: 10.3389/fimmu.2015.00551.
- Franke A., McGovern D.P., Barrett J.C., et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010 Dec;42(12):1118–25. doi: 10.1038/ng.717.
- Roussomoustakaki M., Satsangi J., Welsh K., Louis E., Fanning G., Targan S., Landers C., Jewell D. P. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ul-

- cerative colitis. *Gastroenterology*. 1997 Jun;112(6):1845–53. doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9178675.
27. Ott C., Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct;10(10):585–95. doi: 10.1038/nrgastro.2013.117.
28. Orchard T.R., Thiyagaraja S., Welsh K.I., Wordsworth B.P., Hill Gaston J.S., Jewell D.P. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000 Feb;118(2):274–8. doi: 10.1016/S0016-5085(00)70209-5.
29. Orchard T.R., Chua C.N., Ahmad T., Cheng H., Welsh K.I., Jewell D.P. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology*. 2002 Sep;123(3):714–8. doi: 10.1053/gast.2002.35396.
30. Mallas E.G., Mackintosh P., Asquith P., Cooke W.T. Histocompatibility antigens in inflammatory bowel disease. Their clinical significance and their association with arthropathy with special reference to HLA-B27 (W27). *Gut*. 1976 Nov;17(11):906–10. doi: 10.1136/gut.17.11.906.
31. Mentella M.C., Scaldaferri F., Pizzoferrato M., Gasbarrini A., Miggiano G.A.D. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients*. 2020 Mar 29;12(4):944. doi: 10.3390/nul12040944.
32. Bischoff S.C., Escher J., Hébuterne X., et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2020 Mar;39(3):632–653. doi: 10.1016/j.clnu.2019.11.002.
33. Antonelli E., Bassotti G., Tramontana M., et al. Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2021 Jan 19;10(2):364. doi: 10.3390/jcm10020364.
34. Ali A., Schmidt M., Piskin D., Crowley E., Berard R. Epidemiology of Musculoskeletal Manifestations in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *ACR Open Rheumatol*. 2022 Jun;4(6):547–554. doi: 10.1002/acr2.11431.
35. Guillo L., D'Amico F., Serrero M., Angioi K., Loeuille D., Costanzo A., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Assessment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases: A systematic review and a proposed guide for clinical trials. *United European Gastroenterol J*. 2020 Nov;8(9):1013–1030. doi: 10.1177/2050640620950093.
36. Kucharska M., Daniluk U., Kwiatek-Średzińska K.A., et al. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease in children. *Clin Exp Hepatol*. 2019 Sep;5(3):203–209. doi: 10.5114/ceh.2019.87632.
37. Ferro J.M., Oliveira Santos M. Neurology of inflammatory bowel disease. *J Neurol Sci*. 2021 May 15;424:117426. doi: 10.1016/j.jns.2021.117426.
38. Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis. Transl. Germany. A. A. Sheptulina. Moscow. GEOTAR-MED Publ., 2001. (in Russ.)
Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. Пер. с нем. А. А. Шептулина. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.
39. Behrens R., Buderus S.h., Keller K.M., von der Osten-Sacken I. Crohn's disease and ulcerative colitis in children and adolescents. Practical guide. Edd. Sheptulina AA, Sitkin SI. Dr. Falkpharma GmbH, 2005.
Беренс Р, Будерус Ш, Келлер К-М, фон дер Остен-Сакен И. Болезнь Крона и язвенный колит у детей и подростков. Практическое руководство. Пер. и ред. Шептулина АА, Ситкина СИ. Dr. Falk pharma GmbH, 2005
40. Marzano A.V., Borghi A., Stadnicki A., Crosti C., Cugno M. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Jan;20(1):213–27. doi: 10.1097/01.MIB.0000436959.62286.f9.
41. Marzano A.V., Borghi A., Wallach D., Cugno M. A. Comprehensive Review of Neutrophilic Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Feb;54(1):114–130. doi: 10.1007/s12016-017-8621-8.
42. Keyal U., Liu Y., Bhatta A.K. Dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease: a review. *Discov Med*. 2018 May;25(139):225–233. PMID: 29906405.
43. Dodd E.M., Howard J.R., Dulaney E.D., Rosenthal S.I., Wanna M.R., Farah R.S. Pyodermitis-pyostomatitis vegetans associated with asymptomatic inflammatory bowel disease. *Int J Dermatol*. 2017 Dec;56(12):1457–1459. doi: 10.1111/ijd.13640.
44. Marzano A.V., Borghi A., Meroni P.L., Crosti C., Cugno M. Immune-mediated inflammatory reactions and tumors as skin side effects of inflammatory bowel disease therapy. *Autoimmunity*. 2014 May;47(3):146–53. doi: 10.3109/08916934.2013.873414.
45. Garcovich S., De Simone C., Genovese G., Berti E., Cugno M., Marzano A.V. Paradoxical Skin Reactions to Biologics in Patients With Rheumatologic Disorders. *Front Pharmacol*. 2019 Mar 26;10:282. doi: 10.3389/fphar.2019.00282.
46. Panackel C., John J., Krishnadas D., Vinayakumar K.R. Metastatic Crohn's disease of external genitalia. *Indian J Dermatol*. 2008;53(3):146–8. doi: 10.4103/0019-5154.43207.
47. Rosen M.J., Dhawan A., Saeed S.A. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015 Nov;169(11):1053–60. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.1982.
48. Rahmani P., Rasti G., Gorgi M., Motamed F., Sharifi P. Extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease and associated factors in pediatric patients. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Feb 15;75:103363. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103363.
49. Pusateri A.J., Kim S.C., Dotson J.L., Balint J.P., Potter C.J., Boyle B.M., Crandall W.V. Incidence, pattern, and etiology of elevated liver enzymes in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 May;60(5):592–7. doi: 10.1097/MPG.0000000000000672.
50. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017 Jul;67(1):145–172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
51. Riley T.R., Schoen R.E., Lee R.G., Rakela J. A case series of transplant recipients who despite immunosuppression developed inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1997 Feb;92(2):279–82. PMID: 9040206.
52. Yoon J., Oh S.H., Kim H.J., Park S.H., Ye B.D., Yang S.K., Kim K.M. Primary Sclerosing Cholangitis with Inflammatory Bowel Disease in Korean Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015 Dec;18(4):268–75. doi: 10.5223/pghn.2015.18.4.268.
53. Deneau M., Jensen M.K., Holmen J., Williams M.S., Book L.S., Guthery S.L. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology*. 2013 Oct;58(4):1392–400. doi: 10.1002/hep.26454.
54. Fausa O., Schrupf E., Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis.

- Semin Liver Dis.* 1991 Feb;11(1):31–9. doi: 10.1055/s-2008-1040420.
55. Palmela C., Peerani F., Castaneda D., Torres J., Itzkowitz S. H. Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: A Review of the Phenotype and Associated Specific Features. *Gut Liver.* 2018 Jan 15;12(1):17–29. doi: 10.5009/gnl16510.
 56. Deneau M.R., El-Matary W., Valentino P.L., et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatology.* 2017 Aug;66(2):518–527. doi: 10.1002/hep.29204.
 57. Saubermann L.J., Deneau M., Falcone R. A., et al. Hepatic Issues and Complications Associated With Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Report From the NASPGHAN Inflammatory Bowel Disease and Hepatology Committees. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Apr;64(4):639–652. doi: 10.1097/MPG.0000000000001492.
 58. Jose F. A., Heyman M. B. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Feb;46(2):124–33. doi: 10.1097/MPG.0b013e318093f4b0.
 59. Black H., Mendoza M., Murin S. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest.* 2007 Feb;131(2):524–32. doi: 10.1378/chest.06–1074.
 60. Mahadeva R., Walsh G., Flower C. D., Shneerson J. M. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J.* 2000 Jan;15(1):41–8. doi: 10.1183/09031936.00.15104100.
 61. Aydoğdu M., Gürsel G., Özyılmaz E., Akyürek N., Memiş L. A case of ulcerative colitis complicated with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) and air leak syndrome. *Turk J Gastroenterol.* 2012;23(5):590–5. doi: 10.4318/tjg.2012.0428.
 62. Krishnan S., Banquet A., Newman L., Katta U., Patil A., Dozor A. J. Lung lesions in children with Crohn's disease presenting as nonresolving pneumonias and response to infliximab therapy. *Pediatrics.* 2006 Apr;117(4):1440–3. doi: 10.1542/peds.2005–1559.
 63. Łykowska-Szuber L., Rychter A. M., Dudek M., et al. What Links an Increased Cardiovascular Risk and Inflammatory Bowel Disease? A Narrative Review. *Nutrients.* 2021 Jul 30;13(8):2661. doi: 10.3390/nu13082661.
 64. Kirchgesner J., Beaugerie L., Carrat F., Andersen N. N., Jess T., Schwarzingger M.; BERENICE study group. Increased risk of acute arterial events in young patients and severely active IBD: a nationwide French cohort study. *Gut.* 2018 Jul;67(7):1261–1268. doi: 10.1136/gutjnl-2017–314015.
 65. Singh S., Singh H., Loftus E. V. Jr., Pardi D. S. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Mar;12(3):382–93.e1: quiz e22. doi: 10.1016/j.cgh.2013.08.023.
 66. Panhwar M.S., Mansoor E., Al-Kindi S.G., Sinh P., Katz J., Oliveira G. H., Cooper G. S., Ginwalla M. Risk of Myocardial Infarction in Inflammatory Bowel Disease: A Population-based National Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 May 4;25(6):1080–1087. doi: 10.1093/ibd/izy354.
 67. Kristensen S.L., Ahlehoff O., Lindhardtsen J., et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death – a Danish nationwide cohort study. *PLoS One.* 2013;8(2): e56944. doi: 10.1371/journal.pone.0056944.
 68. Golia E., Limongelli G., Natale F., et al. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep.* 2014 Sep;16(9):435. doi: 10.1007/s11883–014–0435-z.
 69. Marafini I., Sedda S., Dinallo V., Monteleone G. Inflammatory cytokines: from discoveries to therapies in IBD. *Expert Opin Biol Ther.* 2019 Nov;19(11):1207–1217. doi: 10.1080/14712598.2019.1652267.
 70. Nguyen G.C., Bernstein C. N., Bitton A., et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2014 Mar;146(3):835–848.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.042.
 71. Dogan Y., Soylu A., Eren G. A., et al. Evaluation of QT and P wave dispersion and mean platelet volume among inflammatory bowel disease patients. *Int J Med Sci.* 2011;8(7):540–6. doi: 10.7150/ijms.8.540.
 72. Vizzardi E., Sciatti E., Bonadei I., Bordonali T., Ricci C., Lanzarotto F., Lanzini A., Metra M. Subclinical cardiac involvement in Crohn's disease and ulcerative colitis: an echocardiographic case-control study. *Panminerva Med.* 2016 Jun;58(2):115–20.