

# Взаємозв'язок між гастроентерологічними, шкірними та алергічними захворюваннями: міфи, зловживання, реальність (Огляд літератури)

**В. В. Чернявський, Л. Л. Павловський, А. В. Неверовський, В. В. Тіщенко, Л. С. Гвоздецька**  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Щодня людина контактує зі шкідливими чинниками зовнішнього та внутрішнього середовища. Це створює колосальний вплив на бар'єрний захист нашого організму, в основі якого лежить шкірний покрив, слизова оболонка і травний тракт (ТТ). Саме вони найперше контактують з механічними, хімічними та біологічними факторами. Їх цілісний та тісний взаємозв'язок є фундаментом підтримки гомеостазу в нашому організмі. Порушення їх інтегрального захисту може викликати низку захворювань як з боку шкіри й слизової оболонки, так і ТТ. Крім того, це є причиною численних помилок у практиці лікаря, які насамперед впливають на фізичний та психологічний стан пацієнта. Ідея написання статті виникла внаслідок численних дискусій співавторів, які є практикуючими гастроентерологами і науковцями. Багато гастроентерологів стикаються з нерациональним направленням дерматологом чи алергологом пацієнта з будь-якими шкірними симптомами чи алергією на консультацію до гастроентеролога. Слід уникати направлень без попереднього діагнозу чи, принаймні, відсилань пацієнта до гастроентеролога без конкретної підозри щодо певного захворювання ТТ. Супровід на кшталт «це у Вас печінка», «лікуйте свій жовчний», «проблему треба шукати всередині, йдіть до гастроентеролога» – не приймається. Іншою помилкою є повне ігнорування гастроентерологом такого направлення. Фраза «шукайте іншого дерматолога» – теж не вихід.

Метою цієї статті є покращення підходів серед лікарів всіх спеціальностей, передусім лікарів-дерматологів, алергологів та гастроентерологів у веденні пацієнтів зі шкірним синдромом чи алергією.

**Ключові слова:** шкіра, травний тракт, алергічні захворювання.

## The relationship between gastroenterological, skin and allergic diseases: myths, abuses, reality (Literature review)

**V. V. Chernyavskiy, L. L. Pavlovskiy, A. V. Neverovskiy, V. V. Tishchenko, L. S. Gvosdetska**

Every day, a person comes into contact with harmful factors of the external and internal environment. This creates a colossal impact on the barrier protection of our body, which is based on the skin, mucous membrane and gastrointestinal tract (GIT). They are the first to come into contact with mechanical, chemical and biological factors. Their integral and close relationship is the foundation for maintaining homeostasis in our body. Disorders of their integral protection can cause a number of diseases both on the part of the skin and mucous membrane, and GIT. In addition, it is the cause of numerous errors in the doctor's practice, which primarily affect the physical and psychological state of the patient.

The idea of writing the article came from numerous discussions of the co-authors, who are practicing gastroenterologists and scientists. Many gastroenterologists are faced with the irrational referral of a patient by a dermatologist or allergist with any skin symptoms or allergies to consult a gastroenterologist. Referrals without a prior diagnosis, or at least referring a patient to a gastroenterologist without a specific suspicion of a specific GIT disease, should be avoided. Support such as "it's your liver", "treat your gallbladder", "the problem should be looked for internally, go to a gastroenterologist" is not accepted. Another mistake is the complete ignoring of such a referral by a gastroenterologist. The phrase "find another dermatologist" is also not an option.

The purpose of this article is to improve the approaches among doctors of all specialties, primarily dermatologists, allergists, and gastroenterologists, in the management of patients with skin syndrome or allergies.

**Keywords:** skin, digestive tract, allergic diseases.

У практиці кожного лікаря-гастроентеролога трапляються випадки захворювань, в основі яких є шкірний синдром. Іноді навіть деякі з них дебютують лише з нього. Його розпізнавання дає можливість на ранніх етапах діагностувати той чи інший патологічний стан, що призвів до цього. Етіологічно більшість цих захворювань поділяються на запальні, генетичні, інфекційні та паранеопластичні. Нижче будуть наве-

дені приклади таких захворювань та їхні специфічні шкірні прояви.

До запальних захворювань травного тракту (ТТ), які часто асоціюються із шкірними симптомами, належать виразковий коліт і хвороба Крона. При цих захворюваннях крім ТТ до процесу часто залучається шкіра та слизова оболонка ротової порожнини. Одним з яскравих прикладів є афтозний стоматит або

орофарингіальні виразки, які характерні для обох захворювань, але здебільшого трапляються при хворобі Крона [1–3]. Крім того, при виразковому коліті та хворобі Крона виникають реактивні імунологічні ураження шкіри та підшкірної клітковини у вигляді нодозної еритеми, гангренозної піодерми, бульозного епідермолізу, гострого нейтрофільного дерматозу або кишково-асоційованого артритичного дерматозу. До більш рідкісних варіантів шкірних проявів при запальні захворювання кишечника (ЗЗК) належать псоріаз, вторинний амліодоз та вітіліго, причому зв'язок встановлено здебільшого асоціативний, а не причинно-наслідковий [2].

Важливе значення також мають шкірні маніфестації при лікуванні ЗЗК системними кортикостероїдами (акне) та блокаторами фактора некрозу пухлини (псоріаз) [4]. Слід зазначити, що хвороба Крона тонкої кишки асоційована з порушенням абсорбції заліза і цинку. Дефіцит цих та інших мікроелементів також може призводити до змін на шкірі пацієнтів. Крім того, термінальний ілеїт при хворобі Крона призводить до порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот та їх дефіциту, що спричинює появу ксеродерми та неспецифічної екземи [5].

До захворювань зі шкірними маніфестаціями також належить глютеніа ентеропатія або ціліакія, класичним шкірним синдромом якої є так званий герпетичний дерматит або дерматит Дюринга [6, 7]. В його основі лежить відкладення імуноглобулінів класу А в дермі з наступною активацією системи комплементу. Однак ціліакія потенційно може призводити також до інших шкірних симптомів, а саме: висип по типу кропив'янки, atopічний дерматит, псоріаз, хронічний виразковий стоматит та ін. Крім цього, при непереносимості глютену та інших ентеропатіях (алергія на пшеницю, глютеніа чутливість без ціліакії), які супроводжуються синдромом мальабсорбції, може виникати дефіцит жирі-, водорозчинних вітамінів або мікроелементів, що призводить до змін на шкірі, відповідно до дефіциту того чи іншого вітаміну чи мікроелементу [6].

До інфекційних захворювань ТТ, які призводять до змін або висипів на шкірі, належить вірусний гепатит В та С [8]. Зміни, які виникають на фоні інфікування вірусами В і С мають кілька механізмів. По-перше, це прямий вплив вірусних частинок на кератиноцити та епідермальні лімфоцити, по-друге, це аутоімунний механізм і по-третє, це типовий шкірний синдром у випадку цирозу печінки. Найчастіше вірусні гепатити С та В проявляються криоглобулінемією, плоским лишаєм, дерматоміозитом [9, 10]. Однак для вірусного гепатиту С властиві свої специфічні шкірні маркери, а саме: тромбоцитопенічна пурпура, порфірія cutanea tarda, некролітична акральна еритема та синдром Шегрена [11–14].

Окрім вірусних гепатитів існує ціла низка захворювань печінки, які асоційовані зі шкірними симптомами. Передусім це холестатичні варіанти гепатитів, первинний біліарний холангіт та первинний склерозуючий холангіт. В основі цих захворювань є синдром холестазу з розвитком холемії, що проявляється жовтяницею,

свербежем, ксантомами або ксанталезмами. Типовими змінами на шкірі маніфестується і гемохроматоз, а саме: гіперпігментацією шкіри («бронзова шкіра»), іхтіозом, койлоніхіями. Основною причиною шкірних змін при гемохроматозі є відкладення заліза у шкірі та стимуляція меланоцитів з продукцією меланіну [15].

Хвороба Вільсона, яка характеризується накопиченням міді в організмі через дефіцит церулоплазміну також має свої шкірні ознаки. Найчастіше це блакитна пігментація нігтьового ложа. Результатом більшості хронічних захворювань печінки є розвиток фіброзу та цирозу печінки. До шкірних симптомів при цирозі печінки належать жовтяниця, свербіж, екскоріації, телеангіоектазії, пальмарна еритема, сухість шкіри та зміни нігтів. Також патогномонічною ознакою алкогольного цирозу печінки є контрактура Дюпоїтрена, яку фіксують у 72% пацієнтів [15].

Іноді симптоми з боку ТТ та шкірні маніфестації можуть бути частиною генетичних синдромів та вроджених неопластичних процесів [16]. До них належать: сімейний аденоматозний поліпоз, синдром Пейтца-Єгерса, синдром Лінча або вроджений неполіпозний колоректальний рак, синдром Ковдена, синдром Кронкайта-Канада, ювенільний поліпозний синдром та синдром Банаян-Райлі-Рувалкаба [17, 18]. Усі ці синдроми успадковуються за аутосомно-домінантним типом і характеризуються високим ризиком колоректального раку та позакишковими симптомами шкірного характеру. Їхня рання та своєчасна діагностика дозволяє зменшити ризик розвитку раку товстого кишечника як у пацієнта, так і у його родичів [19, 20].

Шкірні симптоми також можуть бути в основі так званого паранеопластичного синдрому, який супроводжує різні варіанти раку ТТ [23, 24]. Наприклад аденокарцинома ТТ може проявлятися чорним акантозом або гіперпігментацією шкіри з гіперкератичними бляшками. Найчастіше вони проявляються в аксілярних або пахових ділянках, на складках шії, грудної залози та в перианальній ділянці. Також до паранеопластичних проявів належить себорейний кератоз та некролітична мігруюча еритема, яка є проявом глюкоганоми – пухлини з альфа клітин підшлункової залози. Епізоди почервоніння шкіри («припливи») також входять у так званий карциноїдний синдром, спричинений пухлинами, які секретують біологічно активні речовини: серотонін, гістамін, калікреїн та ін. Хвороба Паджета, яка уражає не тільки грудні залози, є в основі внутрішньоепітеліальної аденокарциноми генітально-анальної ділянки з наявністю сухих бляшок. Крім цього, одним із найчастіших проявів паранеопластичного синдрому є розвиток дерматоміозиту. У 15–50% пацієнтів із дерматоміозитом є злоякісні пухлини ТТ, яєчників, грудної залози, легень та неходжкінська лімфома. Класичними шкірними симптомами дерматоміозиту є геліотропна еритема з періоорбітальним набряком, симптом Готрона або папули Готрона [26, 27].

Усі перераховані вище захворювання виявляють первинно за комплексом специфічних ознак і скарг саме гастроентерологічного напрямку, окрім герпетичного дерматиту, який часто стає дебютом виявлення ціліакії у дорослих.

Попри те, що низка захворювань ТТ мають чіткий взаємозв'язок із різними шкірними проявами, зробити висновок щодо протилежного зв'язку набагато важче. Ембріологічно розвиток шкіри бере початок із взаємодії епітелію ектодерми та мезодерми. Меланоцити походять із нервового гребня. Водночас органи ТТ походять з ендодерми. Це частково пояснює, чому первинні шкірні захворювання нечасто мають шлунково-кишкові прояви [28]. Нижче будуть наведені первинні захворювання шкіри та її придатків, які мають прояви з боку ТТ.

Найчастіше атопічний дерматит асоціюється з надмірною інфільтрацією еозинофілів у власній пластинці стравоходу, шлунка, тонкого та товстого кишечника, наявністю еозинофільного езофагіту або гастроентероколіту. Майже 50% пацієнтів з атопічним дерматитом мають еозинофільний езофагіт [29]. Крім цього, існує взаємозв'язок між еозинофільним езофагітом та з іншими атопічними захворюваннями, такими, як алергічний ринокон'юктивіт, бронхіальна астма, харчова алергія та ін. [30].

Ураження стравоходу відбувається і при плоскому лишаю. Попри те, що це відбувається вкрай рідко, проте тривалий час це захворювання може бути не діагностоване. Зазвичай до групи ризику входять жінки та пацієнти похилого віку. Серед проявів ураження стравоходу плоским лишаєм є клінічні симптоми дисфагії, одинопфагії та ендоскопічні ознаки ерозій та стриктур [31–34].

До потенційних захворювань шкіри з екстрадермальними проявами належить псоріаз. Пацієнти, які страждають псоріазом, найчастіше мають підвищення активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ). Однак ці явища виникають не від прямого впливу самого захворювання на печінку, а опосередковано через додаткові механізми [35]. Зазвичай пацієнти із псоріазом мають високі ризики розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки, медикаментозно-індукованого гепатиту, алкогольного гепатиту, нейтрофільного холангіту [36]. Одним із механізмів, що пояснює опосередкований вплив псоріазу на печінку, є продукція цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-17, TNF- $\alpha$ ) шкірними лімфоцитами або кератиноцитами. У результаті цього відбувається клітинне запалення з наступними метаболічними змінами у печінці та інсуліно-резистентністю [37].

До шлункових проявів також може призводити хронічна спонтанна кропив'янка або ангіонабряк. В основі симптомів з боку ТТ при цих захворюваннях лежить вроджений дефіцит комплементу C<sub>1</sub>, що призводить до блювання, діареї та болю в животі, який може навіть симулювати ознаки гострого живота. Крім того, схожі симптоми можуть виникати і при набутій формі ангіонабряку в результаті вживання таких медикаментів, як НПЗП [38–43].

Ураження гепатобіліарної системи при первинних захворюваннях шкіри відбувається вкрай рідко. Прямий зв'язок між шкірою і печінкою наявний при вродженому неонатальному іхтіозі. Щодо інших захворювань, то існує лише односторонній зв'язок між печінкою та шкірою [44–46].

Неопластичні захворювання шкіри також мають свої екстрадермальні прояви. Серед найчастіших пухлин шкіри, які метастазують в органи ТТ, є меланома

шкіри. Рідше дають метастази в органи ТТ плоскоклітинна карцинома, ангіосаркома та дерматофібросаркома [47–49].

До захворювань придатків шкіри, які мають зв'язок з ТТ, належить акне інверсе – або термінальний волосяний фолікуліт – захворювання, яке характеризується глибоким запаленням волосяного фолікула [50]. Існують дані щодо взаємозв'язку акне із хворобою Крона. Тому у пацієнтів з акне та шлунково-кишковими симптомами можлива наявність хвороби Крона [51, 52].

### Алергічні захворювання і травний тракт

У цьому відношенні ситуація не менш проблемна. Одне з хибних уявлень, яке досі існує у вітчизняній алергології та гастроентерології, стосується наявності незрозумілих прямого чи непрямого взаємозв'язку між алергологічними та гастроінтестинальними захворюваннями. Звісно, що їжа та її компоненти (як і будь-які інші «чужорідні» речовини для організму людини, наприклад пилок рослин, отрута бджіл тощо) можуть бути причиною виникнення алергії [53]. Тому міжнародними алергологічними асоціаціями виділяється окрема категорія харчової алергії, яка визначається як реакція на певні компоненти продуктів харчування внаслідок імунологічних механізмів [53–55]. І останнє є принциповим у розумінні даної проблеми та відповідно у встановленні діагнозу харчової алергії [54–56]. На сьогодні рекомендовано виділяти три її види:

- ІgE-опосередкований,
- не ІgE-опосередкований,
- змішаний [54].

Перший – ІgE-опосередкований – пов'язаний з I типом реакції гіперчутливості, є найчастішим і визначається двома основними характеристиками [54]:

1. Виникнення типових симптомів протягом 2 год після споживання продукту, що може повторюватись при наступних його споживаннях. Найчастішими є симптоми з боку шкіри (кропив'янка, свербіж, ангіонабряк, еритема). З боку ТТ може виникати оральний/фарингеальний свербіж та набряки, нудота, блювання, біль у животі, діарея. Також можуть виникати характерні респіраторні, офтальмологічні, кардіоваскулярні (особливо гіпотензія та шок) та неврологічні симптоми.

2. Докази ІgE-сенсibiliзації та/або відповіді ефektorних клітин на конкретний алерген.

Не ІgE-опосередкована харчова алергія переважно пов'язана з III та IV типами реакцій гіперчутливості. Прикладами такої алергії є контактний дерматит при контакті шкіри з продуктами харчування, індукований харчовими білками синдром ентоколіту (Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)), алергічний проктит та проктоколіт (Food protein-induced allergic proctitis and proctocolitis) та ентеропатія (Food protein-induced enteropathy), синдром Гейнера [57]. Останні чотири переважно виникають в дитячому віці та спричинені білком коров'ячого молока або сої. Окремо у даному контексті розглядається целиакія, яка спричинена імуноопосередкованою реакцією на глютен, однак це захворювання також вважають аутоімунним [58].

Змішана харчова алергія у своєму виникненні і розвитку має IgE-опосередковані та клітинні механізми. Прикладами є atopічна екзема, бронхіальна астма, еозинофільний езофагіт та еозинофільний гастрит/ентерит [54].

Отже, незаперечним є факт, що їжа та наявні в ній білки можуть зумовлювати різні типи реакцій гіперчутливості з відповідними клінічними проявами, що в більшості випадків має бути доведено алергологічними дослідженнями (наприклад, наявність IgE-сенсibiliзації до конкретного алергену). Проте це зовсім не означає, що у пацієнтів з харчовою алергією є якесь захворювання ТТ, яке хибно розглядається як підґрунтя чи, що помилково, причини алергії, позаяк харчова алергія виникає на конкретний харчовий продукт, який містить алерген, що контактує з імунною системою людини, а не через уявні чи реальні захворювання ТТ.

Проте чому і досі наявна хибна практика скеровування пацієнтів з ймовірною харчовою алергією до гастроентеролога – залишається незрозумілим. Результати проведених міжнародних досліджень з визначенням зв'язку між алергією та гастроінтестинальними нозологіями свідчать, наприклад, що інфекція *Helicobacter pylori* не відіграє жодної ролі у розвитку харчової алергії [59]. Розповсюдженість харчової алергії серед пацієнтів із синдромом подразненої кишки [60] та запальними захворюваннями кишки [61, 62] є аналогічною з такою серед загальної популяції. І жодних інших підтверджень будь-якої асоціації між алергією та захворюваннями ТТ серед літературних даних немає.

Підтверджено, що більшість «негативних» реакцій на їжу не є імуніопосередкованими, тому вони і не є варіантом харчової алергії, а проявом непереносимості, наприклад, непереносимість FODMAP, лактози, фруктози через дефіцит кишкових дисахаридаз, вісцеральну гіперчутливість тощо. Ефект зазвичай дозозалежний і практично однаковий після споживання певних продуктів, що в більшості випадків проявляється такими симптомами ТТ, як здуття, метеоризм, кольки/біль у животі, діарея тощо. Іноді можуть виникати і шкірні прояви у вигляді почервоніння, свербіжу навколо рота після споживання великої кількості продуктів, що є гістаміно-лібераторами (наприклад, ягоди, шоколад, банани, томати тощо) [53, 60]. Найчастіше такі «непереносимості» спостерігаються при функціональних захворюваннях ТТ [53, 60].

Окремо слід зазначити доволі поширену практику призначення пацієнтам аналізу на визначення IgG до різних продуктів. На жаль, цей тест ніколи не був підтверджений та валідований в якості діагностичного якісними рандомізованими клінічними дослідженнями. Більш того, утворення IgG є нормальною відповіддю нашої імунної системи на їжу і абсолютно не свідчить про алергію чи непереносимість. Тому на сьогодні цей аналіз не рекомендований до застосування провідними міжнародними асоціаціями [63, 64]. До того ж, його виконання може негативно впливати на пацієнтів, зважаючи на високу вартість, а також спровоковані його результатами страх та тривогу перед вживанням

їжі, що може навіть призводити до розвитку розладів харчової поведінки.

Підсумовуючи усе вищезазначене, можна із впевненістю стверджувати, що захворювання ТТ не є причиною, тригером чи підґрунтям будь-яких алергічних захворювань. Білкові складові їжі можуть бути причиною імуніозалежних реакцій, що визначається як харчова алергія та вимагає відповідного ретельного алергологічного обстеження та лікування. Отже, скерування до спеціалістів гастроентерологічного профілю не є доцільним і може розглядатись лише при виключенні/відсутності ймовірності імуніопосередкованої природи гастроінтестинальних симптомів у пацієнта.

На жаль, хибна практика окремих лікарів провести пацієнтів по колу недоцільних обстежень та непотрібних консультацій підривають довіру пацієнтів до всіх лікарів. Серед міфів, які досі циркулюють у практиці більшості лікарів, є «панацейні» властивості дуоденального зондування у лікування будь-яких шкірних висипів. Крім того, фрази, які необережно чи свідомо кидають лікарі на кшталт: «треба почистити печінку чи жовчний міхур», пропийте «гепатопротектори», «жовчогінні», плюс недоброчесна інформація з інтернету, із соцмереж та від блогерів виховують фрустрованих і безграмотних з медичної точки зору пацієнтів. Для подолання цієї проблеми необхідний індивідуальний підхід до розуміння всіх тонкощів патогенезу певного захворювання та його лікування, а також дотримуватися тільки рекомендацій доказової медицини.

Для лікарів терапевтичної спеціальності хотіли б порекомендувати:

- Прийняти пацієнта, якого «відправили» (якщо не сказати грубіше) до вас, зупинити «походи пацієнта по колу».
- Навіть якщо таке направлення вважаєте недостатньо обґрунтованим чи немає супровідного діагнозу – необхідно обстежити цього пацієнта відповідно до наявних шлунково-кишкових симптомів і правил вікового скринінгу.
- Пролікувати виявлені захворювання (з урахуванням шкірних чи алергічних симптомів, чи безвідносно до них).
- За необхідності відправити на експертний рівень дерматологічної чи алергологічної допомоги у той заклад чи до того спеціаліста, в якому впевнені. Обов'язково з попереднім діагнозом.

Слід зазначити, що з 2019 р., коли нами на широкій загал лікарів була опублікована робота «Критична оцінка ролі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в розвитку симптомів з боку верхніх дихальних шляхів» [65], ми побачили її результат у зменшенні необґрунтованих направлень від оториноларингологів чи пульмонологів з помилковими діагнозами чи необґрунтованими підозрами. Сподіваємось на подібний ефект даної публікації, який приведе до раціоналізації і покращення колегіальної взаємодії, а також піде на користь нашим спільним пацієнтам.

*Конфлікту інтересів немає.*



## Відомості про авторів

**Чернявський Володимир Володимирович** – д-р мед. наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: vvch1979@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5831-8810

**Павловський Леонід Леонідович** – д-р філософії, асистент кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 216-02-71. *E-mail: Leonya09@i.ua*

ORCID: 0000-0001-7121-5867

**Неверовський Артем Валерійович** – д-р філософії, асистент кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: artemneverovskiy@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2618-6347

**Тіщенко Вікторія Вікторівна** – канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: vtishchenko1973@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4157-4428

**Гвоздецька Леся Сергіївна** – канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: lesyag@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-3973-762X

## Information about the authors

**Chernyavskiy Volodymyr V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: vvch1979@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5831-8810

**Pavlovskiy Leonid L.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Internal Medicine N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 216-02-71. *E-mail: Leonya09@i.ua*

ORCID: 0000-0001-7121-5867

**Neverovskiy Artem V.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Internal Medicine N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: artemneverovskiy@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2618-6347

**Tishchenko Victoria V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: vtishchenko1973@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4157-4428

**Gvodetska Lesya S.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: lesyag@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-3973-762X

## ПОСИЛАННЯ

- Greuter T, Navarini A, Vavricka S. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):413-27. doi: 10.1007/s12016-017-8617-4.
- Huang BL, Chandra S, Shih DQ. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Front Physiol.* 2012;3:13. doi: 10.3389/fphys.2012.00013.
- Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, Della VF, Carinci F, Lucchese A, et al. Prevalence of Oral Lesions and Correlation with Intestinal Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2019;9(3):77. doi: 10.3390/diagnostics9030077.
- Segaert S, Hermans C. Clinical signs, pathophysiology and management of cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor agents. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18:771-87. doi: 10.1007/s40257-017-0296-7.
- Mnif L, Amouri A, Tahri N. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Tunis Med.* 2010;88:420-3.
- Rodrigo L, Beteta-Gorriti V, Alvarez N, Gómez de Castro C, de Dios A, Palacios L, et al. Cutaneous and Mucosal Manifestations Associated with Celiac Disease. *Nutr.* 2018;10(7):800. doi: 10.3390/nu10070800.
- Salmi TT. Dermatitis herpetiformis. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44:728-31. doi: 10.1111/ced.13992.
- Cozzani E, Herzum A, Burlando M, Parodi A. Cutaneous manifestations of HAV, HBV, HCV Ital J Dermatol Venereol. 2021;156(1):5-12. doi: 10.23736/S2784-8671.19.06488-5.
- Han J, Wang S, Kwong TNY, Liu J. Dermatomyositis as an extrahepatic manifestation of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a case report and literature review. *Med (Baltimore).* 2018;97(33):e11586. doi: 10.1097/MD.00000000000011586.
- Georgescu SR, Tampa M, Mitran MI, Mitran CI, Sarbu MI, Nicolae I, et al. Potential pathogenic mechanisms involved in the association between lichen planus and hepatitis C virus infection. *Exp Ther Med.* 2019;17(2):1045-51. doi: 10.3892/etm.2018.6987.
- Inamadur AC, Shivanna R, Ankad BS. Necrolytic acral erythema: current insights. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:275-81. doi: 10.2147/CCID.S189175.
- Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV extrahepatic manifestations. *J Clin Transl Hepatol.* 2019;7(2):172-82. doi: 10.14218/JCTH.2018.00049.
- Utomo SW, Putri JF. Infections as risk factor of Sjögren's syndrome. *Rheumatol.* 2020;12:257-66. doi: 10.2147/OARRR.S276727.
- Inamadur AC, Shivanna R, Ankad BS. Necrolytic acral erythema: current insights. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:275-81. doi: 10.2147/CCID.S189175.
- Sunil Dogra, Rashmi Jindal. Cutaneous Manifestations of Common Liver Diseases. *J Clin Exp Hepatol.* 2011;1(3):177-84. doi: 10.1016/S0973-6883(11)60235-1.
- Rahvar M, Kerstetter J. Cutaneous manifestation of gastrointestinal disease. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(1):44-54. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.059.
- Ghevariya V, Singhal S, Anand S. The skin: a mirror to the gut. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28:889-913. doi: 10.1007/s00384-012-1637-x.
- Genetics of colorectal cancer. Major genetic syndromes [Internet]. National Cancer Institute; 2014. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/colorectal/HealthProfessional/page3#top>.
- Shah KR, Boland CR, Patel M, Thrash B, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(2):189.e1-21. doi: 10.1016/j.jaad.2012.10.037.
- Thrash B, Patel M, Shah K, Boland R, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease; Part II. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:211.e1-33. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.059.
- Gloster Jr HM, Gebauer LE, Mistur RL. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease. In: *Absolute dermatology review: mastering clinical conditions on the dermatology recertification exam.* Springer International Publishing Switzerland; 2016, p. 171-9.
- Jose Silva JA, Mesquita Kde C, Igreja AC, Lucas IC, Freitas AF, Oliveira SM, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol.* 2013;88(1):9-22. doi: 10.1590/s0365-05962013000100001.
- Silva JA, Mesquita KC, Igreja AC, Lucas IC, Freitas AF, Oliveira SM, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol.* 2013;88(1):9-22. doi: 10.1590/s0365-05962013000100001.
- Caccavale S, Brancaccio G, Agozzino M, Vitiello P, Alfano R, Argenziano G. Obligate and facultative paraneoplastic dermatoses: an overview. *Dermatol Pract Concept.* 2018;8(3):191-7. doi: 10.5826/dpc.0803a09.
- Li AW, Yin ES, Stahl M, Kim TK, Panse G, Zeidan AM, et al. The skin as a window to the blood: Cutaneous manifestations of myeloid malignancies. *Blood Rev.* 2017;31(6):370-88. doi: 10.1016/j.blre.2017.07.003.
- Didona D, Fania L, Didona B, Emiring R, Hertl M, Di Zenzo G. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic

- Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2178. doi: 10.3390/ijms21062178.
27. de Souza PK, Amorim RO, Sousa LS, Batista MD. Dermatological manifestations of hematologic neoplasms. Part II: nonspecific skin lesions/paraneoplastic diseases. *An Bras Dermatol.* 2023;98(2):141-58. doi: 10.1016/j.abd.2022.08.005.
28. Bhatia A, Shatanof RA, Bordoni B. Embryology, Gastrointestinal [Internet]. In: StatPearls; Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537172/>.
29. Chehade M, Jones SM, Pesek RD, Burks AW, Vickery BP, Wood RA, et al. Phenotypic Characterization of Eosinophilic Esophagitis in a Large Multicenter Patient Population from the Consortium for Food Allergy Research. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1534-44.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.038.
30. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(5):582-90.e2. doi: 10.1016/j.ana.2017.02.006.
31. Fox LP, Lightdale CJ, Grossman ME. Lichen planus of the esophagus: what dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(1):175-83. doi: 10.1016/j.jaad.2010.03.029.
32. Franco DL, Islam SF, Lam-Himlin DM, Fleischer DE, Pasha SF. Presentation, Diagnosis, and Management of Esophageal Lichen Planus: A Series of Six Cases. *Case Rep Gastroenterol.* 2015;9(2):253-60. doi: 10.1159/000437292.
33. Ravi K, Codipilly DC, Sunjaya D, Fang H, Arora AS, Katzka DA. Esophageal Lichen Planus Is Associated With a Significant Increase in Risk of Squamous Cell Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(9):1902-03.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.018.
34. Rao B, Gulati A, Jobe B, Thakkar S. Esophageal Lichen Planus: Understanding a Potentially Severe Stricture Disease. *Case Rep Gastrointest Med.* 2017;2017:5480562. doi: 10.1155/2017/5480562.
35. Tula E, Ergun T, Seckin D, Ozgen Z, Avsar E. Psoriasis and the liver: problems, causes and course. *Australas J Dermatol.* 2017;58(3):194-9. doi: 10.1111/ajd.12460.
36. Ogdie A, Grewal SK, Noe MH, Shin DB, Takeshita J, Chiesa Fuxench ZC, et al. Risk of Incident Liver Disease in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *J Invest Dermatol.* 2018;138(4):760-7. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.024.
37. Mantovani A, Gisondi P, Lonardo A, Targher G. Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis: A Novel Hepato-Dermal Axis? *Int J Mol Sci.* 2016;17(2):217. doi: 10.3390/ijms17020217.
38. Doong JC, Chichester K, Oliver ET, Schwartz LB, Saini SS. Chronic Idiopathic Urticaria: Systemic Complaints and Their Relationship with Disease and Immune Measures. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1314-1318. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.037.
39. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:619-27. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00492.x.
40. Bova M, De Feo G, Parente R, De Pasquale T, Gravante C, Pucci S, et al. Hereditary and Acquired Angioedema: Heterogeneity of Pathogenesis and Clinical Phenotypes. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;175(3):126-35. doi: 10.1159/000486312.
41. Davin L, Marechal P, Lancellotti P, Martinez C, Pierard L, Radermecker R. Angioedema: a rare and sometimes delayed side effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Acta Cardiol.* 2019;74(4):277-81. doi: 10.1080/00015385.2018.1507477.
42. Marcelino-Rodriguez I, Callero A, Mendoza-Alvarez A, Perez-Rodriguez E, Barrios-Recio J, Garcia-Robaina JC, et al. Bradykinin-Mediated Angioedema: An Update of the Genetic Causes and the Impact of Genomics. *Front Genet.* 2019;10:900. doi: 10.3389/fgene.2019.00900.
43. Depetri F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med.* 2019;59:8-13. doi: 10.1016/j.ejim.2018.09.004.
44. Uitto J, Youssefian L, Saeidian AH, Vahidnezhad H. Molecular Genetics of Keratinization Disorders - What's New About Ichthyosis. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(7):adv00095. doi: 10.2340/00015555-3431.
45. Engel B, Taubert R, Jaeckel E, Manns MP. The future of autoimmune liver diseases - Understanding pathogenesis and improving morbidity and mortality. *Liver Int.* 2020;40(1):149-53. doi: 10.1111/liv.14378.
46. Terziroli Beretta-Piccoli B, Invernizzi P, Gershwin ME, Mainetti C. Skin Manifestations Associated with Autoimmune Liver Diseases: a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):394-412. doi: 10.1007/s12016-017-8649-9.
47. Haendchen BL, Kazuyoshi MM, Pires BC, Martins BDC, Lenz Tolentino LH, Scumarim RC, Shiguehisa Kawaguti F, Gusmon de Oliveira CC, Simas de Lima M, Naschold Geiger S, Ryoka Baba E, Sa-fatle-Ribeiro A, Ribeiro U Jr, Maluf-Filho et al. Clinical and endoscopic aspects of metastases to the gastrointestinal tract. *Endoscopy.* 2019;51(7):646-52. doi: 10.1055/a-0887-4401.
48. Fleetwood VA, Harris JC, Luu MB. Cutaneous angiosarcoma metastatic to small bowel with nodal involvement. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2016;9(4):340-2.
49. Martínez SA, Sánchez Ceballos FL, Fernández Aceñero MJ, Rey Díaz-Rubio E. Metastasis of dermatofibrosarcoma diagnosed by capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111:71-2. doi: 10.17235/reed.2018.4900/2017.
50. Chen W, Plewig G. Should hidradenitis suppurativa/acne inversa best be renamed as «dissecting terminal hair folliculitis»? *Exp Dermatol.* 2017;26(6):544-7. doi: 10.1111/exd.13211.
51. Egeberg A, Jemec GBE, Kimball AB, Bachelez H, Gislasen GH, Thyssen JP, et al. Prevalence and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol.* 2017;137(5):1060-4. doi: 10.1016/j.jid.2016.11.040.
52. Chen WT, Chi CC. Association of hidradenitis suppurativa with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155:1022-7. doi: 10.1001/jama.2019.0891.
53. Commins SP. Food intolerance and food allergy in adults: An overview [Internet]. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer; 2024. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/101088#>!
54. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2023;78(12):3057-76. doi: 10.1111/all.15902.
55. Muraro A, de Silva D, Halken S, Worm M, Khaleva E, Arasi S, et al. Managing food allergy: GA<sup>2</sup>LEN guideline 2022. *World Allergy Organ J.* 2022;15(9):100687. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100687.
56. Burks W. Diagnostic evaluation of IgE-mediated food allergy. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer; 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-ige-mediated-food-allergy>.
57. Connors L, O'Keefe A, Rosenfield L, Kim H. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(2):56. doi: 10.1186/s13223-018-0285-2.
58. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(1):59-76. doi: 10.14309/ajg.0000000000002075.
59. Ma ZF, Majid NA, Yamaoka Y, Lee YY. Food Allergy and Helicobacter pylori Infection: A Systematic Review. *Front Microbiol.* 2016;7:368. doi: 10.3389/fmicb.2016.00368.
60. Crowe SE. Food Allergy Vs Food Intolerance in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2019;15(1):38-40.
61. Wasielewska Z, Dolińska A, Wilczyńska D, Szafarska-Popławska A, Krogulska A. Prevalence of allergic diseases in children with inflammatory bowel disease. *Postępy Dermatol Alergol.* 2019;36(3):282-90. doi: 10.5114/ada.2018.81189.
62. Crealey M, Byrne A, Hussey S. Prevalence of IgE mediated food allergy in children with inflammatory bowel disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):205-09. doi:10.1111/pai.13343.
63. Bock SA. AAAAI support of the EAACI Position Paper on IgG4. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1410. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.013.
64. Carr S, Chan E, Lavine E, Moote W. CSACI Position statement on the testing of food-specific IgG. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2012;8(1):12. doi: 10.1186/1710-1492-8-12.
65. Chernyavskiy W, Baylo AE, Tyshchenko W. A critical assessment of the role of gastroesophageal reflux disease in the development of upper respiratory tract symptoms. *Health Ukr.* 2019;452(7):34-6.

Стаття надійшла до редакції 16.02.2024. – Дата першого рішення 22.02.2024. – Стаття подана до друку 29.03.2024