



# Язвенный колит и патология почек: внекишечное проявление или лекарственное поражение?

М.М. Кудишина, к.м.н., И.В. Козлова, д.м.н., проф., А.П. Быкова, к.м.н.

Адрес для переписки: Мария Михайловна Кудишина, aleshechkina-mary@mail.ru

Для цитирования: Кудишина М.М., Козлова И.В., Быкова А.П. Язвенный колит и патология почек: внекишечное проявление или лекарственное поражение? Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 62–65.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-8-62-65

*К внекишечным проявлениям воспалительных заболеваний кишечника ряд авторов относят патологию почек: тубулоинтерстициальный нефрит, нефролитиаз, гломерулонефрит, реже выявляют IgA-, IgM-нефропатии, амилоидоз почек, которые встречаются у 6–46% пациентов. Представлен клинический случай патологии почек у пациента с язвенным колитом (ЯК), а также описан алгоритм дифференциального диагноза при ассоциации ЯК и патологии почек.*

**Ключевые слова:** язвенный колит, внекишечные проявления, тубулоинтерстициальный нефрит

## Введение

Одной из причин растущего интереса практикующих врачей и исследователей к проблеме воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) является многообразие внекишечных проявлений, к которым нередко причисляют патологию почек. Чаще встречаются тубулоинтерстициальный нефрит, нефролитиаз, гломерулонефрит, к более редким проявлениям относят IgA-, IgM-нефропатии, амилоидоз почек [1].

## Клинический случай

Пациент Б., 49 лет, в январе 2023 г. обратился на консультацию к гастроэнтерологу с жалобами на учащенный стул до двух-трех раз в сутки с примесью крови, дискомфорт в нижних отделах живота перед дефекацией.

Из анамнеза известно, что заболел в 2019 г., когда впервые отметил появление слизи и крови в кале, кашицеобразный стул до трех раз в сутки. Инфекционная патология, целиакия, обострение геморроя исключены на догоспитальном этапе. Пациент был направлен на стационарное обследование в гастроэнтерологическое отделение клинической больницы г. Саратова. При осмотре состояние удовлетворительное. Артериальное давление (АД) – 125 и 75 мм рт. ст. По органам дыхания и кровообращения – без особенностей. Живот мягкий, умеренно болезненный по ходу кишечника. В общем анализе крови:

гемоглобин – 128 г/л, эритроциты –  $4,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $8,9 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 25 мм/ч. В биохимическом анализе крови: холестерин – 4,3 ммоль/л, мочевины – 5,4 ммоль/л, креатинин – 72 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 104 мл/мин, С-реактивный белок (СРБ) – 10,1 мг/дл. Копрограмма: кал полуоформленный, лейкоциты – до 40–50 в поле зрения, эритроциты – 10–15 в поле зрения, яйца гельминтов не выявлены. Общий анализ мочи: соломенно-желтая, удельный вес – 1018, лейкоциты – 1–2 в поле зрения; эритроцитов нет, цилиндров нет. Фекальный кальпротектин – 567 мкг/г.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и почек – диффузное уплотнение ткани поджелудочной железы, утолщение и уплотнение стенки желчного пузыря, почки обычной формы и размеров. При эндоскопии слизистая толстой кишки гиперемирована, контактно кровоточива на протяжении 15 см от ануса с множественными эрозиями и изъязвлениями. Индекс Schroeder – 3 балла. Гистологически – плотная лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки прямой кишки с множеством микроабсцессов и микроэрозий. Выставлен диагноз: «Язвенный колит, впервые выявленный. Проктит. Среднетяжелая атака. Индекс Мейо 9 баллов». Назначены сульфасалазин (4 г/сут) с фолиевой кислотой, месалазин (Салофальк 500 мг



два раза в свечах). На фоне терапии кровь в кале исчезла, стул нормализовался. Выписан с рекомендациями продолжить прием месалазина (Мезавант 3,2 г/сут, Салофальк 500 мг один раз местно). На фоне базисной терапии стул стал ежедневным, один раз в день, оформленным, без патологических примесей. Копрограмма: кал коричневый, оформленный, примеси слизи и крови нет, реакция на кровь отрицательная, реакция на стеркобилин положительная, мышечные волокна с и без исчерченности – небольшое количество, эритроцитов нет, лейкоцитов нет. Кальпротектин через шесть месяцев – 49 мкг/г. Лечение продолжил.

В декабре 2021 г. при плановом обращении к гастроэнтерологу сдал общеклинический и биохимический анализы крови, выявлено повышение креатинина до 185 мкмоль/л, мочевины до 7 ммоль/л, СКФ – 36 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В анализах мочи – без изменений. Даны рекомендации исследовать перечисленные показатели в динамике через один и три месяца, однако в указанное время пациент к врачам не обратился.

Состояние ухудшилось в мае 2022 г., когда в связи с нарастающей слабостью, повышением АД до 160 и 90 мм рт. ст., изменением биохимических показателей крови (креатинин – 1018 мкмоль/л, мочевины – 37,8 ммоль/л, СКФ – 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) госпитализирован в отделение нефрологии. При поступлении состояние средней тяжести. Пульс и частота сердечных сокращений – 81 уд/мин. Тоны сердца ясные, акцент второго тона над аортой. Артериальное давление 160 и 90 мм рт. ст. Симметричные отеки нижних конечностей до середины голени. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Поколачивание по пояснице безболезненное. Стул оформленный, один раз в день, без патологических примесей. Суточный диурез – 460 мл. В общем анализе крови: гемоглобин – 97 г/л, эритроциты –  $4,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $8,9 \times 10^9$ /л, СОЭ – 48 мм/ч. В общем анализе мочи: темно-желтая, мутная, удельный вес – 1033, лейкоциты – 5–10 в поле зрения, измененные эритроциты – 4–5 в поле зрения, глюкоза и белок – отрицательны. В биохимическом анализе крови: холестерин – 8,7 ммоль/л, мочевины – 37,8 ммоль/л, креатинин – 1018 мкмоль/л, общий белок – 68 г/л, альбумин – 42 г/л, СРБ – 126 мг/дл, СКФ – 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Копрограмма: кал коричневый, оформленный, примеси слизи и крови нет, реакция на кровь отрицательная, мышечные волокна с и без исчерченности – умеренное количество, эритроцитов нет, лейкоцитов нет. УЗИ почек: умеренное увеличение обеих почек, снижение дифференцировки коркового и мозгового вещества. Принимает месалазин 2,4 г/сут.

Проведена нефробиопсия. При гистологическом исследовании в препарате 13 клубочков, увеличены в размерах. В интерстиции – множество гранул, состоящих из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток без участков некроза. Диффузный склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 50% почечной паренхимы. Диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция преимущественно

моноклеарами с небольшой тенденцией к инвазии в атрофических канальцах. Диагноз: «Хронический гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит». Постановка центрального венозного катетера справа с 30.05.2022 по 01.07.2022. Острый гемодиализ с 30.04.2022 № 14. Диагностическая нефробиопсия 08.06.2022. Консилиум нефрологов и гастроэнтерологов квалифицировал выявленные изменения в почках как нежелательный эффект 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), в связи с чем месалазин был отменен. Проведен гемодиализ № 14, назначены бисопролол 2,5 мг/сут, преднизолон 90 мг/сут с последующим переходом на пероральный прием 60 мг/сут на четыре недели.

На фоне лечения была отмечена тенденция к разрешению острого почечного повреждения: креатинин снизился до 221 мкмоль/л, мочевины – до 9,1 ммоль/л, СКФ – до 29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В удовлетворительном состоянии выписан с рекомендациями продолжить прием глюкокортикостероидов (ГКС) 40 мг/сут в течение четырех недель с деэскалацией дозы до полной отмены после консультации гастроэнтеролога.

При снижении дозы преднизолона до 10 мг/сут пациент стал отмечать учащение стула до двух-трех раз в день, появление крови в кале, дискомфорт в нижних отделах живота, связанный с дефекацией. Фекальный кальпротектин – 705,5 мкг/г. В общем анализе крови: эритроциты –  $4,81 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 132 г/л, СОЭ – 5 мм/ч. В биохимическом анализе крови: креатинин – 180,4 мкмоль/л, мочевины – 7,9 ммоль/л, СРБ – 3,2 мг/дл, СКФ – 37 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Копрограмма: коричневый, полуоформленный кал, реакция на кровь – положительная, эритроциты – до 10 в поле зрения, лейкоцитов нет, слизь – в небольшом количестве.

При эндоскопии слизистая толстой кишки гиперемирована только в прямой кишке на протяжении 8 см от ануса с множественными эрозиями. Индекс Schroeder – 2 балла. В колонобиоптате – лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки прямой кишки с множеством микроабсцессов и микроэрозий.

Рекомендован азатиоприн 150 мг/сут на фоне снижения дозы преднизолона до полной отмены. Через восемь недель отмечалась положительная клиническая динамика: стул нормализовался, в копрограмме – без патологических примесей, реакция на кровь отрицательная. В общем анализе крови: гемоглобин – 129 г/л, эритроциты –  $4,9 \times 10^{12}$ /л, СОЭ – 6 мм/ч. Фекальный кальпротектин – 89 мкг/г, креатинин – 178 мкмоль/л, мочевины – 7,9 ммоль/л, СКФ – 38 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В общем анализе мочи: соломенно-желтая, удельный вес – 1022, эритроцитов нет, лейкоцитов нет, белок и сахар – отрицательно. Продолжает монотерапию азатиоприном в дозе 150 мг/сут на фоне клинико-лабораторного мониторинга.

В ходе наблюдения и лечения данного пациента возник ряд вопросов: каковы частота и патогенез развития патологии почек при ВЗК, является ли это внекишечным проявлением ВЗК или нежелательным



эффектом лекарственной терапии, каковы предикторы развития острого повреждения почек на фоне базисной терапии, какова тактика лечения в этой ситуации?

Вовлечение почек в патологический процесс при ВЗК может быть обусловлено различными факторами: иммунным воспалением, метаболическими нарушениями, лекарственным повреждением [2].

## Тубулоинтерстициальный нефрит

Представления о механизмах развития тубулоинтерстициального нефрита при ВЗК различны. Ряд исследователей рассматривают данное заболевание как внекишечное проявление ВЗК, связанное с его активностью. Специфические белки  $\alpha$ 1-MG,  $\beta$ -NAG,  $\beta$ 2-MG и цистатин С при обнаружении их в моче свидетельствуют о повреждении канальцевого аппарата почек, часто встречающемся при ВЗК и связанном с активностью язвенного колита (ЯК) и болезнью Крона (БК) [3]. При этом дебют патологии почек по времени совпадает с дебютом ВЗК, чаще с ЯК, или предшествует ему. Клиническая картина тубулоинтерстициального нефрита неспецифична: пациенты предъявляют жалобы на общее недомогание, уменьшение объема мочи, снижение веса, лихорадку, абдоминальные боли. В лабораторных исследованиях обращают внимание нарастающее повышение уровня креатинина и мочевины, снижение СКФ, нарушения функций печени, повышение маркеров воспаления – СОЭ и СРБ [4]. Морфологические признаки тубулоинтерстициального нефрита неспецифичны: гранулемы без эозинофильного инфильтрата, лимфоцитарные инфильтраты с некротизирующей гранулемой [5].

Нередко тубулоинтерстициальный нефрит рассматривают как нежелательный эффект базисной терапии ВЗК. Данные о нефротоксичности препаратов базисной терапии 5-АСК противоречивы. Отмечено, что частота тубулоинтерстициального нефрита у пациентов с ВЗК достигает 1%, патология ассоциирована с приемом 5-АСК [6]. Предполагают дозозависимое повреждение почек из-за ингибирования циклооксигеназы или реакции гиперчувствительности. При этом риск тубулоинтерстициального нефрита у пациентов с ВЗК не зависит от конкретного препарата 5-АСК. Также возможна индивидуальная реакция на сульфасалазин, не связанная с дозой и продолжительностью приема препарата [6]. Указывают на наличие сопутствующей аутоиммунной патологии у пациентов с ЯК и БК, которая становится триггером почечного повреждения и развития тубулоинтерстициального нефрита [7].

Циклоспорин и такролимус, назначенные при тяжелых обострениях ВЗК или в качестве терапии второй линии, имеют побочные эффекты, в том числе дозозависимую нефротоксичность, связанную с интенсивной артериолярной вазоконстрикцией, приводящей к снижению СКФ и завершающейся интерстициальным фиброзом [8]. Случаи тубулоинтерстициально-

го нефрита на фоне терапии иммуномодуляторами либо анти-ФНО-препаратами до настоящего времени не описаны.

В круг диагностики патологии почек при ВЗК следует включать нефролитиаз, который при ВЗК встречается чаще, чем у здоровых. Низкий pH мочи, снижение ее объема у пациентов, перенесших оперативное вмешательство на толстой кишке, инициируют и поддерживают избыток образования и экскреции мочевой кислоты [9]. Мальабсорбция солей желчи у пациентов с операциями на подвздошной кишке, повышение проницаемости кишечной стенки для оксалатов, уменьшение количества *Oxalobacter formigenes*, участвующих в катаболизме оксалатов в кишечнике, могут вызывать гипероксалурию [10]. Активность ВЗК играет значимую роль в развитии нефролитиаза, усиливая дегидратацию и электролитные потери, особенно у пациентов с ЯК. При ВЗК чаще образуются оксалатные камни. В свою очередь, оксалаты оказывают токсическое действие на нефроциты, изменяя проницаемость клеточных мембран, активность митохондрий, повышая количество активных форм кислорода [11].

## Гломерулонефриты

При ВЗК описаны различные морфологические варианты гломерулонефритов: мембранозный, гломерулярный, мембранопротрофиеративный, IgA- и IgM-гломерулонефриты, фокальный и сегментарный гломерулосклероз [12]. Развитие гломерулонефритов, особенно при БК, объясняют общностью генетических (локусы HLA-DR1 и HLA-DR1/DQw5), иммунологических механизмов хронического воспаления, нарушением выработки и транспорта IgA [13]. По времени возникновения гломерулонефриты чаще совпадают с дебютом ВЗК, клиническая картина во многом определяется морфологическим вариантом гломерулонефрита. Активность гломерулонефрита ассоциирована с активностью ВЗК; при адекватной терапии обострения отмечается регресс почечного повреждения [14].

## Амилоидоз почек

Амилоидоз почек – редкое проявление ВЗК, которое, как правило, диагностируют через 10–15 лет после верификации диагноза. Чаще встречается AA-амилоидоз, который клинически проявляется протеинурией, нефротическим синдромом, текущим прогрессирующе, прогрессируя до почечной недостаточности [15]. Диагноз амилоидоза – комплексный с выполнением нефробиопсии либо биопсии из прямой кишки с окрашиванием на амилоид.

Таким образом, с момента верификации ВЗК и весь период динамического наблюдения с учетом особенностей базисной терапии необходимо анализировать структуру (УЗИ, компьютерная томография, в ряде случаев – нефробиопсия), мониторировать функции почек (анализ мочи, микробное число, функциональные пробы, уровень креатинина, мочевины, СКФ). Повышение маркеров азотемии требует динамиче-



ского наблюдения, исключения иных причин снижения функции почек с возможным решением вопроса о модификации базисной терапии ВЗК. Альтернативой терапии 5-АСК становится назначение азатиоприна, при его неэффективности – генно-инженерных биологических препаратов. Выявление, ведение и лечение пациентов с нефролитиазом при ЯК и БК не отличаются от стандартных подходов, прогноз данного проявления благоприятный. При гломерулонефрите рекомендованы терапия стероидами в/в с последующим переходом на пероральный прием, гемодиализ по показаниям (при снижении СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

### Заключение

В описанном клиническом случае представлен тубулоинтерстициальный нефрит с развитием острого почечного повреждения, возникший в течение 2,5 лет приема месалазина и являющийся иллюстрацией нежелательной реакции на препараты 5-АСК. Основные принципы терапии в такой ситуации заключаются в модификации базисной терапии ВЗК, назначении ГКС до достижения клинического ответа, проведении гемодиализа при необходимости с последующим динамическим наблюдением показателей азотемии. ☉

### Литература

1. Corica D., Romano C. Renal involvement in inflammatory bowel diseases. *J. Crohns Colitis*. 2016; 10 (2): 226–235.
2. Kim Y.N., Jung Y. Renal and urinary manifestations of inflammatory bowel disease. *Korean J. Gastroenterol*. 2019; 73 (5): 260–268.
3. Tokuyama H., Wakino S., Konishi K., et al. Acute interstitial nephritis associated with ulcerative colitis. *Clin. Exp. Nephrol*. 2010; 14 (5): 483–486.
4. Тубулоинтерстициальные болезни почек. Клинические рекомендации. Ассоциация нефрологов, 2021 г.
5. Colvin R.B., Traum A.Z., Taheri D., et al. Granulomatous interstitial nephritis as a manifestation of Crohn disease. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2014; 138 (1): 125–127.
6. Patel H., Barr A., Jeejeebhoy K.N. Renal effects of long-term treatment with 5-aminosalicylic acid. *Can. J. Gastroenterol*. 2009; 23 (3): 170–176.
7. Ramos-Casals M., Brito-Zeròn P., Munoz S., et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86 (4): 242–251.
8. Sereno J., Rodrigues-Santos P., Vala H. et al. Transition from cyclosporine-induced renal dysfunction to nephrotoxicity in an in vivo rat model. *Int. J. Mol. Sci*. 2014; 15 (5): 8979–8997.
9. Parks J.H., Worcester E.M., O'Connor R.C., et al. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int*. 2003; 63 (1): 255–265.
10. Nazzari L., Puri S., Golfarb D.S. Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2015; 31 (3): 375–382.
11. D'ida B.C., Alan C.M., Nestor S. Nephrolithiasis in patients with inflammatory bowel disease in the community. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis*. 2013; 6: 139–142.
12. Ambruzs J.M., Walker P.D., Larsen C.P. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2014; 9 (2): 265–270.
13. Kiryluk K., Li Y., Scolari F., et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat. Genet*. 2014; 46 (11): 1187–1196.
14. Vegh Z., Macsai E., Lakatos L., et al. The incidence of glomerulonephritis in a population-based inception cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Dig. Liver Dis*. 2017; 49 (6): 718–719.
15. Iñarrairaegui B.M., Arín L.A., Zozaya U.J.M., et al. Inflammatory bowel disease and amyloidosis. *Gastroenterol. Hepatol*. 2004; 27: 260–263.

### Ulcerative Colitis and Kidney Pathology: Drug Damage or Extra-intestinal Manifestation?

M.M. Kudishina, PhD, I.V. Kozlova, PhD, Prof., A.P. Bykova, PhD

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Contact person: Maria M. Kudishina, aleshechkina-mary@mail.ru

*A number of authors attribute kidney pathology to extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases: tubulointerstitial nephritis, nephrolithiasis, glomerulonephritis, IgA-, IgM-nephropathies, amyloidosis of the kidneys, which occur in 6–46% of patients, are less common. A clinical case of kidney pathology in a patient with ulcerative colitis (UC) is presented, and an algorithm for differential diagnosis in the association of UC and kidney pathology is described.*

**Key words:** ulcerative colitis, extraintestinal manifestations, tubulointerstitial nephritis