

ПОЗАКИШКОВІ ПРОЯВИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА

Уварова К. Г.

**Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків,
Україна**

Резюме. Запальні захворювання кишечника, які включають хворобу Крона та виразковий коліт, вважаються системними процесами, оскільки їх симптоми та прояви не обмежуються лише шлунково-кишковим трактом. Позакишкові прояви характерні для запальних захворювань кишечника та відмічаються з боку майже кожної системи організму. Позакишкові симптоми відзначаються у приблизно 42% хворих на запальні захворювання кишечника в період маніфестації патологічного процесу. Також вони можуть передувати виникненню гастроінтестинальних симптомів. Наразі патогенез позакишкових маніфестацій запальних захворювань кишечника не в повній мірі зрозумілий. На теперішній час вважається, що слизова оболонка шлунково-кишкового тракту хворого може провокувати імунну відповідь в екстраінтестинальних ділянках через наявність загальних епітопів у осіб із генетичною схильністю. Позакишкові симптоми найчастіше відмічаються з боку суглобів (периферична та осьова артропатії), шкіри (вузлова еритема, гангренозна піодермія, афтозний стоматит), органу зору (епісклерит, увеїт) та гепатобіліарної системи (первинний склерозуючий холангіт). Уражаються також інші органи та системи організму, такі як легені, нирки, підшлункова залоза та венозна система; однак, їх ураження зустрічаються значно рідше. Деякі позакишкові прояви, наприклад, артрит декількох суглобів, вузлова еритема, епісклерит та афтозні виразки ротової порожнини пов'язані з активністю запального процесу у кишечнику. Інші екстраінтестинальні симптоми, такі як увеїт та анкілозуючий спондилоартрит, неасоційовані з активністю перебігу запальних захворювань кишечника. Такі маніфестації, як первинний склерозуючий холангіт та гангренозна піодермія, можуть мати або не мати зв'язку із активністю

запального процесу у кишечнику. Позакишкові прояви запальних захворювань кишечника посилюють негативний вплив патологічного процесу на якість життя хворого, а деякі, наприклад, венозні тромбоемболії, можуть погрожувати життю пацієнта.

Ключові слова: запальні захворювання кишечника, клінічні прояви, позакишкові маніфестації

Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Summary. Inflammatory bowel diseases, that include Crohn's disease and ulcerative colitis, are considered systemic processes since their symptoms and manifestations are not limited to the gastrointestinal tract. Extraintestinal manifestations are characteristic of inflammatory bowel disease and can be observed in almost every system of the patient's body. Extraintestinal symptoms are present in approximately 42% of patients with inflammatory bowel disease during the manifestation of the pathological process. They can also precede the onset of gastrointestinal symptoms. Nowadays, the pathogenesis of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease is not completely obvious. It is currently believed that the mucous membrane of the patient's gastrointestinal tract can provoke an immune response in the extraintestinal areas due to the presence of common epitopes in individuals with a genetic predisposition. Extraintestinal symptoms are most often observed in the joints (peripheral and axial arthropathy), skin (nodular erythema, gangrenous pyoderma, aphthous stomatitis), visual organ (episcleritis, uveitis) and hepatobiliary system (primary sclerosing cholangitis). Other organs and systems of the body, such as the lungs, kidneys, pancreas and venous system, are also affected; however, their damages are much less common. Some extraintestinal manifestations, for instance arthritis of several joints, erythema nodosum, episcleritis, and aphthous ulcers of the oral cavity, are associated with inflammatory activity in the intestine. Other extraintestinal symptoms, such as uveitis and ankylosing spondylitis, are not associated with inflammatory bowel disease activity. Manifestations like primary sclerosing cholangitis and gangrenous pyoderma may or may not be associated with inflammatory bowel activity. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel

disease exacerbate the negative impact of the pathological process on the patient's quality of life, and some of them, such as venous thromboembolism, can be life-threatening.

Keywords: inflammatory bowel disease, clinical manifestations, extraintestinal manifestations.

Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника.

Резюме. Воспалительные заболевания кишечника, включающие болезнь Крона и язвенный колит, считаются системными процессами, поскольку их симптомы и проявления не ограничиваются только желудочно-кишечным трактом. Внекишечные признаки характерны для воспалительных заболеваний кишечника и отмечаются со стороны почти каждой системы организма. Внекишечные проявления имеют место примерно у 42% больных с воспалительными заболеваниями кишечника в период манифестации патологического процесса. Также они могут предшествовать возникновению гастроинтестинальных симптомов. На текущий момент патогенез внекишечных манифестаций воспалительных заболеваний кишечника не в полной мере ясен. Считается, что слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта больного может провоцировать иммунный ответ в экстраинтестинальных участках из-за наличия общих эпитопов у лиц с генетической предрасположенностью. Внекишечные симптомы чаще всего отмечаются со стороны суставов (периферическая и осевая артропатии), кожи (узловая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит), органа зрения (эписклерит, увеит) и пищеварительной системы (первичный склерозирующий холангит). Поражаются также другие органы и системы организма, такие как легкие, почки, поджелудочная железа и венозная система; однако, их поражения встречаются значительно реже. Некоторые внекишечные проявления, например, артрит нескольких суставов, узловая эритема, эписклерит и афтозные язвы ротовой полости связаны с активностью воспалительного процесса в кишечнике. Другие экстраинтестинальные симптомы, такие как увеит и анкилозирующий спондилоартрит, неассоциированы с активностью течения

воспалительных заболеваний кишечника. Такие манифестации, как первичный склерозирующий холангит и гангренозная пиодермия, могут иметь или не иметь связи с активностью воспалительного процесса в кишечнике. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника усугубляют отрицательное влияние патологического процесса на качество жизни больного, а некоторые из них, например, венозные тромбозы, могут угрожать жизни пациента.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, клинические проявления, внекишечные манифестации

Вступ

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) характеризуються хронічним запаленням органів шлунково-кишкового тракту і можуть проявлятися численними клінічними симптомами. Найбільш поширеними формами цієї групи захворювань є виразковий коліт та хвороба Крона.

Згідно із дослідженням [1], в якому взяли участь 306 хворих на ЗЗК, середній період часу від появи перших симптомів захворювання до встановлення діагнозу складав 23 місяці. Основними маніфестними проявами були зниження маси тіла, діарея, біль у животі, наполегливі позиви до дефекації, астения та наявність крові в калі. Позакишкові прояви в період маніфестації захворювання відзначалися у 41,6% хворих.

Патогенез позакишкових проявів ЗЗК

Вважається, що слизова оболонка шлунково-кишкового тракту здатна провокувати імунну відповідь у позакишкових ділянках завдяки наявності загальних епітопів, наприклад, у кишкових бактерій та у синовіальній оболонці. Це означає, що бактерії, які переміщуються через проникний кишковий бар'єр, викликають адаптивну імунну відповідь. Клітини, які беруть участь у її здійсненні, нездатні відрізнити епітопи бактерій від таких у суглобах або шкірі. Вважається, що генетичні чинники активують тригери аутоімунної відповіді у деяких органах. Було продемонстровано взаємозв'язок між позакишковими проявами ЗЗК і локусами головного комплексу гістосумісності. Виявлено, що

екстраінтестинальні прояви хвороби Крона частіше відзначаються в осіб із локусами HLA-A2, HLA-DR1 і HLA-DQw5; тоді як позакишкові прояви виразкового коліту більш імовірно виникають у хворих із генотипом HLA-DR103 [2]. Крім того, у шкірі, тканинах органу зору, жовчних протоках і суглобах виявлені людський тропоміозин ізоформи 5 і білок епітелію товстої кишки, чим пояснюється ураження зазначених органів при ЗЗК [3].

Позакишкові ураження досить поширені при ЗЗК і відзначаються у 5-50% хворих. Крім того, має місце кумуляція частоти розвитку позакишкових проявів при ЗЗК протягом 15 років перебігу хвороби. Відзначено, що фактором, який цьому сприяє, є сімейний анамнез позакишкових проявів; також наявність однієї ураженої ділянки поза межами кишечника асоційована з подальшими позакишковими ураженнями [4].

Шкірні прояви

За оцінками вчених, поширеність шкірних проявів при ЗЗК серед осіб у віці 20-40 років становить до 40% [2; 3; 27], переважно серед жінок, що пояснюється роллю естрогенів у даному запальному процесі [5.]. Розвиток симптомів з боку шкіри пов'язаний із певними типами HLA антигенів, а саме HLA-DRB1*0103, HLA-B*27 і HLA-B*58, а також із геном TRAF3IP2. Зазвичай шкіра уражається в перші 2 роки від початку хвороби [3]. Найбільш частими шкірними проявами ЗЗК є вузлова еритема, гангренозна піодермія, афтозний стоматит і синдром Світа.

Вузлова еритема характеризується появою піднятих, ніжних, червоних або багряних підшкірних вузликів діаметром 1-5 см, найбільш часто на шкірі розгинальних поверхонь верхніх та нижніх кінцівок і тулуба. Вузлова еритема спостерігається у 4-15% хворих на хворобу Крона із переважним ураженням осіб жіночої статі [6; 28], а також у 10% хворих на виразковий коліт. Також було відмічено, що поява вузлової еритеми корелює зі ступенем активності ЗЗК: спалахи вузлової еритеми збігаються із загостреннями ЗЗК. Часто симптоми її елімінуються самостійно, однак, лікування основного захворювання має принципове значення [29-30].

Гангренозна піодермія зустрічається при ЗЗК набагато рідше, ніж вузлова еритема: її поширеність становить 0,4-2% серед усіх випадків ЗЗК [2; 27; 29]. Найбільш вірогідним є її виникнення при залученні до патологічного процесу товстої кишки і важкому перебігу захворювання, а також у середньому через 6,5 років після початку захворювання.

Гангренозна піодермія проявляється появою на шкірі пустул, які швидко перетворюються на виразки із багряними краями діаметром 2-20 см. Спочатку вона виникає у вигляді поодиноких або множинних еритематозних папул або пустул, але в подальшому відзначається некроз дерми із розвитком хронічних глибоких, підритих, виразкових уражень [32]. Гангренозна піодермія може вражати будь-яку ділянку тулуба, однак, частіше відзначається на розгинальних поверхнях нижніх кінцівок (на гомілкях) і в місцях, прилеглих до післяопераційної стоми [32; 33]. Частіше гангренозна піодермія спостерігається у хворих на виразковий коліт, ніж при хворобі Крона [2; 4].

Афтозний стоматит вражає приблизно 4,3% хворих на виразковий коліт, має багатофакторну етіологію, у деяких випадках є пов'язаним із недостатнім харчуванням як вторинним процесом внаслідок важкого перебігу ЗЗК. Характеризується появою ніжних, округлих, виразкових дефектів із жовтуватою псевдомембраною та еритематозним краєм на слизовій оболонці порожнини рота і губ, дна ротової порожнини і язика [3; 34].

Синдром Світа, або *гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз*, являє собою рідкісну дерматологічну маніфестацію ЗЗК. Найчастіше відзначається у жінок із виразковим колітом [7]. Шкірні пошкодження при синдромі Світа проявляються ніжними папульозно-сквамозними висипаннями або вузликами, які відзначаються на передпліччях, нижніх кінцівках, тулубі, кистях та обличчі [2; 35]. Іншими характерними особливостями синдрому Світа є лейкоцитоз та гістологічні явища нейтрофільної інфільтрації [2].

Ураження опорно-рухової системи

Характеризуються незначним ушкодженням суглобів або його відсутністю [2]. Проявляються серонегативними артралгією або артритом, які

відзначаються у 5-10% хворих на виразковий коліт і в 10-20% випадків у осіб із хворобою Крона.

Артропатія є характерною для хворих на ЗЗК. Двома основними типами захворювань кістково-м'язової системи є спондилоартрит і сакроілеїт. Розрізняють периферичний та аксіальний (осьовий) спондилоартрит. Осьові артропатії зустрічаються рідше, ніж периферичні, у пацієнтів із ЗЗК і відзначаються у 3-5% випадків [2].

Периферичні артропатії відмічаються у 5-20% пацієнтів із ЗЗК, переважно при хворобі Крона [36; 37]. Периферичний спондилоартрит у хворих на ЗЗК є запальною артропатією, яка протікає без кісткових ерозій або деформацій. Виділяють дві категорії периферичних артропатій, пов'язаних із ЗЗК, у залежності від кількості залучених суглобів та особливостей перебігу захворювання. Тип 1 (олігоартикулярний) позначається як больовий синдром у 5 і менше суглобах (наприклад, гомілкових, колінних, кульшових, променезап'ясткових, ліктьових і плечових суглобах) із наявністю припухлості або випоту. Частим є ураження колінних суглобів. Симптоми звичайно асиметричні, присутні протягом 10 тижнів і корелюють із загостреннями ЗЗК; вони зазвичай виникають гостро і проходять самостійно, а також не викликають стійкого ушкодження суглобів [2; 36; 37]. При типі 2 (поліартикулярному) до патологічного процесу залучаються понад 5 суглобів, має місце симетричність ураження дрібних суглобів, головним чином, суглобів верхніх кінцівок. Найчастіше уражаються п'ястно-фалангові суглоби. Симптоми можуть бути присутні протягом декількох місяців і років незалежно від ступеня активності ЗЗК; при цьому ерозії і деформації не виникають [2; 4; 36; 37]. Артропатія 1 типу пов'язана із наявністю антигенів HLA-B27, HLA-B35 і HLADR103; 2 тип артропатії асоційований із антигеном HLA-B44.

Осьовий спондилоартрит діагностується на підставі виявлення радіологічних ознак сакроілеїту при наявності больового синдрому у нижній частині спини внаслідок запального процесу. Радіологічно сакроілеїт виявляється у 15-27% хворих ЗЗК [8; 38], у той час як анкілозуючий

спондилоартрит з утворенням сіндесмофітів спостерігається у 3-10% пацієнтів. У хворих на хворобу Крона та анкілозуючий спонділоартрит у 25-75% випадків визначається антиген HLA-B27 [2; 9; 39]; при ізольованому сакроілеїті даний антиген виявляється у 7-15% хворих.

Іншими варіантами ураження суглобово-м'язової системи при ЗЗК можуть бути дактиліт та ентесопатії. Частим явищем виявляється ентезіт, який характеризується запаленням у місцях прикріплення сухожиль і може призводити до ерозій та проліферації кісткових поверхонь. Дактиліт виявляється високоспецифічним явищем для спондилоартрита і відзначається у 2-4% випадків ЗЗК [9; 36; 40].

Офтальмологічні прояви

Ураження органу зору знаходяться на третьому місці серед позакишкових проявів ЗЗК і відзначаються у 4-12% хворих на ЗЗК [4]. Найчастіше офтальмологічні прояви спостерігаються у хворих на хворобу Крона (3,5-6,3%), ніж при виразковому коліті (1,6-4,6%) [2; 41.]. Найбільш поширеними маніфестуючими симптомами ЗЗК з боку органу зору є передній увеїт та епісклерит, тоді як надзвичайно рідкісними є склерит, середній та задній увеїт. Прогресування епісклериту корелює зі ступенем активності ЗЗК, у той час як прогресування увеїту з нею непов'язане.

Епісклерит зазвичай проявляється безболісним почервонінням склери і кон'юнктиви, а також зрідка виникають сверблячка і відчуття печіння. Увеїт супроводжується більш важкими проявами, такими як головний та очний біль, світлобоязнь, нечіткість зору [4; 41-43].

Метаболічні порушення

У хворих на ЗЗК у 20-50% випадків відзначаються низька щільність кісткової тканини та остеопороз. Діагноз остеопорозу виставляється на підставі показника Т-критерію мінеральної щільності кісткової тканини у дорослих у розмірі рівного або менше 2,5 при проведенні двухфотонної рентгенівської абсорбціометрії [4]. В одному з досліджень визначено, що Т-критерій становить менше 2,5 у 5-37% хворих на ЗЗК [9].

Ураження ротової порожнини

До патологічного запального процесу часто залучається ротова порожнина, особливо при хворобі Крона. У 10% хворих на ЗЗК виявляються періодонтит, афтозний стоматит, у більш важких випадках – вегетуючий піостоматит [34; 44]. Афтозні пошкодження зазвичай розташовані на слизовій оболонці губ та щік, але можуть також бути присутні на язичку та у області ротоглотки. Вегетуючий піостоматит проявляється множинними пустульозними, іноді геморагічними, висипаннями на будь-яких ділянках слизової оболонки ротової порожнини, які мають вигляд «бруківки» [34].

Ураження органів гепатопанкреатобіліарної системи

Протягом свого захворювання до 50% хворих на ЗЗК мають симптоми з боку гепатопанкреатобіліарної системи [45]. Такими проявами можуть стати первинний склерозуючий холангіт, дрібнопротоковий первинний склерозуючий холангіт, жирова хвороба печінки, гранулематозний гепатит, аутоімунні ураження печінки та підшлункової залози, холестаза, жовчокам'яна хвороба та пошкодження печінки [2; 45-47].

Найбільш частою біліарною маніфестацією ЗЗК є первинний склерозуючий холангіт (ПСХ). За підрахунками 70-80% пацієнтів із ПСХ мають супутнє ЗЗК, а у 1,4-7,5% хворих на ЗЗК розвивається ПСХ. Він зустрічається частіше у хворих із виразковим колітом (85-95%) [10]. ПСХ характеризується прогресуючим запаленням, облітеруючим фіброзом і руйнуванням внутрішньопечінкових та позапечінкових жовчних проток, що призводить до розвитку фіброзу, цирозу і в кінці кінців – до печінкової недостатності. Характерними особливостями при холангіографії є багатовогнищеве звуження жовчних проток та їх сегментарна дилатація. Розвиток ПСХ, за оцінками, прямо пов'язаний із залученням до запального процесу товстої і тонкої кишки [48]. Із ймовірністю 5,5% ПСХ розвивається у хворих із великими вогнищами ураження товстої кишки або панколітом; при ураженні ж дистальних відділів товстої кишки ПСХ розвивається приблизно у 0,5% випадків. При ураженні тільки тонкої кишки не повідомлялось жодного випадку супутнього ПСХ [10].

Проте, ПСХ вважається незалежним фактором ризику розвитку колоректальної дисплазії і/або раку у хворих на ЗЗК [2].

Також одним із найбільш частих ускладнень ЗЗК є стеатоз печінки [11]. Є дані про те, що жирова хвороба печінки має місце у 35% хворих на ЗЗК. Однак, у цілому, частота розвитку стеатозу печінки при ЗЗК різниться від 13% до 100% за даними дослідників [12].

Гострий панкреатит відзначається у 1-1,5% хворих із ЗЗК. Ятрогенний панкреатит може бути наслідком прийому азатіоприну, 5-аміносаліцилової кислоти, 6-меркаптопурина, метронідазолу [5]. Також маніфестаціями ЗЗК з боку підшлункової залози можуть стати екзокринна та ендокринна її недостатність і аутоімунний панкреатит [15].

Ураження сечовидільної системи

Більшість ускладнень з боку нирок та сечових шляхів відмічається серед пацієнтів із хворобою Крона (за оцінками, у 4-23% випадків) [10; 13; 14].

Найбільш поширеною урологічною маніфестацією ЗЗК є виникнення фістул між кишкою та сечовими шляхами, а точніше між товстою кишкою і сечовим міхуром. Розповсюдженість проблеми складає 2-3,5% випадків хвороби Крона. Хвороба Крона – третя за частотою причина розвитку ентероурінарних фістул після дивертикуліту та раку [10]. У більшості випадків фістули формуються між сигмовидною кишкою або кінцевим відділом клубової та сечовим міхуром. Рідше зустрічаються прямокишковопузирні, прямокишковоуретральні, аноуретральні, коловагінальні фістули [14].

Безкам'яна обструктивна уропатія відзначається як ускладнення у 1,9-6% випадків хвороби Крона [14]. Гідроуретеронефроз є причиною трансмурального запалення кишечника, що призводить до здавлення уретри або її обструкції, які практично завжди вражають правобічні відділи сечовидільної системи [14; 49].

У хворих із ЗЗК у 10-100 разів частіше, ніж у загальній популяції госпіталізованих хворих, розвивається нефролітіаз. За оцінками він зустрічається у 12% хворих на хворобу Крона [14; 15]. Також характерна його більша поширеність при ураженні ілеоцекального відділу, ніж при ізольованому

ураженні клубової або ободової кишок. Камені у нирках хворих на ЗЗК зазвичай складаються з оксалату кальцію або сечової кислоти [10].

Також маніфестаціями ЗЗК можуть виступати гломерулонефрит, тубулоінтерстиціальний нефрит та амілоїдоз. Останні два стани, за спостереженнями, супроводжують ЗЗК з ураженням тонкої кишки [9; 50]. Найбільш поширеною гломерулопатією у хворих на ЗЗК вважається IgA нефропатія. Тубулоінтерстиціальний нефрит може бути ускладненням прийому 5-аміносаліцилової кислоти [5; 9].

Бронхопульмональні маніфестації

Маніфестації ЗЗК з ураженням легень зустрічаються рідко. Найчастіше вони відзначаються при виразковому коліті, ніж при хворобі Крона. При цьому можуть уражатися великі та дрібні бронхи та паренхіма легень [15].

Найбільш поширеним захворюванням бронхопульмональної системи у хворих на ЗЗК є бронхоектази та хронічний бронхіт [16]. Криптогенна організована пневмонія є найбільш частим неінфекційним захворюванням бронхолегеневої системи серед пацієнтів із ЗЗК [10].

Серцево-судинні маніфестації

Кардіоваскулярні прояви у пацієнтів із ЗЗК у більшості випадків розвиваються як імуноопосередковані наслідки і включають перикардити, міокардити, венозні та артеріальні тромбоемболії, порушення функції лівого шлуночка, аритмії та порушення електричної провідності, інфекційний ендокардит, клапанну патологію та артеріїт Такаясу [17].

Частота розвитку кардіоваскулярних маніфестацій при ЗЗК досить невелика, проте серцево-судинні захворювання негативно впливають на наслідки захворювань кишечника за відсутності лікування. Перикардит є найбільш частим серцево-судинним позакишковим проявом ЗЗК (70% серед усіх кардіоваскулярних ускладнень) [18]. Його поширеність складає від 0,19% при хворобі Крона до 0,23% при виразковому коліті [19.]. Частота виникнення фібриляції передсердь серед хворих на ЗЗК становить 11,3% у порівнянні із ризиком її розвитку у загальній популяції, що складає 0,9% [23].

Серцево-судинні маніфестації ЗЗК включають венозні та артеріальні тромбоемболії та анемію [15; 51]. В цілому, частота тромботичних ускладнень при ЗЗК складає, за оцінками клінічних випробувань, 1,2-7,5% [52; 53]. Ризик розвитку венозних тромбоемболій у пацієнтів із ЗЗК у порівнянні із загальною популяцією вище у 1,7-5,5 разів [20; 53; 54]. Ризик розвитку артеріальних тромбоемболій при ЗЗК присутній у меншому ступені [21]: він становить 18% [22]. Розвиток тромбоемболій пов'язують із активацією процесів коагуляції та фібринолізу при хронічному запаленні [15; 51].

За результатами метааналізів і когортних досліджень останніх років вчені припускають, що пацієнти із ЗЗК мають підвищені ризик розвитку інфаркту міокарду, інсульту та ризик серцево-судинної смертності, особливо у період загострення хвороби [24]. Результати дослідження, нещодавно проведеного у Данії, продемонстрували підвищення ризику розвитку серцевої недостатності у пацієнтів із ЗЗК, що значимо корелює з періодами активності захворювання кишечника [25]. Однак, декілька вчених не виявили зв'язку між ЗЗК і розвитком серцево-судинних захворювань. Результати мета-аналізу 11 випробувань із загальною кількістю 14 000 пацієнтів показав відсутність підвищення смертності від серцево-судинних захворювань при порівнянні хворих із ЗЗК і контрольної групи [26]. Хоча зв'язок між ЗЗК і серцево-судинними захворюваннями недостатньо чітко встановлений, більшість вчених згодні з тим, що оптимальна терапія ЗЗК може попередити розвиток несприятливих СС подій.

Неврологічні маніфестації ЗЗК

Одним із найчастіших ускладнень ЗЗК з боку органів нервової системи є периферична нейропатія [55; 56]. Вона може бути пов'язана із ураженням аксонів або демієлінізацією та може мати гостру чи хронічну маніфестацію [55; 57]. Клінічні прояви периферичної нейропатії як наслідку ЗЗК зазвичай різноманітні.

Серед хворих на ЗЗК має місце велика розповсюдженість психічних розладів, які найчастіше представлені депресією та тривогою [58-60]. Частота

випадків депресії у пацієнтів із ЗЗК варіює від 15 до 30%, а частота тривоги зростає до 80%, що головним чином пов'язане із загостреннями захворювання [61; 62].

Висновок.

ЗЗК слід розглядати як системні захворювання через велику поширеність їх позакишкових проявів та ускладнень. Може уражатися майже кожна система організму, до того ж позакишкові прояви можуть більш виснажувачими, ніж саме захворювання кишечника. Позакишкові прояви поширені серед хворих на ЗЗК і зустрічаються приблизно у третині випадків. Деякі з них можуть бути пов'язані зі ступенем запального процесу, тоді як інші перебігають незалежно від активності ЗЗК. Патогенез позакишкових проявів неповністю висвітлений на теперішній час, але вважається, що вони є результатом складної взаємодії між порушенням адаптивної імунної відповіді, яка направлена на позакишкові ділянки організму через наявність суміжних епітопів як наслідка втрати цілісності кишкового бар'єру у генетично схильних осіб. Фундаментальності важливості набувають краще розуміння та подальші успіхи у пізнанні механізмів, що залучені до патогенезу позакишкових проявів у хворих на ЗЗК для встановлення відповідного діагнозу та призначення ефективного лікування цих станів.

Reference

1. Nóbrega, V. G., Silva, I. N. D. N., Brito, B. S., Silva, J., Silva, M. C. M. D., Santana, G. O. (2018). The onset of clinical manifestations in inflammatory bowel disease patients. *Arquivos de gastroenterologia*, 55(3), 290-295.
2. Vavricka, S. R., Schoepfer, A., Scharl, M., Lakatos, P. L., Navarini, A., Rogler, G. (2015). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 21(8). 1982-1992.
3. Chavez-Álvarez, S., Gómez-Flores, M., Ocampo-Candiani, J. (2016). Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease *Gac Med Mex*, 152(5). 622-630.

4. Annese, V. (2019). A review of extraintestinal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Saudi journal of medicine & medical sciences*, 7(2), 66-73.
5. Ott, C., Schölmerich, J. (2013). Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 10(10), 585-595.
6. Roth, N., Biedermann, L., Fournier, N., Butter, M., Vavricka, S. R., Navarini, A. A., ... Swiss IBD Cohort Study Group. (2019). Occurrence of skin manifestations in patients of the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *PloS one*, 14(1), 1-16.
7. Huang, B. L., Chandra, S., & Shih, D. Q. (2012). Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Frontiers in physiology*, 3, 13.
8. Chan, J., Sari, I., Salonen, D., Silverberg, M. S., Haroon, N., Inman, R. D. (2018). Prevalence of sacroiliitis in inflammatory bowel disease using a standardized computed tomography scoring system. *Arthritis care & research*, 70(5), 807-810.
9. Harbord, M., Annese, V., Vavricka, S. R., Allez, M., Barreiro-de Acosta, M., Boberg, K. M., ... & Juillerat, P. (2016). The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 10(3), 239-254.
10. Olpin, J. D., Sjoberg, B. P., Stilwill, S. E., Jensen, L. E., Rezvani, M., & Shaaban, A. M. (2017). Beyond the bowel: extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Radiographics*, 37(4), 1135-1160.
11. Restellini, S., Chazouillères, O., & Frossard, J. L. (2017). Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver International*, 37(4), 475-489.
12. Navaneethan, U., & Shen, B. (2010). Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 16(9), 1598-1619.

13. Oikonomou, K. A., Kapsoritakis, A. N., Stefanidis, I., & Potamianos, S. P. (2011). Drug-induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease. *Nephron Clinical Practice*, 119(2), c89-c96.
14. Tonolini, M., Villa, C., Campari, A., Ravelli, A., Bianco, R., & Cornalba, G. (2013). Common and unusual urogenital Crohn's disease complications: spectrum of cross-sectional imaging findings. *Abdominal imaging*, 38(1), 32-41.
15. Chams, S., Badran, R., Sayegh, S. E., Chams, N., Shams, A., & Hajj Hussein, I. (2019). Inflammatory bowel disease: Looking beyond the tract. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 33, 2058738419866567.
16. Basseri, B., Enayati, P., Marchevsky, A., & Papadakis, K. A. (2010). Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease: case presentations and review. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(4), 390-397.
17. Vizzardi, E., Sciatti, E., Bonadei, I., Bordonali, T., Ricci, C., Lanzarotto, F., ... & Metra, M. (2016). and ulcerative colitis: an echocardiographic case-control study. *Panminerva medica*, 58(2), 115-20.
18. Mitchell, N. E., Harrison, N., Junga, Z., & Singla, M. (2018). Heart under attack: cardiac manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 24(11), 2322-2326.
19. Park, E. H., Kim, B. J., Huh, J. K., Jeong, E. H., Lee, S. H., Bang, K. B., ... & Kang, J. H. (2012). Recurrent mesalazine-induced myopericarditis in a patient with ulcerative colitis. *Journal of cardiovascular ultrasound*, 20(3), 154-156.
20. Tan, V. P., Chung, A., Yan, B. P., & Gibson, P. R. (2013). Venous and arterial disease in inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 28(7), 1095-1113.
21. Zezos, P., Kouklakis, G., & Saibil, F. (2014). Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(38), 13863.
22. Singh, S., Singh, H., Loftus Jr, E. V., & Pardi, D. S. (2014). Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with

inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(3), 382-393.

23. Pattanshetty, D. J., Anna, K., Gajulapalli, R. D., & Sappati-Biyyani, R. R. (2015). Inflammatory bowel “cardiac” disease: point prevalence of atrial fibrillation in inflammatory bowel disease population. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 21(5), 325.
24. Kristensen, S. L., Ahlehoff, O., Lindhardsen, J., Erichsen, R., Jensen, G. V., Torp-Pedersen, C., ... & Hansen, P. R. (2013). Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death—a Danish nationwide cohort study. *PloS one*, 8(2), e56944.
25. Kristensen, S. L., Ahlehoff, O., Lindhardsen, J., Erichsen, R., Lamberts, M., Khalid, U., ... & Hansen, P. R. (2014). Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of hospitalization for heart failure: a Danish Nationwide Cohort study. *Circulation: Heart Failure*, 7(5), 717-722.
26. Dorn, S. D., & Sandler, R. S. (2007). Inflammatory bowel disease is not a risk factor for cardiovascular disease mortality: results from a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 102(3), 662-667.
27. Vavricka, S. R., Brun, L., Ballabeni, P., Pittet, V., Vavricka, B. M. P., Zeitz, J., ... & Swiss IBD Cohort Study Group. (2011). Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *American Journal of Gastroenterology*, 106(1), 110-119.
28. Greuter, T., Navarini, A., & Vavricka, S. R. (2017). Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 53(3), 413-427.
29. Ardizzone, S., Puttini, P. S., Cassinotti, A., & Porro, G. B. (2008). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease*, 40, S253-S259.

30. Farhi, D., Cosnes, J., Zizi, N., Chosidow, O., Seksik, P., Beaugerie, L., ... & Khosrotehrani, K. (2008). Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine*, 87(5), 281-293.
31. Levine, J. S., & Burakoff, R. (2011). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & hepatology*, 7(4), 235.
32. Timani, S., & Mutasim, D. F. (2008). Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clinics in dermatology*, 26(3), 265-273.
33. Greuter, T., Navarini, A., & Vavricka, S. R. (2017). Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 53(3), 413-427.
34. Lankarani, K. B., Sivandzadeh, G. R., & Hassanpour, S. (2013). Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World journal of gastroenterology: WJG*, 19(46), 8571.
35. Harty, S., Fleming, P., Rowland, M., Crushell, E., McDermott, M., Drumm, B., & Bourke, B. (2005). A prospective study of the oral manifestations of Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 3(9), 886-891.
36. Arvikar, S. L., & Fisher, M. C. (2011). Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Current reviews in musculoskeletal medicine*, 4(3), 123-131.
37. Malaty, H. M., Lo, G. H. W., & Hou, J. K. (2017). Characterization and prevalence of spondyloarthritis and peripheral arthritis among patients with inflammatory bowel disease. *Clinical and experimental gastroenterology*, 10, 259.
38. Bourikas, L. A., & Papadakis, K. A. (2009). Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 15(12), 1915-1924.
39. Salvarani, C., Fornaciari, G., Beltrami, M., & Macchioni, P. L. (2000). Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *European journal of internal medicine*, 11(4), 210-214.

40. Rodríguez-Reyna, T. S., Martínez-Reyes, C., & Yamamoto-Furusho, J. K. (2009). Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 15(44), 5517.
41. Taleban, S., Li, D., Targan, S. R., Ippoliti, A., Brant, S. R., Cho, J. H., ... & Rotter, J. I. (2016). Ocular manifestations in inflammatory bowel disease are associated with other extra-intestinal manifestations, gender, and genes implicated in other immune-related traits. *Journal of Crohn's and Colitis*, 10(1), 43-49.
42. Mady, R., Grover, W., & Butrus, S. (2015). Ocular complications of inflammatory bowel disease. *TheScientificWorldJournal*, 2015, 438402.
43. Cantini, F., Nannini, C., Cassarà, E., Kaloudi, O., & Niccoli, L. (2015). Uveitis in spondyloarthritis: an overview. *The Journal of Rheumatology Supplement*, 93, 27-29.
44. Trost, L. B., & McDonnell, J. K. (2005). Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgraduate medical journal*, 81(959), 580-585.
45. Danese, S., Semeraro, S., Papa, A., Roberto, I., Scaldaferri, F., Fedeli, G., Gasbarrini, G., & Gasbarrini, A. (2005). Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 11(46), 7227–7236.
46. Rojas-Feria, M., Castro, M., Suárez, E., Ampuero, J., & Romero-Gómez, M. (2013). Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World journal of gastroenterology: WJG*, 19(42), 7327.
47. Yarur, A. J., Czul, F., & Levy, C. (2014). Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 20(9), 1655-1667.
48. European Association For The Study Of The Liver. (2009). EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of hepatology*, 51(2), 237-267.
49. Ruffolo, C., Angriman, I., Scarpa, M., Polese, L., Pagano, D., Barollo, M., ... & D'Amico, D. F. (2006). Urologic complications in Crohn's disease: suspicion criteria. *Hepato-gastroenterology*, 53(69), 357-360.

50. Poulou, A. C., Goumas, K. E., Dandakis, D. C., Tympas, I., Panagiotaki, M., Georgouli, A., ... & Archimandritis, A. (2006). Microproteinuria in patients with inflammatory bowel disease: is it associated with the disease activity or the treatment with 5-aminosalicylic acid? *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 12(5), 739.
51. Zesos, P., Kouklakis, G., & Saibil, F. (2014). Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(38), 13863.
52. Baños Madrid, R., Salama Benarroch, H., Martínez Crespo, J., Morán Sánchez, S., Vargas Acosta, A., & Mercader Martínez, J. (2003, February). Complicaciones vasculares asociadas a la enfermedad inflamatoria intestinal. In *Anales de medicina interna* (Vol. 20, No. 2, pp. 33-36). Arán Ediciones, SL.
53. Ashrafi, M. R., Hosseini, F., Alizadeh, H., & Sani, M. N. (2013). Pseudotumor cerebri in a case of ulcerative colitis with sagittal sinus thrombosis. *Iranian journal of pediatrics*, 23(1), 109.
54. Papa, A., Gerardi, V., Marzo, M., Felice, C., Rapaccini, G. L., & Gasbarrini, A. (2014). Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: focus on prevention and treatment. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(12), 3173.
55. Benavente, L., & Moris, G. (2011). Neurologic disorders associated with inflammatory bowel disease. *European journal of neurology*, 18(1), 138-143.
56. Plata-Bello, J., & Acosta-López, S. (2018). Neurological Manifestations of Inflammatory Bowel. *New Concepts in Inflammatory Bowel Disease*, 33.
57. Morís, G. (2014). Inflammatory bowel disease: an increased risk factor for neurologic complications. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(5), 1228.
58. Abautret-Daly, Á., Dempsey, E., Parra-Blanco, A., Medina, C., & Harkin, A. (2018). Gut-brain actions underlying comorbid anxiety and depression associated with inflammatory bowel disease. *Acta neuropsychiatrica*, 30(5), 275-296.

59. Graff, L. A., Walker, J. R., & Bernstein, C. N. (2009). Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflammatory bowel diseases*, 15(7), 1105-1118.
60. Nowakowski, J., Chrobak, A. A., & Dudek, D. (2016). Psychiatric illnesses in inflammatory bowel diseases-psychiatric comorbidity and biological underpinnings. *Psychiatr Pol*, 50(6), 1157-1166.
61. Bannaga, A. S., & Selinger, C. P. (2015). Inflammatory bowel disease and anxiety: links, risks, and challenges faced. *Clinical and experimental gastroenterology*, 8, 111.
62. Panara, A. J., Yarur, A. J., Rieders, B., Proksell, S., Deshpande, A. R., Abreu, M. T., & Sussman, D. A. (2014). The incidence and risk factors for developing depression after being diagnosed with inflammatory bowel disease: a cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 39(8), 802-810

