



НЕРВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ В НОРМЕ И ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Михайлова З. Ф., Лычкова А. Э., Князев О. В.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Михайлова Светлана Федоровна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8 (495) 304 3019

E-mail: UKonev@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен респираторным проявлениям воспалительных заболеваний кишечника, выявляющихся в виде фиброза, эмфиземы, бронхэктазов и альвеолита. В патогенезе развития бронхолегочных осложнений важную роль играют нарушения вегетативной иннервации кишечника и бронхолегочной системы, изменения проницаемости сосудистой стенки и альвеолярного эпителия, развитие аутоиммунных процессов.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника; бронхолегочная система; нервная регуляция.

SUMMARY

Review focuses on respiratory manifestations of inflammatory bowel disease, identified in the form of fibrosis, emphysema, bronchiectases, and alveolitis. Pathogenesis of the bronchopulmonary complications unduced by a violations of autonomic innervation of the intestine and the bronchial system, changements of the permeability of vascular wall and alveolar epithelium, the development of autoimmune processes.

Keywords: Inflammatory bowel disease; bronchopulmonary system; nervous regulation.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии. Наряду с патологией собственно кишечника немалое значение имеют системные проявления таких заболеваний, как болезнь Крона и язвенный колит. В некоторых случаях воспалительные заболевания кишечника дебютируют не типичной кишечной симптоматикой, а именно неспецифическими внекишечными проявлениями, в том числе заболеваниями бронхолегочной системы.

Гладкие мышцы воздухоносных путей являются объектом воздействия многих медиаторов, нейротрансмиттеров и лекарственных препаратов, большинство которых использует рецепторы, экспрессируемые на поверхности гладких мышц. Рассмотрим некоторые особенности регуляции просвета бронхов и тонуса сосудов отделами вегетативной нервной системы.

Холинергическая система. Основные элементы холинергической системы широко экспрессируются бронхолегочной тканью. Эпителиальные клетки воздухоносных путей, пищеварительного тракта содержат ацетилхолин, ацетилхолинтрансферазу, никотиновые и мускариновые рецепторы [1; 2]. Ацетилхолин содержится в альвеолярных макрофагах, мезотелиальных, эндотелиальных, глиальных и циркуляторных клетках крови. Высвобождению ацетилхолина эпителиоцитами, например эпителием трахеи мыши, способствует серотонин [3]. Клетки, не иннервированные холинергическими нейронами, экспрессируют мускариновые и никотиновые рецепторы. В связи с этим предложено выделять «ненейрональную холинергическую систему», регулирующую ряд таких важнейших функций клетки, как митоз, трофическая деятельность, автоматия, межклеточное взаимодействие, барьерная и иммунная функции [4].

Эфферентные вагусные волокна берут начало в основном от клеток дорзальных ядер продолговатого мозга. В нервных сплетениях бронхов они переключаются на интрамуральные нейроны с короткими аксонами, несущими импульсы к мышцам и железам трахеи, бронхов и бронхиол, а также к сосудам. Раздражение вагусных волокон вызывает сокращение гладких мышц дыхательных путей и секрецию бронхиальных желез. Эфферентные волокна блуждающего нерва регулируют проходимость бронхов, повышают тонус гладких мышц, что определяет скорость и объем воздуха, поступающего в легкие.

Ацетилхолин обладает большим сродством к мускариновым, чем к никотиновым рецепторам мышечных клеток [4–6]. Ацетилхолин вызывает сокращение бронхиол, стимулирует хеморецепторы аортальной и синокаротидной зоны [7] и усиливает секрецию трахеобронхиальных желез. Вызываемую ацетилхолином стимуляцию эффекторных клеток предотвращают агонисты экспрессируемых нейро-эффекторными соединениями нейрональных рецепторов (мускариновых, α_1 - и β_1 -адренорецепторов, простаноидных рецепторов, P1-пуринорецепторов, рецепторов нитрергической системы).

Адренергическая система. Воздухоносные пути человека содержат α -адренорецепторы, возбуждение которых вызывает сокращение бронхов. Активация β -адренорецепторов блокирует высвобождение медиаторов тучными клетками воздухоносных путей, что предупреждает нарушение проницаемости стенок сосудов [8]. Агонисты β_2 -рецепторов эффективны как бронходилататоры, являясь функциональными блокаторами многих медиаторов и нейротрансмиттеров бронхоконстрикторного действия, высвобождаемых при астме.

Пуринергическая система. Активация аденозином A_{2B} -рецепторов вызывает констрикцию бронхов [9]. Аденозин, активируя A_3 -рецепторы, вызывает дегрануляцию тучных клеток и бронхоконстрикцию при воспалении воздухоносных путей [10]. Блокатор аденозиновых P₁-рецепторов теofilлин используется в качестве бронходилататора [11; 12].

Пуринергические афференты, вероятно, участвуют в повышении тонуса бронхов при астме и хронической обструктивной болезни легких [13; 14; 15]. Пуринергическая система в целом играет важную роль в аллерген-управляемом воспалении легких.

Серотонинергическая система. Из семи классов и 14 подтипов серотонинорецепторов, различающихся своим фармакологическим профилем, последовательностью аминокислот и механизмом передачи сигнала [16], в воздухоносных путях действие серотонина опосредуют 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, 5-HT₃-, 5-HT₄- и 5-HT₇-рецепторы. У крысы серотонин вызывает сокращение артерий легких, действуя главным образом путем активации 5-HT_{2A}- и 5-HT_{1B}-рецепторов [17; 18]. В изолированных воздухоносных путях морской свинки серотонин вызывает сокращение или релаксацию мышц в зависимости

от дозы или их исходного функционального состояния [19–21]. В воздухоносных путях человека гладкие мышцы имеют определенный тонус, поддерживаемый освобождением ацетилхолина из парасимпатических нервов при участии серотонина. Серотонин оказывает бронхоконстрикторное действие посредством прямой активации серотонинергических рецепторов, расположенных на гладких мышцах воздухоносных путей, а также косвенно — осуществляя пресинаптическую модуляцию освобождения холинергических и пептидергических медиаторов [22; 23].

Таким образом, различные отделы вегетативной нервной системы регулируют тонус бронхов и сосудов с помощью специфических рецепторов. Кроме того, следует отметить, что холинергическая иннервация толстой кишки и бронхолегочной системы осуществляется эфферентными волокнами блуждающего нерва.

Сложное модулирующее взаимодействие отделов вегетативной нервной системы на сократительную функцию гладких мышц бронхов и секреторную функцию трахеобронхиальных желез определяет развитие рестриктивных и обструктивных явлений. В обструкции периферических бронхов преобладает не спазм, а отек слизистой с обтурацией их слизистыми пробками. Знание многообразия клинических симптомов ВЗК обеспечивает адекватное патогенетическое лечение всех их проявлений, не требующих, как правило, иной специфической терапии.

Внекишечные или системные проявления ВЗК отмечаются, по данным разных авторов, у 5–55% больных с данной патологией [24], с другой стороны, приблизительно 80% пациентов с патологией легких имели активные заболевания кишечника [25], причем ВЗК встречались значительно чаще при всех типах заболеваний дыхательных путей, за исключением бронхиальной астмы.

На сегодняшний день хорошо известными и наиболее часто упоминаемыми в медицинской литературе внекишечными проявлениями ВЗК считаются проявления со стороны гепатобилиарной системы (склерозирующий холангит в 50–72% случаев [26], значительно реже обнаруживают хронический гепатит и цирроз печени), костно-суставного аппарата (артрит, спондилит, сакроилеит), поражения кожи (узловатая эритема, пиодермия, фурункулез, некрозы кожи, трофические язвы), слизистой оболочки полости рта (стоматит, глоссит, гингивит) и глаз (эписклерит, иридоциклит, конъюнктивит, воспаление радужной оболочки глаз и увеит), нервной системы (полиневропатии), почек (нефротический синдром, амилоидоз). Реже упоминаются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. В частности, о перикардите сообщалось более чем в 100 случаях у пациентов с ВЗК. Имеются сообщения о наличии у больных с болезнью Крона васкулита, являющегося дополнительным механизмом воспалительных изменений

сердечно-сосудистой системы, артериита, тромботических осложнений из-за активации системы коагуляции [27]. Что касается склерозирующего холангита, следует отметить, что данное заболевание и неспецифический язвенный колит имеют идентичные этиопатогенетические механизмы, что позволяет моделировать их с помощью одного и того же препарата — пикрилсульфоновой кислоты [28].

Считается, что первичный склерозирующий холангит, артрит или гранулематозные воспаления кожи, легких или печени гораздо труднее поддаются лечению, чем изменения со стороны кишечника [29].

Отдельные сообщения об участии легких в патологическом процессе при ВЗК стали появляться примерно 30 лет назад. Однако до последнего времени остаются крайне скудными сведения о состоянии бронхолегочной системы у больных с ВЗК. Среди легочных проявлений, связанных с ВЗК, упоминаются плеврит, заболевания дыхательных путей, интерстициальные заболевания легких, легочная эозинофилия, тромбоэмболические заболевания, васкулиты, гранулематозные легочные заболевания и т.д. [30]. Значительно реже встречаются указания на развитие бронхоэктазов как системных проявлений ВЗК. Легочные проявления ВЗК, в частности в виде интерстициального легочного фиброза, наблюдаются также у детей [31]. В механизме развития сочетанных последовательных патологических процессов в толстой кишке и легких определенную роль может играть усиление активности холинергической системы с последующим развитием обструктивно-рестриктивных явлений.

Подробно описывая внекишечные проявления БК и НЯК, о легочных проявлениях зачастую забывают [32]. Вместе с тем логично предположить, что легкие, будучи эмбриогенетически связаны с пищеварительным трактом (легкое и слизистая оболочка пищеварительной трубки формируются из одного зародышевого листка энтодермы), очевидно, не могут не вовлекаться в патологический процесс при воспалительных заболеваниях кишечника.

Развитие десквамативного интерстициального пневмонита и цирроза печени наблюдалось через несколько лет после начала заболевания у 12-летнего ребенка язвенным колитом. Рестриктивные легочные нарушения прогрессировали, несмотря на проводимое лечение сульфасалазином. В публикации обсуждается возможная связь бронхолегочного осложнения с лечением сульфасалазином [34]. В исследовании M. Marvisi, G. Fornasari [35; 36] подтверждена возможность развития инфильтративных и интерстициальных изменений в легких при лечении сульфасалазином и 5-аминосалицилатами.

Легочная патология была представлена как изменениями со стороны дыхательных путей: подглоточный стеноз, хронический бронхит, перибронхиальные абсцессы, хронический бронхолит,

бронхоэктазы, так и интерстициальными заболеваниями в виде облитерирующего бронхолита с организуемой пневмонией и легочными эозинофильными инфильтратами, что свидетельствует о нарастании поражения бронхолегочной системы, включая увеличение проницаемости стенки сосудов при активации серотонинергической системы, включение аутоиммунных механизмов.

Бронхоскопические исследования при патологии выявили наличие выраженного воспаления, сужения трахеи и бронхов. Гистологические исследования подтвердили наличие воспалительных клеток и изъязвлений слизистой оболочки дыхательных путей. Авторы отмечают эффективность стероидной терапии при различных путях введения препаратов (ингаляционный, пероральный, внутривенный, эндобронхиальный) в зависимости от локализации и тяжести легочного поражения [37].

Исследование легочных объемов и компьютерная томография выявили, с одной стороны, снижение диффузионной способности легких и увеличение отношения ООЛ/ОЕЛ; с другой — наличие воздушных ловушек, фиброза, эмфиземы, бронхоэктазы и альвеолита [38].

К. Р. Herrlinger и соавт. [39] исследовали частоту и выраженность легочных нарушений при исследовании легочной функции по значениям ОФВ1, ЖЕЛвд, тесту Тиффио (ОФВ1/ЖЕЛвд) и диффузионной способности легких по окиси углерода (ДЛ СО). Установлено достоверное снижение всех показателей у 39% больных с болезнью Крона и у 45% больных с ЯК, причем наиболее выраженное снижение функциональных показателей легких наблюдалось у больных с активным процессом в толстой кишке. Кроме того, установлена достоверная корреляция снижения ДЛ СО со степенью гистопатологических изменений кишечника, что позволило рассматривать снижение ДЛ СО у больных с ЯК как маркер субклинического поражения легких при воспалительных заболеваниях кишечника.

Большое значение имеет проблема возникновения легочных осложнений у больных при лечении ВЗК, то есть неблагоприятной реакции бронхолегочной системы на лекарственную терапию ВЗК. Выше приведены примеры токсического влияния лечения ВЗК сульфасалазином на состояние легочной ткани. Описано аналогичное влияние месаламина на легочную ткань с возникновением облитерирующего бронхолита и интерстициальной пневмонии [40], а также развитием хронической интерстициальной пневмонии, гранулематозными изменениями в легких без признаков некроза и прогрессирующей легочной симптоматики [41; 42].

По данным ряда авторов, колэктомия может усугубить респираторные симптомы [43; 24],

о чем свидетельствуют результаты ретроспективного анализа демографических, клинических, рентгенологических данных и результатов легочных функциональных тестов у больных с воспалительными заболеваниями кишечника и легочной патологией. Бронхоэктазы могут развиваться после оперативного вмешательства по поводу ВЗК, причем первоначально у 70% больных отмечалось снижение проходимости мелких бронхов, свидетельствующее о наличии бронхиальной обструкции. Авторы утверждают, что легочные проявления ВЗК у некоторых больных могут стать клинически значимыми после оперативного вмешательства и устраняться после лечения.

Патогенез внекишечных проявлений ВЗК характеризуется наличием взаимосвязей между проницаемостью альвеолярного эпителия, активностью, локализацией и продолжительностью болезни. Установлено, что ранние изменения проницаемости легочного эпителия предшествуют появлению клинических симптомов. По-видимому, увеличение проницаемости альвеолярного эпителия является внекишечными проявлениями

у пациентов с ЯК, которые не связаны с активностью колита [44]. Определенную роль в этиологии проявлений со стороны опорно-двигательного аппарата и кожных проявлений играет генетическая предрасположенность [45].

Кроме того, причину возникновения внекишечных или системных проявлений ВЗК объясняют выработкой антител к собственным клеточным белкам, в том числе антилимфоцитарных антител и циркулирующих иммунных комплексов, с развитием гранулематозного воспаления, тромбоза сосудов и васкулита, являющихся дополнительным патогенетическим механизмом изменений сердечно-сосудистой системы. В механизме возникновения ВЗК на фоне имеющейся патологии бронхолегочной системы определенную роль могут играть явления гипоксии. Особый интерес представляет выявление роли отделов вегетативной нервной системы в регуляции тонуса гладких мышц бронхов при развитии воспалительных заболеваний кишечника, а также изменения проницаемости стенки сосудов вследствие нарушения взаимодействия отделов вегетативной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

- Vittori E., Marini M., Fasoli A. et al. Increased expression of endothelin in bronchial epithelial cells of asthmatic patients and effect of corticosteroids // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1992. — Vol. 146.1. — P. 1320–1325.
- Reinheimer T., Bernedo P., Klapproth H. et al. Acetylcholine in isolated airways of rat, guinea pig, and human: species differences in role of airway mucosa // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 270. — P. L722–728.
- Moffatt J. D., Cocks T. M., Page C. P. Role of the epithelium and acetylcholine in mediating the contraction to 5-hydroxytryptamine in the mouse isolated trachea // *Br. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 141. — P. 1159–1166.
- Wessler I., Kirkpatrick C. J., Racke K. Non-neuronal acetylcholine, a locally acting molecule, widely distributed in biological systems: expression and function in humans // *Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 77, № 1. — P. 59–79.
- Wessler I. Acetylcholine release at motor endplates and autonomic neuroeffector junctions: a comparison // *Pharmacol. Res.* — 1996. — Vol. 33, № 2. — P. 81–94.
- Weissler I. K., Kirkpatrick C. J. The non-neuronal cholinergic system: an emerging drug target in the airways // *Pulmon. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 14. — P. 23–434.
- Браун Д., Тэйлор П. Стимуляторы и блокаторы М-холинорецепторов // *Фармакология по Гудману и Гилману*. Гилман А. Г. (ред.). — М.: Практика, 2006. — 1646 с.
- Bleecker E. R. Cholinergic and neurogenic mechanisms in obstructive airways disease // *Am. J. Med.* — 1986. — Vol. 14, № 81 (5A). — P. 93–102.
- van den Berge M., Hylkema M. N., Versluis M. et al. Role of adenosine receptors in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: recent developments // *Drugs. R. D.* — 2007. — Vol. 8, № 1. — P. 13–23.
- Tilley S. L., Tsai M., Williams C. M. et al. Identification of A3 receptor- and mast cell-dependent and independent components of adenosine-mediated airway responsiveness in mice // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 171, № 1. — P. 331–337.
- Feoktistov I., Biaggioni I. Role of adenosine in asthma // *Drug. Dev. Res.* — 1996. — Vol. 39. — P. 333–336.
- Zablocki J., Kalla R., Perry T. et al. The discovery of a selective, high affinity A2B adenosine receptor antagonist for the potential treatment of asthma // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15. — P. 609–612.
- Adriaenssens D., Timmermans J. P. Purinergic signalling in the lung: important in asthma and COPD? // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 4. — P. 207–214.
- Undem B. J., Chuaychoo B., Lee M. G. et al. Subtypes of vagal afferent C-fibres in guinea-pig lungs // *J. Physiol.* — 2004. — Vol. 556. — P. 905–917.
- Idzko M., Hamid H., van Nimwegen M. et al. Extracellular ATP triggers and maintains asthmatic airway inflammation by activating dendritic cells // *Nat. Med.* — 2007. — Vol. 13, № 8. — P. 913–919.
- Hoyer D., Clarke D. E., Fozard J. R. et al. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin) // *Pharmacol. Rev.* — 1994. — Vol. 46, № 2. — P. 157–203.
- MacLean M. R., Sweeney G., Baird M. et al. 5-Hydroxytryptamine receptors mediating vasoconstriction in pulmonary arteries from control and pulmonary hypertensive rats // *Br. J. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 119. — P. 917–930.
- Morcillo E. J., Cortijo J. Species differences in the responses of pulmonary vascular preparations to 5-hydroxytryptamine // *Therapie.* — 1999. — Vol. 54. — P. 93–97.
- Bayol A., Benveniste J., Brink C. et al. Response and sensitivity of guinea-pig airway muscle preparations to 5-hydroxytryptamine during ontogenesis // *Br. J. Pharmacol.* — 1985. — Vol. 85. — P. 569–574.
- Baumgartner R. A., Wills-Karp M., Kaufman M. J. et al. Serotonin induces constriction and relaxation of the guinea pig airway // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1990. — Vol. 255. — P. 165–173.
- D'Agostino B., Matera M. G., Cazzola M. et al. Effects of in vitro 5-HT1 receptor activation in guinea pig trachea // *Life Sci.* — 1996. — Vol. 59. — P. 153–160.
- Hahn H. L., Wilson A. G., Graf P. D. et al. Interaction between serotonin and efferent vagus nerves in dog lungs // *J. Appl. Physiol.* — 1978. — Vol. 44. — P. 144–149.
- Buckner C. K., Dea D., Liberati N. et al. A pharmacologic examination of receptors mediating serotonin-induced bronchoconstriction in the anesthetized guinea pig // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1991. — Vol. 257. — P. 26–34.
- Kelly M. G., Frizelle F. A., Thornley P. T. et al. Inflammatory bowel disease and the lung: is there a link between surgery and bronchiectasis? // *Int. J. Colorectal. Dis.* — 2006. — Vol. 21, № 8. — P. 754–757.
- Spira A., Grossman R., Baiter M. Large airway disease associated with inflammatory bowel disease // *Chest.* — 1998. — Vol. 113, № 6. — P. 1723–1726.
- Rellecke P., Strauer B. E. Chronic inflammatory bowel disease and cardiovascular complications // *Med. Klin. (Munich).* — 2006. — Vol. 22, № 101, Suppl. 1. — P. 56–60.
- Sonoda K., Ikeda S., Mizuta Y. et al. Evaluation of venous thromboembolism and coagulation-fibrinolysis markers in Japanese patients with inflammatory bowel disease // *J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 39, № 10. — P. 948–954.
- Лычкова А. Э. Роль серотонинергической системы в развитии заболеваний кишечника и желчевыводящих путей // *Бюлл. экспер. биол. мед.* — 2009. — Т. 147, № 5. — С. 589–594.
- Rogler G., Scholmerich J. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease // *Med. Klin. (Munich).* — 2004. — Vol. 99, № 3. — P. 123–130.

30. Tagle M., Barriga J., Piceiro A. Crohn's disease associated with focal pulmonare lesion // *Rev. Gastroenterol. Peru.* — 2003. — Vol. 23, № 4. — P. 293–296.
31. Stawarsku A., Iwaczak B., Krzesiek E. *et al.* Intestinal complications and extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease // *Pol. Merkur. Lekarski.* — 2006. — Vol. 20, № 115. — P. 22–25.
32. Storch I., Sachar D., Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2003. — Vol. 9, № 2. — P. 104–115.
33. Волкова О. В., Пекарский М. И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. — М.: Медицина, 1976. — 412 с., ил.
34. Teague W. G., Sutphen J. L., Fechner R. E. Desquamative interstitial pneumonitis complicating inflammatory bowel disease of childhood // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1985. — Vol. 4, № 4. — P. 663–667.
35. Marvisi M., Fornasari G. Is the lung a target organ in inflammatory bowel disease? // *Recenti Prog. Med. Dec.* — 2001. — Vol. 92, № 12. — P. 774–777.
36. Marvisi M., Fornasari G., Bassi E. *et al.* Pulmonary involvement in inflammatory bowel disease // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.* — 2004. — Vol. 3, № 4. — P. 437–439.
37. Camus P., Piard F., Ashcroft T. *et al.* The lung in inflammatory bowel disease // *Medicine (Baltimore).* — 1993. — Vol. 72, № 3. — P. 151–183.
38. Songur N., Songur Y., Dopan I. *et al.* Pulmonary function tests and high-resolution CT in the detection of pulmonary involvement in inflammatory bowel disease // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 37, № 4. — P. 292–298.
39. Herrlinger K. P., Noftz M. K., Dalhoff K. *et al.* Alterations in pulmonary function in inflammatory bowel disease are frequent and persist during remission // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97, № 2. — P. 377–381.
40. Haralambou G., Teirstein A. S., Gil J. *et al.* Bronchiolitis obliterans in a patient with ulcerative colitis receiving mesalamine // *MT Sinai J. Med.* — 2001. — Vol. 68, № 6. — P. 384–388.
41. Foster R. A., Zander D. S., Mergo P. J. *et al.* Mesalamine-related lung disease: clinical, radiographic, and pathologic manifestations // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2003. — Vol. 9, № 5. — P. 308–315.
42. Casey M. B., Tazelaar H. D., Myers J. L. *et al.* Noninfectious lung pathology in patients with Crohn's disease // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2003. — Vol. 27920. — P. 213–219.
43. Ward H., Fisher K. L., Waghray R. *et al.* Constrictive bronchiolitis and ulcerative colitis // *Can. Respir. J.* — 1999. — Vol. 6, № 2. — P. 197–200.
44. Gursoy S., Guven K., Kula M. *et al.* Subclinical alveolar involvement in ulcerative colitis // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2005. — Vol. 11, № 4. — P. 372–375.
45. Orchard T. Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2003. — Vol. 5, № 6. — P. 512.