

ПОРАЖЕНИЕ ПИЩЕВОДА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Валитова Э.Р.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Валитова Элен Робертовна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: (495) 303 1771

РЕЗЮМЕ

Статья представляет собой обзор литературы, в котором изложены современные сведения об изменениях пищевода при болезни Крона (БК) и язвенном колите (ЯК). Представлены данные о частоте, особенностях клинических проявлений, диагностики и лечения ВЗК, сочетающихся с поражением пищевода.

SUMMARY

This article reviews the literature about esophageal involvement of Crohn's disease and ulcerative colitis. The review highlights the incidence of IBD, clinical features and difficulties of diagnosis and treatment of patients with esophageal involvement of IBD.

Болезнь Крона и язвенный колит привлекают к себе внимание исследователей ввиду наличия большого количества нерешенных проблем. Заболевания этой группы характеризуются тяжелым клиническим течением, в ряде случаев неблагоприятным прогнозом, несмотря на достаточно хорошо разработанное лечение.

Распространенность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) по всему миру неравномерна. Выделяют регионы с высоким уровнем заболеваемости болезнью Крона (более 100 на 100000 человек) — Северные Штаты Америки, скандинавские страны, Израиль и регионы с низким уровнем заболеваемости (ниже 50 на 100000 человек) — Италия, Испания, страны Восточной Европы. Существует и другое мнение: ряд авторов отмечают, что в экономически развитых странах уровень заболеваемости ВЗК выше, чем в странах с низким доходом населения [1]. Замечена тенденция увеличения заболеваемости ВЗК от юга к северу и от востока к западу [2–5].

Результаты эпидемиологических исследований в России представлены отдельными сообщениями — Московская область [6], Новосибирск [7]). Распространенность ВЗК в изученных регионах России близка к таковой в южноевропейских странах и составляет для БК 3,4 и для ЯК 20,6 случая на 100000 населения [6].

Согласно последним данным, эпидемиологическая ситуация постоянно меняется. Темпы роста

заболеваемости в странах с высоким уровнем постепенно замедляются, а в странах с низким уровнем, наоборот, ускоряются. Отмечается высокий рост заболеваемости ВЗК в Юго-Восточной Азии — Китае, Японии, Сингапуре. Однако в Средней Азии уровень заболеваемости остается на прежнем, низком уровне [8–10].

Относительно возрастных особенностей заболеваний имеются различные мнения. По данным И. Г. Никулиной и соавт. и P. L. Lakatos и соавт. [1; 6] у болезни Крона наблюдаются два пика заболеваемости: возраст от 20 до 30 лет и старше 55 лет. Несмотря на невысокую заболеваемость ВЗК у детей, исследователи из скандинавских стран отметили ее незначительный рост, особенно в перипубертатном периоде: с 1,5 до 8,5 на 100000 человек для БК [11] и с 1,4 до 3,2 на 100000 человек для ЯК [12]. Ряд других авторов считают, что заболеваемость ВЗК среди детей остается на прежнем уровне — 2,2 на 100000 населения [13]. Больные с пищеводными проявлениями БК были моложе: $29,8 \pm 13,8$ года против $49,8 \pm 17$ лет и имели меньшую массу тела (ИМТ $19,6 \pm 3,6$ против $22,6 \pm 4,9$).

Ухудшение эпидемиологической обстановки в мире по распространенности ВЗК можно объяснить, с одной стороны, изменением характера пищевых продуктов и способов питания (фастфуды, генно-модифицированные продукты, искусственные красители и консерванты), ухудшением

экологической обстановки в целом, с другой — улучшением диагностики ВЗК [1].

Диагностика ВЗК сложна и основывается не только на данных эндоскопического исследования, подтвержденного гистологическим методом, но и в совокупности с клинической картиной, результатами рентгенологического исследования желудочно-кишечного тракта, лабораторных и если необходимо, ультразвукографических данных [14]. В настоящее время обсуждается значимость капсульной эндоскопии в диагностике ВЗК — несомненно, этот метод имеет большое значение в диагностике заболевания при его локализации в труднодоступных для эндоскопии участках (подвздошная кишка) [15; 16].

В последние годы в литературе появляются сообщения о состоянии верхних отделов пищеварительного тракта при ВЗК. Однако этот вопрос в полной мере не изучен.

БОЛЕЗНЬ КРОНА

Болезнь Крона — это хроническое неспецифическое гранулематозное воспаление пищеварительного тракта неизвестной этиологии с преимущественным поражением терминального отдела подвздошной кишки, характеризуется стенозом пораженных участков, образованием свищей и внекишечными проявлениями (артриты, поражение глаз, кожи и др.) [14].

Патологический процесс при БК характеризуется трансмуральным воспалением, то есть затрагивает все слои пищеварительной трубки. Воспаление обычно начинается с подслизистого слоя, затем появляются глубокие дефекты слизистой оболочки. Течение воспалительного процесса завершается фиброзом, который приводит к образованию рубца и стенозу пораженного отдела. Особенностью патологического процесса при БК является мозаичность, то есть чередование пораженных участков с интактной слизистой. Специфическое воспаление может распространяться и на верхние отделы желудочно-кишечного тракта, в том числе пищевода.

Болезнь Крона с поражением пищевода была впервые описана в литературе Franklin и Taylor в 1950 году [18]. Однако, по утверждению Steel, уже через 3 года после того, как Crohn в 1935 году охарактеризовал терминальный илеит как хроническое воспалительное заболевание кишечника, Eggers представил клинический случай хронической язвы пищевода с характерными инфильтратами в стенке органа [19]. Первые сообщения о поражении пищевода при БК были представлены в литературе описаниями единичных случаев. К 1998 году было описано уже 75 случаев болезни Крона пищевода [20], а к 2008 году — 200 случаев [21]. Встречаемость поражения пищевода при БК колеблется от 0,3 до 2% у взрослых и до 6,5% у детей [21], поражение верхних отделов пищеварительного тракта — от 1,8–13%. [6; 22; 23].

В большинстве случаев пищеводная форма БК сочетается с кишечной формой, например, с илеитом

до 64%, колитом — 50%, реже — с поражением желудка и 12-перстной кишки — до 25%, ротовой полости — 26,6% [21–25]. Изолированное поражение пищевода встречается крайне редко — описаны единичные случаи [26].

Самый частый симптом болезни Крона пищевода — дисфагия, возникающая при нарушении пассажа пищевого комка по пищеводу вследствие трансмурального воспаления его стенки [27]. Довольно часто дисфагия сочетается с болью при проглатывании пищи (одинофагией). Опираясь на свои наблюдения за 72 пациентами с БК, M. Meija-Rivas и соавт. [28] отметили сочетание дисфагии и одинофагии у 12 из них, причем у половины больных наличие поражения пищевода было подтверждено гистологически. Интенсивность этих симптомов резко возрастает, когда они являются проявлением пищеводных осложнений (свищи, стриктуры).

Реже наблюдаются изжога и боль в грудной клетке. Причиной боли может быть эзофагоспазм, возникающий на фоне специфического воспаления внутри стенки пищевода. Кроме того, имеются наблюдения [29], согласно которым больные с болезнью Крона жалуются на тошноту (50%), рвоту (41%) и реже — дурной запах изо рта. Появление этих симптомов обусловлено нарушением моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта. У ряда больных появление пищеводной симптоматики, свидетельствуя о распространенности процесса, сопровождается потерей массы тела [28].

Наиболее характерными эндоскопическими признаками БК пищевода считают обнаружение афтозных язв, которые могут быть как глубокими, так и поверхностными, окруженными нормальной слизистой оболочкой. Иногда эти язвы описываются как «биопсированные», по виду напоминающие следы проведенной из слизистой оболочки биопсии [30].

P. Zeros и соавт. [31] приводят пример эрозивного эзофагита у больного БК, не имевшего симптомов поражения верхнего отдела ЖКТ. При этом на ЭГДС были выделены точечные язвы в пищеводе, эрозии в желудке и двенадцатиперстной кишке. Несмотря на то что патоморфологическое исследование показало минимальные воспалительные изменения в слизистой пищевода, эти данные были рассмотрены как проявление болезни Крона, и больной был успешно пролечен будесонидом (по типу эозинофильного эзофагита) и ингибиторами протонной помпы.

Ряд авторов считают, что болезнь Крона пищевода не всегда характеризуется появлением эрозий [32]. Ее проявления могут ограничиваться гиперемией, отеком и рыхлостью слизистой оболочки.

Чаще всего патологический процесс локализуется в дистальной части пищевода (80%),

затем — в средней и нижней частях (15%) и реже — во всем пищеводе (5%). Очень редко встречается поражение шейной части пищевода. Образование язв и эрозий не только в терминальном отделе пищевода, но и в его верхней и средней трети [33] свидетельствуют об отсутствии влияния желудочно-пищеводного рефлюкса на их развитие.

Учитывая мозаичность поражения при болезни Крона, эзофагогастродуоденоскопия с биопсией рекомендована как обязательная диагностическая процедура в случаях, подозрительных на болезнь Крона [21]. Метод капсульной эндоскопии вряд ли будет иметь значение в диагностике поражения пищевода [16; 33].

При гистологическом исследовании биоптатов при болезни Крона на начальном этапе обнаруживается макрофагальная и лимфоидная инфильтрация в подслизистом слое, затем патологический процесс охватывает все слои пищеварительной трубки, могут обнаруживаться неполные или саркоидоподобные гранулемы. На следующем этапе возникают язвы, распространяющиеся глубоко до серозной оболочки вплоть до формирования свищей. Третий этап характеризуется фиброзом и трансмуральным поражением стенки. На этом этапе происходит формирование стеноза кишки или другого отдела, в частности пищевода, с нарушением проходимости пораженного участка.

Трудностью верификации диагноза поражения пищевода при БК является то, специфические гранулемы обнаруживаются в исследуемом материале у 7–19% больных, в ряде случаев — только при повторных биопсиях [23; 32; 34]. Интересным оказался тот факт, что даже при отсутствии видимых эндоскопических признаков нарушения сохранности слизистой верхнего отдела ЖКТ в 11% случаев были найдены патологические гранулемы в биопсийном материале из слизистой оболочки пищевода [35].

К пищеводным осложнениям болезни Крона относят свищи (фистулы) и стриктуры пищевода. Пищеводные фистулы выявляются реже, чем желудочные и дуоденальные. Из 75 больных с пищевой формой БК у 9 выявлялись фистулы [20]. Среди пищеводных свищей чаще всего встречаются эзофаготрахеальные, эзофагобронхиальные и эзофаготоракальные, значительно реже — эзофагогастральные. Опорожнение фистул может происходить в любые соседние органы. Фистулы в легкое или бронхи могут осложняться развитием пневмонии и сепсиса. Описанные осложнения могут заканчиваться летальным исходом. В литературе описано всего 4 случая с последующим фистулообразованием и абсцессом в легкое. Из них в 3 случаях пациенты погибли от развившегося сепсиса, несмотря на интенсивную терапию, в том числе хирургическое вмешательство [19].

Стеноз (стриктура) пищевода обычно развивается при длительном течении болезни Крона. По данным обзора I. Rudolph и соавт. [20], у 24 из 75 пациентов с БК пищевода выявлены стриктуры.

Большинству из них (17 больных) потребовалось хирургическое вмешательство, однако в 3 случаях оно было неэффективным и заболевание закончилось летальным исходом.

Оценить заболеваемость БК пищевода крайне трудно в силу определенных причин. А именно стертость клинических проявлений, отсутствие определенных критериев диагностики, редкая встречаемость пищевой формы болезни.

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

Язвенный колит (ЯК) — хроническое заболевание воспалительной природы с язвенно-деструктивными изменениями слизистой оболочки толстой кишки и обязательным поражением прямой кишки, характеризуется прогрессирующим течением и осложнениями (сужение, перфорация, кровотечение и сепсис) [14].

Обнаруживаемые язвенные дефекты неглубокие и не проникают дальше слизистой оболочки. При хроническом воспалении разрастается соединительная ткань, слизистая оболочка становится неровной и образуются псевдополипы. В итоге может сформироваться стеноз кишки.

По данным морфологического исследования, у больных ЯК чаще всего встречались гастрит (69%), эзофагит (50%) и реже дуоденит — 23% [37]. Кроме того, были найдены атрофия сосочков луковицы двенадцатиперстной кишки (15%), внутриэпителиальные скопления лимфоцитов (31%) и гастродуоденальные эрозии (8%). Столь же часто патологические изменения в верхнем отделе пищеварительного тракта выявляются и у детей: в 15–50% случаев — эзофагит, в том числе язва пищевода.

На поражение верхнего отдела пищеварительного тракта могут указывать различные симптомы, в том числе боли в верхней половине живота, изжога, тошнота, рвота. Эти симптомы могут быть обусловлены как сопутствующими заболеваниями (ГЭРБ, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная или неассоциированная с *Hp*) так и раздражающим действием препаратов базисной терапии ВЗК на слизистую оболочку пищевода и желудка.

В исследовании J. Katz и соавт. [29] отмечено, что больные с язвенным колитом отмечают в 50% случаев дурной запах изо рта, в 50% — срыгивание пищи и в меньшем проценте случаев — тошноту (30%). Поскольку эти симптомы достоверно усиливались в период обострения авторы отнесли их к внекишечным проявлениям болезни. Не исключают наличия специфического поражения верхних отделов и отечественные авторы [22; 36].

ЛЕЧЕНИЕ ВЗК

Целью терапии ВЗК является достижение клинической ремиссии путем назначения противовоспалительных, иммуносупрессирующих,

антибактериальных препаратов. Решающими факторами в выборе противовоспалительных средств являются активность болезни, локализация, наличие осложнений и внекишечных проявлений, ответ на предыдущую терапию [38].

В лечении ВЗК применяют препараты нескольких групп: аминосалицилаты (сульфасалазин, 5-АСК), кортикостероиды, иммуносупрессоры (азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин) антитела α -ФНО (инфликсимаб, адалимумаб). В литературе имеются сообщения о развитии побочных действий данных препаратов, в том числе и их влиянии на желудочно-кишечный тракт.

Так, побочные эффекты при лечении сульфасалазином наблюдаются у 30% больных. Замечено, что боль в эпигастрии, тошнота, рвота являются дозозависимыми и обусловлены сульфапиридином, одним из компонентов сульфасалазина [39]. Учитывая высокую токсичность сульфасалазина, вместо него стал использоваться его активный компонент — 5-АСК [40].

Интересно отметить тот факт, что у больных, получавших длительную терапию сульфасалазином или 5-АСК, уровень обсемененности *Helicobacter pylori*, по данным гистологического и иммунологического исследования, значительно ниже, это наблюдение авторы связывают с противовоспалительным действием препаратов [41; 42].

Препаратами, признанными самыми эффективными в лечении легких и средних форм болезни Крона, являются кортикостероиды, однако они редко используются в качестве средств первого ряда из-за наличия системных побочных эффектов. Широко известным является их ulcerогенный эффект на слизистую оболочку верхних отделов пищеварительного тракта [43]. Имеются данные о кандидозном эзофагите, развившемся на фоне терапии кортикостероидами [44; 45].

Ряд побочных действий на желудочно-кишечный тракт отмечен и у иммуносупрессоров, однако риск развития их мал по сравнению с кортикостероидами. Самым частым проявлением является тошнота. Данные о частоте различны: в исследовании Siegel — 2% [46], Rogler — 10% больных [47]. В последнее время в случаях, когда неэффективны препараты 1-го и 2-го ряда при средней и тяжелой степени заболевания, в лечении ВЗК стала применяться биологическая терапия с помощью антител к α -ФНО (инфликсимаб, адалимумаб). Клинические наблюдения свидетельствуют о развитии ряда побочных действий данных препаратов, однако побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта не отмечено [48].

Лечение поражения пищевода у больных болезнью Крона является сложной задачей. К настоящему времени рандомизированных исследований по изучению эффективности тех или иных препаратов не проводилось, имеются лишь отдельные сообщения на эту тему [21].

Существует мнение, что неосложненные формы поражения пищевода при БК хорошо поддаются

лечению. Так, 2–4-недельный курс преднизолона привел к ремиссии в 63% больных [49]. Однако при развитии осложнений эффект терапевтического лечения может оказаться недостаточным.

Согласно обзору I. Rudolph [20], лучшие результаты при лечении пищеводной формы БК были получены при назначении кортикостероидов или иммуносупрессоров. Около половины больных достигают ремиссии при приеме 5-АСК или кортикостероидов.

При осложненном течении БК пищевода с образованием свищей инфликсимаб показал себя как более эффективный в достижении ремиссии и уменьшении числа рецидивов болезни [50].

Подтверждением специфичности поражения пищевода является тот факт, что применение азатиоприна способствовало исчезновению дисфагии и одинофагии [20]. Это подтверждают наблюдения W. R. Treem и соавт. [51]: на фоне терапии стероидами и сульфасалазином даже без назначения антисекреторной терапии дисфагия и одинофагия были полностью купированы.

Вопрос о необходимости назначения антисекреторной терапии у больных ВЗК, предъявляющих жалобы на изжогу, остается открытым. P. Zeros и соавт. успешно применил пантопразол вместе с аэрозольной формой будесонида в лечении больного пищеводной формой БК [31]. Показано, что прием ИПП [20; 49] способствует устранению симптомов поражения верхнего отдела ЖКТ, но не влияет на специфическое воспаление.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным эпидемиологических исследований, регистрируется рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника по всему миру. В последние годы появляется все больше публикаций, касающихся состояния пищевода при данных заболеваниях. Основными клиническими проявлениями болезни Крона пищевода считаются дисфагия и одинофагия, однако они появляются уже в далеко зашедшей стадии, зачастую при осложненном стенозировании или образованием свищей течения заболевания. Представленность микросимптоматики на начальных стадиях заболевания не изучена. Отсутствуют представления об оценке места поражения пищевода в общей картине заболевания, а именно является ли это осложнением или относится к индивидуальному течению болезни и не сказывается на ее тяжести. Еще больше вопросов возникает в отношении дифференциального диагноза специфического поражения пищевода и возможных сопутствующих заболеваний (чаще всего ГЭРБ).

Нет ясности в вопросе сопоставления эндоскопической и гистологической картины, в частности, возможности развития специфического воспаления без выявляемых визуально изменений слизистой оболочки пищевода. К числу нерешенных проблем можно отнести и выявление самых ранних морфологических изменений, возникающих на доклиническом этапе развития заболевания.

Больше всего вопросов, естественно, касается лечения больных. Эта проблема имеет два аспекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lakatos P. L. Recent trends in epidemiology of inflammatory bowel disease: up or down? // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12, № 38. — P. 6102–6108.
2. Sedlack R. E., Whisnant J., Elveback L. R., Kurland L. T. Incidence of Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1935–1975 // Am. J. Epidemiol. — 1980. — Vol. 112. — P. 759–763.
3. Shivananda S., Lennard-Jones J., Logan R. et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD) // Gut. — 1996. — Vol. 39. — P. 690–697.
4. Niv Y., Abuksis G., Fraser G. M. Epidemiology of ulcerative colitis in Israel: a survey of Israeli kibbutz settlements // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 693–698.
5. Gheorghe C., Pascu O. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicenter study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 16. — P. 1153–1159.
6. Никулина И. В., Златкина А. Р., Белоусова Е. А., Румянцев В. Г. Оценка клинко-эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — № 2. — С. 67–71.
7. Валуйских Е. Ю., Светлова И. О., Курилович С. А., Осипенко М. Ф. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 6. — С. 68–74.
8. Leong R. W., Lau J. Y., Sung J. J. The epidemiology and phenotype of Crohn's disease in the Chinese population // Inflamm. Bowel Dis. — 2004. — Vol. 10. — P. 646–651.
9. Lee Y. M., Fock K., See S. J. et al. Racial differences in the prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Singapore // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — Vol. 15. — P. 622–625.
10. el Mouzan M. I., Abdullah A. M., al Habbal M. T. Epidemiology of juvenile-onset inflammatory bowel disease in central Saudi Arabia // J. Trop. Pediatr. — 2006. — Vol. 52. — P. 69–71.
11. Hildebrand H., Finkel Y., Grahnquist L. et al. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990–2001 // Gut. — 2003. — Vol. 52. — P. 1432–1434.
12. Lindberg E., Lindquist B., Holmquist L., Hildebrand H. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden, 1984–1995 // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2000. — Vol. 30. — P. 259–264.
13. Langholz E., Munkholm P., Krasilnikoff P. A., Binder V. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort // Scand. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 32. — P. 139–147.
14. Парфенов А. И. Энтерология: Руководство для врачей. 2-е изд. доп. и перераб. — М.: МИА, 2009. — С. 880.
15. Румянцев В. Г. Новое в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника: один из примеров прогресса медицины XXI столетия — 2006 // Тер. арх. — 2006. — Т. 78, № 2. — С. 76–81.
16. Levesque B. G. Yield to diagnostic accuracy: capsule endoscopy in Crohn's disease // Gastrointestinal Endoscopy. — 2010. — Vol. 71, № 1. — P. 128–130.
17. Tromm A., May B. Inflammatory bowel disease. Endoscopic diagnosis. — 2008. — 41 p.
18. Franklin R. H., Taylor S. Nonspecific granulomatous (regional) esophagitis // J. Thorac. Surg. — 1950. — Vol. 19. — P. 292–297.
19. Steel A., Dyer N. H., Matthew H. R. Cervical Crohn's disease with esophago-pulmonary fistula // Postgraduate Med. J. — 1988. — Vol. 64. — P. 706–709.
20. Rudolph I., Goldstein F., DiMarino A. J. Crohn's disease of the esophagus: three cases and a literature review // Can. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 15, № 2. — P. 117–122.
21. Feagans J., Victor D., Joshi V. Crohn disease of the esophagus: a review of the literature // Southern Medical J. — 2008. — Vol. 101, № 9. — P. 927–930.
22. Григорьева Г. А., Мешалкина Н. Ю. Болезнь Крона. — М.: Медицина, 2007. — 186 с.
23. Wagtmans M. J., van Hogeand R. A., Griffioen G. et al. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract // Neth. J. Med. — 1997. — Vol. 50, № 2. — S. 2–7.
24. Akbulut S., Yavuz B. et al. Crohn's disease with isolated esophagus and gastric involvement // Turk. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 15, № 3. — P. 196–200.
25. Levine M. S. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract // Radiol. Clin. North. Am. — 1987. — Vol. 25. — P. 79–91.
26. Maffei V. J., Zaatari G. S. et al. Crohn's disease of the esophagus // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1987. — Vol. 94, № 2. — P. 302–305.
27. Knoblauch C., Netzer P., Scheurer U., Seibold F. Dysphagia in Crohn's disease: a diagnostic challenge // Dig. Liver Dis. — 2002. — Vol. 34, № 9. — P. 660–664.
28. Meija-Rivas M., Yamamoto-Furusho J., Remes-Troche J. et al. Crohn's disease of the digestive tract proximal. A rare presentation of an uncommon disease in Mexico // Rev. Gastroenterol. Mex. — 2009. — Vol. 74, № 2. — P. 110–114.
29. Katz J., Shinkman A., Stavropoulos F., Melzer E. Oral signs and symptoms in relation to disease activity and site of involvement in patients with inflammatory bowel disease // Oral. Dis. — 2003. — Vol. 9, № 1. — P. 34–40.
30. Gheorghe C., Aposteanu G., Popescu C. et al. Long esophageal stricture in Crohn's disease: a case report // Hepatogastroenterology. — 1998. — Vol. 45, № 21. — P. 738–741.
31. Zezos P., Kouklakis G., Oikonomou A. et al. Esophageal Crohn's Disease treated «topically» with swallowed aerosolized budesonide // Case Report Med. — 2010 Epub.
32. Geboes K., Janssens J., Rutgeerts P. et al. Crohn's disease of the esophagus // J. Clin. Gastroenterol. — 1986. — Vol. 8. — P. 31–37.
33. Mahdi S. I., Elhassan A. M., Ahmed M. E. Crohn's disease masquerading carcinoma of the esophagus // Saudi Med. J. — 2007. — Vol. 28, № 8. — P. 1287–1288.
34. Van Hogeand R. A., Witte A. M., Veenendaal R. A. et al. Proximal Crohn's disease: review of the clinicopathologic features and therapy // Inflamm. Bowel Dis. — 2001. — Vol. 7, № 4. — P. 328–337.
35. Alcantara M., Rodriguez R., Potenciano J. L. M. et al. Endoscopic and biptic findings in the upper gastrointestinal tract in patients with Crohn's disease // Endoscopy. — 1993. — Vol. 25. — P. 282–286.
36. Павлова Е. Ю. Морфофункциональное состояние желудка при воспалительных заболеваниях кишечника в аспекте новых представлений об этиологии хронического гастрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2004. — 19 с.
37. Tobin J. M., Sinha B., Ramani P. et al. Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: a blinded, controlled study // J. Pediatr. Gastroenter. Nutr. — 2001. — Vol. 32, № 4. — P. 443–448.
38. Европейские рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. Клин. фармакол. и тер. — 2007. — Vol. 16, № 1. — P. 5–9.
39. Stenson W. Sulfasalazine in Inflammatory bowel disease. Diagnosis and Treatment. — 1991. — P. 267–298.

40. Rasmussen S. N., Lauritsen K., Tage-Jensen U. et al. 5-Aminosalicilic acid in the treatment of Crohn's disease. A 16-week double-blind, placebo-controlled, multicentre study with Pentasa // Scand. J. Gastroenterol. — 1987. — Vol. 22. — P. 877–883.
41. Маев И. В., Гаджиева М. Г. Рациональность антихеликобактерной терапии в лечении эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной слизистой у больных с воспалительными заболеваниями кишечника // Клини. мед. — 2005. — Т. 83, № 1. — С. 46–49.
42. el-Omar E., Penman I., Grilshank G. et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori* in inflammatory bowel disease association with sulfasalazine // Gut. — 1994. — Vol. 35. — P. 1385–1388.
43. Lazenby J. P., Guzzo M. R., Harding S. M. et al. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma // Chest. — 2002. — Vol. 121, № 2. — P. 625–634.
44. Shuto H., Noguchi H., Nishikata H. et al. A case of the esophageal candidiasis supposedly caused by rhinenchysis steroid chronic administration before sleep // Areruqi. — 2007. — Vol. 56, № 7. — P. 714–720.
45. Simon M. R., Houser W. L., Smith K. A. et al. Esophageal candidiasis as a complication of inhaled corticosteroids // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 1997. — Vol. 79, № 4. — P. 333–338.
46. Siegel C. A. Review article: explaining risk of inflammatory bowel disease therapy to patients // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 33. — P. 23–32.
47. Rogler G. Gastrointestinal and liver adverse effects of drugs used for treating IBD // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 24, № 2. — P. 157–165.
48. Hoentjen F., van Bodegraven A. A. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15, № 17. — P. 2067–2073.
49. D'Haens G., Rutgeerts P., Geboes K. et al. The natural history of esophageal Crohn's disease: three patterns of evolution // Gastrointest Endosc. — 1994. — Vol. 40. — P. 296–300.
50. Heller T., James S. P., Drachenberg C. et al. Treatment of severe esophageal Crohn's disease with infliximab. Inflamm // Bowel Dis. — 1999. — Vol. 5:279–282.
51. Treem W. R., Ragsdale B. D. Crohn's disease of the esophagus: a case report and review of the literature // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1988. — Vol. 7, № 3. — P. 451–455.