

Болезни кожи и воспалительные заболевания кишечника. Обзор литературы

Т.Л. Александров¹, ORCID: 0000-0002-8803-7566, e-mail: alexandrov_tl@mail.ru

И.Л. Халиф¹, ORCID: 0000-0002-2014-6299

А.Ю. Халиф², ORCID: 0000-0003-3964-907X, e-mail: aiguls1@mail.ru

З.Р. Хисматуллина², ORCID: 0000-0001-8674-2803, e-mail: hzr07@mail.ru

М.В. Шапина¹, ORCID: 0000-0003-1172-6221, e-mail: shapina.mv@yandex.ru

¹ Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салама Адиля, д. 2

² Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

В статье приводятся данные по некоторым заболеваниям кожи, часто встречающимся при воспалительных заболеваниях кишечника.

Большинство данных заболеваний кожи напрямую связаны с активностью основного воспалительного процесса (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, суппуративный гидраденит, синдром Свита), и основным методом их лечения будет являться снижение активности основного заболевания. При этом наличие у пациента с воспалительными заболеваниями кишечника кожных проявлений свидетельствует о наличии системной реакции организма и утяжеляет течение основного заболевания. У таких пациентов препараты, направленные на избирательное лечение воспалительного процесса в кишечнике (месалазины, ведолизумаб), как правило, будут являться неэффективными. Кроме того, пациенты с суппуративным гидраденитом и гангренозной пиодермии при тяжелом течении этих кожных проявлений будут нуждаться, помимо лечения основного заболевания, в местной терапии кожных проявлений болезни. С этой задачей гастроэнтеролог без помощи со стороны дерматолога, как правило, справиться не может. Также у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника часто встречаются поражения кожи, вызванные терапией этих заболеваний (парадоксальный псориаз, меланома). Парадоксальный псориаз возникает у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне терапии препаратами антиФНО и обычно может быть адекватно купирован местными средствами. В случае неэффективности местной терапии может рассматриваться вопрос о смене противорецидивной терапии воспалительных заболеваний кишечника с препаратов группы антиФНО на препараты группы антител к интерлейкинам 12, 23 (устекинумаб). Однако поражения кожи, не связанные с активностью воспалительных заболеваний кишечника или являющиеся осложнениями терапии, требуют мультидисциплинарного подхода с обязательным участием врачей-дерматологов.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, парадоксальный псориаз, болезни кожи

Для цитирования: Александров Т.Л., Халиф И.Л., Халиф А.Ю., Хисматуллина З.Р., Шапина М.В. Болезни кожи и воспалительные заболевания кишечника. Обзор литературы. *Медицинский совет*. 2020;(5):114–119. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-114-119.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Skin diseases and inflammatory bowel diseases. Literature review

Timofey L. Alexandrov¹, ORCID: 0000-0002-8803-7566, e-mail: alexandrov_tl@mail.ru

Igor L. Khalif¹, ORCID: 0000-0002-2014-6299

Aygul Yu. Khalif², ORCID: 0000-0003-3964-907X, e-mail: aiguls1@mail.ru

Zarema R. Khismatullina², ORCID: 0000-0001-8674-2803, e-mail: hzr07@mail.ru

Marina V. Shapina¹, ORCID: 0000-0003-1172-6221, e-mail: shapina.mv@yandex.ru

¹ A. Ryzhikh State Research Center of Coloproctology; 2, Salyama Adilya St., 123423, Moscow

² Bashkir State Medical University; 3, Lenina St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia

Abstract

The article presents data of some skin diseases, that often appear in inflammatory bowel diseases (IBD).

Some of the skin diseases are directly connected with the activity of the main inflammatory process (erythema nodosum, Crohn's disease of the skin and mucous, hidradenitis suppurativa) and the main method of the treatment is the decrease of main disease's activity. Also the patient's presence of skin lesions shows the presence of body's system reaction and makes the main disease more difficult to cure. Medications for specific treatment of inflammatory process in the bowel (mesalasine, vedolizumab) for these patients are inefficient, as usual. Besides, patients with hidradenitis suppurativa and pyoderma gangrenosum who have difficult cases of skin lesions will need the local therapy in addition to the main treatment. Generally, gastroenterologist needs dermatologist's help in that case. Some of these diseases are not linked with the activity of inflammatory bowel diseases ("paradoxical" psoriasis, melanoma). The "paradoxical" psoriasis appears in inflammatory bowel diseases patients in the context of medication anti-TNF therapy and can be usually cured with local medications. In case of inefficient local therapy we can appeal to change the supportive inflammatory bowel diseases therapy with anti-TNF medications to the medications belong to the group of antibodies to IL 12, 23 (ustekinumab). Also, the skin diseases, provoked by the

therapy of these diseases (paradoxical psoriasis, melanoma, non-melanomic skin cancer) often appear at patients with inflammatory bowel diseases. The basic in treatment of skin diseases is reduction of activity. However, skin diseases, which are not connected with the inflammatory bowel diseases activity or are complications of therapy require to multidisciplinary approach with necessary participation of dermatologists.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, psoriasis, paradoxical psoriasis, skin diseases

For citation: Alexandrov T.L., Khalif I.L., Khalif A.Yu., Khismatullina Z.R., Shapina M.V. Skin diseases and inflammatory bowel diseases. Literature review. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):114–119. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-114-119.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Поражения кожи при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), по данным различных авторов, встречаются в 6–43% случаев. Их можно разделить на реактивные проявления (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, суппуративный гидраденит, синдром Свита), болезни кожи, объединенные общими с ВЗК патогенетическими факторами (псориаз), нежелательные реакции при терапии (ФНО-альфа-ассоциированный псориаз, меланома) [1–4]. Кроме того, у пациентов с псориазом также чаще встречается ВЗК, чем в общей популяции. В Университетском госпитале в Фукуоке (Япония) наблюдали 681 пациента с псориазом с 2010 по 2018 г. За это время у 1,2% дебютировал язвенный колит (ЯК), а у 0,3% – болезнь Крона (БК) [5].

УЗЛОВАТАЯ ЭРИТЕМА

Узловатая эритема (УЭ) обычно ассоциирована с большим числом системных заболеваний, в т. ч. и с ВЗК. Как правило, она связана с активностью заболевания и не требует специфического лечения, исключая случаи идиопатической УЭ. Патогенетически это проявляется системной воспалительной реакцией и всегда зависит от активности основного заболевания. УЭ представляет собой плотные, безболезненные красно-багрового цвета подкожные узлы, располагающиеся преимущественно на голенях [6]. При этом у пациентов с гормональной зависимостью заболевания УЭ встречается достоверно чаще [7].

ГАНГРЕНОЗНАЯ ПИОДЕРМИЯ

Гангренозная пиодермия – воспалительный нейтрофильный дерматоз, характеризующийся болезненными язвенными дефектами кожи и часто ассоциирующийся с заболеваниями внутренних органов. Язвы полициклических очертаний с приподнятыми краями и покрыты некротическими массами [8].

Китайскими учеными было проведено исследование по частоте встречаемости реактивных поражений кожи при язвенном колите. Среди 373 пациентов с язвенным колитом реактивные изменения кожи встречались в 9,1%. Чаще всего авторы встречали гангренозную пиодернию и УЭ. При этом у пациентов с УЭ активность основного заболевания была выше, чем у пациентов без нее [9]. Vavricka et al. проведено исследование биоптатов кожи из участков УЭ. Иммуногистохимическим методом оценивалось наличие в биоптатах ФНО-альфа, NF_kB, STAT1/STAT3, MadCAM1,

CD20/68, каспазы 3/9, ИФН-гамма, Hsp-27/70. Исследование проводилось с целью оценки эффективности биологических препаратов и малых молекул в терапии ВЗК с кожными проявлениями. Было изучено 64 биопсии. ФНО-альфа и NF_kB были найдены во всех биоптатах, а MadCAM1 не найден. В связи с этим авторы делают вывод по патогенетически обоснованному использованию в терапии таких пациентов препаратов антиФНО и тофасцитиниба, а также говорят о необоснованности использования ведолизумаба [10]. Fleisher M. et al. в своем анализе эффективности ведолизумаба при внекишечных проявлениях ВЗК описывают эффективность ведолизумаба у пациентов с УЭ [11]. Однако Dubinsky M.C. et al. в своем исследовании доказали эффективность у пациентов с ВЗК и УЭ только антиФНО-препаратов. Ведолизумаб у таких пациентов, по их данным, был неэффективен [12].

СУППУРАТИВНЫЙ ГИДРАДЕНИТ

Суппуративный гидраденит (СГ) – хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся рецидивирующими болезненными узлами, абсцессами с последующим рубцеванием и лимфаденитом. Поражение чаще располагается в паховых, перианальной или подмышечных областях. Чаще СГ возникает у пациентов с БК в форме илеоколита или перианальной БК, имеющих избыточную массу тела, курящих, как правило, у мужчин. Риск возникновения заболевания у пациентов с ВЗК повышен в 9 раз. При этом и среди пациентов с гидраденитом в 3,3% встречаются случаи с ВЗК. Особенных факторов риска, отличающихся от общей популяции, у таких пациентов нет [13, 14]. Лечение этих поражений кожи комплексное. При снижении активности заболевания часто улучшается течение и СГ. Применяют также и местную терапию антибактериальными и кортикоステроидными мазями, местной формой таクロлимуса. При тяжелых случаях показана первичная хирургическая обработка очагов СГ [1].

СИНДРОМ СВИТА

Острый нейтрофильный дерматоз, протекающий с фебрильной лихорадкой (синдром Свита), ассоциирован с некоторыми заболеваниями, имеющими иммунопатологическую природу, в т. ч. и с ВЗК.

Клинически этот синдром начинается с фебрильной лихорадки, с последующим появлением на коже лица, шеи, верхних и нижних конечностей папул красно-фио-

летового цвета с четкими границами, которые трансформируются в бляшки неправильной формы. Элементы сыпи отличаются выраженной болезненностью при пальпации. Синдром Свита может сопровождаться артритами, поражением глаз [1]. Помимо реактивного проявления, при тяжелой атаке ВЗК данный синдром может возникать как нежелательная реакция на терапию азатиоприном [15]. Лечение заключается в назначении высоких доз системных кортикоэстериоидов с медленным снижением дозы в течение 2–3 месяцев [1].

ПСОРИАЗ

Псориаз – хроническое воспалительное иммуноопосредованное заболевание, часто ассоциированное с некоторыми другими аутоиммунными заболеваниями, в т. ч. и с ВЗК [16–19]. Такую ассоциацию связывают с полиморфизмом гена IL23R, отвечающего за сигнальный путь ИЛ12/23 [20]. Клинически высыпания представлены папулами розового цвета, покрытыми серебристо-белыми чешуйками, сливающимися в бляшки неправильных очертаний.

Факторами риска возникновения псориаза у пациентов с ВЗК или ВЗК у пациентов с псориазом является молодой возраст, мужской пол, курение. Псориаз, ассоциированный с БК, часто протекает в осложненной форме [21, 22]. При терапии таких пациентов следует иметь в виду, что адалимумаб и инфликсимаб эффективны и в качестве препаратов для лечения ВЗК, и в качестве препаратов для лечения псориаза. При ассоциации псориаза с БК эффективен также устекинумаб. Он показал свою высокую эффективность в лечении пациентов с псориазом и сопутствующим ВЗК. По данным Pugliese D. et al., кумулятивная эффективность поддерживающей терапии у таких пациентов в течение 6 месяцев составила 97,1% для псориаза и 84,7% для ВЗК [23]. Цертолизумаб неэффективен в терапии псориаза. Этанерцепт, секукинумаб, бродалумаб и иксекизумаб, с успехом используемые для лечения псориаза и псориатического артрита, приводят к рецидиву ВЗК и при лечении таких пациентов применяться не могут. Учитывая высокую частоту ассоциации ВЗК и псориаза (2%), все пациенты с псориазом должны быть обследованы в отношении наличия у них ВЗК, так же как и все пациенты с ВЗК должны пройти скрининг на псориаз. Для этих целей на Вторых всероссийских дебатах «Дерматология, ревматология, гастроэнтерология» в 2017 г. были разработаны опросники.

Для пациентов с ВЗК такой опросник состоит из 4 вопросов. При положительном ответе хотя бы на один из них пациент нуждается в совместном ведении гастроэнтеролога и дерматолога:

1. Бывают ли у вас длительно существующие высыпания на коже с элементами шелушения?
2. Есть ли у вас шелушение или высыпания на волосистой части головы?
3. Был вам когда-нибудь поставлен диагноз «псориаз»? Есть ли псориаз у родственников?
4. Имеются ли у вас изменения ногтей?

Похожий опросник создан и для пациентов с псориазом [21]:

1. Бывают ли у вас повторяющиеся боли в животе?
2. Отмечается ли у вас периодически жидкий стул?
3. Бывает ли у вас примесь крови в стуле?
4. Отмечается ли у вас снижение массы тела без видимой причины?
5. Бывает ли у вас повышение температуры без видимой причины?
6. Был ли у вас парапроктит?
7. Наблюдается ли у вас анемия без видимой причины?

ПСОРИАЗ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С АНТИФНО-АЛЬФА-ТЕРАПИЕЙ

Псориаз, ассоциированный с терапией антиФНО-альфа, упоминаемый в литературе также как парадоксальный псориаз, – иммунологический феномен, проявляющийся появлением у пациента, находящегося на антицитокиновой терапии, псориазоподобных высыпаний. Считается, что такие поражения связаны с генами NOS2 и ETS1. Эти гены ответственны за нитрооксидсинтазу в дендритных клетках кожи [24]. Кроме того, независимым фактором риска появления таких кожных поражений является курение [25].

Такие поражения хорошо отвечают на лечение топическими стероидами, антибиотиками, а также другим антиФНО-препаратором. Учитывая, что в 30–100% случаев нет возможности отменить антицитокиновую терапию пациенту с ВЗК, требуется осмотр дерматолога для подбора адекватной местной терапии [26–28]. Устекинумаб может быть эффективен в лечении таких поражений [29].

С 2006 по 2017 г. в Корейском католическом медицинском колледже проводилось исследование по частоте встречаемости парадоксального псориаза у пациентов с ВЗК, получающих лечение препаратами антиФНО. В первую группу вошло 5 428 пациентов, которым в течение хотя бы 6 месяцев непрерывно проводилась терапия антиФНО-препаратами. В группу контроля вошло 10 856 пациентов, никогда не получавших такого лечения. Заболеваемость парадоксальным псориазом в группе антиФНО была существенно выше (36,8 на 10 000 населения в год и 14,5 на 10 000 населения в год). Ладонно-подошвенный псориаз и псориатический артрит также чаще встречались в группе пациентов, получавших антиФНО. Факторами риска возникновения поражения кожи были молодой возраст (10–39 лет) и мужской пол, факторами протекции являлись возраст старше 40 лет и женский пол [30].

В австралийском исследовании парадоксального псориаза частота такого явления была 3,7%, разницы между инфликсимабом и адалимумабом замечено не было, средний срок появления поражения кожи – 7,5 мес., фактор риска – женский пол. Все пациенты были пролечены дерматологами, антицитокиновую терапию никому не отменили [31].

В университете Торонто были проанализированы истории болезни 672 пациентов с ВЗК, получавших терапию адалимумабом или инфликсимабом. В 10,7% у таких пациентов возникла антиФНО-ассоциированный псориаз. Факторами риска развития этого осложнения являлись

женский пол, структурирующая или свищевая формы болезни Крона. Среднее время возникновения поражения кожи было 569 дней терапии антиФНО-препаратами, причем при терапии адалимумабом поражение кожи возникало раньше. 20,8% пациентам с таким осложнением биологическая терапия была прекращена. Самым частым методом терапии таких состояний были топические кортикостероидные мази [32–34].

Псориатическое поражение волосистой части головы с алопецией – редко встречающийся побочный эффект терапии антиФНО. Такое поражение может приводить к полному облысению [35].

МЕЛАНОМА

Меланома – злокачественная опухоль кожи с быстро прогрессирующим метастазированием.

У пациентов с ВЗК повышен риск возникновения меланомы, особенно у пациентов, получающих терапию иммуносупрессорами или антиФНО-препаратами. Меланома у таких пациентов прогрессирует быстрее, при этом различия в выживаемости пациентов на терапии иммуносупрессорами и антиФНО-препаратами нет. Прогноз выживаемости у таких пациентов хуже, чем в общей популяции [36].

В Питтсбургском медицинском университете было проведено исследование по частоте выявления меланомы у пациентов с ВЗК. В исследование включались все пациенты с ВЗК вне зависимости от получаемой терапии, длительности заболевания. По данным исследования, заболеваемость меланомой у пациентов с ВЗК – 6,56 на 10000 населения в год, что в несколько раз выше, чем в общей популяции [37].

По данным проведенного в Питтсбургском медицинском университете исследования по экономической целесообразности скрининга пациентов с ВЗК в отношении рака кожи и меланомы было показано, что риск развития этих заболеваний у пациентов старше 40 лет повышен в несколько раз, чем в общей популяции. Авторами рекомендован скрининг таких пациентов каждые 2 года [38, 39].

Также доказано, что риск возникновения злокачественных новообразований (ЗНО) кожи прямо пропорционален длительности иммуносупрессивной терапии. Особенным негативным эффектом в этом отношении является терапия тиопуринами. При такой терапии ЗНО кожи возникают в молодом возрасте. Профилактическим мероприятием в данном случае может являться ограничение нахождения под солнцем [40].

ВЫВОДЫ

Проанализировав литературу, посвященную ассоциации поражения кожи и ВЗК, мы пришли к следующим выводам:

1. Поражения кожи, связанные с активностью ВЗК, могут быть пролечены гастроэнтерологом, т. к. основное в их терапии – снижение активности основного заболевания. Однако не связанные с активностью кожные проявления или кожные проявления, связанные с терапией заболевания, требуют обязательного мультидисциплинарного подхода с привлечением к лечебному процессу дерматолога.
2. Нередко поражение кожи предшествует манифестиации кишечной симптоматики, что требует особой настороженности в отношении ВЗК дерматологов.
3. Учитывая эффективность некоторых антицитокиновых препаратов в терапии как ВЗК, так и псориаза, препаратами выбора в таких случаях могут быть инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб.
4. Совместного ведения дерматологами и гастроэнтерологами требуют пациенты с парадоксальным псориазом.
5. Следует проводить скрининг меланомы и рака кожи у пациентов с ВЗК старше 40 лет, особенно если терапия основного заболевания проводится иммуносупрессорами.

Поступила / Received: 09.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 30.03.2020

Принята в печать / Accepted: 02.04.2020

Список литературы

1. Regueiro M., Swoger J. *Clinical Challenges and Complications Of IBD*. Thorofare; 2013.
2. Kim M., Choi K.H., Hwang S.W., Lee Y.B., Park H.J., Bae J.M. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of inflammatory skin diseases: A population-based cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):40–48. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.022.
3. Greuter T., Navarini A., Vavricka S.R. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(3):413–427. doi: 10.1007/s12016-017-8617-4.
4. Suh H.Y., Lee W.J., Na S.Y. Dermatologic Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Korean J Gastroenterol*. 2019;73(5):285–293. doi: 10.4166/kjg.2019.73.5.285.
5. Masaki S., Bayaraa B., Imafuku S. Prevalence of inflammatory bowel disease in Japanese psoriatic patients. *J Dermatol*. 2019;46(7):590–594. doi: 10.1111/1346-8138.14900.
6. Leung A.K.C., Leong K.F., Lam J.M. Erythema nodosum. *World J Pediatr*. 2018;14(6):548–554. doi: 10.1007/s12519-018-0191-1.
7. Singh B., Kedia S., Konijeti G., Mouli V.P., Dhingra R., Kurrey L., Srivastava S., Pradhan R., Makharla C., Ahuja V. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease and intestinal tuberculosis: Frequency and relation with disease phenotype. *Indian J Gastroenterol*. 2015;34(1):43–50. doi: 10.1007/s12664-015-0538-7.
8. Адасевич В.П., Мяделец О.Д. *Дermatозы зозинофильные инейтрофильные*. М.: Медицинская книга; 2001. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ruru/record/01000710672>.
9. Tian Y., Li J.X., Wang H.H., Li R.Y., Liu X.G. Clinical analysis of cutaneous manifestations and related factors in patients with ulcerative colitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2016;55(7):505–509. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.07.004.
10. Vavricka S.R., Galván J.A., Dawson H., Soltermann A., Biedermann L., Schär M., Schoepfer A.M., Rogler G., Prinz Vavricka M.B., Terracciano L., Navarini A., Zlobec I., Lugli A., Greuter T. Expression Patterns of TNF α , MadCAM1, and STAT3 in Intestinal and Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(3):347–354. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx158.
11. Fleisher M., Marsal J., Lee S.D., Frado L.E., Parian A., Korelitz B.I., Feagan B.G. Effects of Vedolizumab Therapy on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(4):825–833. doi: 10.1007/s10620-018-4971-1.
12. Dubinsky M.C., Cross R.K., Sandborn W.J., Long M., Song X., Shi N. et al. Extraintestinal Manifestations in Vedolizumab and Anti-TNF-Treated Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(9):1876–1882. doi: 10.1093/IBD/izy065.
13. Jellali K., Mellouki I., Ibrahim A. Cheilitis granulomatosa revealing Crohn's disease. *Pan Afr Med J*. 2018;30:147. doi: 10.11604/pamj.2018.30.147.5395.
14. Lukach A.J., Saul M.I., Ferris L.K., Swoger J.M. Risk Factors for Hidradenitis Suppurativa in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(3):755–760. doi: 10.1007/s10620-018-4919-5.
15. Yadav S., Singh S., Edakkalambeth Varayil I., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Tremaine W.J. et al. Hidradenitis Suppurativa in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study in

- Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):65–70. doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.173.
16. McNally A., Ibbetson J., Sidhu S. Azathioprine-induced Sweet's syndrome: A case series and review of the literature. *Australas J Dermatol.* 2017;58(1):53–57. doi: 10.1111/ajd.12383.
 17. Pietrzak D., Pietrzak A., Krasowska D., Borzecki A., Franciszkiewicz-Pietrzak K., Polkowska-Pruszyńska B., Baranowska M., Reich K. Digestive system in psoriasis: an update. *Arch Dermatol Res.* 2017; 309(9):679–693. doi: 10.1007/s00403-017-1775-7.
 18. Lolli E., Saraceno R., Calabrese E., Ascolani M., Scarozza P., Chiricozzi A. et al. Psoriasis Phenotype in Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Prospective Study. *J Crohns Colitis.* 2015;9(9):699–707. doi: 10.1093/ECCO-OKK/jv068.
 19. Cottone M., Sapienza C., Macaluso F.S., Cannizzaro M. Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis.* 2019;37(6):451–457. doi: 10.1159/000500116.
 20. Яблокова Е.А., Горелов А.В., Шевцова Г.В., Полотняко Е.Ю., Граммотопуло М.И., Борисова Е.В., Каншини А.А. Внеклинические проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей. Вопросы практической педиатрии. 2015;3(10):65–74. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2015/tom-10-nomer-3/24553>.
 21. Абдулгалиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., Знаменская Л.Ф., Коротаева Т.В., Круглова Л.С. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности воспалительного процесса, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Альманах клинической медицины. 2018;46(5):426–444. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-426-444.
 22. Hindryckx P., Novak G., Costanzo A., Danese S. Disease-related and drug-induced skin manifestations in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(3):203–214. doi: 10.1080/17474124.2017.1283985.
 23. Pugliese D., Dapererno M., Fiorino G., Savarino E., Mossa E., Biancone L. et al. Real-life effectiveness of ustekinumab in inflammatory bowel disease patients with concomitant psoriasis or psoriatic arthritis: An IG-IBD study. *Dig Liver Dis.* 2019;51(7):972–977. doi: 10.1016/j.dld.2019.03.007.
 24. Sánchez-Martínez M.A., García-Planella E., Laiz A., Puig L. Inflammatory Bowel Disease: Joint Management in Gastroenterology and Dermatology. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(3):184–191. doi: 10.1016/j.ad.2016.07.007.
 25. Vedak P., Kroshinsky D., St John J., Xavier R.J., Yajnik V., Ananthakrishnan A.N. Genetic basis of TNF- α antagonist associated psoriasis in inflammatory bowel diseases: a genotype-phenotype analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(6):697–704. doi: 10.1111/apt.13542.
 26. Pugliese D., Guidi L., Ferraro P.M., Marzo M., Felice C., Celleno L. et al. Paradoxical psoriasis in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease receiving treatment with anti-TNF alpha: 5-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(7):880–888. doi: 10.1111/apt.13352.
 27. Melo F.J., Magina S. Clinical management of Anti-TNF-alpha-induced psoriasis or psoriasiform lesions in inflammatory bowel disease patients: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2018;57(12):1521–1532. doi: 10.1111/ijd.14072.
 28. Nidegger A., Mylonas A., Conrad C. Paradoxical psoriasis induced by anti-TNF – a clinical challenge. *Rev Med Suisse.* 2019;15(644):668–671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30916904>.
 29. Ezzedine K., Visseaux L., Cadot G., Brixi H., Bernard P., Reguiai Z. Ustekinumab for skin reactions associated with anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with inflammatory bowel diseases: A single-center retrospective study. *J Dermatol.* 2019;46(4):322–327. doi: 10.1111/1346-8138.14816.
 30. Afzali A., Wheat C.L., Hu J.K., Olerud J.E., Lee S.D. The association of psoriasisiform rash with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in inflammatory bowel disease: a single academic center case series. *J Crohns Colitis.* 2014;8(6):480–488. doi: 10.1016/j.crohns.2013.10.013.
 31. Bae J.M., Lee H.H., Lee B.I., Lee K.M., Eun S.H., Cho M.L. et al. Incidence of psoriasisiform diseases secondary to tumour necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(2):196–205. doi: 10.1111/apt.14822.
 32. Peer F.C., Miller A., Pavli P., Subramaniam K. Paradoxical psoriasisiform reactions of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients. *Intern Med J.* 2017;47(12):1445–1448. doi: 10.1111/imj.13637.
 33. Weizman A.V., Sharma R., Afzal N.M., Xu W., Walsh S., Stempak J.M. et al. Stricturing and Fistulizing Crohn's Disease Is Associated with Anti-tumor Necrosis Factor-Induced Psoriasis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2018;63(9):2430–2438. doi: 10.1007/s10620-018-5096-2.
 34. Almutairi D., Sheasgreen C., Weizman A., Alavi A. Generalized Pustular Psoriasis Induced by Infliximab in a Patient with Inflammatory Bowel Disease. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(5):507–510. doi: 10.1177/1203475418758986.
 35. Eickstaedt J.B., Killpack L., Tung J., Davis D., Hand J.L., Tolleson M.M. Psoriasis and Psoriasiform Eruptions in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(3):253–260. doi: 10.1111/pde.13081.
 36. Udkoff J., Cohen P.R. Severe Infliximab-Induced Alopecia and Scalp Psoriasis in a Woman with Crohn's Disease: Dramatic Improvement after Drug Discontinuation and Treatment with Adjuvant Systemic and Topical Therapies. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6(4):689–695. doi: 10.1007/s13555-016-0156-z.
 37. Nissen L.H.C., Pierik M., Derrik L.A.A.P., de Jong E., Kievit W., van den Heuvel T.R.A. et al. Risk Factors and Clinical Outcomes in Patients with IBD with Melanoma. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(11):2018–2026. doi: 10.1097/MIB.0000000000000119.
 38. Anderson A.J.M., Ferris L.K., Binion D.G., Smith K.J. Cost-Effectiveness of Melanoma Screening in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2018;63(10):2564–2572. doi: 10.1007/s10620-018-5141-1.
 39. Anderson A., Ferris L.K., Click B., Ramos-Rivers C., Koutroubakis I.E., Hashash J.G. et al. Low Rates of Dermatologic Care and Skin Cancer Screening Among Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig Dis Sci.* 2018;63(10):2729–2739. doi: 10.1007/s10620-018-5056-x.
 40. Hagen J.W., Pugliano-Mauro M.A. Nonmelanoma Skin Cancer Risk in Patients with Inflammatory Bowel Disease Undergoing Thiopurine Therapy: A Systematic Review of the Literature. *Dermatol Surg.* 2018;44(4):469–480. doi: 10.1097/dss.0000000000001455.

References

1. Regueiro M., Swoger J. *Clinical Challenges and Complications Of IBD.* Thorofare; 2013.
2. Kim M., Choi K.H., Hwang S.W., Lee Y.B., Park H.J., Bae J.M. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of inflammatory skin diseases: A population-based cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):40–48. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.022.
3. Greuter T., Navarini A., Vavricka S.R. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):413–427. doi: 10.1007/s12016-017-8617-4.
4. Suh H.Y., Lee W.J., Na S.Y. Dermatologic Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Korean J Gastroenterol.* 2019;73(5):285–293. doi: 10.4166/kjg.2019.73.5.285.
5. Masaki S., Bayaraa B., Imafuku S. Prevalence of inflammatory bowel disease in Japanese psoriatic patients. *J Dermatol.* 2019;46(7):590–594. doi: 10.1111/1346-8138.14900.
6. Leung A.K.C., Leong K.F., Lam J.M. Erythema nodosum. *World J Pediatr.* 2018;14(6):548–554. doi: 10.1007/s12519-018-0191-1.
7. Singh B., Kedia S., Konijeti G., Mouli V.P., Dhingra R., Kurrey L., Srivastava S., Pradhan R., Makharia G., Ahuja V. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease and intestinal tuberculosis: Frequency and relation with disease phenotype. *Indian J Gastroenterol.* 2015;34(1):43–50. doi: 10.1007/s12664-015-0538-7.
8. Adaskovich V.P., Myadetsov O.D. *Eosinophilic and neutrophilic dermatosis.* Moscow: Meditsinskaya kniga; 2001. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/0000710672>.
9. Tian Y., Li J.X., Wang H.H., Li R.Y., Liu X.G. Clinical analysis of cutaneous manifestations and related factors in patients with ulcerative colitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2016;55(7):505–509. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.07.004.
10. Vavricka S.R., Galván J.A., Dawson H., Soltermann A., Biedermann L., Scharl M., Schoepfer A.M., Rogler G., Prinz Vavricka M.B., Terracciano L., Navarini A., Zlobec I., Lugli A., Greuter T. Expression Patterns of TNF α , MAdCAM1, and STAT3 in Intestinal and Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12(3):347–354. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx158.
11. Fleisher M., Marsal J., Lee S.D., Frado L.E., Parian A., Korelitz B.I., Feagan B.G. Effects of Vedolizumab Therapy on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2018;63(4):825–833. doi: 10.1007/s10620-018-4971-1.
12. Dubinsky M.C., Cross R.K., Sandborn W.J., Long M., Song X., Shi N. et al. Extraintestinal Manifestations in Vedolizumab and Anti-TNF-Treated Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(9):1876–1882. doi: 10.1093/IBD/izy065.
13. Jellali K., Mellouki I., Ibrahim I. Cheilitis granulomatosa revealing Crohn's disease. *Pan Afr Med J.* 2018;30:147. doi: 10.11604/pamj.2018.30.147.5395.
14. Lukach A.J., Saul M.I., Ferris L.K., Swoger J.M. Risk Factors for Hidradenitis Suppurativa in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2018;63(3):755–760. doi: 10.1007/s10620-018-4919-5.
15. Yadav S., Singh S., Edakkannabith Varayil J., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Tremaine W.J. et al. Hidradenitis Suppurativa in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):65–70. doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.173.
16. McNally A., Ibbetson J., Sidhu S. Azathioprine-induced Sweet's syndrome: A case series and review of the literature. *Australas J Dermatol.* 2017;58(1):53–57. doi: 10.1111/ajd.12383.
17. Pietrzak D., Pietrzak A., Krasowska D., Borzecki A., Franciszkiewicz-Pietrzak K., Polkowska-Pruszyńska B., Baranowska M., Reich K. Digestive system in psoriasis: an update. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(9):679–693. doi: 10.1007/s00403-017-1775-7.

18. Lolli E, Saraceno R, Calabrese E, Ascolani M, Scarozza P, Chiricozzi A, et al. Psoriasis Phenotype in Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Prospective Study. *J Crohns Colitis.* 2015;9(9):699–707. doi: 10.1093/ECCO-OKK/jv068.
19. Cottone M, Sapienza C, Macaluso F.S., Cannizzaro M. Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis.* 2019;37(6):451–457. doi: 10.1159/000500116.
20. Yablokova E.A., Gorelov A.V., Shevtsova G.V., Polotnyanko E.Yu., Grammatopulo M.I., Borisova E.V., Kanshina A.A. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics.* 2015;3(10):65–74. (In Russ.) Available at: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2015/tom-10-nomer-3/24553>.
21. Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A., Znamenskaya L.F., Korotaeva T.V., Kruglova L.S. et al. A draft of the interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for assessment of the degree of inflammatory activity, therapeutic efficacy, and for the use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):426–444. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-426-444.
22. Hindryckx P, Novak G, Costanzo A, Danese S. Disease-related and drug-induced skin manifestations in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(3):203–214. doi: 10.1080/17474124.2017.1283985.
23. Pugliese D, Daperno M, Fiorino G, Savarino E, Mosso E, Biancone L, et al. Real-life effectiveness of ustekinumab in inflammatory bowel disease patients with concomitant psoriasis or psoriatic arthritis: An IBD study. *Dig Liver Dis.* 2019;51(7):972–977. doi: 10.1016/j.dld.2019.03.007.
24. Sánchez-Martínez M.A., García-Planella E, Laiz A, Puig L. Inflammatory Bowel Disease: Joint Management in Gastroenterology and Dermatology. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(3):184–191. doi: 10.1016/j.ad.2016.07.007.
25. Vedak P, Kroshinsky D, St John J, Xavier RJ, Yajnik V, Ananthakrishnan A.N. Genetic basis of TNF- α antagonist associated psoriasis in inflammatory bowel diseases: a genotype-phenotype analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(6):697–704. doi: 10.1111/apt.13542.
26. Pugliese D, Guidi L, Ferraro PM, Marzo M, Felice C, Cellelo L, et al. Paradoxical psoriasis in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease receiving treatment with anti-TNF alpha: 5-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(7):880–888. doi: 10.1111/apt.13352.
27. Melo F.J., Magina S. Clinical management of Anti-TNF-alpha-induced psoriasis or psoriasisiform lesions in inflammatory bowel disease patients: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2018;57(12):1521–1532. doi: 10.1111/ijd.14072.
28. Nidegger A., Mylonas A., Conrad C. Paradoxical psoriasis induced by anti-TNF – a clinical challenge. *Rev Med Suisse.* 2019;15(644):668–671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30916904>.
29. Ezzedine K, Visseaux L, Cadiot G, Brix H, Bernard P, Reguiai Z, Ustekinumab for skin reactions associated with anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with inflammatory bowel diseases: A single-center retrospective study. *J Dermatol.* 2019;46(4):322–327. doi: 10.1111/1346-8138.14816.
30. Afzali A, Wheat C.L., Hu J.K., Olerud J.E., Lee S.D. The association of psoriasisiform rash with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in inflammatory bowel disease: a single academic center case series. *J Crohns Colitis.* 2014;8(6):480–488. doi: 10.1016/j.crohns.2013.10.013.
31. Bae J.M., Lee H.H., Lee B.J., Lee K.M., Eun S.H., Cho M.L. et al. Incidence of psoriasisiform diseases secondary to tumour necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(2):196–205. doi: 10.1111/apt.14822.
32. Peer F.C., Miller A., Pavli P, Subramaniam K. Paradoxical psoriasisiform reactions of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients. *Intern Med J.* 2017;47(12):1445–1448. doi: 10.1111/imj.13637.
33. Weizman A.V., Sharma R, Afzal N.M., Xu W, Walsh S, Stempak J.M. et al. Stricturing and Fistulizing Crohn's Disease Is Associated with Anti-tumor Necrosis Factor-Induced Psoriasis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2018;63(9):2430–2438. doi: 10.1007/s10620-018-5096-2.
34. Almutairi D, Sheasgreen C., Weizman A., Alavi A. Generalized Pustular Psoriasis Induced by Infliximab in a Patient with Inflammatory Bowel Disease. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(5):507–510. doi: 10.1177/1203475418758986.
35. Eickstaedt J.B., Kilpatrick L., Tung J., Davis D., Hand J.L., Tollefson M.M. Psoriasis and Psoriasisiform Eruptions in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(3):253–260. doi: 10.1111/pde.13081.
36. Udkoff J, Cohen PR. Severe Infliximab-Induced Alopecia and Scalp Psoriasis in a Woman with Crohn's Disease: Dramatic Improvement after Drug Discontinuation and Treatment with Adjuvant Systemic and Topical Therapies. *Dermatol Ther (Heidelberg).* 2016;6(4):689–695. doi: 10.1007/s13555-016-0156-z.
37. Nissen L.H.C., Pierik M., Derikx L.A.A.P., de Jong E., Kievit W., van den Heuvel T.R.A. et al. Risk Factors and Clinical Outcomes in Patients with IBD with Melanoma. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(11):2018–2026. doi: 10.1097/MIB.00000000000001191.
38. Anderson A.J.M., Ferris L.K., Binion D.G., Smith K.J. Cost-Effectiveness of Melanoma Screening in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2018;63(10):2564–2572. doi: 10.1007/s10620-018-5141-1.
39. Anderson A., Ferris L.K., Click B., Ramos-Rivers C., Koutroubakis I.E., Hashash J.G. et al. Low Rates of Dermatologic Care and Skin Cancer Screening Among Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig Dis Sci.* 2018;63(10):2729–2739. doi: 10.1007/s10620-018-5056-x.
40. Hagen J.W., Pugliano-Mauro M.A. Nonmelanoma Skin Cancer Risk in Patients with Inflammatory Bowel Disease Undergoing Thiopurine Therapy: A Systematic Review of the Literature. *Dermatol Surg.* 2018;44(4):469–480. doi: 10.1097/dss.0000000000001455.

Информация об авторах:

Александров Тимофей Леонидович, младший научный сотрудник отдела функциональных и воспалительных заболеваний кишечника, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123423, Россия, Москва, ул. Саламя Адиля, д. 2; e-mail: alexandrov_tl@mail.ru
Халиф Игорь Львович, д.м.н., профессор, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123423, Россия, Москва, ул. Саламя Адиля, д. 2

Халиф Айгуль Юлаевна, ассистент кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; e-mail: aiguls1@mail.ru

Хисматуллина Зарема Римовна, д.м.н. профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; e-mail: hzr07@mail.ru

Шапина Марина Владимировна, к.м.н., руководитель отдела функциональных и воспалительных заболеваний кишечника, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123423, Россия, Москва, ул. Саламя Адиля, д. 2; e-mail: shapina.mv@yandex.ru

Information about the authors:

Timofey L. Aleksandrov, Junior Researcher, Department of Functional and Inflammatory Bowel Diseases, Federal State Budgetary Institution "A. Ryzhikh State Research Center of Coloproctology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Salyama Adilya St., Moscow, 123423, Russia; e-mail: alexandrov_tl@mail.ru

Igor L. Khalif, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department for the Study of Inflammatory and Functional Bowel Diseases, Federal State Budgetary Institution "A. Ryzhikh State Research Center of Coloproctology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Salyama Adilya St., Moscow, 123423, Moscow

Aygul Yu. Khalif, Teaching Assistant, Chair for Dermatovenerology with Dermatovenerology and Cosmetology Modules, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, Lenina St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; e-mail: aiguls1@mail.ru

Zarema R. Khismatullina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Dermatovenerology with Dermatovenerology and Cosmetology Modules, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, Lenina St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; e-mail: hzr07@mail.ru

Marina V. Shapina, Cand. of Sci. (Med.), Head of Department of Functional and Inflammatory Bowel Diseases, Federal State Budgetary Institution "A. Ryzhikh State Research Center of Coloproctology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Salyama Adilya St., Moscow, 123423, Russia; e-mail: shapina.mv@yandex.ru