

Системные проявления воспалительных заболеваний кишечника

А.И. Парфенов, А.В. Каграманова, О.В. Князев

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В статье приведены сведения о патогенезе, классификации и частоте внекишечных проявлений (ВКП) воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Рассмотрены два пути патогенеза ВКП, один из которых осуществляется посредством антиген-специфического иммунного ответа из кишечника в другие органы. Второй путь ВКП является независимым воспалительным процессом, который инициируется или поддерживается наличием ВЗК или имеет общие факторы риска генетической предрасположенности и окружающей среды. Эти механизмы не исключают друг друга и могут вносить свой вклад в различные проявления ВКП. Ранняя диагностика ВКП необходима для предотвращения инвалидизации пациентов с ВЗК и повышения качества их жизни. Для реализации данного подхода необходимо тесное взаимодействие врачей различных специальностей, которые в своей повседневной практике могут наблюдать подобных больных. Необходимы дальнейшие исследования по оценке прогностических маркеров и предикторов развития ВКП ВЗК, а также влияния на них различных методов терапии.

Ключевые слова: внекишечные проявления, воспалительные заболевания кишечника, патогенез, классификация, лечение.

Для цитирования: Парфенов А.И., Каграманова А.В., Князев О.В. Системные проявления воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (2): 4–11. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000535

Systemic manifestations of inflammatory bowel diseases

A.I. Parfenov, O.V. Knyazev, A.V. Kagramanova

Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center, Moscow, Russia

The article is devoted to the current data regarding the pathogenesis, classification and frequency of extraintestinal manifestations (EIMs) in inflammatory bowel diseases. We discuss two distinct theories of EIMs pathogenesis. First, EIMs arise from an extension of antigen-specific immune responses from the intestine to non-intestinal sites. Second, EIMs are independent inflammatory events initiated or perpetuated by the presence of IBD or by shared genetic or environmental risk factors in the host. These mechanisms are not mutually exclusive and may contribute to varying degrees in different EIMs. Early diagnosis of EIMs contributes to prevention disability and enhancement of quality of life of IBD patients. It is concluded that treatment of extraintestinal manifestations should be carried out taking into account the course of the IBD and the multidisciplinary approach, which requires close cooperation of doctors of various specialties. Assessment of prognostic markers and predictors for EIM in IBD will be part of a future investigation.

Keywords: extraintestinal manifestations, inflammatory bowel disease, pathogenesis, classification, treatment.

For citation: Parfenov A.I., Knyazev O.V., Kagramanova A.V. Systemic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (2): 4–11. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000535

АС – анкилозирующий спондилит
 БК – болезнь Крона
 ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
 ВКП – внекишечные проявления
 ГКГС – главный комплекс гистосовместимости
 ГП – гангренозная пиодермия
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИЛ – интерлейкин
 ЛПС – липополисахариды
 ПСХ – первичный склерозирующий холангит

СпА – спондилоартропатия
 УЭ – узловая эритема
 ФНО – фактор некроза опухоли
 ЯК – язвенный колит
 ASAS – Международное общество по изучению спондилоартритов
 CCL25 – цитокин, принадлежащий к семейству СС хемокинов
 GWAS – полногеномный поиск ассоциаций
 MAdCAM-1 – молекула адгезии лимфоидных образований в слизистых оболочках

Примерно у половины пациентов с язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) в разные периоды болезни можно наблюдать клинические манифестации, выходящие за пределы кишечной симптоматики. Большинство внекишечных проявлений (ВКП) носят системный характер и оказывают влияние на качество жизни больного, течение болезни и прогноз. ВКП чаще наблюдаются при БК, нежели у больных ЯК. У большинства из них ВКП протекают параллельно с обострением воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), но некоторые, например анкилозирующий спондилит (АС), увеит и др., приобретают самостоятельное течение и влияют на прогноз. Исследование патогенетических путей развития ВКП затрудняется отсутствием четких критериев диагностики, сложностями дифференциальной диагностики с лекарственно-индуцированными ВКП. В то

же время адекватная оценка системных манифестаций является важным аспектом стратегии ведения больных ВЗК, так как помогает выбрать оптимальную терапию, влияющую на инвалидность и прогноз.

В настоящем обзоре систематизированы и рассмотрены основные сведения о ВКП у пациентов с БК и ЯК.

Определение и классификация ВКП ВЗК

Недавно группа экспертов (С.Р.Н. Hedin и соавт.) предложила патогенетически обоснованную дефиницию ВКП при ВЗК: «Воспалительные заболевания у больных ВЗК, которые локализованы за пределами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и патогенез которых может быть связан с распространением/транслокацией иммунного ответа из ки-

шечника или представлять собой независимый воспалительный процесс, который поддерживается ВЗК или имеет общие факторы генетической предрасположенности и окружающей среды» [1]. Предлагаемое определение основано на двух путях патогенеза, которыми можно объяснить персистенцию воспалительного процесса в стенке кишечника и других системах и органах. Первый путь патогенеза ВКП осуществляется посредством антиген-специфичного иммунного ответа из кишечника в другие органы. Второй путь ВКП является независимым воспалительным процессом, который инициируется или поддерживается наличием ВЗК или имеет общие факторы риска генетической предрасположенности и окружающей среды. Эти механизмы не исключают друг друга и могут вносить свой вклад в различные проявления ВКП, показанные на **рис. 1** (см. на цветной вклейке).

Нами в 2009 г. было предложено подразделять ВКП на три группы: 1) патогенетически связанные с ВЗК и не требующие специального лечения (артриты, афтозный стоматит, эписклерит, узловатая эритема – УЭ – и гангренозная пиодермия – ГП); 2) генетически ассоциированные с HLA-B27 (АС, сакроилиит, увеит, первичный склерозирующий холангит), требующие специального лечения; 3) связанные с нарушением всасывания (мочекаменная и желчнокаменная болезни, анемия, нарушение свертывания крови и др.), которые также требуют специального лечения [2]. В настоящее время в качестве обязательного условия классификационного подхода предлагается обязательное разграничение «истинных» ВКП и осложнений, не связанных с иммунным воспалением [1]. Подобная классификация представлена в **таблице**. Внекишечные проявления, указанные в колонке **А**, являются «истинными» мультифокальными ВКП. В колонке **В** перечислены осложнения ВЗК, в том числе связанные с лечением. В колонке **С** указаны состояния, ассоциированные с ВЗК, патогенез которых не ясен. Эти заболевания могут перекрещиваться и определение их может быть неточным, поэтому при появлении новых данных о патогенезе ВКП некоторые из них могут быть классифицированы повторно.

Генетические предикторы в патогенезе ВКП

В одной из теорий патогенеза ВКП предполагается, что слизистая оболочка кишечника при ВЗК может запустить иммунный ответ в других органах вследствие общих эпитопов. К ним относятся кишечные бактерии и синовиальная оболочка [3, 4]. Повреждение кишечного барьера способствует транслокации бактерий и активации адаптивной иммунной системы. В результате развившуюся воспалительную реакцию невозможно отнести ни к бактериальным эпитопам, ни к эпитопам суставов или кожи. Триггеры аутоиммунного ответа в отдельных органах находятся под влиянием генетических факторов. При ВЗК и ВКП существует перекрест локусов генетического риска, особенно при АС [5]. Показана существенная взаимосвязь *HLA-B*27* с развитием АС и, хотя *HLA-B*27* сам по себе маловероятно связан с ВЗК, наличие этого маркера обнаруживают у 50–90% больных с ВЗК [6].

Сведения об авторах:

Князев Олег Владимирович – д.м.н., зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника

Каграманова Анна Валерьевна – к.м.н., с.н.с. отд-ния патологии воспалительных заболеваний кишечника

В метаанализе данных полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) показано, что конкордантность ВКП отмечается у 70% семей, в которых болен один взрослый и один ребенок, и у 84% семейных пар, где больны родные братья и сестры [7]. Это указывает на важную роль генотипа (или факторов окружающей среды в ранние периоды жизни) в развитии ВКП. Более того, возникновение одного ВКП повышает вероятность развития других ВКП [8]. Доказано, что ген *NOD2*, связанный с повышенным риском развития БК, также ассоциирован с развитием сакроилиита и увеита. Это подтверждает генетическую теорию патогенеза ВЗК и ВКП [9, 10]. Некоторые гены *HLA* и *HLA*-независимые локусы связаны с наличием ВКП. Внекишечные проявления при БК часто наблюдаются у пациентов с *HLA-A2*, *HLA-DR1* и *HLA-DQw5*, тогда как ВКП при ЯК наиболее часто возникают при генотипе *HLA-DR103* [11]. Отдельные комплексы *HLA* ассоциированы с отдельными ВКП. *HLA-B8/DR3* связан с высоким риском ПСХ при ЯК, тогда как *HLA-DRB1*0103*, *HLA-B*27* и *HLA-B*58* связаны с поражением суставов, кожи и глаз соответственно у пациентов с ВЗК [12, 13]. Многие гены восприимчивости участвуют в патогенезе ВКП и ВЗК, однако остается неясным, все ли локусы вносят вклад в воспалительный процесс при различных ВКП, или существуют гены, которые запускают системную воспалительную реакцию, не ограничивающуюся каким-либо органом или системой. Вариации в генетическом профиле частично определяют гетерогенность клинических форм ВКП, однако ВКП встречаются также у больных с отсутствием ВЗК, что говорит о сложном взаимодействии общих и независимых локусов в патогенезе ВКП и ВЗК. Отсутствие ВКП у больных ВЗК, вероятно, говорит о том, что при наличии одинакового генетического риска существуют дополнительные защитные факторы, предотвращающие развитие поражений других органов и систем [5, 14].

Понимание патогенетических механизмов, которые ведут к возникновению иммуноопосредованных ВКП и к развитию поздних осложнений, в будущем поможет стратифицировать пациентов в группы на основании отдельных биологических путей и прогнозировать развитие ВКП, а также разработать специальные протоколы скрининга определенных заболеваний.

От патогенеза ВКП к выбору генно-инженерных биологических препаратов

Данные об эффективности биологической терапии при лечении ВКП могут помочь раскрыть неизвестные ранее этапы их патогенеза. Известно, что анти-ФНО-препараты успешно применяются для лечения кожных, суставных и офтальмологических проявлений ВЗК, что говорит о вовлечении ФНО-зависимого механизма в патофизиологию ВКП [15, 16]. Однако анти-ФНО-препараты могут вызывать лекарственно-индуцированные заболевания кожи, которые нередко ошибочно трактуют как аутоиммунные поражения кожи при ВЗК. Факторами риска возникновения анти-ФНО-индуцированных поражений кожи являются женский пол и наличие в анамнезе воспалительных заболеваний кожи. Это указывает на вероятную генетическую предрасположенность в отношении их возникновения в связи с применением анти-ФНО-препаратов [17]. Противовоспалительная

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника; тел.: +7(495)304-30-14; e-mail: asfold@mail.ru

Классификация ВКП у больных ВЗК [1]

Система	А. ВКП (мультифокальное воспаление)	В. Осложнения ВЗК и лечения	С. Болезни, ассоциированные с ВЗК, патогенез которых не ясен
Костно-мышечная	Спондилоартрит	Метаболические заболевания костей/остеопороз – лекарственно- или нутритивно-обусловленный	Невоспалительные артралгии
Глаза	Увеит, эписклерит, склерит	Лекарственно-индуцированная катаракта и другие лекарственно- и нутритивно- обусловленные заболевания глаз	
Оториноларинго- логия	БК ротовой полости Орофациальный гранулематоз Метастатическая БК		Сенсоневральная тугоухость
Кожа	УЭ ГП Синдром Свита Метастатическая БК	Лекарственно-индуцированные поражения кожи (например, ФНО-индуцированный псориаз или красная волчанка) Рак кожи	Витилиго Псориаз Экзема Буллезный эпидермолиз Узелковый периартериит Суппуративный гидраденит
Мочеполовая	Метастатическая БК	Нефролитиаз, амилоидоз, лекарственно- индуцированный тубулоинтерстициальный нефрит	
Гепатобилиарная	ПСХ	Тромбоз портальной вены, амилоидоз печени, лекарственно-индуцированное поражение печени	Аутоиммунный гепатит Гранулематозный гепатит Аутоиммунный панкреатит
Нервная		Периферическая нейропатия (лекарственно- индуцированная или нутритивная) Тромбоз венозного синуса Острое нарушение мозгового кровообращения	Демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы
Сердечно- сосудистая		Ишемическая болезнь сердца Цереброваскулярная болезнь, мезентериальная ишемия	
Легкие		Лекарственно-индуцированный фиброз легких	Воспалительное заболевание бронхов и паренхимы легких (астма, бронхоэктазы и интерстициальная пневмония)
Система свертывания крови		Венозная тромбоэмболия	
Эндокринная		Лекарственно-индуцированный синдром Кушинга и болезнь Аддисона Лекарственно-индуцированный диабет	Аутоиммунное заболевание щитовидной железы Диабет 1-го типа
Инфекции		Системные и местные вторичные инфекции вследствие иммуносупрессии Септические осложнения, ассоциированные с ВЗК или оперативным лечением	

Примечание. А. Заболевания, при которых есть данные о патогенетической связи между ними, соответствуют понятию «истинные» ВКП. В. Другие заболевания, которые возникают у больных ВЗК и являются осложнениями хирургического или фармакологического лечения. С. Заболевания, часто возникающие у больных ВЗК, которые не могут считаться осложнениями или ассоциированными с ними состояниями. Часть из них при выяснении патогенетического механизма в дальнейшем, вероятно, будут отнесены к группе А. ФНО – фактор некроза опухоли, ПСХ – первичный склерозирующий холангит.

активность ведолизумаба, ЖКТ-селективного антиинтегринового препарата, ограничена ЖКТ, так как белок MAdCAM1 не экспрессируется в других органах и тканях человека. Результаты исследований влияния ведолизумаба на течение ВКП противоречивы: при анализе исследований случай-контроль не показано положительного эффекта, тогда как в недавнем исследовании, проведенном во Фран-

ции, получены положительные результаты в отношении влияния ведолизумаба на ВКП, но также выявлены случаи артрита *de novo* и парадоксальных кожных реакций, патогенетический механизм которых остается неясным [18, 19]. Вероятно, этот феномен может объяснить компенсаторная экспансия Т-клеток за пределы кишечника (подобно анти-ФНО-индуцированным поражениям кожи). С другой сто-

роны, эффективность ведолизумаба в лечении ВКП можно объяснить тем, что взаимодействие $\alpha 4\beta 7$ – MAdCAM1 обеспечивает активацию лимфоцитов в кишечнике и затем проникновение лимфоцитов по $\alpha 4\beta 7$ -независимому пути в органы и ткани за пределами кишечника [20, 21]. Вероятно, применение ведолизумаба в дальнейшем может способствовать выяснению некоторых патогенетических путей при ВКП.

Данные о влиянии других биологических препаратов малочисленны. В настоящее время нет информации о влиянии антитела к интерлейкину-12/интерлейкину-23 (анти-ИЛ-12/ИЛ-23) устекинумаба на течение ВКП. Эффективность устекинумаба показана при лечении анти-ФНО-индуцированных поражений кожи, при этом есть описание развития пустулярного псориаза на фоне терапии блокаторами ИЛ-12/ИЛ-23. Также отсутствуют данные о влиянии ингибиторов JAK на течение ВКП, но регуляция пути STAT3 при УЭ и ГП объясняет эффективность ингибиторов JAK и возможное участие пути JAK-STAT в патогенезе кожных ВКП.

Диагностика и мониторинг ВКП

При ВЗК в патологический процесс может вовлекаться практически любой орган, поэтому спектр заболеваний, связанных с ЯК и БК, достаточно разнообразен. Врачам разных специальностей (дерматологам, ревматологам, окулистам, инфекционистам, гепатологам, хирургам и пр.) приходится сталкиваться с большими ВЗК чаще всего именно тогда, когда неспецифические ВКП возникают в дебюте ВЗК, предшествуя классическим кишечным симптомам ЯК и БК. Многогранность клинической картины, сложность диагностики, отсутствие настороженности врачей общей практики относительно данных ВКП приводят к большому числу диагностических ошибок и, следовательно, к потере драгоценного времени для назначения адекватного лечения. Поэтому клиницистам необходимо знать все многообразие внекишечных симптомов ВЗК.

Поражения костно-мышечной системы

Боли в суставах (артриты и артралгии), связанные с ВЗК, можно разделить на воспалительные и невоспалительные [22]. Воспалительные артропатии при ВЗК являются наиболее распространенными ВКП и относятся к группе спондилоартропатий (SpA). При этом аксиальное воспаление отмечается в 20–50%, а периферические артриты – в 5–20% случаев [23, 24]. Международное общество по изучению спондилоартритов (ASAS) разработало критерии диагностики для воспалительных аксиальных и периферических поражений суставов [25]. У больных ВЗК с жалобами на боли в спине критерии ASAS имеют более высокую чувствительность, но низкую специфичность, нежели у больных без ВЗК [26]. Низкая специфичность критериев ASAS может быть связана с включением ВЗК в перечень критериев аксиальной SpA. В настоящее время в качестве «золотого стандарта» для мониторинга эффективности лечения и исходов аксиальной SpA ASAS предложила использовать индекс ASDAS, который позволяет оценить активность заболевания и стратифицировать пациентов в разные группы [27]. Критерии ASDAS не подходят для применения у пациентов с периферическими артритами, так как у 5–20% больных ВЗК с периферическими артритами отсутствует такой основной критерий, как боли в спине. Авторы рандомизированного контролируемого исследования эффективности адалимумаба у пациентов с не-

псориазическим периферическим SpA разработали критерии ответа на терапию (PsARC), определяемые через 12 нед после начала терапии [28].

ВЗК-ассоциированный периферический артрит необходимо дифференцировать от артралгии, которая может осложнять отмену терапии глюкокортикостероидами (ГКС), остеонекроза, связанного с приемом ГКС волчаночноподобного синдрома, ассоциированного с применением инфликсимаба [29]. Энтезопатии и дактилиты при ВЗК изучены мало. При энтезите пациенты жалуются на боль, слабость и отек, что отражает воспаление в месте прикрепления сухожилия к кости, которое приводит к эрозированию и пролиферации костной ткани (образование шпоры). Дактилит (сосископодобное опухание пальцев рук или ног), характерный для SpA, встречается у 2–4% больных ВЗК [30, 31].

В целом прогноз заболевания при периферическом артрите хороший. Лишь у небольшого числа пациентов он может приобрести хронический и эрозивный характер. При поражении осевого скелета прогноз менее благоприятный, так как AC является прогрессирующим состоянием со структурными поражениями и нарушением движения, которые негативно влияют на качество жизни пациентов. Ранняя диагностика осевого поражения скелета при отсутствии рентгенологических изменений может предотвратить прогрессирование осевой SpA, которая наблюдается у 10–20% пациентов с повышенным С-реактивным белком или активным воспалением по данным магнитно-резонансной томографии через 2 года от начала заболевания [32]. Следует отметить, что, по данным сравнительного метаанализа 15 GWAS исследований, оценивающего более 75 тыс. случаев ВЗК, 8 из 11 локусов, связанных с AC, также были ассоциированы с ВЗК: ИЛ-23R, ИЛ-12B, STAT3, и PTGER4, связанный с путем TNF17; CARD9, связанный с путем NF- κ B, и ILR2 и ORMDL3, отвечающие за иммунный ответ [33].

В терапии осевой SpA эффективно применение физиотерапевтических методов лечения и коротких курсов нестероидных противовоспалительных препаратов [34]. Сульфасалазин и метотрексат имеют ограниченную эффективность. Раннее назначение биологических препаратов является терапией выбора для пациентов с сочетанной иммуновоспалительной патологией.

Офтальмологические проявления

Воспалительные заболевания глаз (эписклерит, склерит, увеит) связаны с активацией и инфильтрацией клеток врожденной и адаптивной иммунных систем в тканях или внутриглазных структурах. В некоторых случаях это может быть связано со склеритом, фибриноидным некрозом и васкулитом. Генетические ассоциации, подтверждающие активацию врожденной иммунной системы при увеите, включают взаимосвязь с мутацией *NOD2* и ГКГС класс I полипептид-связанная последовательность A (MICA) [10]. Самым распространенным поражением глаз у больных ВЗК являются эписклерит и передний увеит. Склерит, а также задний или промежуточный увеит встречаются реже, но характеризуются более высоким риском потери зрения. На **рис. 2** обобщены самые распространенные воспалительные заболевания глаз, а также офтальмологические осложнения ВЗК и последствия лечения.

Для диагностики и классификации увеита, а также мониторинга прогрессирования заболевания применяется международная классификация SUN [35]. Увеит может предшествовать дебюту заболевания кишечника и возникает независимо от активности ВЗК, в то время как эписклерит ассоциирован с обострением заболевания кишечника [36].

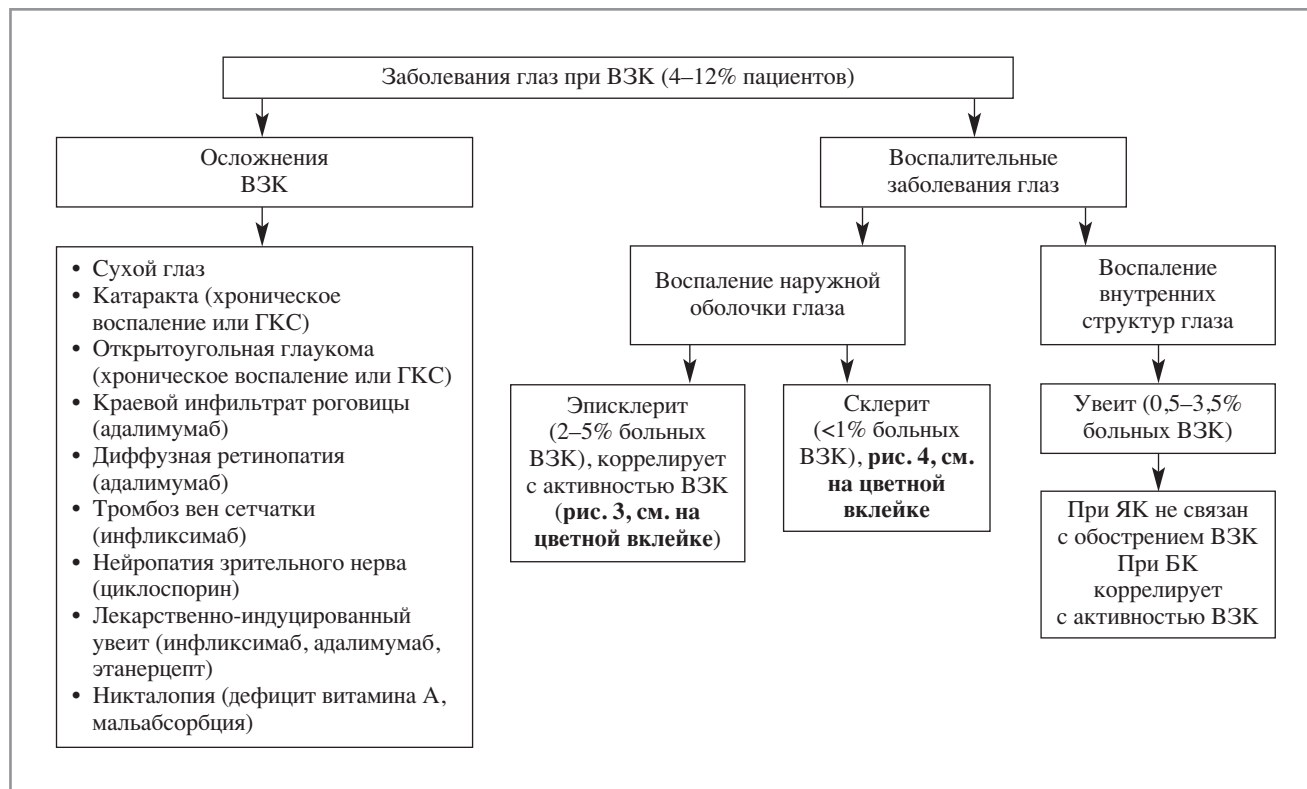


Рис. 2. Заболевания глаз у больных ВЗК.

Лечение больных ВЗК с офтальмологическими проявлениями должно всегда проводиться с участием офтальмолога, и при рефрактерном к лечению воспалительном заболевании глаз следует в ранние сроки рассмотреть вопрос о назначении биологической терапии [37].

Поражения кожи

Поражения кожи наблюдаются у 2–34% больных ВЗК. Диагноз кожных ВКП основан на данных клинического осмотра пациента. В случае атипичного течения необходима биопсия кожи. Основными кожными проявлениями у больных ВЗК являются УЭ и ГП, которые определяются как реактивные изменения (иммуноопосредованные ВКП) [38]. При псориазе и экземе разработаны специальные индексы для объективной оценки активности и степени распространения поражения кожи (например, PASI – индекс распространенности и тяжести псориаза и EASI – индекс распространенности и тяжести экземы). Однако отсутствуют стандартизированные индексы для оценки кожных ВКП при УЭ и ГП.

При УЭ чаще поражаются нижние конечности, однако описаны случаи возникновения УЭ на туловище и верхних конечностях. Диагноз устанавливается на основании клинических данных [39]. Терапия, как правило, основана на лечении обострения ВЗК. В тяжелых случаях необходимо применять системные ГКС. При рецидивирующих и резистентных формах следует назначать иммуносупрессоры или анти-ФНО-препараты.

УЭ (рис. 5), как правило, коррелирует с обострением ВЗК, но не всегда с тяжестью его течения [40]. УЭ чаще встречается при БК и у женщин [40, 41]. Этиология ее неизвестна, однако имеются сведения о тесной связи с определенными HLA-локусами 6-й хромосомы (HLA-B). Патогенез развития УЭ до конца не ясен. Предполагают, что оно может быть связано с реакцией гиперчувствительности

IV типа, потому что практически у 40% пациентов могут быть идентифицированы триггеры [42].

По данным последних публикаций, ГП встречается у 1–10% больных ЯК – чаще, чем при БК [43, 44]. ГП может возникать на любом участке тела, включая гениталии, но чаще всего поражаются голени [41]. Патогизиология неизвестна, но считается, что при ГП нарушена функция нейтрофилов и клеточного иммунитета [45]. Часто изменения кожи возникают после травмы (патергия) [46]. Между ГП и активностью ВЗК существует обратная взаимосвязь, так как ГП может протекать параллельно обострению ВЗК или независимо. Также ГП имеет тенденцию рецидивировать после успешного лечения более чем в 25% случаев, часто в том же месте, где возникла впервые [47]. Терапия ГП включает применение системных ГКС, инфликсимаба или адалimumаба либо топических или пероральных ингибиторов кальциневрина [48].

В рандомизированном контролируемом исследовании лечения ВКП у больных ВЗК (эффективность инфликсимаба для лечения ГП) оценивалась первичная конечная точка клинического улучшения на 2-й неделе лечения, что определялось по клиническому осмотру и уменьшению размера и глубины язвы. Показано, что применение инфликсимаба эффективнее плацебо, особенно у пациентов с длительностью заболевания менее 3 мес [49]. На рис. 6 и 7 представлены результаты заживления язвы голени у пациентки с ЯК и ГП на фоне терапии инфликсимабом (собственные данные).

Синдром Свита (рис. 8) относится к группе острых нейтрофильных дерматозов, включающей ГП, но отличается внешним видом очагов, распространением и гистологическими проявлениями. Синдром Свита недавно стали относить к ВКП при ВЗК, он чаще встречается у женщин и у пациентов с поражением толстой кишки, а также при наличии других ВКП [50].

Синдром Свита характеризуется появлением плотных болезненных красных воспалительных бляшек, узелков или папул, обычно поражающих верхние конечности, лицо или шею. Появление высыпаний часто сопровождается лихорадкой и лейкоцитозом в периферической крови, как правило, связано с активностью заболевания кишечника. При гистологическом исследовании пораженных участков обнаруживается выраженная периваскулярная инфильтрация полиморфноядерными гранулоцитами без признаков васкулита.

В терапии синдрома Свита эффективны системные ГКС. При резистентных или часто рецидивирующих случаях возможно применение иммуносупрессоров [51].

Поражение печени и желчевыводящих путей

У 30% больных ВЗК наблюдаются патологические изменения печеночных ферментов крови [52]. По данным Г.А. Григорьевой, ПСХ составил более половины (67,7%) всех ВКП и определял неблагоприятный прогноз течения ВЗК [53], при этом следует обязательно проводить дифференциальную диагностику между ПСХ, лекарственно-индуцированным поражением печени и другими заболеваниями печени, не связанными с ВЗК. Независимо от наличия клинических симптомов холестаза, в случае сохраняющихся необъяснимых изменений биохимических печеночных показателей необходимо проведение магнитно-резонансной холангиографии.

Наиболее распространенным ВКП является ПСХ, он наблюдается у 4–5% больных. При нормальных показателях магнитно-резонансной холангиографии у пациентов с ВЗК и подозрении на ПСХ необходимо проведение биопсии печени для диагностики ПСХ малых протоков. ПСХ связан с 4-кратным повышением риска развития колоректальной неоплазии (дисплазия и рак) у пациентов с ВЗК как до, так и после трансплантации печени [54]. При наличии ПСХ у больных ВЗК обязательно следует выполнять колоноскопию 1 раз в 1–2 года.

При наличии признаков аутоиммунного гепатита, симптомами которого являются повышение содержания трансаминаз, высокий уровень IgG, повышение уровней аутоиммунных антител (ANA, SMA, LKM), у больных ПСХ рекомендуется проводить пункционную биопсию печени [55]. Необходимо учитывать развитие IgG4-ассоциированного склерозирующего холангита при повышении IgG4 и/или соотношения IgG4/IgG.

При ПСХ не существует доказанной терапии, которая могла бы отсрочить трансплантацию печени, развитие холангиокарциномы или летального исхода. Хотя препараты урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15–20 мг/кг уменьшают показатели холестаза, необходимо избегать назначения их в высоких дозах. У пациентов с признаками аутоиммунного гепатита следует рассмотреть возможность назначения ГКС и/или иммуносупрессоров [56].

Помимо ПСХ, у пациентов с ВЗК могут развиваться неалкогольная жировая болезнь печени, лекарственно-индуцированное поражение печени, тромбоз портальной и печеночной вен, абсцесс печени, амилоидоз печени и гранулематозный гепатит.

«Лечение до достижения цели» – важная стратегия терапии ВЗК и ВКП

Лечение ВКП должно проводиться с учетом течения ВЗК и включать мультидисциплинарный подход. Несмотря на то что у больных ВЗК часто наблюдаются ВКП, данные о лечении этих пациентов малочисленны. В патогенезе по-

ражения кишечника и других органов при ВЗК играет важную роль ФНО- α -зависимый механизм. Поэтому можно предположить, что антитела к ФНО имеют благоприятный эффект в терапии ВЗК и ВЗК-ассоциированных ВКП. Существенная доказательная база в пользу применения инфликсимаба и адалимумаба при лечении ВЗК и ВКП подтверждает обоснованность применения ингибиторов ФНО- α в клинической практике [41]. Было доказано, что внедрение нейтрализующих ФНО- α -антител в клиническую практику является самым значимым достижением в лечении пациентов ВЗК, так как инфликсимаб и адалимумаб быстро вошли в схему лечения как ВЗК, так и кожных, скелетно-мышечных, офтальмологических ВКП. Эффективность применения других таргетных биологических агентов, например моноклональных антител к белку интегрин $\alpha 4\beta 7$ (ведолизумаб), и их влияние на течение ВКП, как указано выше, труднопредсказуемы и требуют дальнейшего изучения.

Стратегия «лечение до достижения цели» применяется во многих областях медицины, при этом исходы лечения определяются конкретными целями и конечными точками. В рамках стратегии «лечение до достижения цели» оптимизация терапии должна проводиться до тех пор, пока основная цель лечения не будет достигнута, что в конечном итоге приведет к уменьшению структурного повреждения органа. Например, при ревматоидном артрите применяется шкала DAS-28, с помощью которой оценивается его активность. Данный подход также успешно применяется в эндокринологии, особенно при лечении сахарного диабета. В настоящее время проводятся исследования, целью которых является разработка подобной стратегии у больных ВЗК [57]. При лечении пациентов с хроническими заболеваниями в настоящее время используются заполняемые пациентами опросники (PROMs – Patient-Reported Outcome Measures), которые помогают понять, как лечение влияет на те исходы, которые важны для пациента. PROMs могут быть специфичны для определенных заболеваний, как, например, опросники, оценивающие качество жизни больных ВЗК (IBDQ-32, IBDQOL), опросник продуктивности работы и нарушений деятельности при БК (WPAI:CD). Однако применение PROMs, разработанных для оценки воспалительного процесса в одной системе или органе, у пациентов с сочетанной иммуновоспалительной патологией имеет очевидные недостатки, так как не учитывает важные аспекты состояния здоровья больного [58].

Выявление механизмов, которые запускают каскад воспалительных реакций в одном или нескольких органах у пациентов, остается загадкой, решение которой может разъяснить новые патогенетические пути развития ВКП и открыть мишени для терапевтического воздействия. В связи с доступностью лекарственных препаратов различного механизма действия ранее применяемый органоспецифичный подход к лечению воспалительных заболеваний может быть недостаточен для контроля сочетанных иммуновоспалительных заболеваний. Целостный подход к диагностике и мониторингу ВЗК может сформировать персонализированную стратегию лечения, которая будет контролировать воспалительный процесс не только в кишечнике, но и в других органах. Для совершенствования наблюдения и лечения больных ВЗК с ВКП необходимо разрабатывать и внедрять новые методы мониторинга пациентов с мультифокальным воспалением.

Заключение

Тщательное выявление и своевременная диагностика ВКП необходимы для предотвращения инвалидизации

пациентов с ВЗК. Улучшение диагностики и дифференциальной диагностики ВКП и, следовательно, как можно более раннее назначение адекватной терапии может предупредить развитие тяжелых осложнений и повысить качество жизни больных в целом.

Для реализации данного подхода необходимо еще более тесное взаимодействие врачей различных специ-

альностей, которые в своей повседневной практике могут наблюдать подобных больных. Необходимы дальнейшие исследования по оценке прогностических маркеров и предикторов развития ВКП ВЗК, а также влияния на них различных методов терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, et al. The Pathogenesis of Extra-intestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohn's Colitis*. 2019 Apr 26;13(5):541-54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy191
- Парфенов А.И. Энтерология: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 880 с. [Parfenov AI. Enterology: Doctor's Guidelance. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2009. 880 p.] (In Russ.).]
- Geng X, Biancone L, Dai HH, et al. Tropomyosin isoforms in intestinal mucosa: production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1998;114:912-22. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70310-5
- Biancone L, Mandal A, Yang H, et al. Production of immunoglobulin G and G1 antibodies to cytoskeletal protein by lamina propria cells in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1995;109:3-12. doi: 10.1016/0016-5085(95)90263-5
- Van Sommeren S, Janse M, Karjalainen J, et al. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease: From shared genetics to shared biological pathways. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:987-94. doi: 10.1097/MIB.0000000000000032
- Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11:7227-36. doi: 10.3748/wjg.v11.i46.7227
- Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31:307-27. doi: 10.1016/s0889-8553(01)00019-x
- Taleban S, Li D, Targan SR, et al. Ocular manifestations in inflammatory bowel disease are associated with other extra-intestinal manifestations, gender, and genes implicated in other immune-related traits. *J Crohn's Colitis*. 2016;10:43-9. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv178
- Peeters H, Vander Cruyssen B, Laukens D, et al. Radiological sacroiliitis, a hallmark of spondylitis, is linked with CARD15 gene polymorphisms in patients with Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1131-4. doi: 10.1136/ard.2004.021774
- Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: Current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14:337-41. doi: 10.1097/00002281-200207000-00001
- Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1997;112:1845-53. doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9178675
- Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology*. 2002;123:714-8. doi: 10.1053/gast.2002.35396
- Ott C, Scholmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:585-95. doi: 10.1038/nrgastro.2013.117
- Zhernakova A, van Diemen CC, Wijmenga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases. *Nat Rev Genet*. 2009;10:43-55. doi: 10.1038/nrg2489
- Milia AF, Ibbá-Manneschi L, Manetti M, Benelli G, Messerini L, Mautucci-Cerinic M. HLA-B27 transgenic rat: An animal model mimicking gut and joint involvement in human spondyloarthritides. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1173:570-4. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04757.x
- Apostolaki M, Manoloukos M, Roulis M, et al. Role of beta7 integrin and the chemokine/chemokine receptor pair CCL25/CCR9 in modeled TNF-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008;134:2025-35. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.085
- Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, et al.; Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [GET-AID]. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:1048-55. doi: 10.1016/j.cgh.2010.07.022
- Varkas G, Thevissen K, De Brabanter G, et al. An induction or flare of arthritis and/or sacroiliitis by vedolizumab in inflammatory bowel disease: A case series. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:878-81. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210233
- Tadbiri S, Peyrin-Biroulet L, Serrero M, et al.; GETAID OBSERV-IBD study group. Impact of vedolizumab therapy on extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A multicentre cohort study nested in the OBSERV-IBD cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:485-93. doi: 10.1111/apt.14419
- Hadis U, Wahl B, Schulz O, et al. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. *Immunity*. 2011;34:237-46. doi: 10.1016/j.immuni.2011.01.016
- Cassani B, Villablanca EJ, Quintana FJ, et al. Gut-tropic T cells that express integrin $\alpha 4\beta 7$ and CCR9 are required for induction of oral immune tolerance in mice. *Gastroenterology*. 2011;141:2109-18. doi: 10.1053/j.gastro.2011.09.015
- Karremans MC, Luime JJ, Hazes JM, Weel AEAM. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis*. 2017;11:631-42. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw199
- Peeters H, Vander Cruyssen B, Mielants H, et al. Clinical and genetic factors associated with sacroiliitis in Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:132-7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05108.x
- Bourikas LA, Papadakis KA. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1915-24. doi: 10.1002/ibd.20942
- Sepriano A, Rubio R, Ramiro S, Landewé R, van der Heijde D. Performance of the ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis: A systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:886-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210747
- Belousova E, Abdulganieva D, Odintsova A, Zakirov R, Nagornykh B, Protopopov M. Performance of ASAS criteria for inflammatory back pain in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2017;11 Suppl 1:S160. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.289
- Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al.; Assessment of SpondyloArthritis international Society [ASAS]. ASDAS, a highly discriminatory ASAS – endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1811-8. doi: 10.1136/ard.2008.100826
- Mease P, Sieper J, van den Bosch F, Rahman P, Karunaratne PM, Pangan AL. Randomized controlled trial of adalimumab in patients with nonpsoriatic peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:914-23. doi: 10.1002/art.39008
- Fornaciari G, Salvarani C, Beltrami M, et al. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Journal Canadien de Gastroenterologie = Canad J Gastroenterol*. 2001;15:399-403. doi: 10.1155/2001/612531
- Palm O, Moum B, Ongre A, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol*. 2002;29:511-5.
- Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42:387-91. doi: 10.1136/gut.42.3.387

32. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1369-74. doi: 10.1136/ard.2010.145995
33. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012;491:119-24. doi: 10.1038/nature11582
34. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, et al. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:311-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00384.x
35. Trusko B, Thorne J, Jabs D, et al.; Standardization of Uveitis Nomenclature [SUN] Project. The Standardization of Uveitis Nomenclature [SUN] Project. Development of a clinical evidence base utilizing informatics tools and techniques. *Methods Inf Med.* 2013;52:259-65, S1-6. doi: 10.3414/ME12-01-0063
36. Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:61-4. doi: 10.1001/archophth.1997.01100150063010
37. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology.* 2014;121:785-96e3. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.048
38. Tavarela Veloso F. Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20 Suppl 4:50-3. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02055.x
39. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J.* 2005;81:580-5. doi: 10.1136/pgmj.2004.031633
40. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:281-93. doi: 10.1097/MD.0b013e318187cc9c
41. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Aug;21(8):1982-92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392
42. Timani S, Mutasim DF. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol.* 2008;26:265-73. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.10.018
43. Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, et al. Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non-Hispanic Whites: characterization of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1012-23. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00504.x
44. Polcz M, Gu J, Florin T. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease: the experience at Mater Health Services' Adult Hospital 1998-2009. *J Crohns Colitis.* 2011;5:148-51. doi: 10.1016/j.crohns.2010.10.006
45. Huang W, McNeely MC. Neutrophilic tissue reactions. *Adv Dermatol.* 1997;13:33-64.
46. Callen JP, Jackson JM. Pyoderma gangrenosum: an update. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33:787-802, vi. doi: 10.1016/j.rdc.2007.07.016
47. Freeman HJ. Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patients with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:603-6. doi: 10.1155/2005/323914
48. Carinanos I, Acosta MB, Domenech E. Adalimumab for pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:E153-4. doi: 10.1002/ibd.21723
49. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: A randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut.* 2006;55:505-9. doi: 10.1136/gut.2005.074815
50. Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:34. doi: 10.1186/1750-1172-2-34
51. Marzano AV, Ishak RS, Saibeni S, et al. Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45:202-10. doi: 10.1007/s12016-012-8351-x
52. Mendes FD, Levy C, Enders FB, et al. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:344-50. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00947.x
53. Григорьева Г.А., Мешалкин Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. *Фарматека.* 2011;15:44-9. [Grigoryeva GA, Meshalkin NU. About the problem of systemic manifestations of inflammatory bowel disease. *Farmateka.* 2011;15:44-9 (In Russ.)].
54. Karlsen TH, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2013;59:571-82. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.015
55. Thackeray EW, Charatcharoenwitthaya P, Elfaki D, et al. Colon neoplasms develop early in the course of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:52-6. doi: 10.1016/j.cgh.2010.09.020
56. Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14:3781-91. doi: 10.3748/wjg.14.3781
57. Peyrin-Biroulet L, van Assche G, Gómez-Ulloa D, et al. Systematic review of tumor necrosis factor antagonists in extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:25-36.e27. doi: 10.1016/j.cgh.2016.06.025
58. Cheung KO, Oemar M, Oppe M, Rabin R. EQ-5D User Guide: Basic Information on how to use the EQ-5D Version 2.0. Rotterdam: EuroQoL Group, 2009.

Поступила 12.11.2019

К статье А.И. Парфенова и соавт. «Системные проявления воспалительных заболеваний кишечника»

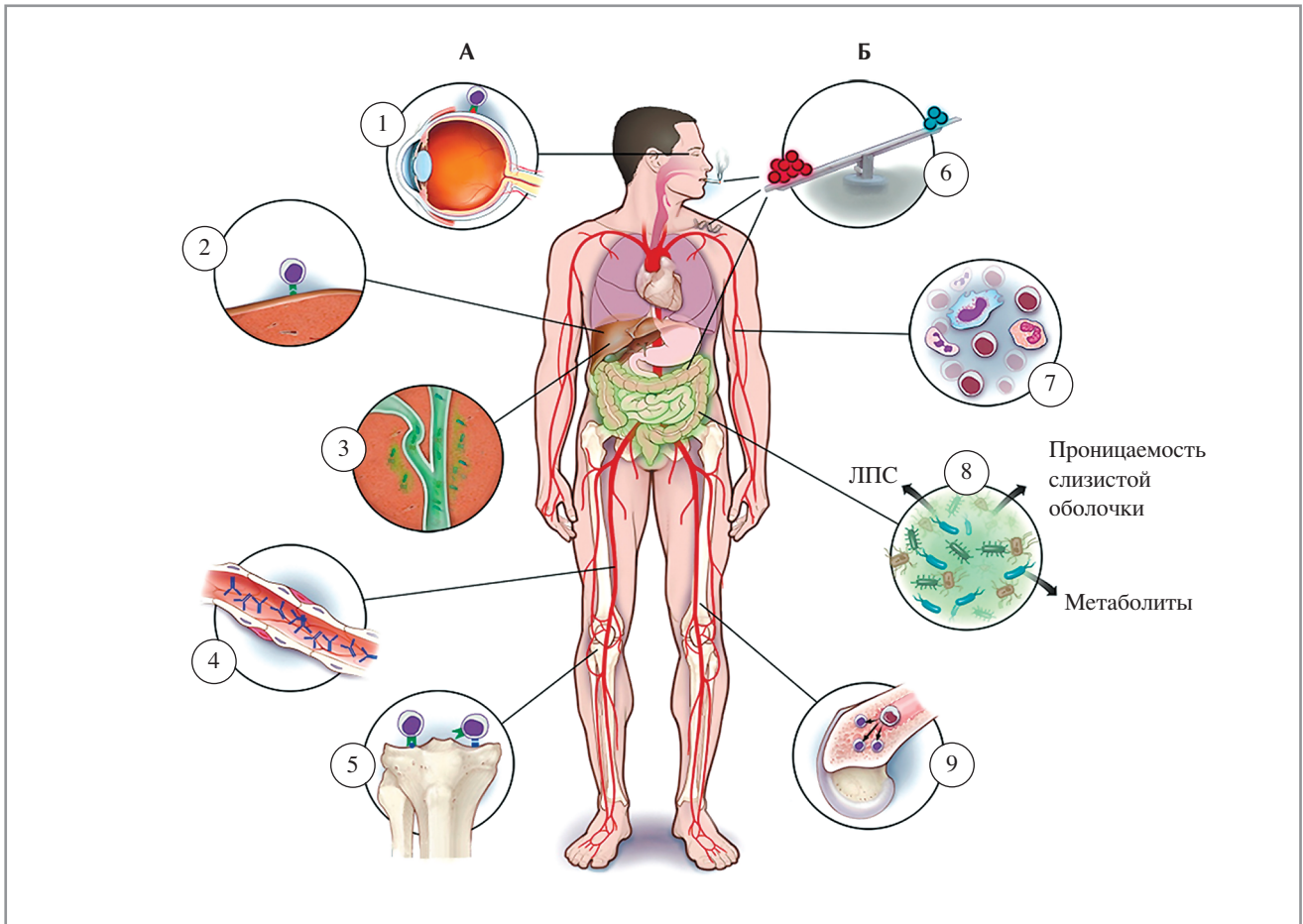


Рис. 1. Два пути патогенеза ВКП ВЗК.

А. Распространение иммунного ответа из кишечника: 1 – перекрестная реактивность микробных антигенов, т. е. молекулярная мимикрия между кишечными бактериями и аутоантигеном, представленным молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) хозяина; 2 – эктопическая экспрессия молекул адгезии и хемокинов, например эктопическая экспрессия молекул адгезии лимфоидных образований в слизистых оболочках (MAdCAM-1) и цитокина, принадлежащего к семейству CC хемокинов (CCL25) в эндотелии сосудов портального тракта; 3 – транслокация микробных антигенов, например через портальные тракты; 4 – циркулирующие антитела, которые могут связывать эпитопы, общие для кишечника и внекишечных тканей; 5 – перемещение Т-клеток под управлением неспецифических молекул адгезии, например $\alpha 4\beta 7$ -независимое связывание лейкоцитов с синовиальной мембраной с помощью ряда молекул адгезии. Неспецифические взаимодействия могут запускаться в результате незначительного воспалительного процесса, повреждения или механического стресса.

Б. ВКП как независимые воспалительные заболевания: 6 – сдвиг воспалительного профиля под влиянием генетических факторов, факторов окружающей среды (микробных агентов или медиаторов системного воспаления); 7 – системные изменения врожденной иммунной системы, например прайминг (преактивированность) нейтрофилов; 8 – микрофлора кишечника управляет воспалительным процессом дистанционно посредством таких микробных продуктов, как липополисахариды (ЛПС) и метаболиты, вырабатываемые микрофлорой, влияющие на проницаемость кишечника; 9 – изменение гематопоеза под воздействием ВЗК, системных провоспалительных цитокинов, повышенной проницаемости кишечника, дисбиоза и продуктов микробного метаболизма.

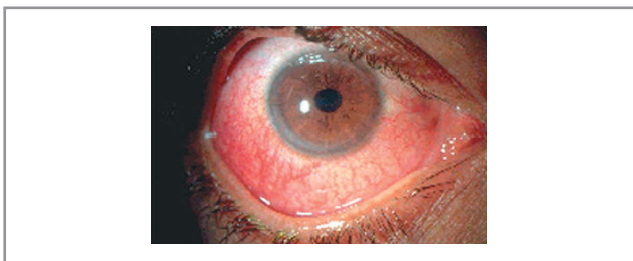


Рис. 3. Эписклерит у больного Н., 47 лет.



Рис. 4. Склерит у больного А., 35 лет.

К статье А.И. Парфенова и соавт. «Системные проявления воспалительных заболеваний кишечника»



Рис. 5. УЭ у больной С., 33 лет.



Рис. 7. ГП у больной З., 49 лет, после лечения анти-ФНО-препаратами (собственные данные).



Рис. 6. ГП у больной З., 49 лет, до лечения (собственные данные).



Рис. 8. Синдром Свита.
Объяснение в тексте.