

22. The use of laser Doppler flowmetry in endoscopy and Endosurgery in emergency diseases of the abdominal cavity / Timerbulatov V.M., Urazbakhtin I.M., Fayazov R.R., Hasanov A.G., Dautov S.B., Sibayev B.M. et al. Moscow: MEDpress-inform; 2006 (in Russian).
23. Abraham P., Fromy B., Merzeau S. et al. Dynamics of local pressure-induced cutaneous vasodilation in the human hand. *Microvasc. Res.* 2001; 61: 122—9.
24. Bertuglia S., Colantuoni A., Arnold M., Witte H. Dynamic coherence analysis of vasomotion and flow motion in skeletal muscle microcirculation. *Microvasc. Res.* 1996; 52: 235—44.
25. Kirilina T.V., Krasnikov G.V., Tankanag A.V., Piskinova G.M., Chemeris N.K. et al. Spatial synchronization of oscillations of blood flow in the microcirculation of human skin. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2009; 3: 32—6 (in Russian).
26. Rossi M., Ricco R., Carpi A. Spectral analysis of skin laser Doppler blood perfusion signal during cutaneous hyperemia in response to acetylcholine iontophoresis and ischemia in normal subjects. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2004; 31: 303—10.
27. Krupatkin A.I., Rogatkin D.A., Sidorov V.V. Clinical diagnostic indicators in a comprehensive study microhemodynamics and oxygen transport in the microcirculation system. In: *Hemorheology and microcirculation: Proc. 6th Int. Conf. Yaroslavl; 2007: 106 (in Russian).*
28. Krupatkin A.I., Sidorov V.V., Baranov V.V. The oscillation circuit regulation of the linear velocity of capillary blood flow. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2007; 3: 52—8 (in Russian).
29. Sabantseva E.G. Pathophysiological characteristics of microcirculation in the inflammatory and destructive diseases of the mucous membranes of the mouth. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2006; 1: 30—6 (in Russian).
30. Kozlov V.I., Azizov G.A., Ibragim R.KH., Litvin E.B., Morozov M.B., Sobaneeva E.G. Individually-typological features of the microcirculation in humans. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2005; 1: 77—8 (in Russian).
31. Krupatkin A.I. Dynamic oscillation circuit regulation of capillary hemodynamics. *Fiziologiya cheloveka.* 2007; 5: 95—103 (in Russian).
32. Krupatkin A.I., Sidorov V.V., Kutepov I.A. The study of information processes in micro-vascular networks using wavelet analysis of oscillatory patterns of blood flow. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2009; 3: 21—31 (in Russian).
33. Mostovoy S.E., Dynnik O.B., Trikhleb V.I., Shcherbina S.V. Assessment of the skin microcirculation in diffuse liver diseases by the LDF. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2007; 1: 111—2.
34. Krupatkin A.I. Laser Doppler flowmetry: International experience and common mistakes. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2007; 1: 90—2 (in Russian).
35. Tikhomirova I.A., Murav'ev A.V., Petrochenko E.P., Selezneva O.A., Oslaykova A.O. Evaluation of hemorheological status and the microcirculation of healthy individuals and patients with arterial hypertension. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2009; 3: 37—42 (in Russian).
36. Briskin B.S., EHktov P.V., Klimenko Yu.F. Laser Doppler flowmetry in the diagnosis of acute exacerbations of chronic pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2007; 2: 79—84 (in Russian).
37. Fedorovich A.A. The functional state of the regulatory mechanisms of microcirculatory blood flow in normal and hypertension according to laser Doppler flowmetry. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2010; 1: 49—60 (in Russian).
38. Kozlov V.I., Burkin I.I. Laser Doppler flowmetry in the assessment of the microcirculation in hypertensive patients. In: *Application of laser Doppler flowmetry in medical practice: Proc. 2th All-Russian Symp. Moscow; 1998: 47—50 (in Russian).*
39. Oberg P.A. Tissue motion — a disturbance in the laser-Doppler blood flow signal. *Technol. Health Care.* 1999; 7: 185—92.
40. Sergueef N., Nelson K.E., Glonek T. The effect of light exercise upon blood flow velocity determined by laser Doppler flowmetry. *J. Med. Eng. Technol.* 2004; 28: 143—50.
41. Podtaev S.Yu., Popov A.V., Morozov M.K., Frik P.G. Study microcirculation using wavelet analysis skin temperature fluctuations. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2009; 3: 14—20 (in Russian).
42. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1999; 46: 1230—9.
43. Kastrup J., Bulow J., Lassen N.A. Vasomotion in human skin before and after local heating recorder with laser Doppler flowmetry. *Int. J. Microcirc.* 1989; 8: 205—15.
44. Anyutin R.G., Ivkina S.V., Apraksin M.A. The characteristic values of the parameters of the microcirculation in the mucous membrane of the nasal cavity and oropharynx according to a laser Doppler flowmetry. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2008; 3: 23—7 (in Russian).
45. Neymark A.I., Kondrat'eva Yu.S., Neymark B.A. Laser Doppler flowmetry in diseases of the genitourinary system. Moscow: *Prakticheskaya medicina;* 2011 (in Russian).
46. Arkhipov Yu.A., Khapaev R.S., Kolpakov M.A. Rhythmic characteristics of microcirculation in the evaluation of ischemia in patients with diabetic lower limb angioneuropathy. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2007; 1: 21—3 (in Russian).
47. Gorenkova R.V. A guide to the device «Spectrotest» in the typical tasks of the various branches of medicine. Moscow: FGUP «NPP «Ciklon-Test»; 2006 (in Russian).

Поступила 22.02.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.348-002.44:616.344-002-031.84

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И БОЛЕЗНЬ КРОНА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ЧАСТЬ 1. ДЕФИНИЦИЯ, ТЕРМИНОЛОГИЯ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ОСЛОЖНЕНИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ

Я.С. Циммерман, И.Я. Циммерман, Ю.И. Третьякова

ГБОУ ВПО «Пермская медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614000 Пермь, ул. Петропавловская, 26

В обзорной статье представлены дефиниция язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), обсуждаются терминологические проблемы, распространенность ЯК и БК в популяции, современные концепции этиологии и патогенеза, клинические проявления, осложнения и внекишечные (системные) поражения при ЯК и БК, а также классификация и современные методы диагностики.

Подробно представлены современные международные рекомендации по диагностике и дифференцированному лечению ЯК и БК, их осложнений и внекишечных поражений.

Ключевые слова: язвенный колит; болезнь Крона; этиология и патогенез; классификация; диагностика и лечение.

ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE. PART 1. DEFINITION, TERMINOLOGY, PREVALENCE, ETIOLOGY AND PATHOGENESIS, CLINICAL FEATURES, COMPLICATIONS, CLASSIFICATION

Ya.S. Tsimmerman, I.Ya. Tsimmerman, Yu.I. Tret'yakova

E.A. Vagner Perm Medical Academy, Russia

Definitions of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are given, related terminological problems are discussed, the prevalence of UC and CD in the population is considered along with their etiology, pathogenesis, clinical symptoms,

Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) относятся к числу наиболее сложных и загадочных заболеваний в гастроэнтерологии.

Дефиниция. ЯК — это хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки толстой кишки неизвестной этиологии с развитием в ней язвенно-некротических изменений, локализованное преимущественно в ее дистальных отделах, поражающее первоначально прямую кишку с последующим распространением в проксимальном направлении и в 10% случаев захватывающее всю толстую кишку (редко — с рефлюксным илеотифлитом); протекает с различными местными и системными осложнениями и внекишечными проявлениями.

БК — это хроническое гранулематозное воспалительное заболевание кишечника неизвестной этиологии с вовлечением в патологический процесс всех слоев стенки кишки, характеризующееся прерывистым (сегментарным) типом поражения различных отделов пищеварительного тракта с образованием свищей и абсцессов, стенозированием пораженных участков кишки и многообразными кишечными и внекишечными проявлениями и осложнениями [1—3].

ЯК и БК — это органические патологические процессы, которые (пока) не поддаются полному излечению [1, 2].

Терминологические проблемы. Первое описание ЯК было представлено S. Wilks в 1859 г. в *Medical Times and Gazette*, а в 1875 г. S. Wilks и W. Мохон дали его морфологическую характеристику [4, 5]. БК была впервые описана группой авторов (B. V. Crohn, L. Ginzburg, G. D. Oppenheimer) в статье, опубликованной в 1932 г. под названием «Региональный илеит» (*Regional ileitis*) [6].

В разное время в качестве синонимов ЯК фигурировали термины «криптогенный, или идиопатический, язвенно-геморрагический колит», «слизисто-геморрагический язвенный ректоколит» и чаще всего — «неспецифический язвенный колит», который мы считаем устаревшим. Этот термин был предложен А.С. Казаченко в далеком 1913 г. для разграничения ЯК и других язвенных колитов известной (инфекционной) этиологии (туберкулезного, люэтического), которые в то время были широко распространены [7, 8]. Сейчас это разграничение потеряло актуальность и следует пользоваться общепринятым международным термином «язвенный колит» (*ulcerative colitis*) [8].

Синонимом болезни Крона в разное время были термины «терминальный илеит», «гранулематозный энтероколит», «региональный энтероколит» и др. В конце концов остановились на эпонимическом термине «болезнь Крона» [5].

В Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра, изданных ВОЗ в 1995 г. (МКБ-10), ЯК обозначен следующими шифрами: K51. (Язвенный колит), K51.0. Язвенный (хронический) энтероколит, K51.1. Язвенный (хронический) илеоколит, K51.2. Язвенный (хронический) проктит, K51.3. Язвенный (хронический) ректосигмоидит. БК — шифрами: K50. Болезнь Крона (регионарный энтерит), K50.0. Болезнь Крона тонкой кишки, K50.1. Болезнь Крона толстой кишки, K50.8. Другие разновидности болезни Крона и K50.9. Болезнь Крона неуточненная.

Распространенность. Заболеваемость ЯК в разных странах варьирует в пределах 27—117 случаев на 100 тыс. населения с «пиком» заболеваемости в возрасте от 20 до 40 лет, чаще у мужчин, чем у женщин (1,39:1); второй «пик» заболеваемости отмечен после 55 лет.

Первичная заболеваемость ЯК составляет 8—10 случаев на 100 тыс. населения в год [2].

За последние 30—40 лет отмечен рост заболеваемости БК с 20—30 до 40—50 на 100 тыс. населения (примерно в 2 раза), чаще среди молодых лиц (20—30 лет), с некоторым преобладанием у женщин (1,12:1). В то же время изолированное поражение толстой кишки (гранулематозный колит) чаще встречается у пожилых людей [2]. Описаны случаи БК в детском возрасте, особенно при наличии семейной предрасположенности к БК. Так, положительный семейный анамнез отмечен у 30% больных БК, развившейся у детей [9]. Чаще БК диагностируют в северных странах Европы, в Канаде и США, особенно среди лиц еврейской национальности [9]. Частота первичных случаев БК колеблется в границах от 2 до 4 случаев на 100 тыс. населения в год [2].

Этиология и патогенез. Этиология ЯК и БК до сих пор не установлена, но очевидно, что это мультифакториальные заболевания. Первоначально, учитывая, что кишечник человека в норме и при патологии колонизирует огромное количество различных микроорганизмов, этиологические факторы БК и ЯК искали среди бактерий — возбудителей кишечных инфекций (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter jejuni* и др.), энтеровирусов (ротавирус, астровирус), условно-патогенных грибов (*Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*) и хламидий (*Chlamydia trachomatis*), однако доказать их роль в развитии БК и ЯК не удалось.

Наибольшее внимание в качестве предполагаемых этиологических факторов БК и ЯК привлекли *Mycobacterium paratuberculosis* и вирус кори [10—12].

Микобактерия вызывает развитие гранулематозного заболевания у жвачных животных (болезнь Джонса — *tuberculosis Johnes*), которая гистологически имеет сходство с БК. Указанные микобактерии, однако, не удалось обнаружить ни при БК, ни при ЯК. Кроме того, специфические Т-клеточные иммунные реакции, направленные против различных штаммов микобактерий, оказались одинаковыми при БК и в контрольной группе, а туберкулоstaticкая терапия была неэффективной [1, 10, 11].

Что касается возможной этиологической роли вируса кори при БК и ЯК, то это предположение возникло в связи с тем, что он обладает способностью повреждать эндотелий капилляров, вызывая развитие васкулита, ишемии и воспалительного процесса. Кроме того, у больных БК и ЯК были обнаружены частицы, напоминающие вирус кори. Внимание исследователей привлек также повышенный риск развития БК и ЯК после эпидемической вспышки кори, однако после внедрения вакцинации против кори количество больных корью резко сократилось, а число больных БК и ЯК, напротив, продолжало расти [1, 12].

В патогенезе БК и ЯК определенная роль принадлежит генетическим факторам. Указывают на роль «семейных накоплений», когда БК и (реже) ЯК развиваются в нескольких поколениях у кровных родственников первой степени родства [13]. Так, J.-F. Colombel [14] описал 72 семьи, в которых было диагностировано 2—3 случая БК и более. При ЯК семейные случаи заболевания встречаются значительно реже.

Указывают, что относительный риск развития БК у кровных родственников составляет 10%, а при положительном семейном анамнезе — 30% [13].

При наличии ЯК у обоих родителей к 20 годам заболевание развивается у 52% детей. В 44% наблюдений отмечена конкордантность монозиготных близнецов по БК, в 6,3% — по ЯК [15, 16].

При БК чаще встречается ассоциация с гаплотипом HLA-DR1, а при ЯК с HLA — DR2 и локусами хромосом 2 и 6 (иммуногенетический фактор риска). Кроме того, при БК в 50% случаев наблюдается мутация гена NOD2 в хромосоме 16 (независимый фактор риска). В целом выявлено 7 локусов в хромосомах, ответственных за предрасположенность к БК и ЯК [15]. В последнее время были изучены гены, ассоциированные с БК, в частности ген HETD2/CARD15, расположенный на хромосоме 16 (локус 1) и ген OKTN — на хромосоме 5 (локус 5). Исследование мутаций этих генов показало, что дефектное расположение мурамил-дипептида (общего компонента бактериальной стенки) приводит к активации ядерного фактора NF- κ B и ассоциируется со структурными поражениями тонкой кишки [13, 58].

Большое значение в патогенезе ЯК и БК имеют иммунные механизмы, которые несут ответственность за состояние эпителиального покрова (барьера) кишечной стенки. Кишечный эпителий является компонентом мукозной кишечной системы, ассоциированной с его слизистой оболочкой (MALT). Ее основная функция — сохранение иммунной ареактивности (толерантности) по отношению к различным антигенам и митогенам, а также выработка цитокинов с супрессивной активностью [2]. При наследственно детерминированном (первичном) повышении проницаемости кишечного эпителиального барьера, протекающем с повреждением цитоскелета эпителиоцитов, из кишечника в кровь проникают энтеротоксины и недорасщепленные белковые субстанции, сохранившие антигенные свойства, которые сенсибилизируют макроорганизм, стимулируя продукцию антител.

У больных ЯК и БК выявлены аутоантитела к эпителиоцитам кишечника. Присутствие перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA) при отсутствии анти-*Saccharomyces cerevisiae*-антител (ASCA) характерно для ЯК, а отсутствие pANCA при наличии ASCA — для БК [13]. pANCA — это специфические тканевые аутоантитела к антигенам гранулоцитов, которые могут выступать в качестве триггеров цитотоксической активности с перинуклеарным типом распределения [1, 2, 17—22]. У pANCA-положительных больных ЯК часто определяют аллель молекулы адгезии (ICAM-1) и наличие иммунного васкулита. Одновременно изменяются функции нейтрофилов, проявляющих свою провоспалительную активность [2, 57].

Цитокины — это белковые продукты, образующиеся почти всеми клетками организма человека. Они выполняют важные регуляторные функции. Выделяясь в экстрацеллюлярное пространство, цитокины связываются с клеточными рецепторами и «запускают» каскад реакций. Вызывая стимуляцию или угнетение различных процессов (пролиферации, миграции, секреции, экспрессии поверхностных антигенов и рецепторов), цитокины регулируют дифференцировку и созревание различных иммунокомпетентных клеток, контролируют продукцию антител и цитотоксическую активность, обуславливая особенности иммунного ответа.

Интерлейкины (ИЛ) выполняют функцию белковых медиаторов, являясь подсемейством цитокинов. Различают 6 групп цитокинов, в том числе интерфероны (ИФН) — иммуномодулирующие агенты, хемокины — регуляторы воспалительных реакций, фактор некроза опухолей α (TNF α) — индукторы воспаления, регуляторы процессов апоптоза и др.

Существуют провоспалительные цитокины: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α и ИФН γ и др.; противовоспалительные цитокины: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11 и др. [23—25].

При ЯК и БК преобладают провоспалительные цитокины. Они увеличивают выработку оксида азота (NO), который образуется энтероцитами и иммунными клет-

ками. Изменение уровня NO приводит к повреждению цитоскелета энтероцитов и повышению проницаемости кишечной стенки. Определенное значение в патогенезе ЯК и БК принадлежит патоген-ассоциированным молекулярным моделям (pathogen-associated molecular patterns) и так называемым добавочным молекулам (assessory molecula) [8].

При ЯК концентрация ИЛ-1 β (промоторный регион ИЛ-1) повышена в 15—25 раз, а при БК — в 6 раз. Одновременно увеличивается содержание ИЛ-8, осуществляющего хемотаксис, что приводит к миграции нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в очаг воспаления. У этих больных существенно повышается и концентрация ФНО α — одного из самых активных стимуляторов воспалительного процесса в кишечнике.

В то же время уровень ИЛ-10 (противовоспалительного цитокина) при ЯК и БК снижается на 37—41% [24]. Цитокины ИЛ-4 и ИЛ-10 вызывают гуморально-опосредованный иммунный ответ, стимулируя образование иммуноглобулинов G, A и E и активацию эозинофилов [2].

Помимо цитокинов, существуют и другие медиаторы: лейкотриены (ЛТ), простагландины, фактор активации тромбоцитов, фактор комплемента C4. Так, ЛТВ₄ является медиатором воспаления, стимулируя образование ФНО α и ИФН γ с хемотаксической активностью [24, 25].

Определенный вклад в патогенез ЯК и БК вносит накопление свободных радикалов кислорода, оказывающих прямое токсическое действие, и увеличение содержания некоторых нейропептидов (вазоактивного интестинального пептида, субстанции P, соматостатина), которые стимулируют синтез простагландина E₂ и тромбксана B₂, усиливающих процессы пролиферации и высвобождающих ЛТВ₄ и гистамин [2, 19, 21, 27, 28]. Показателем накопления продуктов свободнорадикального окисления липидов может служить уровень фермента NO-синтазы [2].

Нельзя полностью исключить и патогенетической роли при ЯК и БК условно-патогенной микрофлоры, которая перманентно (непрерывно) стимулирует иммунную систему кишечника [20, 26, 29—31]. Полагают, что формирование бактериальных патосимбиозов способствует развитию иммунного воспаления [20, 25, 26].

Клиническая картина. Течение ЯК и БК отличается длительностью и торпидностью с периодическими тяжелыми обострениями (атаками). Хроническое рецидивирующее течение ЯК и БК отмечено в 70—80% случаев [18]. Больных беспокоит частая, не строго локализованная абдоминальная боль, особенно при БК (у 85—90%); при ЯК боль обычно появляется во время акта дефекации и сопровождается тенезмами. При этом чаще всего боль при ЯК левосторонняя, а при БК — правосторонняя и локализуется внизу живота. Второй по частоте жалобой (у 65—90% больных) является диарея (до 10 раз в сутки и более) с примесью крови, слизи и (реже) гноя в кале (при ЯК) вплоть до профузных кровотечений с развитием постгеморрагической железодефицитной анемии.

При поражении тонкой кишки при БК постепенно развиваются трофологическая недостаточность, пищевая интолерантность, снижение активности мембранных и цитозольных ферментов, в результате чего появляются клинические синдромы мальдигестии и мальабсорбции, дисахаридазная, а затем и пептидазная недостаточность, прогрессирующее похудение.

При этом чаще всего наблюдаются общие симптомы интоксикации (лихорадка, общая слабость, недомогание, резкое снижение работоспособности), а также диспепсические явления (тошнота, рвота).

При осмотре у больных БК толстой кишки (гранулематозный колит) можно обнаружить перианальные поражения (парапроктит), трещины, перианальные абсцессы,

свищи); при ЯК они встречаются редко. У части (10%) больных наблюдаются утолщения концевых фаланг пальцев рук в виде барабанных палочек. При пальпации толстой кишки определяется неинтенсивная болезненность слева (при ЯК) или справа (при БК) при прощупывании терминального отрезка тонкой кишки и слепой кишки.

Тяжесть клинической симптоматики определяется распространенностью (протяженностью) поражения кишечника, его выраженностью, наличием осложнений, характером и количеством внекишечных поражений [1, 2, 7, 19, 21, 32, 33].

Некоторые авторы различают типы поражения кишечника при БК: тип 1а — поражен один сегмент тонкой кишки; тип 1б — поражена илеоцекальная область; тип 1в — поражен сегмент толстой кишки; тип 2а — в патологический процесс вовлечены сегменты и тонкой, и толстой кишки; тип 2б, когда имеются сочетанные поражения кишки и желудка, пищевода и/или полости рта [34].

ЯК классифицируют по локализации: дистальный колит (проктит или проктосигмоидит) — 40—50%, левосторонний колит с поражением ободочной кишки до правого изгиба — 30—40%, тотальный колит — 10—20%; по характеру течения: «молниеносная» (фульминантная) форма, острая форма (первая атака), хроническая рецидивирующая форма, непрерывная форма (более 6 мес); по тяжести клинического течения (критерии S. Truelove и L. Witts [35]): учитывают частоту стула (менее 6 раз, более 6 раз, 10 раз в сутки), наличие и выраженность кровотечения (слабое, профузное, непрерывное), наличие лихорадки (нет, более 37,5°C, более 38,8°C), лабораторные показатели: содержание гемоглобина (более 100; менее 100; менее 80 г/л), СОЭ (менее 20, 20—30, более 50 мм/ч), уровень альбумина (норма, более 30, менее 30 г/л), тахикардия (нет, менее 90, более 90 в минуту) [1, 21].

Классификация БК, предложенная Н. Voskus [5], предусматривает 7 форм заболевания: терминальный илеит (25—30%); распространенный илеит; еюноилеит; энтероколит (40—50%); гранулематозный колит (15—25%); анальные поражения (30—40%); распространенное поражение пищеварительного тракта с вовлечением желудка и пищевода (3—5%) [40, 41].

Для определения активности БК используют индекс активности W. Best [36] в баллах. При этом учитывают:

- 1) число дефекаций (в течение 7 дней): $X \times 2$ (коэффициент) баллов;
- 2) интенсивность абдоминального болевого синдрома (за 7 дней): нет боли (0 баллов), легкая боль (1 балл), умеренная боль (2 балла), выраженная боль (3 балла) $\times 5$ (коэффициент) баллов;
- 3) общее самочувствие (за последние 7 дней): хорошее (0 баллов), удовлетворительное (1 балл), плохое (2 балла), очень плохое (3 балла) $\times 5$ (коэффициент) баллов;
- 4) дефицит массы тела (определяется по формуле: фактическая масса тела/должная масса тела) $\times 100$ (коэффициент) баллов;
- 5) напряжение брюшной стенки при пальпации: нет (0 баллов), сомнительно (2 балла); выражено (5 баллов) $\times 10$ (коэффициент) баллов;
- 6) необходимость в лечении диареи: нет (0 баллов), есть (1 балл) $\times 30$ (коэффициент) баллов;
- 7) гематокрит: разница между имеющимся показателем и нормой (у мужчин — 47, у женщин — 42) $\times 6$ (коэффициент) баллов;
- 8) наличие других симптомов БК: отсутствуют (0 баллов), есть (1 балл) $\times 1$ (коэффициент) баллов (имеются в виду артралгии, артрит, иридоциклит, увеит, узловатая эритема, пиодермия, афтозный стоматит, анальный свищ, параректальный абсцесс, свищи и абсцессы иной локализации, лихорадка (более 37,5°C в течение последних 7 дней)).

Суммарный индекс Беста — это сумма баллов всех 8

пунктов. Оценка: 150 баллов и менее — активности нет; более 150 баллов — активное течение БК. О легкой форме БК говорят при наличии 150—300 баллов, о средней тяжести — 300—450 баллов, о тяжелой — более 450 баллов [3].

Осложнения. Различают местные и системные осложнения ЯК и БК. Среди местных осложнений ЯК следует назвать массивные (профузные) кишечные кровотечения; перфорацию толстой кишки; токсический мегаколон (острое токсическое расширение толстой кишки); малигнизацию [1, 2, 7, 19, 21].

Массивные кишечные кровотечения встречаются при ЯК сравнительно редко. В значительной части случаев своевременная и адекватная фармакотерапия позволяет избежать хирургического вмешательства.

Перфорация толстой кишки чаще всего происходит при молниеносной форме ЯК в период очередного обострения (атаки) патологического процесса, часто на фоне токсического мегаколона, и обусловливается язвенно-некротическим процессом в стенке кишки, протекающем с ее расширением и истончением. Определенная роль в развитии перфорации принадлежит патогенной кишечной микрофлоре, особенно энтеропатогенной кишечной палочке (*Escherichia coli*). Перфорация толстой кишки является одной из главных причин летального исхода при ЯК. Вместе с тем при хроническом рецидивирующем течении ЯК перфорация толстой кишки — редкое явление, чаще развивается абсцесс в кишечной стенке.

Токсический мегаколон является последствием язвенно-некротического процесса в толстой кишке и энтеротоксемии. При этом наблюдается сегментарное или распространенное расширение (дилатация) толстой кишки, развивающееся обычно в период очередного обострения («катаки»), которое требует неотложной интенсивной детоксикационной терапии, а при ее неэффективности — хирургического лечения.

Что касается возможной малигнизации при ЯК, то риск развития рака толстой кишки реально увеличивается при длительности заболевания более 10 лет, особенно у тех больных, у которых ЯК развился еще в молодом возрасте (10—18 лет).

При БК местные осложнения развиваются чаще всего в тех случаях, когда течение болезни сопровождается внекишечными (системными) проявлениями. Прежде всего необходимо назвать появление воспалительных инфильтратов и абсцессов в брюшной полости, локализующихся чаще всего в правой подвздошной области. Абсцессы обычно сочетаются с внутрикишечными и наружными свищами (перианальными, межмышечными, ректовагинальными) и межкишечными спайками, а также стриктурами пораженных участков кишки, которые локализованы, как правило, дистальнее инфильтрата. В тех случаях, когда абсцесс распространяется на брюшную стенку, появляется симптом флюктуации. Развитие абсцесса сопровождается высокой лихорадкой, лейкоцитозом, повышением СОЭ.

Еще одним местным осложнением БК является частичная кишечная непроходимость, которая чаще всего развивается при поражении тонкой кишки и ее стенозировании за счет воспалительного процесса (отек, спазм) с последующими рубцовыми изменениями, нарушающими пассаж кишечного содержимого.

Массивные кишечные кровотечения встречаются при БК крайне редко (в 1—2% случаев), чаще всего при гранулематозном колите.

Очень редкими осложнениями БК являются перфорация кишки в свободную брюшную полость и токсический мегаколон, развитие которого может провоцироваться приемом антидиарейных средств, а также ирриго- и колоноскопией.

Лихорадка при БК наблюдается примерно у 1/3 больных и обусловлена развитием гнойных процессов (абсцесс,

свищ, воспалительный инфильтрат) [1, 2, 5, 7, 19, 21].

У больных ЯК и (очень редко) при БК толстой кишки риск развития колоректального рака (КРР) во многом зависит от протяженности поражения толстой кишки, длительности заболевания, а также от сочетанного течения ЯК с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), что встречается при ЯК в 2—5% случаев. Определенное значение имеет наличие в анамнезе КРР у кровных родственников первой степени родства и дефицит фолиевой кислоты (фолатов). При левостороннем ЯК риск развития КРР увеличивается в 4 раза, при дистальном ЯК — в 1,5 раза; при сочетании ЯК и ПСХ и длительности заболевания более 10 лет КРР развивается у 9% больных, более 20 лет — у 30%, более 25 лет — у 50% [1, 19, 52].

В целом относительный кумулятивный риск (relative risk — RR) развития КРР при ЯК достигает 3,1—5,7 [19]. Риск малигнизации ЯК при длительности заболевания 20 лет составляет 7,2%, 30 лет — 16,5%, 35 лет — 25%, особенно в возрасте старше 35—45 лет. При тотальном ЯК риск развития КРР возрастает в 19 раз [53].

Дефицит фолатов при ЯК возникает при илеоколите и длительном лечении сульфасалазином, который тормозит всасывание фолиевой кислоты.

Морфологическим фактором риска развития КРР при ЯК служат дисплазия слизистой оболочки толстой кишки и образование в ней воспалительных псевдополипов. При низкой степени дисплазии она ассоциирована с инвазивной карциномой (carcinoma invasiva) толстой кишки в 19% случаев; при высокой степени дисплазии — в 43% [59].

Среди молекулярных механизмов развития КРР при ЯК следует назвать наличие протоонкогенов, мутаций генов — супрессоров опухолевого роста и генов — регуляторов апоптоза: k-ras (протоонкоген), APC (ген — супрессор опухолевого роста) и p53 (ген — регулятор апоптоза). Иммуногистохимические индексы пролиферации и Ki-67 и PCNA в клетках отражают степень их дисплазии.

Из лабораторных методов диагностики КРР у больных ЯК следует назвать определение фекального кальпротектина (кальцийсвязывающего протеина, обнаруженного в нейтрофилах, активированных макрофагах и моноцитах); чувствительность метода — 60%, специфичность — 30% [60].

О системных осложнениях ЯК и БК говорят в тех случаях, когда возникают многообразные внекишечные проявления болезни [37—39, 46].

Наиболее типичными кожными изменениями при ЯК и БК являются узловатая эритема (erythema nodosum) и (при обострении процесса) развитие панникулита (panniculitis) — фиброзного воспаления подкожной клетчатки.

В части случаев на коже нижних конечностей и на других участках тела появляется гангренозная пиодермия (pyoderma gangrenosa), которая трансформируется в гнойную некротическую язву с красным ободком.

Описан также синдром Свита (Sweet-syndrome) — нейтрофильный дерматоз с образованием эритематозных язвенных узлов.

Узелковый панартериит (panarteriitis nodosa) пора-

жает кожу нижних конечностей в виде многочисленных подкожных узелков диаметром до 2 см и протекает с облитерацией подкожных сосудов и склонностью к изъязвлениям.

Буллезный эпидермолиз (epidermolysis bullosa) характеризуется образованием пузырей в области локтей, колен, кистей рук с субэпителиальным отложением иммуноглобулина G.

Кожный некротизирующий васкулит (vasculitis necrotica) протекает с появлением пурпуры, узелков, бляшек и язв на коже конечностей (особенно на пальцах), склонных к некрозу.

Везикулопустулезная экзантема (exanthema vesiculopustularis) отличается наличием пустулезных поражений и воспалительных инфильтратов на кожных покровах и вокруг сосудов (в периваскулярной области).

Кроме того, у больных ЯК и БК на коже лица и в полости рта (на слизистой оболочке щек и на деснах) выявляют эритематозные бляшки, афты и язвочки; гиперпластические изменения слизистой оболочки в виде буллезной мостовой, а гистологически — наличие гранулем.

При ЯК чаще определяются узловатая эритема, везикулопустулезная экзантема, а при БК — гранулематозная пиодермия, узелковый панартериит, буллезный эпидермолиз, изменения в полости рта. Остальные кожные изменения встречаются с одинаковой частотой при обоих заболеваниях [1, 42—45].

При ЯК и БК наблюдаются различные поражения суставов: периферические моно- и полиартриты (до 25% случаев), сакроилеит (до 50%), анкилозирующий спондилоартрит и др. Чаще поражаются коленные и голеностопные суставы. Поражения обычно имеют асимметричный характер; как правило, в пораженных суставах накапливается выпот, они деформируются, кожа над ними гиперемирована.

Поражение глаз при ЯК и БК встречается в 2—10% случаев, чаще при БК: иридоциклит, эписклерит, протекающие с гиперемией склер и конъюнктивы, ощущением жжения и раздражения.

В части случаев в патологический процесс вовлекается гепатобилиарная система в виде холецистолитиаза, стеатогепатита (до 50% случаев), иногда первичного склерозирующего холангита (у 2—7,5%), чаще при ЯК, или аутоиммунного гепатита (у 1—5%).

Одними из наиболее распространенных поражений являются васкулиты, локализующиеся в различных органах, в том числе в легких, которые протекают с вазоконстрикцией и ассоциируются с тромбозами и тромбоземболиями.

Поражения костной ткани включают остеопороз (у 7%) и остеонекроз, поражающий чаще всего тазобедренный и коленный суставы.

Иногда развиваются панкреатит, протекающий с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, поражения почек; наблюдаются неврологические нарушения [47—51].

Сведения о внекишечных проявлениях ЯК и БК имеют важное значение, подтверждая, что это общие, системные заболевания. Вместе с тем до сих пор до конца не выяснены механизмы, вовлекающие другие органы в патологический процесс при ЯК и БК [45].

Сведения об авторах:

Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера

Циммерман Яков Саулович — д-р мед. наук, проф.

Циммерман Ирина Яковлевна — канд. мед. наук, доцент.

Третьякова Юлия Игоревна — канд. мед. наук.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит: Пер. с нем. М.; 2001.
2. Рахимова О.Ю., Юрков М.Ю., Минтрофанова И.П., Пайзул-

лаева З.К. Воспалительные заболевания кишечника. В кн.: Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., ред. Руководство по гастроэнтерологии. М.; 2010: 379—408.

3. Циммерман Я.С. Классификация основных гастроэнтерологических заболеваний и синдромов. 3-е изд. Пермь; 2012.
4. Wilks S., Moxon W. Inflammations of the large intestine. Lecture on pathological anatomy: 2nd ed. London: A. Churchill Ltd; 1875.
5. Bokus H.L., ed. Gastroenterology. 3rd ed. Vol. 2. Chronic inflammatory diseases of the intestines. Philadelphia etc.; 1976: 521—750.
6. Crohn B.B., Ginzburg L., Oppenheimer G.D. Regional ileitis. Pathologic and clinical entity. J.A.M.A. 1932; 99: 1323—9.
7. Гребенев А.Л., Мягкова Л.П. Болезни кишечника. М.; 1994.
8. Циммерман Я.С. Терминологические проблемы гастроэнтерологии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1996; 6 (4): 6—10.
9. Румянцев В.Г., Циголева Н.Е. Болезнь Крона в детском возрасте. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002; 4: 97—102.
10. Lisby G., Andersen J., Engbsek K. et al. Mycobacterium paratuberculosis in intestinal tissue from patients with Crohn's disease demonstrated by a nested primer polymerase chain reaction. Scand. J. Gastroenterol. 1994; 29: 923—6.
11. Rowbotham D.S., Mapstone N.P., Trejdosiwicz L.K. et al. Mycobacterium paratuberculosis DNA not detected in Crohn's disease tissue by fluorescent polymerase chain reaction. Gut. 1995; 37: 660—7.
12. Wakefield A.J., Ekblom A., Dhillon A.P. et al. Crohn's disease: Pathogenesis and persistent measles virus infection. Gastroenterology. 1995; 108: 911—6.
13. Бочков Н.П. Генетические основы болезней кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999; 6: 7—13.
14. Colombel J.-F. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. Gastroenterology. 1966; 3: 604—7.
15. Шифрин О.С. Болезнь Крона: особенности патогенеза, клиники и лечения. Consilium Medicum. 2001; 3 (6): 261—5.
16. Шептулин А.А. Неспецифический язвенный колит: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001; 5: 8—12.
17. Lashner B.A. Clinical research advances in ulcerative colitis. In: Medscape conference coverage, based on selected sessions at the: American College of Gastroenterology. 66-th Annual scientific meeting; October 2001, Las Vegas, USA; 2002.
18. Ногаллер А.М. Новое в изучении патогенеза и в лечении воспалительных заболеваний толстой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003; 5: 72—4.
19. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь; 2002.
20. Acheson D.W., Luccioli S. Microbial-gut interactions in health and disease. Mucosal immune responses. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2004; 18 (2): 387—404.
21. Халиф И.Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. М.; 2008.
22. Targan S.R., Shanagan F., Karp L.C. Inflammatory bowel disease. UK: Willy — Blackwell; 2010.
23. Черешнев В.А., Шмагель К.В. Иммунология. М.; 2012.
24. Маев И.В., Григорян С.С., Гаджиева М.Г., Овчинникова Н.И. Роль цитокинов в патогенезе неспецифического язвенного колита. Клиническая медицина. 2002; 1: 15—8.
25. Chavez A.M., Menconi M.J., Hodin R.F. et al. Cytokine — induced intestinal epithelial hyperpermeability: Role of nitric oxide. Crit. Care Med., 1999; 27: 246 — 251.
26. Pickard K.M., Brenner A.N., Gordon I.N. et al. Microbial-gut interactions in health and disease. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2004; 18 (2): 271—85.
27. Рахимова О.Ю., Пайзуллаева З.К., Александров В.Б. Нейроэндокринные изменения при воспалительных заболеваниях и раке толстой кишки. Клиническая медицина. 2010; 4: 56—60.
28. Осадчук А.М., Осадчук М.А. Морфофункциональное обновление эпителиальных клеток толстой кишки и апудоцитов в патогенезе и прогнозировании течения неспецифического язвенного колита. Клиническая медицина. 2006; 12: 35—9.
29. Парфенов А.И., Богомолов П.О., Лифт В.М. Морфофункциональные изменения и микробиоценоз тонкой кишки у больных язвенным колитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000; 1: 55—61.
30. Петровская В.Г., Марко О.П. Микрофлора кишечника в норме и патологии. М.; 1976.
31. Бахало В.А., Бондаренко В.М., Сысолятина Е.В. Характер взаимодействия бактерий-комменсалов с факторами иммунитета при некоторых синдромах хронического воспаления кишечника. Фарматека. 2009; 13: 20—4.
32. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О трудностях диагностики болезни Крона на клинических примерах. Фарматека, 2012; 2: 60—64.
33. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л. Спорные и нерешенные вопросы дифференцировки язвенного колита и болезни Крона. Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. 2012; 1: 5—7.
34. Парфенов А.И. Проблемы патогенеза, диагностики и фармакотерапии воспалительных заболеваний кишечника. Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. 2003; 1: 18—22.
35. Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis. File report on therapeutic trial. Br. Med. J. 1955; 2: 1041—8.
36. Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W. et al. Development of a Crohn disease activity index: National Cooperative Crohn disease study. Gastroenterology. 1976; 70: 439—44.
37. Златкина А.Р. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998; 6: 58—63.
38. Комpton К.К. (Compton С.С.). Маски воспалительной болезни кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998; 3: 91—100.
39. Ranklin G.B. Extraintestinal and systematic manifestation of inflammatory bowel disease. Med. Clin. N. Am. 1990; 74: 39—50.
40. Григорьева Г.А., Дадвани С.А., Склянская О.А. и др. Болезнь Крона желудка. Клиническая медицина. 1998; 76 (5): 47—51.
41. Howden F.M., Mills L.R., Rubin J.W. Crohn's disease of the esophagus. Am. J. Surg. 1994; 60 (9): 656—60.
42. Циммерман Я.С., Циммерман И.Я. Кожные симптомы и синдромы при болезнях органов пищеварения. Клиническая медицина. 2012; 3: 13—8.
43. Kuhn D., Tupigny B. Pyoderma gangrenosum and Colitis ulcerosa. Therapiewoche. 1971; 21 (50): 3956—60.
44. McCallum D., Kimmont P. Dermatological manifestation of Crohn's disease. Br. J. Dermatol. 1968; 80 (1): 1—8.
45. Иванов О.Л., Ломоносов К.М. Изменения кожи при патологии внутренних органов (дерматромы). Терапевтический архив. 2003; 1: 77—80.
46. Гидоятов А.А., Алиева С.А. Поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных неспецифическим язвенным колитом. Клиническая медицина. 2003; 5: 72—4.
47. Gravalles E.M., Kantrowitz F.G. Arthritic manifestation of inflammatory bowel disease. Am. J. Gastroenterol. 1988; 83: 703—9.
48. Salmon J.F., Wright J.P., Murray A.D.N. Ocular inflammation in Crohn's disease. Ophthalmology. 1991; 98: 480—4.
49. Broome U., Glaumann H., Hellers H. et al. Liver disease in ulcerative colitis: An epidemiological and follow-up study in the county of Stockholm. Gut. 1994; 35: 84—9.
50. Talbot R.W., Heppell J., Dozois R.R. et al. Vascular complications of inflammatory bowel disease. Mayo Clin. Proc. 1986; 61: 140—5.
51. Puntis J.W.L., Tarlow M.J., Raafat F. et al. Crohn's disease of the lung. Arch. Dis. Child. 1992; 35: 1270—2.
52. Eaden J., Abrams K., Mayberry J. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. Aliment. Pharmacol. Ther. 2000; 14: 145—53.
53. Gyde S. Screening of colorectal cancer in ulcerative colitis: Dubious benefits and high costs. Gut. 1990; 31: 1089—95.
54. Gyde S. Cancer in inflammatory bowel disease. Scand. J. Gastroenterol. 1989; 24: 75—7.
55. Jain S.K., Peppersorn M.A. Inflammatory bowel disease and colon cancer: A review. Dig. Dis. Sci. 1997; 15: 243—52.
56. Kern S.E., Redston M., Seymour A.B. et al. Molecular genetic profiles of colitis-associated neoplasms. Gastroenterology. 1994; 107: 420—8.
57. Ливзан М.А., Макейкина М.А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения. Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. 2010; 2: 60—5.
58. Vermeire S., Van Assche G., Rutgeerts P. Role of genetics in prediction of disease course and response to therapy. World J. Gastroenterol. 2010; 16 (21): 2609—15.
59. Белоусова Е.А. Воспалительные заболевания толстой кишки, как предракочные состояния. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002; 4: 56—62.
60. Hoff G. Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian colorectal cancer prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: Comparison with an immunochemical test for occult blood. Gut. 2004; 53: 1329—33.

REFERENCES

1. Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis (transl. from German.). Moscow; 2001 (in Russian).
2. Rakhimova O.Yu., Yurkov M.Yu., Mitrofanova I.P., Payzullaeva Z.K.

- Inflammatory bowel disease. In the book. Guide. by gastroenterol. (edited by F.I. Komarov and S.I. Rapoport). Moscow; 2010: 379—408 (in Russian).
3. **Tsimmerman Ya.S.** Classification of major gastrointestinal diseases and syndromes. Ed. 3rd, revised and enlarged. Perm; 2012 (in Russian).
 4. **Wilks S., Moxon W.** Inflammations of the large intestine. Lecture on pathological anatomy: 2nd ed. London: A. Churchill Ltd; 1875.
 5. **Bokus H.L.,** ed. Gastroenterology. 3rd ed. Vol. 2. Chronic inflammatory diseases of the intestines. Philadelphia etc.; 1976: 521—750.
 6. **Crohn B.B., Ginzburg L., Oppenheimer G.D.** Regional ileitis. Pathologic and clinical entity. J.A.M.A. 1932; 99: 1323—9.
 7. **Grebenev A.L., Myagkova L.P.** Bowel disease. Moscow; 1994 (in Russian).
 8. **Tsimmerman Ya.S.** Terminological problems of gastroenterology. Rossiysk. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 1996; 6 (4): 6—10 (in Russian).
 9. **Rumyantsev V.G., Shchigoleva N.E.** Crohn's disease in children. Eksper. i klin. gastroenterol.; 2002; 4: 97—102 (in Russian).
 10. **Lisby G., Andersen J., Engbsek K.** et al. Mycobacterium paratuberculosis in intestinal tissue from patients with Crohn's disease demonstrated by a nested primer polymerase chain reaction. Scand. J. Gastroenterol. 1994; 29: 923—6.
 11. **Rowbotham D.S., Mapstone N.P., Trejdosiwicz L.K.** et al. Mycobacterium paratuberculosis DNA not detected in Crohn's disease tissue by fluorescent polymerase chain reaction. Gut. 1995; 37: 660—7.
 12. **Wakefield A.J., Ekblom A., Dhillon A.P.** et al. Crohn's disease: Pathogenesis and persistent measles virus infection. Gastroenterology. 1995; 108: 911—6.
 13. **Bochkov N.P.** Genetic basis of intestinal diseases. Rossiysk. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 1999; 6: 71—3 (in Russian).
 14. **Colombel J.-F.** Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. Gastroenterology. 1966; 3: 604—7.
 15. **Shifrin O.S.** Crohn's Disease: particularities of pathogenesis, clinic and cure. Consilium Medicum. 2001; 3 (6): 261—5 (in Russian).
 16. **Sheptulin A.A.** Ulcerative colitis: current concepts of pathogenesis, diagnosis and treatment. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2001; 5: 8—12 (in Russian).
 17. **Lashner B.A.** Clinical research advances in ulcerative colitis. In: Medscape conference coverage, based on selected sessions at the: American College of Gastroenterology. 66-th Annual scientific meeting; October 2001, Las Vegas, USA; 2002.
 18. **Nogaller A.M.** New in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases of the colon. Eksper. i klin. gastroenterol. 2003; 5: 72—4 (in Russian).
 19. **Belousova E.A.** Ulcerative colitis and Crohn's disease. Tver'; 2002 (in Russian).
 20. **Acheson D.W., Luccioli S.** Microbial-gut interactions in health and disease. Mucosal immune responses. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2004; 18 (2): 387—404.
 21. **Khalif I.L.** Inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease): clinic, diagnosis and management. Moscow; 2008 (in Russian).
 22. **Targan S.R., Shanagan F., Karp L.C.** Inflammatory bowel disease. UK: Willy—Blackwell; 2010.
 23. **Chereshnev V.A., Shmagel' K.V.** Immunology. Moscow; 2012 (in Russian).
 24. **Maev I.V., Grigoryan S.S., Gadzhieva M.G., Ovchinnikova N.I.** The role of cytokines in the pathogenesis of ulcerative colitis. Klin. med. 2002; 1: 15—8 (in Russian).
 25. **Chavez A.M., Menconi M.J., Hodin R.F.** et al. Cytokine — induced intestinal epithelial hyperpermeability: Role of nitric oxide. Crit. Care Med. 1999; 27: 246—51.
 26. **Pickard K.M., Brenner A.N., Gordon I.N.** et al. Microbial-gut interactions in health and disease. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2004; 18 (2): 271—85.
 27. **Rakhimova O.Yu., Payzullaeva Z.K., Aleksandrov V.B.** Neuroendocrine changes in inflammatory diseases and cancer of the colon. Klin. med. 2010; 4: 56—60 (in Russian).
 28. **Osadchuk A.M., Osadchuk M.A.** Morphofunctional update epithelial cells of the colon and apudotsits in the pathogenesis and prognosis of ulcerative colitis. Klin. med. 2006; 12: 35—9 (in Russian).
 29. **Parfenov A.I., Bogomolov P.O., Lift V.M.** Morphofunctional changes and microbiocenosis of small intestine in patients with ulcerative colitis. Rossiysk. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2000; 1: 55—61 (in Russian).
 30. **Petrovskaya V.G., Marko O.P.** Intestinal microflora in health and disease. Moscow; 1976 (in Russian).
 31. **Bakhalo V.A., Bondarenko V.M., Sysolyatina E.V.** The nature of the interaction of commensal bacteria with the factors of immunity in some syndromes of chronic inflammatory bowel. Farmateka. 2009; 13: 20—4 (in Russian).
 32. **Grigoryeva G.A., Meshalkina N.Yu.** About the difficulties of diagnosis of Crohn's disease on clinical examples. Farmateka. 2012; 2: 60—4 (in Russian).
 33. **Rivkin V.L., Kapuller L.L.** Controversial and unresolved issues of differentiation of ulcerative colitis and Crohn's disease. Consilium Medicum. Pril.: Gastroenterologiya. 2012; 1: 5—7 (in Russian).
 34. **Parfenov A.I.** Problems of pathogenesis, diagnosis and pharmacotherapy of inflammatory bowel disease. Consilium Medicum. Pril.: Gastroenterologiya. 2003; 1: 18—22 (in Russian).
 35. **Truelove S.C., Witts L.J.** Cortisone in ulcerative colitis. File report on therapeutic trial. Br. Med. J. 1955; 2: 1041—8.
 36. **Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W.** et al. Development of a Crohn disease activity index: National Cooperative Crohn disease study. Gastroenterology. 1976; 70: 439—44.
 37. **Zlatkina A.R.** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Rossiysk. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 1998; 6: 58—63 (in Russian).
 38. **Compton C.C.** Masks of inflammatory bowel disease. Rossiysk. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 1998; 3: 91—100 (in Russian).
 39. **Ranklin G.B.** Extraintestinal and systematic manifestation of inflammatory bowel disease. Med. Clin. N. Am. 1990; 74: 39—50.
 40. **Grigoryeva G.A., Davvani S.A., Sklyanskaya O.A.** et al. Crohn's disease of the stomach. Klin. med. 1998; 76 (5): 47—51 (in Russian).
 41. **Howden F.M., Mills L.R., Rubin J.W.** Crohn's disease of the esophagus. Am. J. Surg. 1994; 60 (9): 656—60.
 42. **Tsimmerman Ya.S., Tsimmerman I.Ya.** Skin symptoms and syndromes in diseases of the digestive system. Klin. med. 2012; 3: 13—8 (in Russian).
 43. **Kuhn D., Tupigny B.** Pyoderma gangrenosum and Colitis ulcerosa. Therapiewoche. 1971; 21 (50): 3956—60.
 44. **McCallum D., Kimmont P.** Dermatological manifestation of Crohn's disease. Br. J. Dermatol. 1968; 80 (1): 1—8.
 45. **Ivanov O.L., Lomonosov K.M.** Skin changes in the pathology of the internal organs (dermadromes). Ter. arkh. 2003; 1: 77—80 (in Russian).
 46. **Gidoyatov A.A., Alieva S.A.** The lesions of the upper gastrointestinal tract in patients with ulcerative colitis. Klin. med. 2003; 5: 72—4 (in Russian).
 47. **Gravallese E.M., Kantrowitz F.G.** Arthritic manifestation of inflammatory bowel disease. Am. J. Gastroenterol. 1988; 83: 703—9.
 47. **Gravallese E.M., Kantrowitz F.G.** Arthritic manifestation of inflammatory bowel disease. Am. J. Gastroenterol. 1988; 83: 703—9.
 48. **Salmon J.F., Wright J.P., Murray A.D.N.** Ocular inflammation in Crohn's disease. Ophthalmology. 1991; 98: 480—4.
 49. **Broome U., Glaumann H., Hellers H.** et al. Liver disease in ulcerative colitis: An epidemiological and follow-up study in the county of Stockholm. Gut. 1994; 35: 84—9.
 50. **Talbot R.W., Heppell J., Dozois R.R.** et al. Vascular complications of inflammatory bowel disease. Mayo Clin. Proc. 1986; 61: 140—5.
 51. **Puntis J.W.L., Tarlow M.J., Raafat F.** et al. Crohn's disease of the lung. Arch. Dis. Child. 1992; 35: 1270—2.
 52. **Eaden J., Abrams K., Mayberry J.** The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. Aliment. Pharmacol. Ther. 2000; 14: 145—53.
 53. **Gyde S.** Screening of colorectal cancer in ulcerative colitis: Dubious benefits and high costs. Gut. 1990; 31: 1089—95.
 54. **Gyde S.** Cancer in inflammatory bowel disease. Scand. J. Gastroenterol. 1989; 24: 75—7.
 55. **Jain S.K., Peppersorn M.A.** Inflammatory bowel disease and colon cancer: A review. Dig. Dis. Sci. 1997; 15: 243—52.
 56. **Kern S.E., Redston M., Seymour A.B.** et al. Molecular genetic profiles of colitis-associated neoplasms. Gastroenterology. 1994; 107: 420—8.
 57. **Livzan M.A., Makeykina M.A.** Inflammatory bowel disease: current aspects of diagnosis and treatment. Consilium Medicum. Pril.: Gastroenterologiya. 2010; 2: 60—5 (in Russian).
 58. **Vermeire S., Van Assche G., Rutgeerts P.** Role of genetics in prediction of disease course and response to therapy. World J. Gastroenterol. 2010; 16 (21): 2609—15.
 59. **Belousova E.A.** Inflammatory disease of the colon, as precancerous lesions. Rossiysk. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2002; 4: 56—62 (in Russian).
 60. **Hoff G.** Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian colorectal cancer prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: Comparison with an immunochemical test for occult blood. Gut. 2004; 53: 1329—33.

Поступила 28.05.13