

Неврологические проявления воспалительных заболеваний кишечника



Ю. О. Шульпекова
Yu. O. Shulpekova

Ю. О. Шульпекова¹, В. У. Аблаев², И. В. Дамулин^{3,4}

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

³Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского» Минздрава России, Москва

⁴ФБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения Москвы»



В. У. Аблаев
V. U. Ablaev

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Охарактеризовать основные типы поражения нервной системы при воспалительных заболеваниях кишечника – болезни Крона и язвенном колите.

Основные положения. Неврологические синдромы составляют важную часть внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). По данным литературы, частота выявления неврологических и психиатрических синдромов варьирует от 0,25 до 47,50% (по-видимому, в зависимости от критериев отбора пациентов в исследования), они не всегда связаны с активностью кишечного воспаления и могут предшествовать манифестации ВЗК. К наиболее типичным относятся: церебральные тромбозы, периферические и краниальные невропатии, демиелинизирующие расстройства, церебральный васкулит. Частота ишемического инсульта может достигать 6,4%; каждый пятый пациент моложе 17 лет. Преобладающим неврологическим синдромом выступает гемипарез. Риск тромбоза венозных сплетений и синусов головного мозга также высок, зависит от активности воспаления и может регистрироваться еще до момента диагностики ВЗК. В метаанализе показано, что риск развития рассеянного склероза при ВЗК повышен примерно на 50%. При ВЗК описаны поражения периферической нервной системы по типу мононевропатии, плексопатии, множественной мононевропатии, компрессионной невропатии, полиневропатии и краниальной невропатии. При целенаправленном обследовании поражение периферической нервной системы регистрируется у 32–37% пациентов с ВЗК и включает в примерно равных пропорциях демиелинизирующие формы полиневропатии, сенсорную аксональную полиневропатию с поражением тонких и толстых волокон и моторную аксональную полиневропатию. При проведении дифференциальной диагностики необходимо исключить дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, алкогольную, диабетическую и лекарственно индуцированную полиневропатию. При ВЗК описаны случаи развития краниальной невропатии с наиболее частым вовлечением II, VI, VII, VIII пар черепных нервов. Весьма актуальным остается вопрос о лекарственно индуцированных поражениях нервной системы у данной категории больных при применении метронидазола, сульфасалазина, циклоспорина А, антител к ФНО-α и интегринам α4 и α4β7. **Заключение.** Неврологические проявления при ВЗК разнообразны и составляют важную часть внекишечных проявлений. Неярко выраженные психоневрологические нарушения могут оставаться не вовремя распознанными. Большая часть симптомов регрессирует на фоне лечения основного заболевания и коррекции дефицита нутриентов. Особенное внимание следует уделять контролю состояния нервной системы при применении средств биологической терапии, иммуносупрессоров, метронидазола.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, демиелинизирующие заболевания, полиневропатия, краниальная невропатия, лекарственная токсичность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



И. В. Дамулин
I. V. Damulin

Neurological presentations of inflammatory bowel diseases

Yu. O. Shulpekova¹, V. U. Ablaev², I. V. Damulin^{3,4}

¹Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of National Medical Research Centre for Psychiatry and Addiction Psychiatry n.a. V. P. Serbsky, Moscow, Russia

⁴Centre for Speech Pathology and Neurorehabilitation of Moscow Department of Health, Moscow, Russia

SUMMARY

The aim. To characterize the main types of neurological manifestations in inflammatory bowel diseases – Crohn's disease and ulcerative colitis.

Main concepts. Neurological disorders represent an important aspect of extraintestinal inflammatory bowel diseases (IBD) manifestations. According to publications, the incidence of psycho-neurological syndromes varies from 0.25% to 47.50% that apparently depends on the patient's selection in studies. Neurological signs are not always associated with IBD activity and may precede the manifestation of intestinal inflammation. The most typical include cerebral thromboembolism, peripheral and cranial neuropathies, demyelinating disorders, and cerebral vasculitis. The incidence of ischemic stroke in IBD can reach 6.4%, with approx. 20% of affected persons under 17 y.o. Hemiparesis is the predominant consequence. The risk of intracranial venous thrombosis is increased depending on the activity of intestinal inflammation; this complication can precede manifestation of IBD. Fifty per cent increased risk of multiple sclerosis in IBD patients was shown. The types of peripheral nerves involvement include mononeuropathy, plexopathy, multiple mononeuropathy, compression neuropathy, polyneuropathy and cranial neuropathy. Peripheral neuropathy may be found in 32–37% of IBD patients with a special examination. Demyelinating type, sensory axonal polyneuropathy with thin and thick fibers damage, and motor axonal polyneuropathy with thick fibers damage are observed approximately in equal proportions. It is important to differentiate "primary" neuropathy with vitamin B₁₂ and folic acid deficient, alcoholic, diabetic and drug-induced neuropathy. Clinical improvement is usually seen in the course of immunosuppressive therapy. Cranial neuropathy (mostly of II, VI, VII, VIII of cranial nerves) is described in IBD. Neurological disorders associated with administration of metronidazole, sulfasalazine, cyclosporin A, antibodies to TNF-α and integrins α4 and α4β7 continue to be highly actual. **Conclusion.** There is a variety of neurologic syndromes in IBD which represents an important part of extraintestinal manifestations. Mild psychoneurological disorders may be not recognized in time. The majority of symptoms and signs may regress in the course of treatment of IBD and nutrients deficiency correction. The special attention should be paid to neurological status control while the biologic and immunosuppressor agents and metronidazole are administered.

KEY WORDS: inflammatory bowel disease, demyelinating disease, polyneuropathy, cranial neuropathy, drug toxicity.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

К воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) [1]. ЯК характеризуется поражением толстой кишки с *обязательным* вовлечением прямой кишки и распространением в проксимальном направлении, при этом воспаление, как правило, не проникает глубже подслизистого слоя. При БК может поражаться любой участок пищеварительного тракта – от ротовой полости до заднего прохода (наиболее типично вовлечение подвздошной и [или] ободочной кишки). Наблюдается прерывистый характер воспаления – с чередованием измененных и неизмененных отделов; воспалительный процесс часто распространяется на всю толщину кишечной стенки [1–5]. За последние десятилетия заболеваемость и распространенность ВЗК значительно возросли и составляют: для ЯК – 8–14 и 120–200, для БК – 0,3–20,0 и 50–300 на 100 тыс. человек соответственно [1–5]. Наиболее часто ВЗК регистрируются в экономически высокоразвитых странах Северной Европы и Северной Америки, однако их распространенность нарастает и в тех регионах мира, где изначально была невысокой – в Японии, Северной Африке и Юго-Восточной Азии [1]. Данные о распространенности ВЗК в Российской Федерации ограничены [3, 4]. Возрастной пик заболеваемости ЯК соответствует 30–40 годам; 60% пациентов составляют мужчины. При БК выделяются два возрастных пика заболеваемости – в 20–30 и 60–70 лет; существенных различий в распространенности среди мужчин и женщин не выявлено [1–5]. Основными клиническими проявлениями ВЗК являются диарея, хроническая кровопотеря, неспецифический воспалительный синдром и мальабсорбция; тяжесть течения значительно варьирует [1–5]. Отчетливо выраженная боль в животе более характерна для БК, что объясняется трансмуральным распространением воспалительного процесса при этом заболевании и относительно высокой частотой воспалительного и рубцового стеноза кишечника. В этих условиях наблюдается избыточное раздражение висцеральных рецепторов подслизистого, межмышечного и субсерозного слоев, афферентные сигналы от которых поступают в ЦНС в составе симпатических волокон [6]. При ЯК появление отчетливо выраженной, устойчивой или нарастающей боли в животе, как правило, указывает на развитие осложнений (мегаколон, микроперфорации и местного перитонита) [3].

По современным представлениям, в основе патогенеза ВЗК лежит потеря толерантности иммунной системы хозяина по отношению к кишечным микроорганизмам, что влечет развитие хронического воспаления [1]. Активированные дендритные клетки и Т-клетки памяти могут распространяться в другие органы и ткани, где реализуется иммунологическая реакция по механизму молекулярной мимикрии. В силу повышенной кишечной проницаемости отмечается проникновение липополисахарида и провоспалительных субстанций в системную циркуляцию. Это объясняет довольно высокую частоту (20–40%) развития внекишечных воспалительных проявлений ВЗК. Выделяют внекишечные проявления, связанные с активностью кишечного воспаления (афтозные язвы, периферический артрит, узловатая эритема) и несвязанные с ней (осевая спондилоартропатия, воспалительная миопатия, первичный

склерозирующий холангит) [1–5, 7]. По некоторым данным, внекишечные проявления чаще наблюдаются при БК [7]. Отдельную группу составляют осложнения, обусловленные вторичными метаболическими нарушениями, дефицитом пищевых компонентов (в частности, остеопороз, нефролитиаз, энтеропатический дерматит, гипокалиемическая миопатия) и нежелательными явлениями лекарственной терапии (в частности, стероидная миопатия) [1–5].

В силу недостаточной осведомленности терапевтов и гастроэнтерологов в отношении поражения нервной системы при ВЗК неврологические нарушения могут оставаться нераспознанными или получают неверную трактовку. С другой стороны, с учетом того, что неврологические синдромы могут предшествовать манифестации БК или ЯК, понимание их особенностей необходимо неврологам.

При ВЗК может поражаться как центральная, так и периферическая нервная система, и в некоторых случаях нервно-психические нарушения являются первым клиническим проявлением заболевания, предшествующим развитию кишечных симптомов [8]. По данным литературы, частота выявления неврологических и психиатрических синдромов существенно варьирует от 0,25 до 47,50%, в среднем составляя порядка 20–30%; такой разброс может объясняться различными критериями отбора пациентов в исследованиях [8–13].

Наиболее типичные для ВЗК неврологические осложнения включают церебральные тромбоэмболии, периферические и краниальные невропатии, демиелинизирующие расстройства, церебральный васкулит; также, вероятно, к ним следует отнести эпилептические припадки [8, 9]. Сложность может представлять дифференциальная диагностика неврологических нарушений с миопатией и проявлениями анкилозирующего спондилоартрита [14]. Отдельной проблемой является возможность формирования висцеральной гиперчувствительности при ВЗК [15, 16, 17]. Общей патогенетической основой для развития психоневрологических нарушений является персистирующая воспалительная реакция, повышенная склонность к тромбообразованию, мальабсорбция витаминов [8].

Тромботические и эмболические осложнения чаще развиваются на фоне обострения воспалительного процесса в кишечнике, однако до трети случаев наблюдается в неактивную фазу ВЗК [9, 18–20]. У пациентов с БК и ЯК отмечаются повышение показателей жесткости сосудистой стенки, соотношения интима-медиа, частоты нарушения толерантности к глюкозе, признаки эндотелиальной дисфункции; эти признаки отчетливо отражают риск атеротромботических событий [21, 22]. Риск сосудистых осложнений повышается в условиях дефицита фолатов, витаминов В₁₂, В₆, никотинамида (провоцирующего гипергомоцистеинемию), наследственной гиперкоагуляции, приема эстрогенсодержащих препаратов, дегидратации и длительной иммобилизации пациента [8, 9]. Вопрос о повышении частоты развития ишемического инсульта при ВЗК остается предметом дискуссий. В тайваньском ретроспективном когортном исследовании было показано небольшое, но достоверное повышение общего риска ише-

мического инсульта в группе ВЗК в 1,12 раза по сравнению с когортой практически здоровых лиц. Для ЯК отношение шансов (ОШ) составило 1,01; для БК – 1,15 [23]. Сходные результаты получены в датском популяционном исследовании: относительный риск (ОР) ишемического инсульта составил 1,15 [24]. Общий риск артериального и венозного тромбоза / эмболии составляет около 4%, а по данным аутопсии, они обнаруживаются более чем у 30% пациентов.

В группах пациентов в возрасте до 40 и старше 40 лет частота ишемического инсульта при ЯК составляет 1,2 и 6,4%, при БК – 0,3 и 1,8% соответственно. Средний возраст пациентов на момент инсульта составляет примерно 28 лет (каждый пятый пациент был в возрасте до 17 лет) [20]. Преобладающим неврологическим синдромом (84,8% случаев) выступает гемипарез; также отмечено возникновение афатических расстройств, нарушений чувствительности, гемианопсии, судорог [20]. На сегодняшний день при ведении пациентов с ВЗК, осложненным ишемическим инсультом, руководствуются общепринятыми принципами. Остаются недостаточно изученными вопросы безопасности длительного профилактического приема антиагрегантов. Ежедневный профилактический прием 75 мг ацетилсалициловой кислоты в течение месяца не провоцировал осложнения и рецидивов ВЗК. В связи с недостатком данных по безопасности рекомендуется проводить регулярный контроль состояния пациентов. В острую фазу инсульта внутривенный тромболитический препарат противопоказан при наличии видимой примеси крови в кале в предшествующий 21 день. Селективный тромболитический препарат является безопасным [20]. При рецидивирующих венозных тромбозах возникают показания к назначению антикоагулянтов.

Следует заметить, что, помимо артериальной тромбоза, при ВЗК наблюдаются венозные тромбозы (преимущественно глубоких вен голени и ветвей воротной вены) и эмболии (преимущественно в системе легочной артерии). Риск тромбоза венозных сплетений и синусов головного мозга также высок и зависит от степени активности воспаления кишечника. В случаях, когда тромбоз развивался еще до момента диагностики ВЗК, у таких пациентов в крови отмечались маркеры активного воспаления – лейкоцитоз, повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка. Клинические проявления отражают повышение внутричерепного давления – диффузная головная боль, рвота, энцефалопатия, судороги; также возможно присоединение очаговой неврологической симптоматики. Диагноз подтверждают методы нейровизуализации (МР-венография). При несвоевременной диагностике вероятность летального исхода достигает 50% [25], хотя возможны и бессимптомные случаи с существенно лучшим прогнозом. Несмотря на риск развития кишечного кровотечения, лечение острого церебрального венозного тромбоза внутривенным введением гепарина или низкомолекулярными гепаринами показало эффективность и безопасность, также есть опыт успешного эндоваскулярного тромболитического [26].

Демиелинизирующие заболевания. Демиелинизирующие процессы могут иметь острое (например, диссеминированный энцефаломиелит, миелорадикулит) или

рецидивирующее течение (например, рассеянный склероз) и не всегда отчетливо связаны с активностью кишечного воспаления [9]. У больных ВЗК, также как и при ревматических заболеваниях, в Т2-режиме МРТ головного мозга могут обнаруживаться очаги гиперинтенсивности сигнала в белом веществе, в ряде случаев бессимптомные, но подчас сопровождающиеся проявлениями, напоминающими рассеянный склероз [27]. При обнаружении подобных изменений белого вещества следует исключать сосудистые заболевания – мигрень, васкулит, а также ятрогенные изменения, которые могут наблюдаться при приеме иммуносупрессоров [27]. У части пациентов, получающих препараты антител к ФНО- α , метотрексат и метронидазол, обнаружены изменения в белом веществе, по данным МРТ, и, кроме того, зафиксированы случаи развития рассеянного склероза [28–31]. Для того чтобы ответить на вопрос, являются ли подобные изменения острыми преходящими или носят рецидивирующий характер, и оценить прогноз, необходимы более масштабные исследования. В результате метаанализа было показано, что риск развития рассеянного склероза при ВЗК повышен примерно на 50% [30]. После отмены терапии наблюдалось частичное или полное разрешение симптомов [8].

Невропатии. При ВЗК описаны поражения периферических нервов по типу мононевропатии, плексопатии (в частности, плечевого сплетения), множественной мононевропатии, компрессионной невропатии, полиневропатии и краниальной невропатии [8, 9]. Наибольшая часть публикаций посвящена периферической полиневропатии и краниальной невропатии.

Периферическая невропатия – одно из самых распространенных неврологических заболеваний при ВЗК, регистрирующееся при специальном обследовании у 32–37% пациентов [9, 10, 13, 33]. На долю идиопатической невропатии (вероятнее всего, непосредственно обусловленной воспалительным процессом) приходится порядка 86,6% случаев, такую форму следует прежде всего дифференцировать с невропатией на фоне приема метронидазола и вследствие дефицита витамина В₁₂ [34]. Ретроспективный анализ случаев идиопатической полиневропатии у пациентов с ВЗК показал, что она чаще регистрируется у мужчин в возрасте 50–60 лет [9]. В рамках идиопатической полиневропатии демиелинизирующие формы (хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия или мультифокальная моторная невропатия) диагностируются примерно у 30% пациентов, среди пациентов с демиелинизирующими формами преобладают женщины. Еще у трети пациентов отмечается сенсорная аксональная полиневропатия с поражением тонких и толстых волокон. У оставшихся 40% пациентов отмечается моторная аксональная полиневропатия с поражением толстых волокон. Таким образом, в общей группе пациентов с идиопатическим поражением периферических нервов преобладают аксональные полиневропатии. Частота поражения периферической нервной системы БК и ЯК оказалась сопоставимой, однако при БК симптомы полиневропатии проявляются в более молодом возрасте [9].

Демиелинизирующие формы полиневропатии могут возникать на любом этапе болезни, но в первые годы чаще развивается сенсорная полиневропатия. В случае поражения толстых волокон возраст больных достоверно старше. При обоих типах полиневропатии, как демиелинизирующей, так и аксональной, на фоне иммунотерапии отмечается улучшение [34]. Четкая взаимосвязь между началом или обострением полиневропатии и рецидивом ВЗК наблюдается у 33% пациентов с БК и у 40% – с ЯК [35]. Улучшение часто наблюдается при назначении препаратов иммуносупрессивного действия и кортикостероидов, что косвенно свидетельствует о ее иммуноопосредованном, возможно, аутоиммунном, происхождении [9].

В одной из работ, по данным электрофизиологического исследования, невропатия мелких волокон была диагностирована в 12,4%, невропатия толстых волокон – в 19,8% случаев (в контрольной группе – в 6,0 и 4,0% случаев соответственно) [36]. По сравнению с пациентами ЯК, больные с БК с полиневропатией были старше, у них отмечалось больше метаболических осложнений, а также имелись более тяжелые двигательные нарушения. При ЯК чаще встречался синдром запястного канала. Наиболее часто сенсорные нарушения регистрировались со стороны срединного и икроножного нервов [36]. Амплитуда потенциала действия мышц была значительно снижена как при ЯК, так и БК. Сделан вывод о том, что сенсорный и двигательный ответ является более чувствительным маркером поражения периферических нервов при ВЗК, чем скорость проведения возбуждения [36].

Следует заметить, что при демиелинизирующих полиневропатиях (особенно при хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии) эффект иммуномодулирующей терапии выражен более отчетливо, чем при аксональной полиневропатии [34].

При поражении периферических нервов необходимо исключать дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, алкогольную, диабетическую и лекарственно индуцированную нейропатию [8, 9]. Случаи моторной полиневропатии следует дифференцировать от стероидной, гипокалиемической, воспалительной миопатии и миастении, которые также могут развиваться в рамках ВЗК [1, 2]. Миопатия при ВЗК может быть локальной и генерализованной, и ее развитие не всегда связано со степенью активности ВЗК. Локализованный миозит орбиты и икроножных мышц сопровождается болевыми ощущениями, гипотонией, слабостью соответствующих мышц и местным отеком тканей («воспалительная псевдоопухоль орбиты») [9, 14]. Полимиозит и дерматомиозит проявляются распространенными миалгиями и мышечной слабостью, в сыворотке крови определяется повышение активности креатинфосфокиназы [14]. Стероидная / гипокалиемическая миопатия, в зависимости от остроты развития, может протекать без боли и не сопровождается повышением сывороточных ферментов [37].

Краниальные невропатии. При ВЗК (в особенности при БК) описаны случаи развития краниальной невропатии [9, 10, 38, 39]. Наиболее часто поражаются зрительный нерв (II пара), отводящий нерв (VI пара), вестибулокохле-

арный нерв (VIII пара), лицевой нерв (VII пара); описаны случаи синдрома Мелькерсона–Розенталя, при котором наблюдается сочетание рецидивирующего пареза лицевого нерва, складчатого языка и хейлита, обусловленного образованием неказеозных гранул [9, 10, 38]. Симптомы краниальной невропатии могут предшествовать манифестации ВЗК [39]. Поражение зрительного нерва является редким осложнением, более характерным для БК, но не для ЯК, и проявляется двусторонним отеком диска зрительного нерва. Характерные симптомы: боль на стороне поражения и подостро развивающаяся, как правило, односторонняя потеря зрения [36, 40]. Невропатия зрительного нерва может сочетаться с гранулематозным хейлитом [41]. Нередко возникает необходимость исключить тромбоз церебральных синусов [42]. Описаны единичные случаи поражения зрительного нерва при ЯК с разрешением после назначения противовоспалительной терапии месалазином [43, 44]. Невропатия зрительного нерва рассматривается и в рамках оптикомиелита Девика [44]. Пациенты с картиной невропатии зрительного нерва должны наблюдаться неврологом; анализ данных МРТ головного мозга, орбит и спинного мозга помогает предсказать вероятность развития оптикомиелита Девика [44]. При высокой вероятности развития этого состояния показана иммуномодулирующая терапия [44].

Остается открытым вопрос о возможной связи назначения препаратов антител к ФНО-α с риском развития невропатии зрительного нерва. При отягощенном семейном анамнезе по невропатии зрительного нерва или рассеянному склерозу рекомендуется избегать применения анти-ФНО-α вообще или назначать его при условии пристального неврологического наблюдения пациента [45].

Относительно частое поражение отводящего нерва объясняют большей протяженностью его волокон; клинически это состояние проявляется диплопией в сочетании с болью в области глазницы [39]. Поражение, как правило, одностороннее и обусловлено повреждением мелких сосудов с развитием потенциально обратимой ишемической демиелинизации [46].

Поражение VIII пары черепных нервов с развитием вертиго и нейросенсорной тугоухости также упоминается как одно из неврологических осложнений ВЗК [9, 47, 48]. В проспективном слепом сравнительном исследовании снижение слуха в течение 3-летнего наблюдения было выявлено у 38% пациентов с ВЗК [47]. Помимо ВЗК, внутреннее ухо поражается и при других иммунопатологических заболеваниях, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, некоторые васкулиты. Предполагаемый механизм поражения – иммуноопосредованное повреждение структур внутреннего уха с развитием вторичных микротромбозов [9, 47, 48]. Комплекс подобных нарушений в литературе получил название «иммуноопосредованное заболевание внутреннего уха» [49, 50].

Особенный интерес вызывает невропатия X-й пары черепных нервов (*N. vagus*) и возможное влияние функционального состояния блуждающего нерва на активность воспалительного процесса в кишечнике, поскольку именно

этому нерву принадлежит ключевая роль в центральной регуляции кишечного гомеостаза [51, 52]. При проведении функциональных вагусных проб (анализ соотношения среднего интервала R–R на ЭКГ во время глубокого вдоха и выдоха и изменений частоты сердечных сокращений при переходе из горизонтального положения в положение сидя) у пациентов с БК и ЯК выявлены объективные признаки невропатии блуждающего нерва [53–55]. Электростимуляция шейного отдела блуждающего нерва оказывает положительное влияние на клинико-лабораторные показатели активности БК и представляется перспективным методом лечения, хотя в современной модификации его применение ограничивается побочными эффектами [56, 57].

В случае развития анкилозирующего артрита черепно-позвоночного сочленения на фоне БК существует риск развития нижней краниальной невропатии (поражения IX–XII пар краниальных нервов), также возможно вовлечение корешков C_{1–3}; подобные случаи описаны и при других иммунопатологических заболеваниях, например ревматоидном артрите [58, 59]. Нижние краниальные нервы выходят из полости черепа через яремное отверстие. В условиях воспалительно-фибротического процесса развивается их компрессия с появлением постоянного ощущения першения в горле, дисфагии и дизартрии, слабости мышц шеи и плечевого пояса. При тяжелом прогрессирующем сдавлении описаны случаи тетраплегии, регрессировавшей после хирургической декомпрессии корешков [50].

Лекарственно индуцированные поражения нервной системы. Наиболее хорошо изучены токсические реакции на такие препараты, применяющиеся для лечения ВЗК, как метронидазол, сульфасалазин, циклоспорин А и ряд биологических агентов – антитела к ФНО- α и интегринам $\alpha 4$ и $\alpha 4\beta 7$ [9]. При применении иммуномодуляторов следует помнить о потенциальном риске развития оппортунистических инфекций и паразитозов, поражающих нервную систему (криптококкоз, токсоплазмоз и др.) [61, 62].

- *Иммуномодулятор циклоспорин А* применяется в качестве «терапии спасения» при тяжелом стероид-резистентном ЯК [3]. Нейротоксические эффекты развиваются с частотой до 25% (а по некоторым данным, до 40%), в особенности при высокой концентрации действующего вещества в крови, хотя возможны даже при содержании циклоспорина в пределах терапевтического диапазона. Наиболее характерным проявлением служит синдром задней потенциально обратимой лейкоэнцефалопатии, представляющей собой комплекс остро возникающих неврологических симптомов (судорог, заторможенности и нарушений психического статуса, головной боли, корковой слепоты, зрительных галлюцинаций), обусловленных развитием вазогенного отека и повреждения субкортикального белого вещества преимущественно задних отделов головного мозга. Возможно также развитие мозжечкового синдрома, экстрапиримидных нарушений, гемипареза, периферической полиневропатии [8, 9, 63, 64]. При КТ и МРТ описаны явления отека белого вещества полушарий головного мозга, признаки

мозжечковой атрофии, задней лейкоэнцефалопатии [64, 65]. Участки повреждения располагаются главным образом в пограничных зонах между основными сосудистыми бассейнами, что косвенно указывает на роль ишемического фактора в их происхождении [63, 64, 66]. Считается, что перед проведением внутривенной терапии циклоспорином следует провести коррекцию гипомagneмии и гиперхолестеринемии для уменьшения риска нейротоксических реакций [8, 9, 64]. При снижении дозы или отмене циклоспорина А неврологические нарушения обычно регрессируют, однако в ряде случаев бывают необратимыми [8, 9, 64].

- *Сульфасалазин* – препарат 5-амисалициловой кислоты, связанной с сульфамириновым кольцом, обладающий противовоспалительным и антимикробным действием и применяющийся для лечения ВЗК с поражением толстой кишки. К нейротоксическим реакциям на фоне применения сульфасалазина относятся головная боль, головокружение, шум в ушах, атаксия, судороги, нарушения сна, галлюцинации, поражение периферических нервов [8, 9].
- *Средства биологической терапии* (термин отражает их биотехнологическое происхождение) – современные высокоэффективные препараты моноклональных антител, блокирующих провоспалительные цитокины, молекулы адгезии, патологические клоны лимфоцитов. В лечении ВЗК применяются препараты антител к ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаб-пегол), антител к интегринам $\alpha 4$ (натализумаб) и антител к интегринам $\alpha 4\beta 7$ (ведолизумаб) [3, 4, 8]. Анти-ФНО- α широко применяются для индукции и поддержания ремиссии БК, тогда как при ЯК относятся к «терапии спасения» второй линии. Помимо развития оппортунистических и реактивации латентных инфекций (в том числе с поражением нервной системы), среди осложнений терапии анти-ФНО- α описаны демиелинизирующие процессы в ЦНС. Последние проявляются, как правило, в виде следующих сценариев: обострение существующего рассеянного склероза; первая манифестация рассеянного склероза; остро развивающиеся изменения психического статуса (энцефалопатия) с остаточным неврологическим дефицитом и (или) признаками демиелинизации, по данным биопсии; случаи, напоминающие картину рассеянного склероза в отсутствие достаточных диагностических критериев [67]. Первые клинические проявления варьируемы и могут включать изменения психики, дизестезию, парестезии, невропатию зрительного нерва, парезы, тазовые расстройства. По данным методов нейровизуализации, могут отмечаться сходные с рассеянным склерозом изменения [67].
- В отдельных публикациях указывается на временную связь между применением антител к ФНО- α и различными поражениями периферических нервов, такими как синдром Гийена-Барре, синдром Миллера Фишера, хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, мультифокальная моторная невропатия с блоками проведения, множественная

моторная невропатия, аксональная сенсомоторная полиневропатия [63, 68–71]. Полиневропатия, возникшая в ходе лечения анти-ФНО- α , в большинстве случаев разрешается в среднем через 5 месяцев после их отмены (от 2 недель до 7 месяцев); дополнительный положительный эффект может оказывать иммуномодулирующая терапия, традиционно применяющаяся при демиелинизирующих расстройствах – внутривенное введение иммуноглобулина, назначение кортикостероидов, плазмаферез [72]. Лечение антителами к ФНО- α противопоказано при уже установленном диагнозе демиелинизирующего процесса (рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, неврита зрительного нерва) [73–75]. Пациентам, получающим анти-ФНО- α , должен регулярно проводиться неврологический и офтальмологический осмотр. При появлении признаков демиелинизирующего процесса в ходе терапии препаратом анти-ФНО- α или уже после ее прекращения лечение следует отменить и не применять более [8, 9, 76].

- В ходе клинического применения натализумаба отмечены единичные случаи развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии – редкой формы поражения ЦНС, вызываемой вирусом JC, названным в память первого пациента (John Cunningham), у которого было диагностировано это заболевание. В условиях иммунодефицита (в частности, ятрогенного) вирус JC вызывает лизис олигодендроцитов и демиелинизирующий процесс. Клинические проявления могут включать развитие когнитивных нарушений, изменения поведения, уменьшение полей зрения, очаговые неврологические нарушения (в частности, гемипарез), нарушения речи, судороги. Смертность в течение ближайшего полугодия достигает 60%. Диагноз может быть подтвержден количественным определением ДНК вируса JC в цереброспинальной жидкости [34, 77].
- *Глюкокортикостероиды* применяются для купирования обострения ВЗК при высокой активности процесса. Согласно современным рекомендациям срок применения кортикостероидов не должен превышать 12 недель в связи с высоким риском побочных эффектов, одним из которых является стероид-индуцированная миопатия [3, 4]. Миопатия сопровождается появлением слабости проксимальных мышц и гипотрофией, уровень креатинфосфокиназы в крови сохраняется нормальным. Применение кортикостероидов также может провоцировать гиперкоагуляцию [8, 9].
- *Метронидазол* – антимикробный препарат, применяющийся при угрозе инфекционных осложнений при ВЗК, а также при перианальном поражении в рамках БК. При непродолжительных курсах терапии нейротоксичность метронидазола, как правило, не проявляется, однако она многократно возрастает при приеме в дозе 1,5 г метронидазола в сутки в течение 30 дней (при общей дозе 45 г) [73, 78]. Неврологические проявления включают симптомы со стороны головного мозга – головную боль, системное головокружение, су-

дороги, признаки энцефалопатии (раздражительность, бессонницу, спутанность сознания); в различных отделах мозга в T2-режиме МРТ обнаруживаются явления вазогенного отека [79]. В отдельных случаях возможно поражение мозжечка (атаксия, тремор), при котором при МРТ в режиме T2 и FLAIR определяется гиперинтенсивность зубчатых ядер и четверохолмия [78, 79]. Наиболее характерно развитие метронидазол-индуцированной периферической полиневропатии, которая обычно носит характер сенсорной или вегетативной и может сопровождаться сенситивной атаксией [8, 9]. Моторная полиневропатия наблюдается редко. Как правило, полиневропатия разрешается при отмене метронидазола [8, 9].

Церебральный васкулит. Васкулиты, ассоциированные с ВЗК, рассматриваются как внекишечные проявления и могут протекать в различных формах – с поражением крупных сосудов, как гигантоклеточный артериит, в виде ANCA-ассоциированного (гранулематоза с полиангиитом, эозинофильного гранулематоза с полиангиитом), изолированного кожного васкулита и др. [80]. Поражение ЦНС описано при васкулите с поражением крупных сосудов и чаще наблюдается при ЯК [80]. Клинические проявления церебральных васкулитов включают головную боль, краниальные невропатии, очаговую неврологическую симптоматику в виде гемипареза, гемигипестезии и др. [80, 81]. Начало может быть острым или подострым и предшествовать появлению кишечных симптомов [80, 81]. Острые поражения могут быть обнаружены при диффузионно-взвешенной МРТ (DWI) в виде очагов в глубоких и перивентрикулярных отделах белого вещества, а также при FLAIR или T2-режимах МРТ. Могут также выявляться стенозы артерий и церебральная атрофия [8, 9, 78–80]. Очаги в белом веществе не являются специфическими и позволяют лишь заподозрить наличие васкулита. Артериальные стенозы – также недостаточно специфичный признак, который может выявляться и при обратимой церебральной вазоконстрикции. В крови наблюдается повышение маркеров воспаления (СОЭ, уровень С-реактивного белка), при исследовании цереброспинальной жидкости может выявляться повышение содержания белка или умеренный плейоцитоз. Прогноз при церебральном васкулите в рамках ВЗК в большинстве случаев благоприятный [8, 9, 80, 81].

Эпилепсия. Связь между ВЗК и эпилепсией четко не доказана. Частота развития эпилептических припадков в когорте из 638 пациентов с ВЗК оказалась несколько повышена (1,9%), однако при этом у части пациентов имелись структурные изменения головного мозга или метаболические расстройства (в частности, гипомagnesемия, дегидратация), которые могли бы послужить самостоятельной причиной развития судорог [9, 13, 82, 83]. Возможной причиной развития судорог также может послужить тромбоз сосудов мозга. На фоне противовоспалительной терапии отмечается урежение или исчезновение судорожных припадков, что косвенно свидетельствует о вовлечении иммунных механизмов [10].

Психические нарушения. С ВЗК наиболее часто ассоциированы депрессия и тревога, которые регистрируются с частотой 15–30% и 80% соответственно [8, 84]. Существенных различий в частоте этих синдромов при ЯК и БК не отмечено [8, 85]. Депрессия чаще отмечается у женщин и пациентов молодого возраста, вероятность ее возникновения связана с более высокой степенью активности воспалительного процесса, частотой рецидивов, наличием кишечных свищей и перианального поражения, которые существенно отягощают жизнь пациента, а также ситуациями, когда возникают показания к хирургическому вмешательству [86]. Кроме того, депрессия и тревога могут выступать как компоненты лекарственно опосредованных реакций [8]. Проведен ряд исследований, в которых среди больных ВЗК оценивалась относительная распространенность эндогенной депрессии, однако полученные результаты отличаются противоречивостью и не позволяют сделать однозначные выводы [84, 87]. Наряду с этим когортное исследование показало повышенную распространенность обсессивно-компульсивных расстройств и панических расстройств при ВЗК [84]. С учетом того, что в гастроэнтерологической практике тревога и депрессия могут оставаться нераспознанными, обосновано введение специальных инструментов скрининга (опросников) с целью улучшения их диагностики [8].

Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия сопровождается болью в поясничной области, которую необходимо дифференцировать от проявлений ассоциированного с ВЗК спондилоартрита, которые, как известно, не коррелируют с активностью кишечного воспаления [9, 14]. В дифференциальной диагностике следует опираться на возраст пациентов (дискогенная радикулопатия чаще регистрируется у больных старше 50 лет), наличие утренней скованности в нижней части спины длительностью более часа, ограниченной способности в сгибанию в поясничном отделе, болезненности при пальпации по ходу крестцово-подвздошных сочленений, признаков энтезопатии и дактилита (последние характерны для спондилоартрита). Рентгенография и МРТ позвоночника и крестцово-подвздошных суставов помогают уточнить диагноз [14].

Развитие висцеральной гиперчувствительности на фоне ВЗК. У значительной части (35%) пациентов даже в период ремиссии ВЗК отмечается боль в животе, ассоциированная с опорожнением кишечника и сопровождающаяся нарушениями стула [88]. В качестве причины рассматривается сенситизация периферической и центральной нервной системы на фоне повторных атак кишечного воспаления, а также нарушения функции блуждающего нерва; в то же время сохранение негрубо выраженных симптомов может отражать отсутствие полной ремиссии ВЗК [89]. Вопрос о правомерности диагноза «ВЗК в сочетании с синдромом раздраженного кишечника / функциональной абдоминальной болью» остается открытым.

Заключение

Таким образом, неврологические проявления, которые могут развиваться у пациентов с ВЗК, весьма разнообразны и составляют важную часть внекишечных проявлений. В повседневной практике врача-терапевта или гастроэнтеролога неярко выраженные психоневрологические нарушения могут оставаться нераспознанными или их происхождение может подкупать неверную трактовку. Большая часть симптомов регрессирует на фоне лечения основного заболевания и коррекции дефицита нутриентов. Особенное внимание следует уделять контролю состояния нервной системы при применении средств биологической терапии, циклоспорина А и других иммуносупрессоров, метронидазола. При отягощенном семейном анамнезе по невропатии зрительного нерва и рассеянному склерозу следует избегать применения препаратов антител к ФНО- α , а при необходимости их применения проводить тщательное наблюдение за состоянием нервной системы.

Список литературы / References

1. Baumgart D.C., Carding S.R. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007; 369 (9573): 1627–1640. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60750-8.
2. Gajendran M., Loganathan P., Catinella A.P., Hashash J.G. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon.* 2018 64 (2): 20–57. DOI: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001.
3. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.А., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Болихов К.В., Валуйских Е.Ю., Варданян А.В., Веселов А.В., Веселов В.В., Головенко А.О., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Губонина И.В., Жигалова Т.Н., Кашников В.Н., Кизова Е.А., Князев О.В., Костенко Н.В., Куляпин А.В., Морозова Н.А., Муравьев А.В., Низов А.А., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Никулина Н.В., Одинова А.Х., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Потапов А.С., Румянцев В.Г., Светлова И.О., Ситкин С.И., Тимербулатов В.М., Ткачев А.В., Ткаченко Е.И., Фролов С.А., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Щукина О.Б., Яковлев А.А. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. 2017; (2): 7–29.
4. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.А., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Болихов К.В., Валуйских Е.Ю., Варданян А.В., Веселов А.В., Веселов В.В., Головенко А.О., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Губонина И.В., Жигалова Т.Н., Кашников В.Н., Кизова Е.А., Князев О.В., Костенко Н.В., Куляпин А.В., Морозова Н.А., Муравьев А.В., Низов А.А., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Никулина Н.В., Одинова А.Х., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Потапов А.С., Румянцев В.Г., Светлова И.О., Ситкин С.И., Тимербулатов В.М., Ткачев А.В., Ткаченко Е.И., Фролов С.А., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Щукина О.Б., Яковлев А.А. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017, № 1 (59): 6–30.
5. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulkhakov R.A., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Achkasov S.I., Baranovsky A.Yu., Bolikhov K.V., Valuisikh E.Yu., Vardanyan A.V., Veselov V.V., Veselov V.V., Golovenko A.O., Golovenko O.V., Gubonina I.V., Zhigalova T.N., Kashnikov V.N., Kizova E.A., Knyazev O.V., Kostenko N.V., Kulyapin A.V., Morozova N.A., Nikitina N.V., Nikolaeva N.N., Nikulina N.V., Odintsova A.Kh., Osipenko M.F., Pavlenko V.V., Parfenov A.I., Poluektova E.A., Potapov A.S., Rummyantsev V.G., Svetlova I.O., Sitkin S.I., Timerbulatov V.M., Tkachev A.V., Tkachenko E.V., Frolov S.A., Khubezov D.A., Chashkova E.Yu., Shapina M.V., Shchukina O.B., Yakovlev A.A. Clinical guide of Russian Association of gastroenterology and Russian Association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2017; 1 (59): 6–30 (In Russ.).
6. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1785–94. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.055.
7. Gebhart G.F. Visceral afferent contributions to the pathobiology of visceral pain. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2000; 278: 6, G834–G838.
8. Veloso F.T. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol*. 2011; 17 (22): 2702–7. DOI: 10.3748/wjg.v17.i22.2702.
9. Plata-Bello J., Acosta-López S. Neurological Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. 2018. In book: *New Concepts in Inflammatory Bowel Disease*. DOI: 10.5772/intechopen.73017.
10. Zois C.D., Katsanos K.H., Kosmidou M., Tsianos E.V. Neurologic manifestations in inflammatory bowel diseases: Current knowledge and novel insights from Crohn's and Colitis. 2010; 4: 115–124. DOI: 10.1016/j.crohns.2009.10.005.
11. Elsehty A., Bertorini T.E. Neurologic and neuropsychiatric complications of Crohn's disease. *South Med J*. 1997; 90 (6): 606–610. DOI: 10.1097/00007611-199706000-00005.

11. Greenstein A.J., Janowitz H.D., Sachar D.B. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1976; 55 (5): 401-412. DOI: 10.1097/00005792-197609000-00004.
12. Rankin G.B., Watts H.D., Melnyk C.S., Kelley M.L. Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology*. 1979; 77 (4 Pt 2): 914-920.
13. Lossos A., River Y., Eliakim A., Steiner I. Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. *Neurology*. 1995; 45 (3 Pt 1): 416-421. DOI: 10.1212/wnl.45.3.416.
14. Bourikas L.A., Papadakis K.A. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 1915-1924. DOI: 10.1002/ibd.20942.
15. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; S0016-5085(16)00223-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
16. Halpin S.J., Ford A.C. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107 (10): 1474-1482. DOI: 10.1038/ajg.2012.260.
17. Ceuleers H., Van Spaendonck H., Hanning N., Heirbauf J., Lambair A.M., Joossens J., Augustyns K., De Man J.G., De Meester L., De Winter B.Y. Visceral hypersensitivity in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome: The role of proteases. *World J Gastroenterol*. 2016 Dec 21; 22 (47): 10275-10286. DOI: 10.3748/wjg.v22.i47.10275.
18. Yoshida H., Granger D.N. Inflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15 (8): 1245-1255. DOI: 10.1002/ibd.20896.
19. Zezos P., Kouklakis G., Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (38): 13863-13878. DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13863.
20. Katsanos A.H., Kosmidou M., Giannopoulos S. Cerebral arterial infarction in inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med*. 2014; 25 (1): 37-44. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.08.702.
21. Zanoli L., Boutouyrie P., Fatuzzo P., Granata A., Lentini P., Öztürk K., Cappello M., Theodoridou E., Tuttolomondo A., Pinto A., Cammà C., Licata A., Blanco J., Rastelli S., Insema G., Castellino P., Laurent S. Inflammation and Aortic Stiffness: An Individual Participant Data Meta-Analysis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6 (10): e007003. DOI: 10.1161/JAHA.117.007003.
22. Biondi RB, Salmazo PS, Bazan SGZ, Hueb JC, de Paiva SAR, Sassaki LY. Cardiovascular Risk in Individuals with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020; 13: 107-113. DOI: 10.2147/CEG.S243478.
23. Huang W.S., Tseng C.H., Chen P.C., Tsai C.H., Lin C.L., Sung F.C., Kao C.H. Inflammatory bowel diseases increase future ischemic stroke risk: a Taiwanese population-based retrospective cohort study. *Eur J Intern Med*. 2014; 25 (6): 561-5. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.05.009.
24. Kristensen S.L., Ahlehoff O., Lindhardsen J. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death - a Danish nationwide cohort study [published correction appears in *PLoS One*. 2013; 8 (4). DOI: 10.1371/journal.pone.0149855-87b9-436a-4bd-bc64b50a6c93]. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e56944. DOI: 10.1371/journal.pone.0056944.
25. Mathew S., Ravikanth R. Cerebral venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *Christmed Journal of Health and Research*. 2018; 5 (1): 54-56. DOI: 10.4103/cjhr.cjhr_53_17.
26. Umfi H., Asil T., Celik Y., Tezel A., Dokmeçi G., Tuncbilek N., Utku U., Soyulu A.R. Cerebral sinus thrombosis in patients with inflammatory bowel disease: a case report. *World J Gastroenterol*. 2005 Sep 14; 11 (34): 5404-7. DOI: 10.3748/wjg.v11.i34.5404.
27. Alkhwajah M.M., Caminero A.B., Freeman H.J., Oger J.J. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: what we know and what we would need to know! *Mult Scler*. 2013; 19 (3): 259-265. DOI: 10.1177/1352458512461393.
28. Freeman H.J., Flak B. Demyelination-like syndrome in Crohn's disease after infliximab therapy. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19 (5): 313-316. DOI: 10.1155/2005/358658.
29. Thomas C. W. Jr., Weinschenker B.G., Sandborn W. J. Demyelination during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10 (1): 28-31. DOI: 10.1097/00054725-200401000-00004.
30. Ahmed A., Loes D.J., Bressler E.L. Reversible magnetic resonance imaging findings in metronidazole-induced encephalopathy. *Neurology*. 1995; 45 (3 Pt 1): 588-589. DOI: 10.1212/wnl.45.3.588.
31. Ebner F., Ranner G., Slavc I. MR findings in methotrexate-induced CNS abnormalities. *AJR Am J Roentgenol*. 1989; 153 (6): 1283-1288. DOI: 10.2214/ajr.153.6.1283.
32. Kosmidou M., Katsanos AH, Katsanos KH, Kyriasis AP, Tsvigoulis G, Christodoulou D, Giannopoulos S. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017; 264 (2): 254-259. DOI: 10.1007/s00415-016-8340-8.
33. Singh S, Kumar N, Loftus EV Jr, Kane SV. Neurologic complications in patients with inflammatory bowel disease: increasing relevance in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19 (4): 864-872. DOI: 10.1002/ibd.2301.
34. Gondim FA, Brannagan TH 3rd, Sander HW, Chin RL, Latov N. Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. *Brain*. 2005; 128 (Pt 4): 867-879. DOI: 10.1093/brain/awh429.
35. Casella G, Tontini GE, Bassotti G. Neurological disorders and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (27): 8764-8782. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8764.
36. Gondim Fde A, de Oliveira GR, Teles BC. Clinical and Electrodiagnostic Findings in Patients with Peripheral Neuropathy and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21 (9): 2123-2129. DOI: 10.1097/MLB.0000000000000459.
37. Полунина А.Г., Исавев Ф.В., Демьянова М.А. Стероидная миопатия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012; 112 (10): 60-64.
38. Heuer DK, Gager WE, Reeser HF. Ischemic optic neuropathy associated with Crohn's disease. *J Clin Neuroophthalmol*. 1982; 2 (3): 175-181.
39. Karajeh MA, Hadjivassiliou M, Hurstone P, Grundman MJ. Neurological sequelae of Crohn's disease: opportunity to study common etiological pathways. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 19 (9): 1093-1094. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03563.x.
40. Walker JC, Selva D, Pietris G, Crompton JL. Optic disc swelling in Crohn's disease [published correction appears in *Aust N Z J Ophthalmol* 1999 Apr; 27 (2): 161]. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1998; 26 (4): 329-332. DOI: 10.1111/j.1442-9071.1998.tb01338.x.
41. van de Scheur MR, van der Waal RI, van Bodegraven AA, Völker-Dieben HJ, Starink TM, van der Waal I. Cheilitis granulomatosa and optic neuropathy as rare extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2002; 34 (5): 557-559. DOI: 10.1097/00004836-200205000-00016.
42. Al-Malik H, Green MR. Cerebral venous thrombosis as a complication of Crohn disease: a case report [published correction appears in *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 Sep; 33(3):428]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 32 (2): 209-211. DOI: 10.1097/00005176-200102000-00023.
43. Mantzouranis G, Saridi M, Tsoumani N, Giagkou E, Zafeiropoulos P, Katsanos A, Skamnelos A, Bacacos A-D, Katsanos KH, Christodoulou DK. Eyes and Inflammatory Bowel Diseases. *EC Gastroenterology and Digestive System* 5.6. 2018: 402-407.
44. Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. *Eye Brain*. 2016; 8: 195-202. DOI: 10.2147/EB.S543131.
45. Alexandre B, Vandermeeren Y, Dewit O, Moreels T, de Boer N, Dhar A, Ziady C, Shifrit AB, Steinhilber F, Jajic N, Costantino G, Bihin B, Rahier JF, Katsanos KH; ECCO CONFER investigators. Optic Neuritis Associated or Not with TNF Antagonists in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 May; 10 (5): 541-8. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw003.
46. Sanders SK, Kawasaki A, Purvin VA. Long-term prognosis in patients with vasculopathic sixth nerve palsy. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134 (1): 81-84. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01439-3.
47. Wengrower D, Koslowsky B, Peleg U, Mazuz B, Cohen L, Ben-David A, Gross M, Goldin E, Shaul C. Hearing Loss in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2016 Jul; 61 (7): 2027-32. DOI: 10.1007/s10620-016-4074-9.
48. Karmody CS, Valdez TA, Desai U, Blevins NH. Sensorineural hearing loss in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Otolaryngol*. 2009; 30 (3): 166-170. DOI: 10.1016/j.amjoto.2008.04.009.
49. Agrup C, Luxon LM. Immune-mediated inner-ear disorders in neuro-otology. *Curr Opin Neurol*. 2006; 19 (1): 26-32. DOI: 10.1097/01.wco.0000194143.02171.46.
50. Das S, Bakshi SS, Seepana R. Demystifying autoimmune inner ear disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019; 276 (12): 3267-3274. DOI: 10.1007/s00405-019-05681-5.
51. Abe C, Inoue T. Role of C1 neurons in anti-inflammatory reflex: Mediation between afferents and efferents. *Neurosci Res*. 2018; 136: 6-12. DOI: 10.1016/j.neures.2018.05.001.
52. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 44. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00044.
53. Granberg V, Ejskjaer N, Peakman M, Sundkvist G. Autoantibodies to Autonomic Nerves Associated with Cardiac and Peripheral Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1959-1964. DOI: 10.2337/diacare.28.8.1959.
54. Lindgren S, Stewenius J, Sjölund K, Lilja B, Sundkvist G. Autonomic vagal nerve dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1993; 28 (7): 638-42. DOI: 10.3109/00365529309096103.
55. Lindgren S, Lilja B, Rosén I, Sundkvist G. Disturbed autonomic nerve function in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 1991; 26 (4): 361-6. DOI: 10.3109/00365529108996495.
56. Bonaz B, Sinniger V, Hoffmann D, Clarençon D, Mathieu N, Dantzer C, Verceuil L, Picq C, Trocmé C, Faure P, Cracowski JL, Pellissier S. Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study. *Neurogastroenterol Motil*. 2016; 28 (6): 948-53. DOI: 10.1111/nmo.12792.
57. Bonaz B. Is there a place for vagus nerve stimulation in inflammatory bowel diseases? *Bioelectron Med*. 2018; 4: 4. DOI: 10.1186/s42234-018-0004-9.
58. Albert GW, Menezes AH. Ankylosing spondylitis of the craniocervical junction: a single surgeon's experience. *J Neurosurg Spine*. 2011; 14 (4): 429-36. DOI: 10.3171/2010.11.
59. Blankenship LD, Basford JR, Strommen JA, Andersen RJ. Hypoglossal nerve palsy from cervical spine involvement in rheumatoid arthritis: 3 case reports. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002; 83 (2): 269-272. DOI: 10.1053/apmr.2002.29665.
60. Ryken T, Menezes A. Inflammatory bowel disease and the craniocervical junction. *Neurosurg Focus*. 1999; 6 (6): e10. DOI: 10.3171/foc.1999.6.6.11.
61. Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Evidence-based consensus on opportunistic infections in inflammatory bowel disease (republishing). *Intest Res*. 2018 16 (2): 178-193. DOI: 10.5217/ir.2018.16.2.178.
62. Assimakopoulos SF, Stamouli V, Dimitropoulou D, Spiropoulou A, Panos G, Anastassiou ED, Marangos M, Spiropoulou I. Toxoplasma gondii meningoencephalitis without cerebral MRI findings in a patient with ulcerative colitis under immunosuppressive treatment. *Infection*. 2015; 43 (5): 589-593. DOI: 10.1007/s15010-015-0730-9.
63. Bartynski WS, Grabb BC, Zeigler Z, Lin L, Andrews DF. Watershed imaging features and clinical vascular injury in cyclosporin A neurotoxicity. *J Comput Assist Tomogr*. 1997; 21: 872-880. DOI: 10.1097/00004728-199711000-00005.
64. Gijtenbeek JM, van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol*. 1999; 246 (5): 339-46. DOI: 10.1007/s004150050360.
65. Serkova NJ, Christians U, Benef LZ. Biochemical mechanisms of cyclosporine neurotoxicity. *Mol Interv*. 2004; 4 (2): 97-107. DOI: 10.1124/mi.4.2.7.
66. Bartynski WS, Zeigler Z, Spearman MP, Lin L, Shaddock RK, Lister J. Etiology of cortical and white matter lesions in cyclosporin-A and FK-506 neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22 (10): 1901-1914.
67. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor alpha antagonism: by what mechanisms could tumor necrosis factor alpha antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum*. 2001; 44 (9): 1977-1983. DOI: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<1977::AID-ART345>3.0.CO;2-6.
68. Kalfsonoudis E, Voulgari PV, Konitsiotis S, Drosos AA. Demyelination and other neurological adverse events after anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev*. 2014; 13 (1): 54-58. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.09.002.
69. Vardolakis G, Kouklakis G, Heliopoulos I, Argyropoulou P, Papanas N, Tzilonidou M, Prassopoulos P, Piperidou H. Acute paraplegia after the initiation of anti-tumor necrosis factor- α therapy for Crohn's disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 19 (2): 159-162. DOI: 10.1097/01.meg.0000250589.45984.b4.
70. Stübben JP. Tumor necrosis factor- α antagonists and neuropathy. *Muscle Nerve*. 2008; 37 (3): 281-92. DOI: 10.1002/mus.20924.
71. Seo B, Jeong YJ, Hong S, Kim Y-G, Lee Ch-K, Yoo B. A Case of Infliximab-induced Multifocal Motor Neuropathy in a Patient with Rheumatoid Arthritis and Literature Review. *J Rheum Dis*.
72. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor alpha antagonism: by what mechanisms could tumor necrosis factor alpha antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum*. 2001; 44 (9): 1977-1983. DOI: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<1977::AID-ART345>3.0.CO;2-6.
73. Senthilkumar S, Shah S, Balamurugan N, Thirumalaikulundsubramanian P. Metronidazole encephalopathy: Uncommon reaction to a common drug. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2015; 5 (2): 123-124. DOI: 10.4103/2229-5151.158422.
74. Agarwal A, Kanekar S, Sabat S, Thamburaj K. Metronidazole-Induced Cerebellar Toxicity. *Neural Int*. 2016; 8 (1): 6365. DOI: 10.4081/ni.2016.6365.
75. Kim E, Na DG, Kim EY, Kim JH, Son KR, Chang KH. MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28 (9): 1652-1658. DOI: 10.3174/ajnr.A0655.
76. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005; 353 (4): 362-368. DOI: 10.1056/NEJMOa051586.
77. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton JR, Siegel JN. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*. 2001; 44 (12): 2862-9. DOI: 10.1002/1529-0131.
78. Agarwal A, Kanekar S, Sabat S, Thamburaj K. Metronidazole-Induced Cerebellar Toxicity. *Neural Int*. 2016; 8 (1): 6365. DOI: 10.4081/ni.2016.6365.

79. Kim E, Na DG, Kim EY, Kim JH, Son KR, Chang KH. MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007; 28 (9): 1652–1658. DOI: 10.3174/ajnr.A0655.
80. Sy A, Khalidi N, Dehghan N, Barra L, Carette S, Cuthbertson D, Hoffman GS, Koenig CL, Langford CA, McAlear C, Moreland L, Monach PA, Seo P, Specks U, Sreih A, Ytterberg SR, Van Assche G, Merkel PA, Pagnoux C; Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC); Canadian Vasculitis Network (CanVasc). Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: A study of 32 patients and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45 (4): 475–82. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.07.006.
81. Neurologic Aspects of Systemic Disease. In: Ferro JM, Oliveira SN, Correia L. *Neurologic manifestations of inflammatory bowel diseases Handbook of Clinical Neurology (3rd series)*, 2014 Vol. 120 Part II, Chapter 40: 595–605.
82. Zikou AK, Kosmidou M, Astrakas LG, Tzarouchi LC, Tsianos E, Argyropoulou MI. Brain involvement in patients with inflammatory bowel disease: a voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Eur Radiol.* 2014; 24 (10): 2499–506. DOI: 10.1007/s00330-014-3242-6.
83. Fagan C, Phelan D. Severe convulsant hypomagnesaemia and short bowel syndrome. *Anaesth Intensive Care.* 2001; 29 (3): 281–283. DOI: 10.1177/0310057X0102900311.
84. Walker JR, Ediger JP, Graff LA, Greenfield JM, Clara I, Lix L, Rawsthorne P, Miller N, Rogala L, McPhail CM, Bernstein CN. The Manitoba IBD cohort study: a population-based study of the prevalence of lifetime and 12-month anxiety and mood disorders. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103 (8): 1989–97. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01980.x.
85. Choi K, Chun J, Han K, Park S, Soh H, Kim J, Lee J, Lee HJ, Im JP, Kim JS. Risk of Anxiety and Depression in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide, Population-Based Study. *J Clin Med.* 2019; 8 (5): 654. DOI: 10.3390/jcm8050654.
86. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15 (7): 1105–1118. DOI: 10.1002/ibd.20873.
87. Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, Mortensen PB. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar Disord.* 2010; 12 (6): 638–646. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2010.00853.x.
88. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107 (10): 1474–1482. DOI: 10.1038/ajg.2012.260.
89. Ceuleers H, Van Spaendonck H, Hanning N, Heirbaut J, Lambeir AM, Joossens J, Augustyns K, De Man JG, De Meester I, De Winter BY. Visceral hypersensitivity in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome: The role of proteases. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (47): 10275–10286. DOI: 10.3748/wjg.v22.i47.10275.

Статья поступила / Received 16.02.21
Получена после рецензирования / Revised 17.02.21
Принята к публикации / Accepted 18.02.21

Сведения об авторах

Шульпекова Юлия Олеговна, к.м.н., доцент кафедры¹, ORCID: 0000-0002-5563-6634
Аблаев Вели Усейнович, клинический ординатор кафедры нервных болезней и нейрохирургии²
Дамулин Игорь Владимирович, д.м.н., проф., вед.н.с.^{3,4}, ORCID ID: 0000-0003-4826-5537

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

³Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

⁴ФБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения Москвы»

Контактная информация. Шульпекова Юлия Олеговна
E-mail: jshulpekova@gmail.com

Для цитирования: Шульпекова Ю.О., Аблаев В.У., Дамулин И.В. Неврологические проявления воспалительных заболеваний кишечника. *Медицинский алфавит.* 2021; (3): 34–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-34-42>

About authors

Shulpekova Yulia O.¹, ORCID: 0000-0002-5563-6634
Ablaev Veli U.²

Damulin Igor V.^{3,4}, ORCID ID: 0000-0003-4826-5537

¹Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of National Medical Research Centre for Psychiatry and Addiction Psychiatry n.a. V. P. Serbsky, Moscow, Russia

⁴Centre for Speech Pathology and Neurorehabilitation of Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Contact Information. Shulpekova Yulia O. E-mail: jshulpekova@gmail.com

For citation: Shulpekova Yu. O., Ablaev V. U., Damulin I. V. Neurological presentations of inflammatory bowel diseases. *Medical alphabet.* 2021; (3): 34–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-34-42>



Национальный медицинский
исследовательский Центр
Здоровья Детей



**III Всероссийский Конгресс
Детских Ревматологов**
22-24 апреля 2021 г.

 **ONLINE**

г.Москва, ул. Большая Пироговская, д.19