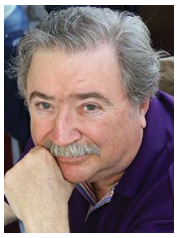
ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-20-29

поступила 06.11.2020
was received 06.11.2020

Коморбидные воспалительные заболевания пищеварительной системы и органа зрения



С.А. Булгаков[1] Г.М. Чернакова[2] Е.А. Клещева[2,3]
С.В. Симонова[4]

[1] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

[2] ООО «Герпетический центр» Российской академии медико-технических наук
Мичуринский проспект, 21-б, Москва, 119192, Российская Федерация

[3] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация

[4] ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»
Шарикоподшипниковская улица, 9, Москва, 115088, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(1):20–29**

Болезнь Крона и неспецифический язвенный колит являются хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, которые нередко сопровождаются воспалением других органов. В данной статье приведены современные данные об этиологии, патогенезе и клиническом течении воспалительных заболеваний кишечника, а также представлена информация о внекишечных глазных проявлениях неспецифического язвенного колита и болезни Крона. Рассмотрена роль состава микрофлоры кишечника, генетических факторов, дефектов иммунной системы в патогенезе кишечного воспаления и внекишечных глазных проявлений. Отмечена возможность развития офтальмопатологии не только на фоне кишечного воспаления, но и как следствие терапевтических и хирургических методов лечения неспецифического язвенного колита и болезни Крона. Выделены особенности течения эписклерита/склерита, кератита, увеита, хориоретинита, оптического неврита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Наличие данных осложнений может отражать активность основного заболевания, что в некоторых случаях требует коррекции терапии. Передний увеит и эписклерит/склерит являются наиболее распространенными внекишечными глазными проявлениями воспалительных заболеваний кишечника. Воспаление тканей заднего сегмента глаза и зрительного нерва на фоне неспецифического язвенного колита и болезни Крона встречается реже, но имеет клиническое значение, так как способно привести к катастрофическому повреждению структур глазного яблока и, как следствие, снижению или полной потере зрительных функций. Учитывая возможность слабовыраженной клинической симптоматики и бессимптомного течения воспаления в оболочках глаза, подчеркнута важность офтальмологического обследования всех пациентов с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. Освещены аспекты современной терапии офтальмопатологии и фонового кишечного воспаления. В качестве наиболее перспективных в лечении воспалительных заболеваний кишечника и внекишечных проявлений выделены биологические препараты — антагонисты провоспалительных цитокинов. Отмечена важная роль правильного питания и биологически активных добавок, содержащих омега-3 жирные кислоты, витамин D, микроэлементы, в качестве вспомогательной терапии как кишечного, так и внекишечного воспаления.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, эписклерит, склерит, кератит, увеит, хориоретинит, ретинит, неврит зрительного нерва, биологические препараты, омега-3, -6, -9 жирные кислоты, витамин D

Для цитирования: Булгаков С.А., Чернакова Г.М., Клещева Е.А., Симонова С.В. Коморбидные воспалительные заболевания пищеварительной системы и органа зрения. *Офтальмология.* 2021;18(1):20–29. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-20-29

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Comorbid Inflammatory Diseases of Digestive System and Eye

S.A. Bulgakov[1], G.M. Chernakova[2], E.A. Kleshcheva[2,3], S.V. Simonova[4]

[1] The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

[2] Herpetic Center of the Russian Academy of Medical and Technical Sciences
Michurinsky ave., 21B, Moscow, 119192, Russian Federation

[3] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation

[4] Scientific Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Department of Healthcare
Sharikopodshipnikovskaya str., 9, Moscow, 115088, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(1):20–29

Crohn's disease and ulcerative colitis are chronic inflammatory bowel diseases, which are often accompanied by inflammation of other organs. This article presents modern data on etiology, pathogenesis and clinical course of inflammatory bowel diseases, as well as information on extraintestinal eye manifestations of nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease. The role of microbiota, genetic factors, immune system defects in pathogenesis of intestinal inflammation and extraintestinal eye manifestations is considered. The possibility the development of ophthalmopathology not only against the background of intestinal inflammation, but also as a consequence of therapeutic and surgical methods of treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease is noted. The peculiarities of the course of episcleritis/scleritis, keratitis, uveitis, chorioretinitis, optical neuritis for patients with inflammatory bowel diseases are considered. The presence of these complications may reflect the activity of the underlying disease, which in some cases requires correction of therapy. Anterior uveitis and episcleritis/scleritis are the most common extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Inflammation of tissues of the posterior segment of the eye and optic nerve against the background of ulcerative colitis and Crohn's disease are less common, but are of clinical importance, as they can catastrophically damage the structures of the eye and, as a consequence, lead to complete blindness. Considering the possibility of mild clinical symptoms and asymptomatic course of inflammation in the eye envelopes, the importance of ophthalmological examination of all patients with ulcerative colitis and Crohn's disease is emphasized. Aspects of modern therapy of ophthalmopathology and background intestinal inflammation are highlighted. Biological preparations — antagonists of pro-inflammatory cytokines — have been identified as the most promising in the treatment of inflammatory intestinal diseases and extraintestinal manifestations. The important role of proper nutrition and biologically active supplements containing omega-3 fatty acids, vitamin D, microelements, was noted as auxiliary therapy of both intestinal and extraintestinal inflammation.

Keywords: inflammatory bowel diseases, nonspecific ulcerative colitis, Crohn's disease, episcleritis, scleritis, keratitis, uveitis, chorioretinitis, retinitis, optic neuritis, biological preparations, omega-3, -6, -9 fatty acids, vitamin D

For citation: Bulgakov S.A., Chernakova G.M., Kleshcheva E.A., Simonova S.V. Comorbid Inflammatory Diseases of Digestive System and Eye. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(1):20–29. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-20-29

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Коморбидные (сочетанные) заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и органа зрения являются междисциплинарной проблемой практической медицины. Глазное яблоко связано с другими тканями и системами организма человека огромным числом анатомических и физиологических связей. Патологический процесс в любом органе при неблагоприятном течении болезни может сказаться в том числе и на состоянии глазного яблока и его придаточного аппарата. К таким процессам можно отнести воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), которые рассматривают как группу хронических иммуноопосредованных воспалительных заболеваний пищеварительного канала с поверхностным поражением слизистой оболочки при язвенном колите (ЯК) и глубоким, трансмуральным поражением — при болезни Крона (БК)[1].

ВЗК страдают около 5 миллионов человек во всем мире, и число пациентов с этой патологией ежегодно возрастает. В северных странах (Швеция, Канада, США) заболеваемость выше, чем в южных. Частота ЯК составляет от 30 до 240 случаев, а БК — от 10 до 150 случаев на 100 тысяч населения. В большинстве стран ЯК встречается чаще, чем БК. ВЗК выявляют у лиц всех возрастных категорий, однако чаще страдают лица молодого возраста (от 20 до 40 лет). Лица обоего пола заболевают с одинаковой частотой[2].

Причины развития ВЗК до конца не определены, а патогенез остается не ясным. По-видимому, кишечное воспаление на фоне ЯК и БК является результатом взаимодействия между генетическими предрасполагающими факторами и триггерами окружающей среды, приводящими к иммуновоспалительному ответу [1]. В качестве пусковых механизмов рассматривают инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные), стресс, дефекты иммунной системы. Генетическая природа ВЗК подтверждается частотой заболеваемости среди монозиготных близнецов и высокой семейной предрасположенностью к болезни. Вероятность развития ЯК у членов одной семьи составляет 10–20 %, при БК — 30 % [2, 3].

[1] Калинин А.В., Логинов А.Ф., Хазанов А.И. *Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение.* М.: МЕДпресс-информ; 2011. 860 с.

[2] Ивашкин В.Т. *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения.* М.: Литтера; 2004. 1045 с.

Недавно обнаружена связь между риском развития БК (для ЯК в меньшей степени) с активностью медиаторов, регулирующих течение воспалительных процессов [4, 5]. В патогенезе ВЗК задействован и аутоиммунный компонент, что проявляется характерными особенностями: связью с HLA-антигенами, лимфоцитарной инфильтрацией в очаге поражения, наличием противотканевых аутоантител, системностью поражения[3]. Кроме того, эффективность при лечении иммуносупрессорами и кортикостероидами также подтверждает причастность ВЗК к аутоиммунным процессам[4].

В настоящее время довольно широко в научном мире распространено мнение, что БК и ЯК являются следствием изменения состава микробиоты (устаревший термин — микрофлора) кишечника. Микробиота — термин, обозначающий совокупность всех микробов, населяющих отдельные органы и системы человеческого организма и являющихся частью микробиома (совокупность всех микробов, населяющих организм человека, включая такие его участки, как кожа, молочные железы, половые органы, легкие, слизистые оболочки, биологические жидкости, желчевыводящие пути) [6, 7].

В толстой кишке содержится огромное количество микроорганизмов, играющих метаболическую, трофическую и защитную роль; участвующих в поддержании гомеостаза; предотвращающих чрезмерный рост потенциально опасных бактерий. Подобное взаимодействие является прекрасным примером симбиоза [8]. Между организмом хозяина и микробиотой происходит непрерывное «общение». Вмешательство в этот «диалог» и разрушение метаболических связей между микро- и макромиром приводит к так называемому, дисбиозу, который рассматривают как один из факторов развития системных аутоиммунных заболеваний, в том числе ЯК и БК [9, 10]. Бактерии родов *Escherichia*, *Shigella*, *Fusobacterium* в высокой концентрации обнаруживают в подвздошной кишке при ЯК и БК [11, 12]. Одним из механизмов развития ВЗК на фоне избыточного роста патогенных микроорганизмов считают избыточную реакцию иммунной системы на патогены у генетически восприимчивых индивидуумов (носителей определенных типов генов HLA; людей, дефицитных по некоторым цитокинам (интерлейкин-10)). Подтверждением данной теории является положительный эффект от антибактериальной терапии у некоторых пациентов с ВЗК [13, 14]. Кроме того, в экспериментах на животных показана роль патогенных бактерий в развитии ЯК и БК. Так, R.K. Sellon и соавт., используя мышей линии C57Black/6, доказали, что пересадка кишечной флоры от иммунодефицитных (с низкой концентрацией интерлейкина-10 в крови) мышей со спонтанным колитом к здоровым особям способна вызывать у них колит [14].

Наряду с активным ростом патогенной флоры на фоне ВЗК наблюдают снижение количества полезных микроорганизмов в кишечнике, к которым относят *Firmicutes, Clostridium coccoides, Bacteroides ovatus, Bacteroides vulgatus, Faecalibacterium prausnitzii*. Одним из свойств «полезных» бактерий является ферментация пищевых волокон с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). КЦЖК (масляная кислота, пропионовая кислота, бутират натрия) — основной источник энергии для эпителиальных клеток толстой кишки [15, 16]. Кроме того, КЦЖК обладают противовоспалительным (оказывая воздействие на регуляторные Т-клетки), противораковым (индуцируют апоптоз опухолевых клеток) действием [17, 18].

В настоящее время большой пласт научной литературы посвящен роли состава рациона питания в развитии воспаления в ЖКТ. Существует мнение, что диета с высоким содержанием жиров способствует росту эндотоксин-продуцирующих и сульфатредуцирующих бактерий (*Firmicutes, Proteobacteria*), связанных с деградацией кишечного слизистого слоя, вялотекущим воспалением и инсулинорезистентностью [19, 20]. В экспериментах на мышах показано, что высококалорийное питание с большим количеством жиров и простых сахаров приводит к снижению разнообразия микробиоты кишечника, при котором происходит специфическое уменьшение количества бактерий и рост одного класса — *Firmicutes*. Подобное изменение состава и соотношения микрофлоры кишечника ведет к избыточной проницаемости кишечной стенки, усиливая эндотоксемию, окислительный стресс и системное воспаление. Тогда как средиземноморская диета (с большим содержанием рыбьего жира) способствует росту *Lactobacillus* и *Akkermansia muciniphila*, что приводит к купированию воспаления и улучшению защитного барьера кишечного эпителия [21]. Показано, что регулярное потребление продуктов, содержащих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (рыба, орехи, оливки, говядина), способствует восстановлению нормального соотношения различных штаммов бактерий, что, в свою очередь, приводит к увеличению синтеза КЦЖК, о которых говорилось выше [22, 23]. Восстановление кишечного барьера наблюдали в ходе исследований, показывающих прямую корреляцию между более высоким общим потреблением омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и более низкой концентрацией сывороточного зонулина — человеческого белка (подобного токсину Zonula-occludens холерного вибриона), который участвует в регуляции межклеточных контактов в стенке кишечника и является важным маркером для определения повышенной проницаемости кишечника [24].

Здесь же следует упомянуть о важности витамина D в поддержании нормального состава микробиоты кишечника и недостаточном его содержании у пациентов с ЯК и БК. Недавние исследования показали, что высокодозированная пищевая добавка витамина D способствует увеличению бактериального богатства и уменьшению

[3] Рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;12(6):66–82.

[4] Халиф И.Л., Лоранская И.Д. *Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона), клиника, диагностика, лечение*. М.: Миклош; 2004. С. 66–68.

количества патогенной флоры [25]. Прием витамина D при ВЗК увеличивает содержание полезных бактериальных штаммов и тем самым снижает активность воспаления кишечника [26]. Следовательно, понимание роли омега-3 ПНЖК, витамина D в модуляции микробиоты кишечника открывает новые горизонты в лечении ВЗК.

Основными характеристиками ВЗК принято считать форму заболевания (характер течения), протяженность воспаления в толстой кишке для ЯК и локализацию поражения для БК, активность воспаления, тяжесть течения. ЯК и БК являются хроническими рецидивирующими заболеваниями. Трансмуральное гранулематозное воспаление с сегментарным поражением различных отделов кишечника характерно для БК, тогда как при ЯК воспаление имеет диффузный характер и локализуется поверхностно, поражая только слизистую оболочку толстой кишки. Клиническая картина обоих заболеваний характеризуется наличием диареи с кровью (при ЯК в сочетании с сепсисом), болей в животе, потерей массы тела, лихорадкой [2].

ВЗК сопровождаются большим спектром внекишечных проявлений: узловая эритема и гангренозная пиодермия кожи, артриты, остеопороз, васкулиты, первичный склерозирующий холангит [27]. Следует отметить тот факт, что воспалительные заболевания глаз (конъюнктивит, эписклерит и склерит, кератит, увеит, неврит зрительного нерва) занимают не последнее место среди внекишечной патологии и выявляются у 5–8 % пациентов с ВЗК, при этом глазные проявления чаще наблюдают у пациентов с БК (3,5–6,3 %), чем у обследуемых с ЯК (1,6–4,6 %) (4–6) [28]. Пациенты возрастной группы старше 40 лет чаще страдают иритом/увеитом [29], увеит встречается гораздо реже, чем эписклерит [30]. Условно патологические процессы со стороны глаз можно разделить на первичные, возникающие на фоне активности клинических симптомов ВЗК (эписклерит/склерит, ирит, увеит); вторичные, формирующиеся как осложнения первичного воспаления оболочек глаза или в процессе терапии основного заболевания (катаракта, глаукома, токсическое поражение зрительного нерва и сетчатки); случайные, встречающиеся у пациентов с ВЗК с такой же частотой, что и в популяции (блефарит, синдром сухого глаза) [31].

Необходимо подчеркнуть, что воспаление в оболочках глаза может опережать кишечные симптомы или возникать во внерецидивном периоде основного (кишечного) патологического процесса [32]. Клиническая картина офтальмовоспаления нередко носит вялотекущий скрытый характер (свойственно для увеального воспаления) и не всегда приводит к появлению активных жалоб пациента. Подобное течение заболевания обусловливает позднюю диагностику офтальмопатологии на фоне ВЗК и, как следствие, развитие тяжелых осложнений с неблагоприятными исходами [33]. Однако эписклеральное воспаление, как правило, развивается на фоне активного патологического процесса в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [34–36].

Механизмы развития воспалительных реакций в тканях глаза на фоне ВЗК не совсем ясны. Существует несколько теорий формирования патологических воспалительных реакций в оболочках глазного яблока. Некоторые исследователи предполагают наличие связи воспаления в глазу с иммунным ответом в отношении токсинов и антигенов, попадающих в кровоток из желудочно-кишечного тракта, что приводит к осаждению комплексов антиген-антитело во внекишечных тканях и в том числе оболочках глазного яблока [33].

Другие авторы рассматривают офтальмовоспаление на фоне ВЗК как антитело-опосредованную иммунную реакцию на эпителиальный кишечный антиген, присутствующий в глазах, коже и слизистых оболочках, суставах, желчных протоках. Данное предположение отчасти подтверждается ассоциацией офтальмологических проявлений заболевания с анкилозирующим спондилитом, периферическим артритом, узловой эритемой [2, 37]. Изоформа тропомиозина (фибриллярный белок, изоформы которого являются биомаркерами многих заболеваний) — еще одно биологическое вещество, рассматриваемое в качестве аутоантигена при ВЗК, которое содержится в эпителиальных клетках цилиарного тела, кератиноцитах, хондроцитах и эпителии кишечника [2, 37]. Кроме того, сочетанное поражение суставов и глаз может быть обусловлено сходством микрососудистой архитектоники синовиальной и увеальной оболочек, в которых может происходить активная миграция различных пулов лимфоцитов и лейкоцитов, а эндотелий данных анатомических образований обладает способностью к антиген-представлению и активному синтезу цитокинов — биологически активных белков иммунной системы [3, 31].

Носительство генов HLA-B27 и HLA-DRB1 (подтип 0103) некоторые исследователи рассматривают как предрасполагающие генетические факторы развития воспаления глазных оболочек и вовлечения костно-суставной системы в патологический процесс у пациентов с ЯК и БК [2, 37].

Наиболее распространенными формами офтальмовоспаления на фоне ЯК и БК, как уже было упомянуто выше, являются эписклерит/склерит и иридоциклит (передний увеит) [38, 39]. Задний увеит при ВЗК встречается реже и преобладает у пациентов с ЯК. Эписклерит может развиваться у 29 % пациентов с ВЗК, склерит — у 18 %; женщины страдают чаще [40, 41]. Заболевание в большей степени коррелирует с активностью ВЗК по сравнению с другими формами воспаления глазного яблока. Воспалительные процессы в эписклеральной оболочке возникают при вспышках (активности) ВЗК, а их разрешение происходит при эффективном лечении кишечного заболевания [33]. Воспаление эписклеры, как правило, носит рецидивирующий характер и способно распространяться на склеру. Дифференциальный диагноз между эписклеритом и склеритом проводят при помощи фенилэфринового теста (разовая инстилляция препарата в конъюнктивальную полость уменьшает гиперемию

при эписклерите и не изменяет ее при склерите) [42, 43]. Эписклерит на фоне ВЗК может быть односторонним, двусторонним и альтернирующим, а клинически заболевание проявляется как в виде диффузного, так и в виде узелкового воспаления. Нередко эписклерит/склерит может сопровождаться появлением краевых инфильтратов роговицы, разрешение которых наблюдают параллельно с купированием симптомов эписклерального/склерального воспаления. [40, 41]. Следует обратить внимание на то, что агрессивное течение эписклерита с переходом воспаления на склеру способно привести к склеромаляции [40]. Исходя из этого, пациент должен находиться под наблюдением офтальмолога в течение всего периода обострения эписклерита/склерита. Кроме того, пациент должен быть проинформирован о необходимости обязательного посещения офтальмолога при появлении любого симптома воспаления глазного яблока.

Увеит — вторая по частоте патология, возникающая у пациентов с ВЗК. По данным разных авторов увеит на фоне кишечного воспаления развивается у 10–17 % пациентов; в свою очередь, ВЗК является причиной одного из семи случаев увеита, ассоциированного с аутоиммунными заболеваниями. Женский пол подвержен более высокому риску развития заболевания [40, 43]. Увеальное воспаление на фоне ЯК и БК является двусторонним, с длительным течением (вплоть до 6 месяцев) и, как правило, не связано с активностью кишечной патологии [33]. Наиболее часто заболевание протекает в виде острого рецидивирующего негранулематозного переднего увеита, гораздо реже встречаются задний увеит и панувеит. В исследовании Banares и коллеги сообщается о 60 % случаев ВЗК-ассоциированного острого переднего рецидивирующего увеита, 10 % — острого переднего увеита без эпизодов обострения. Панувеит развивался у 30 % пациентов, у большей половины из которых исследователи наблюдали развитие ретиноваскулита [44]. Задний увеит рассматривается, с одной стороны, как непосредственное проявление ВЗК, с другой — как следствие системной терапии ВЗК. Частота возникновения заболевания на фоне ЯК и БК, по данным разных авторов, не превышает 10 %. Задний увеит может протекать одновременно с задним склеритом [44]. В отличие от эписклерита, временная корреляция увеита с ВЗК менее предсказуема, и возникновение воспаления в увеальной оболочке может предшествовать диагностике кишечной патологии, что требует прицельного внимания со стороны как ревматолога, так и офтальмолога. Проспективное исследование S.R. Vavricka и соавт. продемонстрировало связь обострения увеита с активностью БК и ее отсутствие — с активностью ЯК [2]. Однако рецидивы увеита нередко сочетаются с другими внекишечными проявлениями ВЗК: узловой эритемой и явлениями артрита и спондилита. Увеит на фоне ВЗК зачастую имеет тяжелое течение с развитием осложнений на фоне увеального воспаления и медикаментозной терапии, однако в некоторых случаях может протекать бессимптомно с тенденцией к саморазрешению [45].

Обратившись к результатам исследований как отечественных, так и зарубежных коллег в отношении внекишечных проявлений ВЗК, мы сделали вывод о безусловном «лидерстве» эписклерального/склерального и увеального воспаления среди других видов офтальмопатологии на фоне ЯК и БК. В научной офтальмологической литературе довольно мало информации о патологических изменениях, касаемых роговичной ткани, несмотря на то что роговица — это область, имеющая значительную предрасположенность к иммунным нарушениям вследствие содержания большого количества соединительной ткани [46, 47]. Кроме того, не следует забывать о возможности поражения ткани роговицы на фоне терапии основного кишечного заболевания. Так, инфильтраты роговицы могут развиваться на фоне применения адалимумаба (моноклональные антитела, блокирующие активность фактора некроза опухоли альфа — анти-ФНО-α) [47]. Хирургическое вмешательство на кишечнике (резекция) у пациентов с ВЗК с последующим развитием синдромов короткого кишечника и мальабсорбции способно вызвать дефицит витамина А, что, в свою очередь, обусловливает появление ксерофтальмии.

Первое сообщение о вовлечении роговицы в воспалительный процесс одновременно с кишечником (у двух больных с ЯК) появилось в 1925 году. Описал изменения в роговичной ткани, а именно кератомаляцию и ксерофтальмию, врач гастроэнтеролог Баррил Крон. Патологические изменения в ткани роговицы на фоне ВЗК большинство офтальмологов описывают как мелкие (от 0,3 до 0,5 мм), непостоянные (способные к саморегрессу), округлые или овальные, белесоватые субэпителиальные инфильтраты, расположенные в 2–3 мм от лимба, не доходящие до центральной зоны и не снижающие остроту зрения [48, 49]. Со временем может происходить сливание инфильтратов в более крупные и плотные помутнения, утолщение роговицы и формирование паннуса [50, 51].

Американские офтальмологи во главе с D.L. Knox в 1980 году представили разбор клинических случаев 4 пациентов с билатеральными мелкими симметричными субэпителиальными инфильтратами роговицы, не влияющими на остроту зрения из-за их периферической локализации, на фоне БК [50]. Авторы предположили, что выявленные изменения представляют собой следствие гиперчувствительности роговицы и воспаления на фоне общего аутоиммунного заболевания. Кроме того, офтальмологи описали два вида инфильтратов, формирующихся в роговице: эпителиальные — представляющие собой небольшие бледно-серые точки, возвышающиеся над поверхностью роговицы; и субэпителиальные — округлые образования с нечеткими границами, больше свидетельствующие об уже разрешившемся воспалительном процессе. Назначение пероральных препаратов, содержащих витамин А, привело к регрессии эпителиальных инфильтратов, но не повлияло на субэпителиальные.

Другие исследователи (G. Ceresara и соавт.) при проведении конфокальной микроскопии роговицы выявили точки гиперотражения в базальном эпителии у 12 из 30 пациентов с БК, что отсутствовало у обследуемых контрольной группы. Следует акцентировать внимание на том, что проведение биомикроскопии у этих же пациентов не выявило каких бы то ни было патологических изменений со стороны роговицы. Кроме того, авторы наблюдали активацию кератоцитов («стрессовых» клеток) в 86,6 % случаев, что наблюдают у пациентов с воспалительными поражениями глаз. По-видимому, данное обстоятельство связано с развитием патологических иммунных реакций в роговичной ткани на фоне основного заболевания, и исследователи предположили роль цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли) в стимуляции активности кератоцитов [52].

L. Czompa и соавт. провели определение времени разрыва слезной пленки, слезопродукции (тест Ширмера I), толщины роговицы в центральной зоне и общего роговичного объема (стромальный + эпителиальный) у пациентов с ВЗК. Исследователи выявили уменьшение толщины роговицы и снижение общего роговичного объема у пациентов как с ЯК, так и с БК в сравнении с группой здоровых добровольцев. Кроме того, время разрыва слезной пленки и слезопродукция были существенно ниже ($p \leq 0{,}05$) у пациентов с ВЗК [48].

Изменения, формирующиеся в ткани роговицы, связывают с ее чувствительностью к биохимическим и ультраструктурным изменениям коллагена на фоне иммунной дисрегуляции. Метаболизм коллагена, матричная металлопротеиназа и внеклеточный синтез матрикса изменяются у пациентов с ВЗК, что приводит к нестабильности коллагеновой сети [53, 54]. На фоне аутоиммунного процесса происходит изменение структуры роговицы за счет нарушения нормального расположения и направленности волокон коллагена в передней и задней строме [55]. Эти анатомические особенности и патофизиологические процессы обусловливают изменение параметров роговицы, которые имеют значимые различия между больными ВЗК и контролем [48].

Вовлечение зрительного нерва и сетчатки в аутоиммунное воспаление у пациентов с ВЗК наблюдают довольно редко. По данным разных авторов патология заднего отрезка глаза составляет до 4 % случаев среди всех возможных офтальмологических проявлений ВЗК. B.B. Ernst и соавт. в 1991 году описали 13 пациентов с патологией заднего отрезка глаза на фоне кишечного воспаления. Очаговый хориоретинит был самой частой находкой в данном исследовании. Кроме того, исследователи наблюдали у пациентов с ВЗК серозную отслойку сетчатки, ретробульбарный неврит, папиллит [56]. В работе Knox и соавт. описаны 4 случая макулярного отека и один случай центральной серозной хориоретинопатии из 47 пациентов с офтальмологическими проявлениями БК [50]. Патология столь важных структур глазного яблока, развивается, по-видимому, как в результате непосредственного повреждения тканей зрительного нерва и сетчатки вследствие воспаления, ишемии и/или внутричерепной гипертензии, так и на фоне системного лечения ВЗК [57]. Так, инфликсимаб (моноклональные антитела к ФНО-α и фрагменту молекулы IgGl человека) и циклоспорины способны приводить к передней ишемической нейропатии и тромбозам сосудов сетчатки [58, 59].

Клиническая картина оптического неврита может быть выражена как в форме ретробульбарного неврита, так и папиллита, сопровождающихся значительным снижением остроты зрения вплоть до счета пальцев [33, 58]. Однако в некоторых случаях пациенты с клинической картиной оптического неврита и поражения сетчатки предъявляют жалобы только на появление метаморфопсий без ощутимого снижения остроты зрения. Нередко оптический неврит является сопутствующим увеальному воспалению (ириту, иридоциклиту, панувеиту) состоянием у обследуемых с ВЗК. Кроме того, отек диска зрительного нерва может сопровождаться штрихообразными кровоизлияниями вдоль сосудов и расширением вен с формированием картины папиллофлебита [33]. Папиллит на фоне ВЗК в некоторых случаях протекает с вовлечением в воспалительный процесс сетчатки и развитием нейроретинита [58]. Еще одним тяжелым проявлением ЯК и БК является центральная серозная ретинопатия (ЦСР). В редких случаях ЦСР редуцируется спонтанно, однако в большинстве случаев процесс полного восстановления зрения может занимать несколько месяцев. Кроме того, зачастую заболевание носит рецидивирующий характер с появлением отека сетчатки и точек фильтрации (по данным флюоресцентной ангиографии). Новые участки поражения сетчатки с точками просачивания, в некоторых случаях — мультифокальными, продолжают появляться до тех пор, пока кишечное воспаление остается активным [59].

Наличие офтальмологических проявлений у пациентов с ВЗК требует обязательного наблюдения и лечения у офтальмолога. Состав медикаментозной терапии зависит от клинической картины офтальмопатологии, развивающейся на фоне поражения кишечника. Воспаление переднего отрезка глаза обусловливает необходимость назначения местных противовоспалительных препаратов. На первом месте по выраженности противовоспалительного эффекта в настоящее время находятся глюкокортикостероиды (ГКС). В зависимости от тяжести течения офтальмовоспаления назначают инстилляции или периокулярные инъекции ГКС [60]. Альтернативой (или дополнением) кортикостероидам в лечении послеоперационного воспаления все чаще становятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП способны ингибировать циклооксигеназу 1 и 2 (ЦОГ-1, ЦОГ-2), обеспечивая тем самым уменьшение интенсивности воспаления. В последнее время предпочтение отдается препаратам с возможностью однократного применения в течение суток, что позволяет снизить риск неблагоприятного воздействия на ткани

переднего отрезка глаза и обеспечивает комплаенс [61]. С этой точки зрения наиболее привлекательным является 0,1 % раствор бромфенака (броксинак, Sentiss Pharma Pvt. Ltd.), клиническая эффективность и безопасность которого хорошо изучены [61]. Броксинак изначально использовали для подавления послеоперационного воспаления переднего отрезка глаза, однако в настоящее время инструкция по применению препарата допускает назначение его в случаях воспалительных заболеваний глаз, не связанных с операционной травмой.

Болевые ощущения и формирование задних синехий, являющихся следствием спазма цилиарного тела и сужения зрачка при ирите/иридоциклите, требуют назначения не только противовоспалительных препаратов, но и циклоплегиков. Наиболее целесообразно использовать 1 % циклопентолат натрия (цикломед, Sentiss Pharma Pvt. Ltd.), который по глубине циклоплегического действия приближается к атропину и способен сохранять мидриаз на протяжении 6–12 часов [62]. Блокирование холинергических синапсов, расположенных в сфинктере зрачка и цилиарной мышце, обеспечивает расширение зрачка с одновременным развитием пареза аккомодации, что обеспечивает уменьшение интенсивности болевого синдрома и возможность разрыва задних синехий.

Однако следует подчеркнуть, что системная терапия у пациентов с ВЗК является основной и определением тактики лечения, безусловно, занимаются колопроктологи и гастроэнтерологи. ВЗК являются хроническими заболеваниями и требуют «хронической» терапии [2]. К сожалению, этиотропной терапии не существует, и основным является симптоматическое лечение, направленное на подавление воспаления. Выбор терапии определяется локализацией процесса, степенью тяжести воспаления и наличием внекишечных (в том числе офтальмологических) осложнений. В лечении пациентов с ВЗК применяют аминосалицилаты, пероральные кортикостероиды, антибиотики, иммуносупрессанты (цитостатики).

Аминосалицилаты чаще применяют у пациентов с легкой и средней степенью тяжести ЯК [63]. Фармакологическое действие аминосалицилатов — противовоспалительное, антибактериальное, бактериостатическое. В стенке кишки препараты диссоциируют на 5-аминосалициловую кислоту, проявляющую противовоспалительные свойства, и сульфапиридин — конкурентный антагонист парааминобензойной кислоты, прекращающий синтез фолатов в клетках микроорганизмов и обусловливающий антибактериальную активность. Некоторые антибиотики, такие как амоксициллин, ципрофлоксацин и азитромицин, а также противопротозойный препарат с антибактериальной активностью метронидазол могут улучшить симптомы БК. По данным M. Afaf и соавт., азитромицин и эритромицин значительно снижают тяжесть грубых поражений толстой кишки, индуцированных уксусной кислотой, у крыс. Лечение азитромицином в дозозависимой форме значительно снижает тяжесть грубых поражений [64]. Возможно, данный эффект связан с подавлением активности патогенной флоры кишечника, рассматриваемой как один из факторов развития кишечного воспаления.

Умеренное и тяжелое течение ВЗК требует зачастую назначения системных ГКС. Достаточно изучена в настоящее время эффективность глюкокортикостероида будесонида (обладает преимущественно местным действием) в лечении БК. Однако применение ГКС не является поддерживающей терапией: после использования стероидов в острую фазу, как правило, переходят на поддерживающую терапию иммуносупрессантами (азатиоприном или 6-меркаптопурином) [65, 66].

Довольно перспективными в лечении ВЗК в настоящее время являются биологические препараты — антагонисты провоспалительных цитокинов (ФНО-α, интерлейкина-2, интегрина α4β7), играющие значительную роль в развитии аутоиммунных реакций. В последние годы определенный оптимизм в лечении БК средней и тяжелой степени связан с появлением нового средства — устекинумаба — иммуносупрессора и ингибитора интерлейкинов 12 и 23. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях устекинумаб продемонстрировал эффективность для индукции и поддержания клинической ремиссии у пациентов с БК [67, 68].

В тех случаях, когда медикаментозное лечение не купирует симптомы ВЗК и/или наблюдают тяжелое течение заболевания с осложнениями, пациентам требуется хирургическая помощь (резекция участка кишечника) [67, 68].

Неправильным было бы не упомянуть в рамках данной статьи о реабилитации пациентов с ВЗК после эпизодов обострения болезни / на фоне системной терапии и формировании у них определенного образа жизни. Правильное питание в определенные периоды болезни может способствовать достижению или продлению ремиссий и, следовательно, улучшить качество жизни больных. Пациенты с ВЗК часто отмечают изменение рациона питания (переход на продукты с высоким содержанием животных белков и жиров) как потенциальный триггер, способный инициировать заболевание или вызывать рецидив [69]. Так, например, исследования, проведенные в Японии и Франции, показали связь между увеличением потребления животного белка, соотношением жиры/белки (в сторону увеличения животных жиров в рационе) и развитием ВЗК [70, 71]. M. Martinez-Medina и соавт. выявили нарушение барьерной функции кишечника и дисбиоз на мышиных моделях с ВЗК на фоне «западной» диеты [72]. В то же время было показано, что средиземноморская диета оказывает благоприятное воздействие на стенки кишечника при ВЗК. В ряде исследований был подтвержден противовоспалительный эффект ПНЖК как в экспериментах на животных, так и в клинических испытаниях [4, 73]. Так, C. Charpentier и соавт. на мышиных моделях колита, индуцированного 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой, показали значимое снижение выработки провоспалительных агентов (ЦОГ-2, интерлейкина-6,

лейкотриена B-4) в толстой кишке на фоне диеты, обогащенной омега-3, -6 ПНЖК [4]. A.A. Nielsen и соавт. провели исследование сыворотки крови на количественное содержание провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, интерлейкина-1β, интерферона-γ) у 31 пациента с БК в активной стадии до начала и на 9-й неделе употребления пищевой добавки, содержащей омега-3 ПНЖК. Длительный прием омега-3 ПНЖК способствовал значимому снижению уровня провоспалительных цитокинов в крови пациентов в данном исследовании [5].

В качестве заключения мы хотели бы предложить практические рекомендации по совместной курации пациентов с ВЗК исходя из вышесказанного.

Офтальмологам следует обратить внимание на тот факт, что использование офтальмологических препаратов способно вызывать рецидив основного кишечного заболевания. Мы встретили в литературе сообщение о связи между использованием глазных инстилляций латанопроста и рецидивом ВЗК [74]. Авторы предположили, что системная абсорбция аналога простагландина могла привести к развитию воспаления кишечника. Офтальмологи, сталкивающиеся с рецидивирующими воспалительными заболеваниями как переднего, так и заднего отрезка глаза, должны знать о возможном фоновом аутоиммунном процессе в ЖКТ, а также помнить о том, что глазные проявления ВЗК могут предшествовать системному заболеванию, и тщательный сбор анамнеза должен проводиться при хроническом воспалении оболочек глаза неизвестной этиологии. Следует знать, что развитие воспаления оболочек глаза может быть связано с использованием биологических анти-ФНО-α препаратов. Описаны случаи воспаления склеры, роговицы, увеальной оболочки, сетчатки, зрительного нерва на фоне применения таких препаратов, как этанерцепт (анти-ФНО-α), ифликсимаб, адалимумаб и рифабутин (полусинтетический антибиотик из группы ансамицинов). Отмена препаратов приводит к снижению интенсивности воспаления, однако в некоторых случаях приходится прибегать к назначению глюкокортикостероидов для достижения полной ремиссии.

Учитывая недостаточное на фоне ВЗК поступление различного рода питательных веществ, в том числе в клетки и ткани глаза, в качестве сопутствующей терапии у пациентов с офтальмопатологией на фоне ВЗК необходимо использовать биологически активные добавки, содержащие лютеин, зеаксантин, селен, цинк, жирорастворимые витамины, витамин С, полиненасыщенные жирные кислоты. Витаминно-минеральными комплексами, в состав которых входит весь спектр веществ, необходимых для поддержания здоровья зрительной системы, обладающих противовоспалительным и антиоксидантным действием, являются продукты Доппельгерц® — «Доппельгерц® актив. Витамины для глаз с хромом, цинком и селеном» и «Доппельгерц® актив. Витамины для глаз с лютеином и черникой». Особенное значение использование данных биологически активных добавок приобретает у пациентов с патологией сетчатки и зрительного нерва на фоне ВЗК.

В свою очередь, гастроэнтерологи и колопроктологи должны обеспечить регулярное офтальмологическое наблюдение у всех пациентов с ВЗК (с офтальмологическими симптомами или без них). Важность офтальмологического обследования особенно проявляется в случаях бессимптомного течения офтальмовоспаления, зависимости офтальмопатологии от активности воспалительных процессов в кишечнике, а также офтальмологических побочных эффектов от системной терапии основного заболевания.

Учитывая нарушение всасывания питательных веществ, витаминов, микроэлементов в результате воспаления кишечника и нарушения состава микробиоты у пациентов с ВЗК, следует назначать регулярное и длительное (не менее 6 месяцев) потребление продуктов и пищевых добавок, содержащих железо, кальций, магний, цинк, жирорастворимые витамины, омега-3, -6, -9 ПНЖК [75, 76]. К подобного рода биологическим активным добавкам относят комплексы «Доппельгерц®», содержащие все вышеперечисленные витамины и минералы в различных комбинациях (актив омега-3, омега-3 Форте, омега 3, -6, -9 и омега-3 + Q10), которые можно рассматривать в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ВЗК. Многие исследователи в своих наблюдениях показали, что значимое снижение провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН-γ), циркулирующих цитотоксических клеток и патологических иммунных комплексов в сыворотке крови происходит спустя 6 месяцев и более приема биологических добавок, в состав которых входят ПНЖК [77].

Необходимо объяснять пациентам, что немалую роль в поддержании нормального функционирования всех систем и органов при ВЗК играют сбалансированный рацион питания, содержащий необходимые питательные вещества и микроэлементы, недостаток которых имеет место при воспалении кишечника.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Булгаков С.А. — концепция, написание текста;
Чернакова Г.М. — написание текста, редактирование;
Клещева Е.А. — написание текста, редактирование;
Симонова С.В. — концепция.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ghanchi F.D., Rembacken B.J. Inflammatory bowel disease and the eye. *Survey of ophthalmology*. 2003;48(6):663–676. DOI: 10.1016/j.survophthal.2003.08.004
2. Vavricka S.R., Brun L., Ballabeni P., Pittet V., Prinz Vavricka B.M., Zeitz J., Rogler G., Schoepfer A.M. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106:110–119. DOI: 10.1038/ajg.2010.343
3. Veloso F.T., Carvalho J., Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *Journal of clinical gastroenterology*. 1996;23:29–34. DOI: 10.1097/00004836-199607000-00009
4. Charpentier C., Chan R., Salameh E., Mbodji K., Ueno A., Coëffier M., Guerin C., Ghosh S., Savoye G., Marion-Letellier R. Dietary n-3 pufa may attenuate experimental colitis. *Mediators of inflammation*. 2018:8430614. DOI: 10.1155/2018/8430614

5. Nielsen A.A., Jorgensen L.G., Nielsen J.N., Eivindson M., Gronbaek H., Vind I., Hougaard D.M., Skogstrand K., Jensen S., Munkholm P., Brandslund I., Hey H. Omega-3 fatty acids inhibit an increase of proinflammatory cytokines in patients with active Crohn's disease compared with omega-6 fatty acids. *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2005;22(11–12):1121–1128. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02698.x
6. Rosenbaum J.T., Asquith M. The microbiome and HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Nature reviews. Rheumatology*. 2018;14(12):704–713. DOI: 10.1038/s41584-018-0097-2
7. Marchesi J.R., Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*. 2015;3:31. DOI: 10.1186/s40168-015-0094-5
8. Ley R.E., Hamady M., Lozupone C., Peter J., Turnbaugh P.J., Ramey R.R., Bircher J.S., Schlegel M.L., Tucker T.A., Schrenzel M.D., Knight R., Gordon J.I. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science*. 2008; 320(5883):1647–1651. DOI: 10.1126/science.1155725
9. Costello M.E., Ciccia F., Willner D., Warrington N., Robinson P.C., Gardiner B., Marshall M., Kenna T.J., Triolo G., A Brown M.A. Brief report: intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatology*. 2015;67(3):686–691. DOI: 10.1002/art.38967
10. Girbovan A., Sur G., Samasca G., Lupan I. Dysbiosis a risk factor for celiac disease. *Medical microbiology and immunology*. 2017; 206(2): 83–91. DOI: 10.1007/s00430-017-0496-z
11. Morgan X.C., Tickle T.L., Sokol H., Gevers D., Devaney K.L., Ward D.V., Reyes J.A., Shah S.A., LeLeiko N., Snapper S.B., Bousvaros A., Korzenik J., Sands B.E., Xavier R.J., Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome biology*. 2012;13(9):R79. DOI: 10.1186/gb-2012-13-9-r79
12. Ohkusa T., Sato N., Ogihara T., Morita K., Ogawa M., Okayasu I. Fusobacterium varium localized in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis stimulates species-specific antibody. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002;17(8):849–853. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02834.x
13. Sartor R.B. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1620–1633. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.03.024
14. Sellon R.K., Tonkonogy S., Schultz M., Dieleman L.A., Grenther W., Balish E., Rennick D.M., Sartor R.B. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin-10-deficient mice. *Infection and immunity*. 1998;66(11):5224–5231. DOI: 10.1128/IAI.66.11.5224-5231.1998
15. Sheehan D., Moran C., Shanahan F. The microbiota in inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology*. 2015;50(5):495–507. DOI: 10.1007/s00535-015-1064-1
16. Tedelind S., Westberg F., Kjerrulf M., Vidal A. Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate: a study with relevance to inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(20):2826–2832. DOI: 10.3748/wjg.v13.i20.2826
17. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Gallini C.A., Bohlooly-Y M., Glickman J.N., Garrett W.S. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2013;341(6145):569–573. DOI: 10.1126/science.1241165
18. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., Lakhdari O., Bermudez-Humaran L.G., Gratadoux J.J., Blugeon S., Bridonneau C., Furet J.P., Corthier G., Grangette C., Vasquez N., Pochart P., Trugnan G., Thomas G., Blottiere H.M., Dore J., Marteau P., Seksik P., Langella P. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(43):16731–16736. DOI: 10.1073/pnas.0804812105
19. Zhang C., Zhang M., Wang S., Han R., Cao Y., Hua W., Mao Y., Zhang X., Pang X., Wei C., Zhao G., Chen Y., Zhao L. Interaction between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndrome in mice. *The ISME journal*. 2010;4(2):232–241. DOI: 10.1038/ismej.2009.112
20. Devkota S., Wang Y., Musch M.W., Leone V., Fehlner-Peach H., Nadimpalli A., Antonopoulos D.A., Jabri B., Chang E.B. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in Il10−/− mice. *Nature*. 2012;487(7405):104–108. DOI: 10.1038/nature11225
21. Clarke S.F., Murphy E.F., Nilaweera K., Ross P.R., Shanahan F., O'Toole P.W., Cotter P.D. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: New insights. *Gut Microbes*. 2012;3(3):186–202. DOI: 10.4161/gmic.20168
22. Noriega B.S., Sanchez-Gonzalez M.A., Salyakina D., Coffman J. Understanding the impact of omega-3 rich diet on the gut microbiota. *Case reports in medicine*. 2016:3089303. DOI: 10.1155/2016/3089303
23. Menni C., Zierer J., Pallister T., Jackson M.A., Long T., Mohney R.P., Steves C.J., Spector T.D., Valdes A.M. Omega-3 fatty acids correlate with gut microbiome diversity and production of N-carbamylglutamate in middle aged and elderly women. *Scientific reports*. 2017; 7(1):11079. DOI: 10.1038/s41598-017-10382-2
24. Mokkala K., Roytio H., Munukka E., Pietila S., Ekblad U., Ronnemaa T., Eerola E., Laiho A., Laitinen K. Gut microbiota richness and composition and dietary intake of overweight pregnant women are related to serum zonulin concentration, a marker for intestinal permeability. *The Journal of nutrition*. 2016;146(9):1694–1700. DOI: 10.3945/jn.116.235358
25. Bashir M., Prietl B., Tauschmann M., Mautner S.I., Kump P.K., Treiber G., Wurm P., Gorkiewicz G., Högenauer C., Pieber T.R. Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. *European journal of nutrition*. 2016;55(4):1479–1489. DOI: 10.1007/s00394-015-0966-2
26. Garg M., Hendy P., Ding J.N., Shaw S., Hold G., Hart A. The effect of vitamin D on intestinal inflammation and faecal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and colitis*. 2018;12(8):963–972. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy052
27. Vavricka S.R., Schoepfer A., Scharl M., Lakatos P.L., Navarini A., Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(8):1982-1992. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000392.
28. Rankin G.B., Watts H.D., Melnyk C.S., Kelley Jr M.L. National cooperative Crohn's disease study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology*. 1979;77(4 Pt 2):914–920.
29. Bernstein C.N., Blanchard J.F., Rawsthorne P., Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(4):1116–1122. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x
30. Orchard T.R., Chua C.N., Ahmad T., Cheng H., Welsh K.I., Jewell D.P. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology*. 2002;123(3):714–718. DOI: 10.1053/gast.2002.35396
31. Fine S., Nee J., Thakuria P., Duff B., Farraye F.A., Shah S.A. Ocular, auricular, and oral manifestations of inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 2017;62(12):3269–3279. DOI: 10.1007/s10620-017-4781-x
32. Ungaro R., Mehandru S., Allen P.B., Peyrin-Biroulet L., Colombel J.F. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756–1770. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2
33. Troncoso L.L., Biancardi A.L., de Moraes H.V. Jr, Zaltman C. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A review. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(32):5836–5848. DOI: 10.3748/wjg.v23.i32.5836
34. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Лебедев О.И., Сафонов А.Д. Изменения органа зрения при заболеваниях органов пищеварения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;10(110):83–87. [Trukhan D.I., Tarasova L.V., Lebedev O.I., Safonov A.D. Eyes' symptoms of the digestive diseases. Experimental and clinical gastroenterology = *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014;10(110):83–87 (In Russ.)].
35. Mintz R., Feller E.R., Bahr R.L., Shah S.A. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2004;10(2):135–139. DOI: 10.1097/00054725-200403000-00012
36. Обрубов С.А., Демидова М.Ю., Делягин М.В., Карпина Л.М., Свирчевский И.В., Беспалюк Ю.Г., Иванова А.О. Патология глаз при хронических воспалительных заболеваниях кишечника у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008;53(4):73–77. [Obrubov S.A., Demidova M.Yu., Delyagin M.V., Karpina L.M., Svirchevsky I.V., Bespalyuk Yu.G., Ivanova A.O. Eye pathology in chronic inflammatory intestinal diseases in children. Russian Bulletin of perinatology and pediatrics = *Rossiiskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2008;53(4):73–77 (In Russ.)].
37. Orchard T.R., Chua C.N., Ahmad T., Cheng H., Welsh K.I., Jewell D.P. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology*. 2002;123(3):714–718. DOI: 10.1053/gast.2002.35396
38. Mendoza J.L., Lana R., Taxonera C., Alba C., Izquierdo S., Díaz-Rubio M. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Medicina clínica (Barc).* 2005;125(8):297–300. DOI: 10.1157/13078423
39. Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arquivos de gastroenterologia*. 2010;47(3):313–325. DOI: 10.1590/s0004-28032010000300019
40. Ghanchi F.D., Rembacken B.J. Inflammatory bowel disease and the eye. *Survey of ophthalmology*. 2003 Nov-Dec;48(6):663–676. DOI: 10.1016/j.survophthal.2003.08.004
41. Salmon J.F., Wright J.P., Murray A.D. Ocular inflammation in Crohn's disease. *Ophthalmology*. 1997;98:480–484. DOI: 10.1016/s0161-6420(91)32268-1
42. Danese S., Semeraro S., Papa A., Roberto I., Scaldaferri F., Fedeli G., Gasbarrini G., Gasbarrini A. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2005;11(46):7227–7236. DOI: 10.3748/wjg.v11.i46.7227
43. McCannel C.A., Holland G.N., Helm C.J., Cornell P.J., Winston J.V., Rimmer T.G. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. *American journal of ophthalmology*. 1996;121(1):35–46. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)70532-x
44. Banares A., Jover J.A., Fernandez-Gutierrez B. Pattern of uveitis as guide in making rheumatologic and immunologic diagnosis. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(2):358-370. DOI: 10.1002/art.1780400221
45. Pasadhika S., Rosenbaum J.T. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biologics*. 2014;8:67–81. DOI: 10.2147/BTT.S41477
46. Czompa L., Barta Z., Ziad H., Nemeth G., Rentka A., Aszalos Z., Zold E., Gesztelyi R., Zsuga J., Szodoray P., Kemeny-Beke A. Corneal manifestations of inflammatory bowel disease. *Seminars in ophthalmology*. 2019;34(7–8):543–550. DOI: 10.1080/08820538.2019.1684525
47. Gomes B.A., Santhiago M.R., Jorge P.A., Kara-José N., Moraes H.V. Jr, Kara-Junior N. Corneal involvement in systemic inflammatory diseases. *Eye Contact Lens*. 2015;41(3):141–144. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000141
48. Czompa L., Barta Z., Ziad H., Nemeth G., Rentka A., Aszalos Z., Zold E., Gesztelyi R., Zsuga J., Szodoray P., Kemeny-Beke A. Corneal manifestations of inflammatory bowel disease. *Seminars in ophthalmology*. 2019;34(7–8):543–550. DOI: 10.1080/08820538.2019.1684525
49. Ellis P.P., Gentry J.H. Ocular complications of ulcerative colitis. *American journal of ophthalmology*. 1964;58:779–785.
50. Knox D.L., Snip R.C., Stark W.J. The keratopathy of Crohn's disease. *American journal of ophthalmology.* 1980;90(6):862–865. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)75202-x

51. Macoul K.L. Ocular changes in granulomatous ileocolitis. *Archives of ophthalmology*. 1997;1970:95–97. DOI: 10.1001/archopht.1970.00990040097023
52. Ceresara G., Fogagnolo P., De Cillà S., Panizzo V., Danelli P.G., Orzalesi N., Rossetti L. Corneal involvement in Crohn's disease: an in vivo confocal microscopy study. *Cornea*. 2011;30(2):136–142. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181e9ac98
53. Petrey A.C., de la Motte C.A. The extracellular matrix in IBD: a dynamic mediator of inflammation. *Current opinion in gastroenterology*. 2017;33(4):234–238. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000368
54. O'Sullivan S., Gilmer J.F., Medina C. Matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease: an update. *Mediators of inflammation*. 2015;2015:964131. DOI: 10.1155/2015/964131
55. Ma J., Wang Y., Wei P., Jhanji V. Biomechanics and structure of the cornea: implications and association with corneal disorders. *Survey of ophthalmology*. 2018;63(6):851–861. DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.05.004
56. Ernst B.B., Lowder C.Y., Meisler D.M., Gutman F.A. Posterior segment manifestations of inflammatory bowel disease. *Ophthalmology*. 1991;98(8):1272–1280. DOI: 10.1016/s0161-6420(91)32143-2
57. Katsanos A., Asproudis I., Katsanos K.H., Dastiridou A.I., Aspiotis M., Tsianos E.V. Orbital and optic nerve complications of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and colitis*. 2013;7(9):683–693. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.020
58. Chan J.W., Castellanos A. Infliximab and anterior optic neuropathy: case report and review of the literature. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2010;248(2):283–287. DOI: 10.1007/s00417-009-1227-y
59. Puli S.R., Benage D.D. Retinal vein thrombosis after infliximab (Remicade) treatment for Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(4):939–940. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07368.x
60. You C., Sahawneh H.F., Ma L., Kubaisi B., Schmidt A., Foster C.S. A review and update on orphan drugs for the treatment of noninfectious uveitis. *Clinical ophthalmology*. 2017;11:257–265. DOI: 10.2147/OPTH.S121734
61. Астахов С.Ю., Гобеджишвили М.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в послеоперационном лечении офтальмологических больных. *Офтальмологические ведомости*. 2015;8(3):45–48. [Astakhov S.Yu., Gobedzhishvili M.V. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the post-operative treatment of ophthalmic patients. Ophthalmology journal = *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2015;8(3):45–48 (In Russ.)].
62. Проскурина О.В. Использование кратковременной циклоплегии в детской офтальмологической практике. *РМЖ «Клиническая Офтальмология»*. 2007;8(4):152. [Proskurina O.V. Use of short-term cycloplegia in children's ophthalmological practice. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossijskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2007;8(4):152 (In Russ.)].
63. Ford A.C., Achkar J-P, Khan K.J., Kane S.V., Talley N.J., Marshall J.K., et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(4):601–616. DOI: 10.1038/ajg.2011.67
64. Mahgoub A., El-Medany A., Mustafa A., Arafah M., Moursi M. Azithromycin and erythromycin ameliorate the extent of colonic damage induced by acetic acid in rats. *Toxicology and applied pharmacology*. 2005;205(1):43–52. DOI: 10.1016/j.taap.2004.09.012
65. Wheeler J.G., Slack N.F., Dancan A., Whitehead P.J., Russell G., Harvey R.F. The diagnosis of intraabdominal abscesses in patients with severe Crohn's disease. *The Quarterly journal of medicine*. 1992;82(298):159–167.
66. Seyedian S.S., Nokhostin F., Malamir M.D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of medicine and life*. 2019;12(2):113–122. DOI: 10.25122/jml-2018-0075
67. Мамиева З.А., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. Новые возможности терапии болезни Крона. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(5):13–20. [Mamieva Z.A., Poluektova E.A., Shifrin O.S. New possibilities for the treatment of crohn's disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology = *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2019;29(5):13–20 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-13-20
68. Harris K.A., Horst S., Gadani A., Nohl A., Annis K., Duley C., Beaulieu D., Ghazi L., Schwartz D.A. Patients with refractory Crohn's disease successfully treated with ustekinumab. *Inflammatory bowel diseases*. 2016;22(2):397–401. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000624
69. Zallot C., Quilliot D., Chevaux J. B., Peyrin-Biroulet C., Guéant-Rodriguez R.M., Freling E., Collet-Fenetrier B., Williet N., Ziegler O., Bigard M-A., Guéant J-L., Peyrin-Biroulet L. Dietary beliefs and behavior among inflammatory bowel disease patients. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(1):66–72. DOI: 10.1002/ibd.22965
70. Shoda R., Matsueda K., Yamato S., Umeda N. Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1996;63(5):741–745. DOI: 10.1093/ajcn/63.5.741
71. Jantchou P., Morois S., Clavel-Chapelon F., Boutron-Ruault M. C., Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: the E3N prospective study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(10):2195–2201. DOI: 10.1038/ajg.2010.192
72. Martinez-Medina M., Denizot J., Dreux N., Western diet induces dysbiosis with increased E coli in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. *Gut*. 2014;63(1):116–124. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304119
73. Hassan A., Ibrahim A., Mbodji K., An α-linolenic acid-rich formula reduces oxidative stress and inflammation by regulating NF-κB in rats with TNBS-induced colitis. *The Journal of Nutrition*. 2010;140(10):1714–1721. DOI: 10.3945/jn.109.119768
74. Paul S., Wand M., Emerick G.T., Richter J.M. The role of latanoprost in an inflammatory bowel disease flare. *Gastroenterology report (Oxf)*. 2014;2(3):232–234. DOI: 10.1093/gastro/gou044
75. Noriega B.S., Sanchez-Gonzalez M.A., Salyakina D., Coffman J. Understanding the impact of omega-3 rich diet on the gut microbiota. *Case reports in medicine*. 2016;2016:3089303. DOI: 10.1155/2016/3089303
76. Menni C., Zierer J., Pallister T., Jackson M.A., Long T., Mohney R.P., Steves C.J., Spector T.D., Valdes A.M. Omega-3 fatty acids correlate with gut microbiome diversity and production of N-carbamylglutamate in middle aged and elderly women. *Scientific reports*. 2017;7(1):11079. DOI: 10.1038/s41598-017-10382-2
77. Purasiri P., Murray A., Richardson S., Heys S.D., Horrobin D., Eremin O. Modulation of cytokine production in vivo by dietary essential fatty acids in patients with colorectal cancer. *Clinical science*. 1994;87(6):711–717. DOI: 10.1042/cs0870711

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Булгаков Сергей Александрович
доктор медицинских наук, профессор
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-8793-752X

ООО «Герпетический центр» Российской академии медико-технических наук
Чернакова Галина Мэлсовна
кандидат медицинских наук, доцент, врач-офтальмолог
Мичуринский проспект, д. 21-б, Москва, 119192, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-9630-6076

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ООО «Герпетический центр» Российской академии медико-технических наук
Елена Александровна Клещева
кандидат медицинских наук, доцент
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация
Мичуринский проспект, 21-б, Москва, 119192, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-1392-3432

ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»
Симонова Симона Валентиновна
заведующая организационно-методическим отделом по офтальмологии
ул. Шарикоподшипниковская, 9, Москва, 115088, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-1271-1630

ABOUT THE AUTHORS

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov
Sergey A. Bulgakov
MD, Professor
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-8793-752X

Herpetic Center of the Russian Academy of Medical and Technical Sciences
Galina M. Chernakova
PhD, docent, ophthalmologist
Michurinsky ave., 21B, Moscow, 119192, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-9630-6076

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Herpetic Center of the Russian Academy of Medical and Technical Sciences
Elena A. Kleshcheva
PhD, docent
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation
Michurinsky ave., 21B, Moscow, 119192, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-1392-3432

Scientific Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Department of Healthcare
Simona V. Simonova
head of the organizational and methodological department of ophthalmology
Sharikopodshipnikovskaya str., 9, Moscow, 115088, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-1271-1630