

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 5 / 2024



MEDICAL ALPHABET Practical
Russian Professional Medical Journal Gastroenterology

Практическая (1) ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ



- Опыт российских кафедр
- Клинические исследования
- Опыт применения
- Лекции для врачей
- Обзоры
- Новинки фармпрепаратов
- Новые технологии
- Конференции и выставки



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы
ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синица
Адрес редакции
Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта
«Практическая
гастроэнтерология»
Елизавета П. Гершман
medalfavit1@mail.ru

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс», индекс 014517.

Периодичность: 36 выпусков в год.

Подписано в печать 10.03.2024.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2024

Содержание

- 7 **Влияние мебеверина в капсулах пролонгированного высвобождения на моторную функцию кишечника у больных с функциональной гастроинтестинальной патологией**
М. А. Буттов, М. Мсакни, В. М. Буттова, Н. А. Судакова, И. Ю. Ворначёва, Л. И. Карпова
- 13 **Клинический случай непрерывного течения язвенного колита с внекишечными проявлениями**
Г. Р. Бикбавова, М. А. Ливзан, В. А. Ахмедов, Т. В. Третьякова, В. А. Воят, Л. И. Телятникова
- 18 **Особенности лечения больных билиарными дисфункциями со спазмом сфинктера Одди**
С. В. Шелухина, А. С. Василевская, Е. В. Маркова, М. А. Буттов, О. А. Маслова, И. А. Загравская
- 23 **Кишечная микробиота и желчнокаменная болезнь – есть ли связь?**
В. А. Ахмедов
- 27 **Оценка содержания короткоцепочечных жирных кислот при язвенном колите как индикатор метаболического здоровья пациента**
Г. Р. Бикбавова, М. А. Ливзан, Н. С. Лисютенко, А. Е. Романюк, А. В. Индутный, О. В. Мартыненко
- 32 **Клиническое значение N-терминального пептида проколлагена III типа при алкогольной болезни печени**
Н. И. Гейвандова, Г. К. Больбат, А. В. Ягода
- 36 **Побочные эффекты ингибиторов протонной помпы при длительном применении: в фокусе мочевыделительная система**
Д. И. Трухан, И. А. Викторова
- 43 **Клинический случай нетипичной клинической картины почечной колики у невербальной пациентки**
Р. С. Францев, Т. И. Деревянко, И. В. Павленко, О. Г. Хаджиев, А. В. Осипов, Н. В. Карасева, О. О. Крutiна, Д. М. Ткаченко
- 48 **Анализ клинко-диагностических возможностей почечных биомаркеров визуализации по данным диффузионно-взвешенных изображений и ASL-перфузии**
Ю. Ю. Шкуратова, Т. Г. Морозова

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (II Квартиль) по специальностям:

- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
- 3.1.7. Стоматология (медицинские науки),
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.12. Анестезиология и реаниматология,
- 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20. Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки),
- 3.1.24. Неврология (медицинские науки),
- 3.1.27. Ревматология (медицинские науки),
- 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки),
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
- 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки),
- 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
- 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),

- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
- 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки),
- 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
- 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Минуткин О.Н., Масловский Л.В., Львова Н.В., Легкова К.С., Гордиенко Е.С., Проценко О.А., Магомедрасулова А.В., Шапошников О.Ф. Билиарная дисфункция (в свете рекомендаций Рим-IV): диагностика, лечение. Медицинский алфавит. 2020; (10): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-5-10>

Journal's Website
www.med-alphabet.com

Publishing House's Website
www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief
Tatyana Siniitska

Alfred Publishing
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office
Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief
Sergey Petrikov
Corr. member of RAS, doctor
of medical sciences (habil.),
professor

'Practical Gastroenterology'
Project Manager
Elizabeth Gershman
medalfavit1@mail.ru

Promotion and Distribution
Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included
into the list of scientific peer-
reviewed periodicals recommended
by the Higher Attestation Commission
of the Ministry of Education and
Science of Russia for publishing scientific
results of dissertations for the degree
of Candidate and Doctor of Sciences.
Authors' materials do not necessarily
reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights
on materials printed belong to the
Editorial Office from the time of their
receipt. Any reproduction of materials
is allowed with a reference to the
Medical Alphabet after a written
permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible
for the content of ads.

Only articles prepared
in accordance with the Editorial
Office's rules are accepted
for publication. Authors are
responsible for the accuracy
of information, the correctness
of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles
are available at elibrary.ru.
DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service
for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection
of Cultural Heritage. Registration
ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues
per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 10 March, 2024.
© 2024 Medical Alphabet

Contents

- 7 The effect of mebeverine in extended-release capsules on intestinal motor function in patients with functional gastrointestinal pathology**
M. A. Butov, M. Msakni, V. M. Butova, N. A. Sudakova, I. Yu. Vornacheva, L. I. Karpova
- 13 A clinical case of a continuous course of ulcerative with extra-intestinal manifestations**
G. R. Bikhavova, V. A. Livzan, V. A. Akhmedov, T. V. Tretyakova, V. A. Voyat, L. I. Telyatnikova
- 18 Features of the management of patients with biliary dysfunctions with spasm of the sphincter of Oddi**
S. V. Shelukhina, A. S. Vasilevskaya, E. V. Markova, M. A. Butov, O. A. Maslova, I. A. Zagravskaya
- 23 Intestinal microbiota and gallstone disease – is there a connection?**
V. A. Akhmedov
- 27 Assessment of the content of short-chain fatty acids in ulcerative colitis as an indicator of the patient's metabolic health**
G. R. Bikhavova, M. A. Livzan, N. S. Lisyutenko, A. E. Romanyuk, A. V. Indutny, O. V. Martynenko
- 32 Clinical significance of procollagen type III N-terminal peptide in patients with alcoholic liver disease**
N. I. Geyvandova, G. K. Bolbat, A. V. Yagoda
- 36 Side effects of proton pump inhibitors with long-term use: focus on the urinary system**
D. I. Trukhan, I. A. Viktorova
- 43 A clinical case of an atypical clinical pattern of renal colic in a nonverbal patient**
R. S. Frantsev, T. I. Derevyanko, I. V. Pavlenko, O. G. Hadzhiev, A. V. Osipov, N. V. Karaseva, O. O. Krupina, D. M. Tkachenko
- 48 Analysis of the clinical diagnostic capabilities of kidney imaging biomarkers based on diffusion-weighted imaging and ASL-perfusion data**
Yu. Yu. Shkuratova, T. G. Morozova

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (II q) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.12. Anesthesiology and resuscitation,
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),

- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (Medical sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Minushkin O. N., Maslovsky L. V., Lvova N. V., Legkova K. S., Gordienko E. S., Protsenko O. A., Magomedrasulova A. V., Shaposhnikova O. F. Biliary dysfunction (according to recommendations of Rome IV): diagnosis, treatment. *Medical alphabet*. 2020; (10): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-5-10>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,

директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач России, профессор кафедры, почетный зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., советник директора ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия «Практическая гастроэнтерология»

Главный редактор серии «Практическая гастроэнтерология»

Минушкин Олег Николаевич (Москва), д.м.н., проф., вице-президент Российский гастроэнтерологической ассоциации, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по Центральному федеральному округу, гл. гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента России, зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента России

Алексеев Сергей Алексеевич (г. Хабаровск), д.м.н., проф., гл. гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа, гл. гастроэнтеролог Хабаровского края, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный ГМУ», рук. клиники внутренних болезней Дорожной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 ДВЖД

Бордин Дмитрий Станиславович (Москва), д.м.н., зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический НПЦ им. А.С. Лопина», проф. кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры ГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»

Григорьева Ирина Николаевна (г. Новосибирск), д.м.н., проф. кафедры терапии центра постдипломного образования врачей медицинского факультета БГУ ВО «НГУ», в.н.с., рук. сектора биохимических исследований в гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»

Еремина Елена Юрьевна (г. Саранск), д.м.н., проф., заслуженный врач Республики Мордовия, гл. гастроэнтеролог Минздрава Республики Мордовия, директор гастроэнтерологического центра, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский МГУ имени Н.П. Огарева»

Лазебник Леонид Борисович (Москва), д.м.н., президент Научного общества гастроэнтерологов России, член президиума Национальной медицинской палаты, член правления Московского научного общества терапевтов, вице-президент Общества геронтологов, проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Левченко Светлана Владимировна (Москва), к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Ливзан Мария Анатольевна (г. Омск), д.м.н., проф., гл. гастроэнтеролог Омской области, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней лечебного факультета, проректор по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «ОмГМУ»

Максимов Валерий Алексеевич (Москва), д.м.н., академик Российской академии медико-технических наук, заслуженный врач России, заслуженный деятель науки России, вице-президент научного общества гастроэнтерологов России, проф. кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО «РМАПО»

Орешко Людмила Саварбековна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»

Осипенко Марина Федоровна (г. Новосибирск), д.м.н., проф., врач высшей категории, гл. терапевт и гл. гастроэнтеролог г. Новосибирска Минздрава Новосибирской области, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ученый секретарь, член центральной методической комиссии по терапии лечебного факультета, рук. департамента по науке, инновациям и информатизации, член проблемной комиссии по внутренним болезням, член диссертационного совета по внутренним болезням ФГБОУ ВО «НГМУ»

Сайфутдинов Рафик Галимзянович (г. Казань), д.м.н., проф., член-корр. АН БШ, акад. ЕА АМН, заслуженный деятель науки Татарстана, председатель Общества гастроэнтерологов Татарстана, гл. гастроэнтеролог Татарстана, гл. редактор журнала «Дневник казанской медицинской школы», зав. кафедрой терапии ФГБОУ ДПО «КГМА»

Скворцов Всеволод Владимирович (Волгоград), д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВО «ВолГМУ»

Ткаченко Евгений Иванович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., первый вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, профессор ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»

Editor-in-Chief

Petrikov Sergei S., doctor of medical sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V. G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*), DM Sci (habil.), professor, RAS academician, Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E. V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci (habil.), professor, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A. R. (*Rheumatology*), DM Sci (habil.), professor, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V. E. (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.), professor, Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O. L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci (habil.), professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N. F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci (habil.), professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V. L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci (habil.), professor, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E. A. (*Emergency Medicine*), DM Sci (habil.), professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L. S. (*Dermatology*), DM Sci (habil.), professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I. V. (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.), professor, Scientific Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n. a. V. I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kulakov A. A. (*Dentistry*), DM Sci (habil.), professor, RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O. N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci (habil.), professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Orlova N. V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci (habil.), professor, Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O. D., DM Sci (habil.), professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L. N., professor, Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V. A., RASci academician, Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B. V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S. N. (*Modern Laboratory*), DM Sci (habil.), professor, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Practical Gastroenterology' series

Editor-in-Chief of 'Practical Gastroenterology' series

Minushkin O. N., DM Sci (habil.), prof., vice-president of Russian Gastroenterological Association, vice-president of Scientific Society of Gastroenterologists of Russia for Central Federal District, chief gastroenterologist of Main Medical Directorate of President of Russia Administration, head of Therapy and Gastroenterology Dept at Central State Medical Academy, Moscow, Russia

Alekseenko S. A., DM Sci (habil.), prof., chief gastroenterologist of Far Eastern Federal District, chief gastroenterologist of Khabarovsk Krai, head of Hospital Therapy Dept of Far Eastern State Medical University, head of Clinic of Internal Diseases of Road Clinical Hospital at Khabarovsk-1 Station of Far Eastern Railway, Khabarovsk, Russia

Bordin D. S., DM Sci (habil.), head of Pathology of Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract Dept at Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, prof. at General Practice (Family Medicine), Internship and Residency Dept of Tver State Medical University, Moscow, Russia

Grigoryeva I. N., DM Sci (habil.), prof. at of Therapy Dept of Centre for Postgraduate Education of Doctors of Faculty of Medicine of Novosibirsk State University, freelance researcher, head of Sector of Biochemical Research in Gastroenterology at Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

Eryomina E. Yu., DM Sci (habil.), prof., honored doctor of Mordovian Republic, chief gastroenterologist of Ministry of Health of Mordovian Republic, director of Gastroenterology Centre, head of Propedeutics of Internal Medicine Dept at National Research Mordovian State University n.a. N. P. Ogaryov, Saransk, Russia

Lazebnyk L. B., DM Sci (habil.), prof. at Polyclinic Therapy Dept of Faculty of General Medicine at Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, president of Scientific Society of Gastroenterologists of Russia, member of presidium of National Medical Chamber, Member of board of Moscow Scientific Society of Physicians, vice-president of Society of Gerontologists, Moscow, Russia

Levchenko S. V., PhD Med, assistant at Polyclinic Therapy Dept of Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Livzan M. F., DM Sci (habil.), prof., chief gastroenterologist of Omsk Region, head of Medical Therapy at Dept of Faculty of Medicine, vice-rector for Research in Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Maksimov V. A., DM Sci (habil.), acad. of Russian Academy of Medical and Technical Sciences, honored doctor of Russia, honored scientist of Russia, vice-president of Scientific Society of Gastroenterologists of Russia, prof. at Nutritional Medicine and Nutriciology Dept in Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Oreshko L. S., DM Sci (habil.), prof. at Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology Dept named after S. M. Ryss of North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Osipenko M. F., DM Sci (habil.), prof., MD of highest category, chief therapist and chief gastroenterologist of Novosibirsk City, head of Propedeutics of Internal Diseases Dept, scientific secretary, member of Central Methodological Commission for Therapy of Faculty of Medicine, head of Science, Innovation and Informatization Dept, member of Problem Commission on Internal Medicine, member of Dissertation Council on Internal Medicine at Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Saifutdinov R. G., DM Sci (habil.), prof., corr. member at AN VSh, acad. at EA AMS, honored scientist of Tatarstan, chairman of Society of Gastroenterologists of Tatarstan, chief gastroenterologist of Tatarstan, editor-in-chief of 'The Diary of Kazan Medical School', head of Therapy Dept in Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Skvorisov V. V., DM Sci (habil.), associate prof. at Dept of Propedeutics of Internal Medicine in Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Tkachenko E. I., DM Sci (habil.), prof., first vice-president of Scientific Society of Gastroenterologists of Russia (SSGR), Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, professor at Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

Влияние мебеверина в капсулах пролонгированного высвобождения на моторную функцию кишечника у больных с функциональной гастроинтестинальной патологией

М. А. Бутов¹, М. Мсакни¹, В. М. Бутова¹, Н. А. Судакова², И. Ю. Ворначёва², Л. И. Карпова²

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань

²ГБУ РО «Городская клиническая больница № 4» г. Рязань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка клинической эффективности комбинированной терапии ФГИР с overlap-синдромом – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК) с применением ИПП омепразола и миотропного спазмолитика мебеверина гидрохлорида в капсулах пролонгированного высвобождения (Меберин МЛ, Micro Labs Limited, Индия) на клинические проявления и моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ у больных ФГИР с overlap-синдромом – ГЭРБ, ФД с желудочной гиперсекрецией и СРК.

Материалы и методы. Проведено обследование 27 пациентов с ФГИР с overlap-синдромом ГЭРБ, ФД с желудочной гиперсекрецией соляной кислоты и СРК.

Результаты и заключение. Установлено, что комбинированная терапия указанными препаратами в течение двух недель в 97 % случаев устраняет клиническую симптоматику синдромов, повышает качество жизни больных, нормализует кишечную моторику и миоэлектрическую активность ЖКТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональные гастроинтестинальные расстройства, омепразол, мебеверин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of mebeverine in extended-release capsules on intestinal motor function in patients with functional gastrointestinal pathology

M. A. Butov¹, M. Msakni¹, V. M. Butova¹, N. A. Sudakova², I. Yu. Vornacheva², L. I. Karpova²

¹Ryazan State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia

²City Clinical Hospital No. 4 Ryazan, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. Evaluation of the clinical effectiveness of combination therapy for FGID with overlap syndrome – gastroesophageal reflux disease (GERD), functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS) using the PPI omeprazole and the myotropic antispasmodic mebeverine hydrochloride in extended-release capsules (Meberin ML, Micro Labs Limited, India) on clinical manifestations and motor-evacuation function of the gastrointestinal tract in patients with FGID with overlap syndrome – GERD, FD with gastric hypersecretion and IBS.

Materials and methods. We examined 27 patients with FGID with overlap syndrome of GERD, FD with gastric hypersecretion of hydrochloric acid and IBS.

Results and conclusion. It has been established that combination therapy with these drugs for two weeks in 97 % of cases eliminates the clinical symptoms of the syndromes, improves the quality of life of patients, normalizes intestinal motility and myoelectric activity of the gastrointestinal tract.

KEY WORDS: functional gastrointestinal disorders, omeprazole, mebeverine.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Одной из важнейших проблем не только в гастроэнтерологии, но и для врача-клинициста в целом, являются функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР), которые выявляются приблизительно у 50 % всех пациентов, направленных к врачу-гастроэнтерологу, и зачастую формируются в результате социальной дезадаптации, постоянного психологического напряжения, стресса, утомления, нарушения режима работы, учебы и отдыха [1]. В практике клинициста весьма часто встречаются как ФГИР, так и органические заболевания с высокой желудочной секрецией (КЗЗ). Частота встречаемости этих заболеваний постоянно растет и становится все более частой, что позволяет отнести КЗЗ к группе «болезней цивилизации» [2, 3, 4].

При лечении больных ФГИР следует учитывать, что для них весьма характерно явление перекреста (overlap-синдром – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК), требующее применения различных лекарственных препаратов, их комбинации [5]. При этом в клинической практике нередко непросто выбрать оптимальную схему терапии, обеспечивающую длительный безрецидивный период имеющегося синдрома [6, 7].

Несмотря на высокую актуальность проблемы и растущее число исследований в этой области, для врачей первичного звена ведение пациентов с ФГИР, в частности, с СРК представляет собой сложную клиническую задачу

по нескольким причинам. Прежде всего, это связано с отсутствием «золотого стандарта» диагностики и строго регламентированных подходов к терапии заболевания. Специфичные клинические признаки и биомаркеры СРК до сих пор не определены, а диагностика полностью основана на оценке соответствия жалоб, предъявляемых пациентом, Римским критериям [8]. Не существует универсальной терапии СРК: фармакологические препараты, помогая одним больным, оказываются неэффективными у других. При СРК лекарственные средства из различных групп могут использоваться не только курсами, но и/или в режиме «по требованию». СРК – широко распространенное функциональное заболевание нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Он считается одним из самых часто встречаемых функциональных гастроинтестинальных расстройств в популяции, распространенность которого в отдельных регионах достигает 15%. На долю пациентов с СРК приходится около 20% всех обращений к специалистам за медицинской помощью. Помимо негативного влияния на повседневную активность и качество жизни пациентов, заболевание является существенным экономическим бременем, ассоциированным с большими затратами на консультации, диагностические тесты, лекарственную терапию, а также со снижением производительности труда среди лиц молодого трудоспособного возраста [9].

В основе лечения КЗЗ является назначения ингибиторов протонной помпы (ИПП) [10]. ИПП – это препараты, подавляющие активность фермента H^+ , K^+ -АТФазы, расположенного на апикальной мембране париетальной клетки и осуществляющего последний этап синтеза соляной кислоты. На сегодняшний день ИПП считаются самыми эффективными и безопасными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний [11] не зависимо от их этиологии и патогенеза. Таким образом, при лечении больных ФГИР с overlap-синдромом (ГЭРБ, ФД и СРК), когда в клинике доминируют как желудочная гиперсекреция соляной кислоты, так и нарушения моторики кишечника, врач должен избирать лекарственные препараты, влияющие на оба звена патогенеза. Нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника является ведущим фактором в развитии СРК, что объясняет необходимость применения спазмолитиков и их патогенетическую обоснованность. С целью влияния на моторно-эвакуаторную функцию кишечника рекомендуется миотропный спазмолитик мебеверина гидрохлорид [12, 13, 14]. Мебеверина гидрохлорид – миотропный спазмолитик, влияющий на активность мышц кишечника. Молекула оказывает воздействие на гладкомышечные клетки без антихолинергических побочных эффектов. Мебеверина гидрохлорид не только блокирует натриевые каналы, но и ингибирует накопление внутриклеточного кальция, ограничивает выход ионов калия из клеток и не всасывается в кровь. Этим самым реализуются эффекты непосредственно в кишечнике, что объясняет высокую селективность препарата к мышцам ЖКТ. Мебеверина гидрохлорид нормализует моторику и предупреждает атонию кишки. Он обладает местным анестезирующим эффектом, который в 2 раза мощнее, чем у новокаина. Мебеверина гидрохлорид находит применение

в качестве релаксанта при спазмах и коликах в животе. Следует указать, что мебеверина гидрохлорид является непатентованным лекарственным препаратом, в силу этого он выпускается фармацевтическими компаниями под различными торговыми названиями. [14] и показал свою высокую клиническую эффективность.

Целью нашего исследования было изучение влияния комбинированного применения ИПП омепразола и дженерика миотропного спазмолитика мебеверина гидрохлорида в капсулах пролонгированного высвобождения (пеллетах) (Меберин МЛ, Micro Labs Limited, Индия) на клинические проявления и моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ у больных ФГИР с overlap-синдромом – ГЭРБ, ФД с желудочной гиперсекрецией и СРК.

Задачи исследования

1. Оценить особенности влияния комбинированного применения ИПП омепразола и спазмолитика Мебеверина МЛ на желудочную секрецию у больных с ФГИР с overlap-синдромом ГЭРБ, ФД и СРК путём оценки пристеночной pH в 3 зонах желудка.
2. Оценить влияние комбинированного применения ИПП омепразола и спазмолитика Мебеверина МЛ на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ различных отделов ЖКТ у больных с ФГИР с overlap-синдромом ГЭРБ, ФД и СРК по данным электрогастроэнтерокографии (ЭГЭКОГ).

Материал и методы

Нами выполнено проспективное обсервационное исследование эффективности комбинированного применения ИПП омепразола и спазмолитика Мебеверина МЛ с ФГИР с overlap-синдромом ГЭРБ, ФД и СРК.

В исследовании приняли участие 27 пациентов с ФГИР с overlap-синдромом ГЭРБ, ФД с желудочной гиперсекрецией соляной кислоты и СРК (14 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 19 до 59 лет. Средний возраст $35,89 \pm 5,1$ года. В первую группу вошли 11 пациентов с ГЭРБ, средний возраст которых составлял $37,64 \pm 6,1$ года (3 женщины и 8 мужчин). Во вторую группу вошли 16 пациентов с ФД, средний возраст которых $34,69 \pm 5,2$ года. СРК присутствовал как сопутствующий синдром у всех наблюдаемых пациентов.

Критерии включения в исследование: наличие подписанного пациентом информированного согласия на включение в исследование и обработку персональных данных; возраст от 18 до 60 лет; установленный диагноз ФГИР с overlap-синдромом ГЭРБ, ФД и СРК, наличие нарушения консистенции кала и/или частоты дефекаций.

Критерии исключения из исследования: нежелание пациента участвовать в исследовании; нежелание пациента следовать требованиям, необходимым для получения адекватных результатов обследования; непереносимость лактулозы; наличие онкологических заболеваний; а также патологии желудочно-кишечного тракта, требующей хирургического лечения; перенесенные в анамнезе операции на брюшной полости, за исключением аппендэктомии и холецистэктомии, наличие воспалительного заболевания кишечника или другого заболевания органов пищеварения

в фазе обострения, а также некомпенсированных заболеваний других органов и систем, препятствующих достоверной оценке эффективности препарата, прием лекарственных препаратов с возможным влиянием на моторику ЖКТ; противопоказания к эндоскопическому исследованию; беременность, кормление грудью; любое хроническое заболевание, которое может исказить результаты или помешать участию пациента в исследовании.

Все пациенты проходили лечение и обследование в соответствии с имеющимися стандартами, утвержденными приказом № 296 Минздрава России от 23 июня 2022 г.

Все пациенты с первого дня лечения получали ИПП омепразол за 30 минут до еды в дозе 20 мг 2 раза в день и Меберин МЛ по 200 мг 2 раза в сутки за 20 мин до еды на протяжении 2 недель. Всем пациентам было рекомендовано соблюдение диеты в соответствии с имеющимся заболеванием.

Обследование пациентов проводилось во время двух визитов.

Базовый визит, который проводился в первые сутки общения с больным. В это время проводили общепринятое клиническое исследование пациента с расспросом и физикальным обследованием, эзофагогастродуоденоскопией, ирригоскопией, колоноскопией, ультразвуковым исследованием органов брюшной полости. Интенсивность боли оценивалась по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) [15]. Качество жизни оценивалось опросником SF-36 (русскоязычная версия опросника Medical Outcomes Study-Short Form (MOS SF-36)) [16].

Всем пациентам проводили электрогастроэнтерокографию (ЭГЭКГ) аппаратно-программными комплексами «Гастроскан-ГЭМ» производства НПП «Исток-Система» (Фрязино, РФ) [17] в четырехчасовом формате, что обеспечивало регистрацию миоэлектрической активности желудка, двенадцатиперстной, тощей, подвздошной и толстой кишок с помощью скальповых электродов, расположенных на поверхности передней брюшной стенки. При оценке миоэлектрической активности ЖКТ нами учитывались относительная электрическая активность ($P(i)/PS, \%$), относительная амплитуда ($A(i)/AS, \%$) и коэффициент ритмичности ($K_{\text{ритм}}, \text{ЕД}$) всех отделов желудочно-кишечного тракта [17].

Второй визит осуществлялся через 14–17 дней после начала лечения. При этом проводилось клиническое обследование с продолжением стандартных опросов для определения динамики клинических симптомов, оценки качества жизни и удовлетворенности лечением. Во время этого визита ЭГЭКГ проводилась повторно в двухчасовом формате.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере при помощи пакета программного обеспечения Microsoft Excel 2016, Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США). Для анализа количественных данных применялись средняя арифметическая (M) и ошибка репрезентативности (стандартная ошибка) средней арифметической (m). При оценке статистической значимости различий (p) в независимых выборках использовалось равенство средних (M) с помощью двухвыборочного t -критерия. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты

До лечения у всех пациентов имелся нелокализованный болевой синдром в брюшной полости различной степени выраженности, по данным ВАШ, в среднем в среднем $4,7 \pm 1,8$ балла. Также пациенты отмечали следующие жалобы: у 17 лиц (62,9%) была изжога, отрыжка – у 11 пациентов (40,7%), тошнота у 14 пациентов (51,8%).

При первом визите у 21 (77,7%) лиц были выявлены метеоризм, у 14 (51,8%) пациентов отмечали частый стул (3–4 раза в день), в среднем $2,9 \pm 1,6$ раза в сутки. Выделяющийся кал 5–6–7 типов по Бристольской шкале типов кала. У 13 (48,1%) пациентов отмечались запоры – стул 1 раз в 2–3 дня, частота стула в среднем составляла 1 раз в $3,3 \pm 1,2$ раза в неделю, кал 1–2 типов по Бристольской шкале типов кала.

Оценка качества жизни больных опросником SF-36 показала, что у всех больных исходно было умеренное снижение качества жизни по шкалам ролевое физическое функционирование 52,0 (25; 100), шкала боли 52,5 (22; 80), общее здоровье 50,5 (15; 87), жизнеспособность 43,5 (15; 75), социальное функционирование, 57,0 (25; 75), психическое здоровье и общее эмоциональное состояние 56,8 (16; 75) что свидетельствовало о снижении их жизненной активности.

Через 14 дней приема омепразола и Меберин МЛ, у всех пациентов отмечалась положительная динамика общего самочувствия – достоверное снижение болевого синдрома до $0,8 \pm 0,1$ балла по данным ВАШ ($p < 0,05$). На фоне лечения, у пациентов с ФГИР наблюдалась значительно улучшение основных клинических симптомов (табл. 1). У 92% пациентов явления изжоги и метеоризма устранились. Пациенты с запором указали, что выход на стул стал не реже 6 раз в неделю. Типы кала стали 3–4 по Бристольской шкале типов кала. У пациентов с диареей устранились изжога и боли в эпигастрии, но сохранялись жалобы на метеоризм. В то же время выходы на стул стали не чаще 1–2 раза в сутки. Типы кала стали 4–5 по Бристольской шкале типов кала.

Через 2 недели лечения у всех больных, установлено статистически достоверное повышение качества жизни по всем шкалам опросника SF-36.

Периферическая ЭГЭКГ позволила нам объективно оценить миоэлектрическую активность кишечной трубки (табл. 2).

Динамика показателей ЭГЭКГ у наших больных представлена на рисунках 1 и 2.

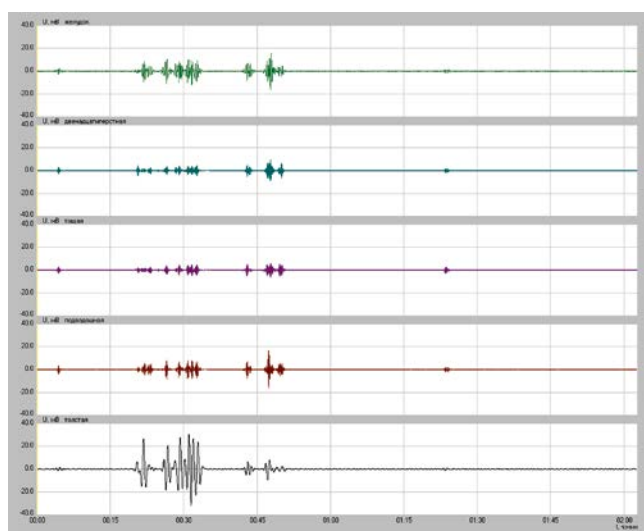
Таблица 1
Динамика клинических симптомов у наблюдаемых больных к окончанию лечения

Признаки	Количество больных			
	До лечения (n=27)		На фоне лечения (n=27)	
	n	%	n	%
Абдоминальные боли	27	100	4	14,8
Метеоризм	21	77,7	2	7,4
Тошнота	14	51,8	5	18,5
Диарея	14	51,8	3	11,1
Запоры	13	48,1	2	7,4
Отрыжка	11	40,7	2	7,4
Изжога	17	62,9	2	7,4

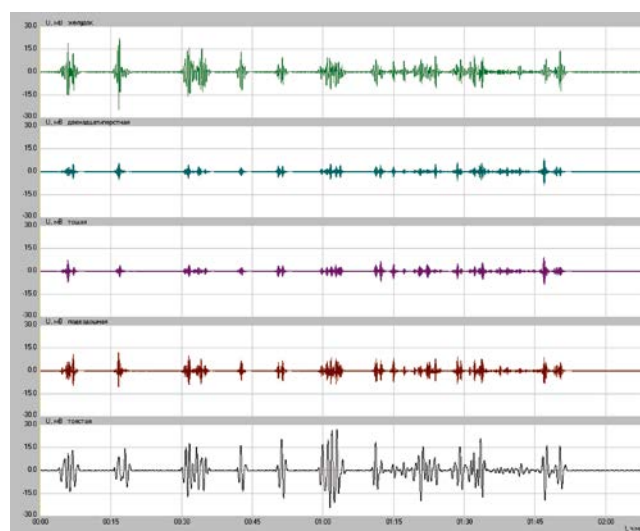
Таблица 2

Влияние комплексной терапии на миоэлектрическую активность желудочно-кишечного тракта

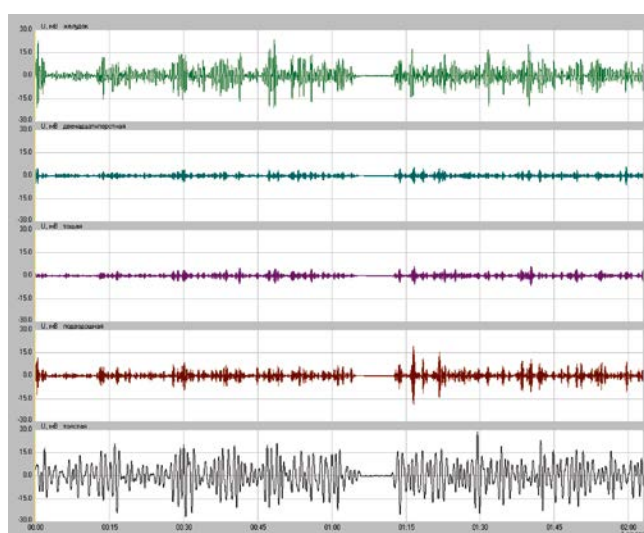
Отдел желудочно-кишечного тракта	Группы больных			
	С запором (n=13)		С диареей (n=14)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
	Относительная электрическая активность $P(I)/PS$, (%)			
Желудок	29,7 (25,9;34,7)	32,5 (32,4;49,7)	26,8 (19,8;33,6)	27,3 (24,0;30,6)
12-перстная кишка	4,1 (1,8;8,0)	3,4 (2,2;8,7)	4,0* (0,5;8,3)	3,2* (1,5;5,0)
Тощая кишка	7,4 (3,7;11,0)	6,6 (3,4;11,2)	5,9 (0,2;11,6)	5,9 (3,9;7,8)
Подвздошная кишка	16,8 (11,8;23,5)	16,4 (10,8;22,6)	15,5 (5,7;22,1)	16,6 (12,7;23,7)
Толстая кишка	41,4 (32,4;49,7)	41,1 (23,0;62,0)	47,3 (32,4;72,4)	46,6 (38,4;56,8)
	Относительная амплитуда $A(I)/AS$, (%)			
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Желудок	26,4* (24,3;6,5)	28,2* (24,4;33,4)	26,0 (21,3;29,5)	25,4 (22,6;28,2)
12-перстная кишка	9,2 (6,5;12,0)	8,4 (7,1;12,4)	10,5* (4,1;18,2)	9,3* (5,9;17,5)
Тощая кишка	12,7 (9,0;15,1)	12,1 (9,3;15,2)	12,6 (5,9;17,7)	11,6 (9,7;15,3)
Подвздошная кишка	18,0* (1,2;22,6)	19,6* (16,8;23,3)	19,1 (13,4;22,0)	19,4 (16,8;23,9)
Толстая кишка	31,6* (26,4;36,0)	32,5* (23,0;42,3)	34,8 (13,4;22,0)	34,2 (27,7;40,6)
	Коэффициент ритмичности (K_{ritm} , ЕД)			
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Желудок	225,6* (2,4;1218,0)	66,4* (2,7;567,5)	110,6* (8,4;554,1)	24,5* (2,8;141,0)
12-перстная кишка	56,7* (0,7;283,1)	21,0* (0,9;189,3)	28,1* (1,6;115,3)	9,7* (1,0;53,0)
Тощая кишка	79,9* (1,1;396,1)	27,9* (0,5;246,0)	36,5* (1,6;152,6)	13,6* (1,2;69,4)
Подвздошная кишка	127* (1,4;639,1)	38,8* (1,7;330,3)	57,8* (2,2;234,2)	17,1* (1,7;93,1)
Толстая кишка	400,1* (3,6;1915,9)	112,3* (9,8;1009,5)	237,4* (6,5;1398,7)	54,0* (4,4;299,4)



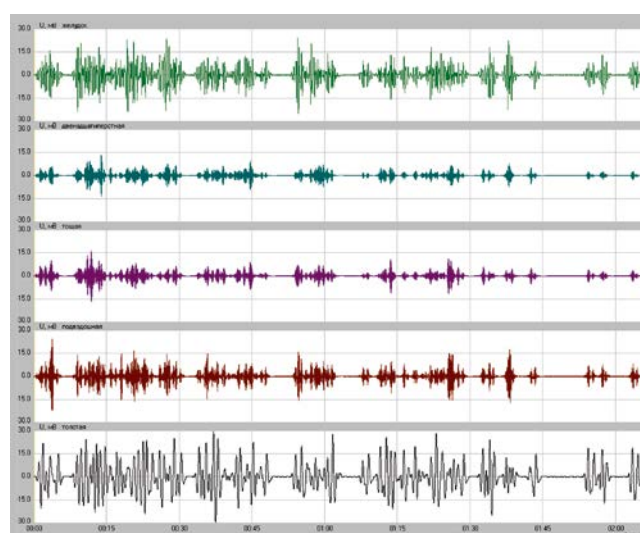
А) ЭГЭКГ больного Л. при первом визите.



Б) ЭГЭКГ больного Л. через 2 недели лечения.



А) ЭГЭКГ больного Г. при первом визите.



Б) ЭГЭКГ больного Г. через 2 недели лечения.

Рисунок 2. Динамика показателей ЭГЭКГ у больного Г. (ГЭРБ, ФД и СРК с диареей): А- до лечения; Б – через 2 недели лечения.

Заключение

Полученные нами данные показали, что исследованием установлено, что при лечении больных ФГИР с overlap-синдромом (ГЭРБ, ФД с желудочной гиперсекрецией и СРК) эффективно применение комбинированной терапии ИПП омепразола по 20 мг 2 раза в день и миотропного спазмолитика мебеверина гидрохлорида в капсулах пролонгированного высвобождения (Меберин МЛ, Micro Labs Limited, Индия) по 200 мг 2 раза в день. Поскольку высвобождение Меберин МЛ из капсулы-пеллеты продолжается на всём протяжении кишечной трубки, он оказывает корригирующее действие на моторику всех отделов кишечника. Это подтверждается данными миоэлектрической активности, зарегистрированными ЭГЭЖГ. Анестезирующий эффект мебеверина гидрохлорида в капсулах-пеллетах пролонгированного высвобождения обеспечивает быстрый и выраженный обезболивающий эффект. Комбинированная терапия больных с ФГИР с overlap-синдромом с использованием омепразола и Меберин МЛ в указанных дозировках в течение двух недель устраняет клиническую симптоматику синдромов у 97% больных. Используемая комбинированная терапия достоверно повышает качество жизни пациентов с ФГИР с overlap-синдромом (ГЭРБ, ФД с желудочной гиперсекрецией и СРК), нормализует кишечную моторику и миоэлектрическую активность ЖКТ.

Список литературы / References

1. Пахомова И.Г. Нарушение моторики при функциональных расстройствах ЖКТ. Возможности терапевтической коррекции на клиническом примере. Медицинский совет. 2020. 5: 18–23. Pakhomova I.G. Motor Disorders in Functional Disorders of the Gastrointestinal Tract. Possibilities of therapeutic correction on a clinical example. Medical Council. 2020. 5: 18–23. (In Russ.)
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Труханов О.А., Лапина Т.Л., Старонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. 30(4): 70–97. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov O.A., Lapina T.L., Staronova O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020. 30(4): 70–97. (In Russ.)
3. Старонова О.А., Труханов О.А. Сравнение клинической и фармакодинамической эффективности ингибиторов протонной помпы при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. РЖГК. 2015; 6: 82–91. Staronova O.A., Trukhmanov O.A. Comparison of clinical and pharmacodynamic efficacy of proton pump inhibitors in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. RJGK. 2015; 6: 82–91. (In Russ.)
4. Marelli S., Pace F. Применение рабепразола для лечения кислотозависимых заболеваний. Репринт. Expert Review Gastroenterology & Hepatology. 2012; 6(4): 423–435. Marelli S., Pace F. Use of rabeprazole for the treatment of acid-dependent diseases. Reprint. Expert Review Gastroenterology & Hepatology. 2012; 6(4): 423–435. (In Russ.)
5. Осадчук М.А., Свистунов А.А., Киреева Н.В., Осадчук М.М. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта в контексте синдрома перекреста: современное состояние проблемы. Терапевтический архив. 2020; 92 (2): 112–118. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000458. Osadchuk M.A., Svistunov A.A., Kireeva N.V., Osadchuk M.M. Functional diseases of the gastrointestinal tract in the context of the crossroads syndrome: the current state of the problem. Therapeutic Archive. 2020; 92 (2): 112–118. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000458

6. Мехтиева С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М. Синдром перекреста функциональных гастроинтестинальных расстройств: общие механизмы патогенеза как ключ к рациональной терапии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32(4): 95–103. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-95-103. Mehdiyeva S.N., Mehdiyeva O.A., Berko O.M. Syndrome of the Crossroads of Functional Gastrointestinal Disorders: General Mechanisms of Pathogenesis as a Key to Rational Therapy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022; 32(4): 95–103. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-95-103.
7. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной фундаментальной и клинической медицины. М. 2019; 96. Mayev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Irritable bowel syndrome from the perspective of modern fundamental and clinical medicine. Moscow. 2019; 96 (In Russ.)
8. Труханов Д.И., Голошубина В.В. Синдром раздраженного кишечника: актуальные аспекты этиологии, патогенеза, клиники и лечения. Consilium Medicum. 2022; 24(5): 297–305. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201861 Trukhanov D.I., Golosubina V.V. Irritable bowel syndrome: current aspects of etiology, pathogenesis, clinic and treatment: A review. Consilium Medicum. 2022; 24(5): 297–305 (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201861
9. Ливзан М.А. Новые подходы к ведению пациентов с синдромом раздраженного кишечника / М.А. Ливзан, О.В. Гаус. ПМЖ. Медицинское обозрение. 2021. 5(6): 391–397. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-391-397. Livzan M.A., Gaus O.V. New methods to the patient management with irritable bowel syndrome. Russian Medical Inquiry. 2021; 5(6): 391–397 (In Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-391-397.
10. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника [Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России] / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Ю.А. Шелягин [и др.]. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021. 31(5): 74–95. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95. Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelyagin Yu.A., Barskaya E.K., Belous S.S., Belousova E.A., Beniashvili A.G., Vasilyev S.V., Veselov A.V., Grigoryev E.G., Kostenko N.V., Koshnikov V.N., Kulikovskiy V.F., Laranskaya I.D., Lyashenko O.S., Poluektova E.A., Rumyantsev V.G., Timerbulatov V.M., Fomenko O.Yu., Khubezov D.A., Chashkova E.Yu., Chibisov G.I., Shapina M.V., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Trukhmanov A.S., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., Zolnikova O.Yu., Korochanskaya N.V., Mamayev S.N., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021; 31(5): 74–95. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
11. Михеева О.М. Применение ингибиторов протонной помпы для лечения кислотозависимых заболеваний. Терапия. 2016. 2(6): 43–46. Mikheeva O.M. Application of proton pump inhibitors for the treatment of acid-dependent diseases. Therapy. 2016. 2(6): 43–46.
12. Синдром раздраженного кишечника в Российской Федерации – результаты многоцентрового наблюдательного исследования ROMERUS / И.В. Маев, О.З. Охлобыстина, И.А. Халиф, Д.Н. Андреев. Терапевтический архив. 2023. 95(1): 38–51. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202043. Irritable bowel syndrome in the Russian Federation – results of a multicenter observational study ROMERUS / I.V. Maev, O.Z. Okhlobystina, I.A. Khalif, D.N. Andreev. Therapeutic Archive. 2023. 95(1): 38–51. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202043.
13. Место спазмолитических препаратов в современной терапии синдрома раздраженного кишечника / К.Н. Халаидзева, В.Н. Дроздов, Е.В. Ших, С.Ю. Серебров. Медицинский совет. 2023. 17(8): 189–195. DOI: 10.21518/ms2023-127. Khalaidzeva K.N., Drozdov V.N., Shikh E.V., Serebrova S.Yu. Medical Council. 2023. 17(8): 189–195. (In Russ.). DOI: 10.21518/ms2023-127.
14. Булгаков С.А. Миотропный спазмолитик мебеверин в лечении синдрома раздраженного кишечника / С.А. Булгаков. Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2023. 49(4): 60–65. Bulgakov S.A. Myotropic spasmolytic mebeverin in the treatment of irritable bowel syndrome / S.A. Bulgakov. Bulletin of the Dagestan State Medical Academy. 2023. 49(4): 60–65. (In Russ.)
15. Когония Л.М., Новиков Г.А., Орлова Р.В., Сидоров А.В., Королева И.А., Сакаева Д.Д. Практические рекомендации по лечению хронического большого синдрома у взрослых онкологических больных. Экспертные опухли. 2021. 11(3C2-2): 186. Kogonia L.M., Novikov G.A., Orlova R.V., Sidorov A.V., Koroleva I.A., Sakaeva D.D. Practical recommendations for the treatment of chronic sick syndrome in adults with cancer. Malignant tumors. 2021. 11(3C2-2): 186 (In Russ.)
16. Новик А.А. Исследование качества жизни в медицине: Учеб. пос. / А.А. Новик, Т.И. Ионова; под ред. акад. РАМН Ю.А. Шевченко. – М.: – ГЭОТАР-МЕД. 2004. – 304 с. Novik A.A. Issledovanie kachestvo zhizni v meditsine [Study of the quality of life in medicine]. A.A. Novik, T.I. Ionova; Ed. by Acad. RAMS Y.L. Shevchenko. MOSCOW, GEOTAR-MED PUBL., 2004. 304 p. (In Russ.)
17. Бутов М.А. Электрогастроэнтерокология: методическое пособие для специалистов практического здравоохранения / М.А. Бутов, П.С. Кузнецов, О.А. Маслова, С.В. Папков. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». 2018. – 20 с. Butov M.A., Kuznetsov P.S., Maslova O.A., Papkov S.V. Electrogastroenterocolography: metodicheskoe posobie dlya spetsialistov prakticheskogo zdoravookhraneniya [Electrogastroenterocolography: a methodological manual for specialists in practical healthcare]. MOSCOW: MEDPRAKTIKA-M PUBLISHING HOUSE, 2018. – 20 p. (In Russ.)

Статья поступила / Received 15.02.24
Получена после рецензирования / Revised 17.02.24
Принята в печать / Accepted 17.02.24

Сведения об авторах

Бутов Михаил Александрович, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней¹, Заслуженный врач Российской Федерации. ORCID: 0000-0003-3402-1128

Моэз Мсакни, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней¹. ORCID: 0000-0002-6202-5735

Бутова Валерия Михайловна, к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии¹. ORCID 0009-0002-3733-8489

Судакова Наталья Алексеевна, заведующая 2-м гастроэнтерологическим отделением².

Ворначева Ирина Юрьевна, заведующая 1 гастроэнтерологическим отделением².
Карпова Любовь Игоревна, врач-гастроэнтеролог².

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань

²ГБУ РО «Городская клиническая больница № 4», г. Рязань

Автор для переписки: Бутов Михаил Александрович. E-mail: butov-m@yandex.ru.

Для цитирования: Бутов М.А., Мсакни М., Бутова В.М., Судакова Н.А., Ворначева И.Ю., Карпова Л.И. Влияние мебеверина в капсулах пролонгированного высвобождения на моторную функцию кишечника у больных с функциональной гастроинтестинальной патологией. Медицинский алфавит. 2024; (5): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-7-12>

About authors

Butov Mikhail A., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Propaedeutics of Internal Diseases¹. ORCID: 0000-0003-3402-1128

Moez Msakni, postgraduate student of Dept of Propaedeutics of Internal Diseases¹. ORCID: 0000-0002-6202-5735

Butova Valeria M., PhD Med, associate professor of Dept of Neurology and Neurosurgery¹. ORCID 0009-0002-3733-8489.

Sudakova Natalia A., head of the 2nd gastroenterology Dept².

Vornacheva Irina Y., head of the 1st Gastroenterology Dept².

Karpova Lyubov I., gastroenterologist².

¹Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

²City Clinical Hospital No. 4, Ryazan, Russia

Corresponding author: Butov Mikhail A. E-mail: butov-m@yandex.ru

For citation: Butov M.A., Msakni M., Butova V.M., Sudakova N.A., Vornacheva I. Yu., Karpova L.I. The effect of mebeverine in extended-release capsules on intestinal motor function in patients with functional gastrointestinal pathology. Medical alphabet. 2024; (5): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-7-12>



Клинический случай непрерывного течения язвенного колита с внекишечными проявлениями

Г. Р. Бикбавова¹, М. А. Ливзан¹, В. А. Ахмедов¹, Т. В. Третьякова², В. А. Воят¹, Л. И. Телятникова³

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

²БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», г. Омск

³Клинико-диагностический центр «Ультрамед», г. Омск

РЕЗЮМЕ

Язвенный колит является одной из наиболее серьезных и малоисследованных проблем современной гастроэнтерологии. Данная нозология представляет собой диффузное воспаление слизистой оболочки кишечника, ограниченное пределами толстой кишки с обязательным вовлечением в процесс прямой кишки. Из-за прогрессирующего характера заболевания пациентам требуется пожизненная медикаментозная терапия, обследование и динамическое наблюдение. Заболевание отличается длительным упорным течением, внекишечными проявлениями и тяжелыми осложнениями, а также высоким уровнем инвалидизации пациентов. Внекишечные проявления нередко встречаются у больных язвенным колитом и представляют собой сложную проблему, которая требует пристального внимания специалистов и назначения современного патогенетически-обоснованного лечения, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами. Данное клиническое наблюдение отражает важность ранней диагностики язвенного колита с внекишечными проявлениями – первичным склерозирующим холангитом и артропатией, а также эффективность лечения устекинумабом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит; устекинумаб; первичный склерозирующий холангит, артропатия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of a continuous course of ulcerative with extra-intestinal manifestations

G. R. Bikbavova¹, V. A. Livzan¹, V. A. Akhmedov¹, T. V. Tretyakova², V. A. Voyat¹, L. I. Telyatnikova³

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

³Clinical and Diagnostic Center 'Ultramed', Omsk, Russia

SUMMARY

Ulcerative colitis (UC) is one of the most serious and poor-studied problems of modern gastroenterology. This nosology is a diffuse inflammation of the intestinal mucosa, limited to the colon with a predominant lesion of the rectum and sigmoid colon. Due to the progressive nature of the disease, patients require lifelong drug therapy and monitoring. Extra-intestinal manifestations are often found in patients with UC and represent a complex problem that requires the close attention of specialists and the appointment of modern pathogenetically-based treatment, including genetically engineered biological drugs. This clinical observation reflects the importance of early diagnosis of UC with extra-intestinal manifestations – primary sclerosing cholangitis and arthropathy, as well as the effectiveness of treatment with ustekinumab.

KEYWORDS: ulcerative colitis; ustekinumab; primary sclerosing cholangitis, arthropathy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Терапия воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) до сих пор является одним из важнейших вопросов современной гастроэнтерологии [1]. Данная группа заболеваний занимает лидирующие позиции в структуре гастроэнтерологической патологии как по продолжительности лечения, необходимости постоянного динамического обследования, высокой частоты инвалидизации пациентов, так и по количеству возникновения осложнений. Это объясняется трудностью реализации комплекса диагностических мероприятий, а также увеличением случаев заболевания [2].

Язвенный колит (ЯК) – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание слизистой оболочки толстой кишки, возникающее в результате взаимодействия между генетическими факторами и факторами внешней среды. В основе патогенеза лежат дефекты эпителиального барьера, нарушение регуляции иммунных реакций, микробный дисбиоз [3]. Данная нозология, представляет собой диффузное

воспаление слизистой оболочки кишечника, которое ограничено пределами толстой кишки с поражением прямой кишки [4]. Социальную значимость ЯК определяют преобладание заболевания среди лиц трудоспособного возраста – пик заболеваемости приходится на 20–30 лет, а также ухудшение качества жизни, хронизация процесса, пожизненное лечение, а, следовательно, необходимость частого стационарного лечения и обследования [5]. Заболевание отличается длительным упорным течением, внекишечными проявлениями и тяжелыми осложнениями, а также высоким уровнем инвалидизации пациентов. У 20–25% больных ЯК можно наблюдать широкий спектр внекишечных проявлений (ВКП), к числу которых относят аутоиммунные, связанные с активностью заболевания (артропатии, поражения кожи, слизистых, глаз, печени); аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания (ПСХ, сакроилеит, псориаз и псориатический артрит); проявления, обусловленные



Рисунок 1. Anamnesis morbi пациентки С. в виде схемы (сокращения: ЖДА – железодефицитная анемия, ЩФ – щелочная фосфатаза, ЯК – язвенный колит, ФКС – фиброколоноскопия, ПСХ – первичный склерозирующий холангит, МРХПГ – Магнитно-резонансная холангиопанкреатография, ГКС – глюкокортикостероиды, АЗА – азатиоприн, УДХК – урсодезоксихолевая кислота, А/Б – антибиотики, пр-ты Fe – препараты железа, N – норма).

длительным воспалением и метаболическими нарушениями. ВКП обычно сопровождают тяжелые формы болезни [6]. Группа экспертов в 2019 году предложила определение ВКП при ВЗК и обозначила их как «воспалительные заболевания у больных ВЗК, которые локализованы за пределами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и патогенез которых может быть связан с распространением/транслокацией иммунного ответа из кишечника или представлять собой независимый воспалительный процесс, который поддерживается ВЗК или имеет общие факторы генетической предрасположенности и окружающей среды» [7]. Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью процесса (в англоязычной литературе их часто называют «сопутствующими аутоиммунными заболеваниями»), имеют тенденцию к прогрессированию независимо от фазы течения основного заболевания (обострение или ремиссия) и часто определяют негативный прогноз болезни [6]. Наиболее распространенным ВКП является ПСХ, который встречается у 4–5 % больных, данная связь считается сильной, но плохо изученной [8]. Предполагают, что патогенетическая связь ВЗК и ПСХ состоит в транслокации провоспалительных бактериальных компонентов в портальное кровообращение [9]. Нами представлен клинический случай непрерывного течения ЯК в сочетании с такими внекишечными проявлениями как ПСХ и артропатия у пациентки, требующий активного последовательного использования всего арсенала терапии, имеющегося на сегодняшний день в клинической практике для лечения данной патологии.

Клинический случай

Больная С., 1971 года рождения, считает себя больной с 2013 г., когда впервые стала отмечать чередования стула оформленного и жидкого до 3–х раз в сутки, за медицинской помощью не обращалась. С 2016 г. стал появляться кожный

зуд. При амбулаторном обследовании в 2017 г. выявлена железодефицитная анемия (ЖДА), что послужило поводом для госпитализации в терапевтический стационар города Омска летом 2017 году, по данным сигмоскопии (далее в связи с выраженным болевым синдромом проведение аппарата затруднено) выявлены гиперемия слизистой оболочки и множественные эрозии, псевдополипы. Морфологическое описание биоптатов – нарушение структуры поверхностного эпителия, скопление под ним и в собственной пластинке нейтрофилов, плазматических клеток, макрофагов, расширение капилляров, явления стаза, вакуольной дистрофии клеток, в том числе миоцитов в мышечной пластинке. В лабораторных тестах – признаки эндотоксемии и ЖДА, повышение ЩФ до 10 норм. Антимитохондриальные антитела (АМА) отрицательные. У пациентки диагностирована среднетяжелая атака ЯК и инициирована терапия медикаментами из группы 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), антибиотиками (ципрофлоксацин, метронидазол) в сочетании с препаратами для лечения синдрома холестаза адemetионин и урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Через неделю от начала терапии появилась аллергическая реакция по типу отека Квинке (отечность языка, губ, изъязвления), в связи с чем изначально отменили гепатотропные лекарственные препараты, однако аллергические проявления продолжали нарастать, в связи с чем ей были последовательно отменены месакол (per os), салофальк (per rectum) и назначен мезавант 3,6 г/сут., который вскоре в связи с появлением аллергической реакцией – отеком Квинке, был также отменен. В январе 2018 г. терапия была скорректирована: в качестве базисной терапии – свечи салофальк 2 г/сут (через некоторое время от момента назначения отмечался дискомфорт в полости рта), с февраля по апрель 2018 г. принимала кортимент (будесонид) 9 мг/сут. На фоне терапии стул до 3–х раз в сутки, полуоформленный. В динамике

с 2017 г. по 2018 г. в биохимических (б/х) тестах отмечается повышение АЛТ, АСТ до 2 нормы, ЩФ до 10 норм; фекальный кальпротектин 1800 мкг/г. Пациентка эпизодически (в связи с низкой приверженностью) продолжала обследование амбулаторно. Кровь на аутоиммунный печеночный спектр (2018 г.) – SMA 1:40, AMA M2, LKM 1, LC SLA/LP отрицательные, ANA (антиядерные антитела) не исследовались. МРТ органов брюшной полости (2019 г.) выявило умеренную гепатомегалию, косвенные признаки застоя в желчном пузыре.

Летом 2019 года пациентка впервые госпитализируется в гастроэнтерологическое отделение стационара г. Омска. При поступлении предъявляла жалобы на выраженную общую слабость, повышение температуры тела с 37,5°C–38,0°C, вздутие живота, кашицеобразный стул с примесью крови, частотой до 5 р/сут. Вес при поступлении 49 кг. При обследовании в общем анализе крови (ОАК): гемоглобин 97 г/л, тромбоциты 658×10^9 г/л, лейкоциты $10,3 \times 10^9$ г/л. В б/х анализе крови: общий белок 72 г/л, альбумин 29 г/л, АЛТ 29 ед/л, АСТ 32 ед/л, ЩФ 1818 ед/л (норма до 270), ГГТП 231 ед/л (норма до 30), холестерин 4,6 ммоль/л, СРБ в пределах референтных значений, кал на яйца глистов отрицательный, кал на токсины А и В *Clostridioides difficile* отрицательный. МРТ ОБР с панкреатохолангиографией: признаки характерные для первичного склерозирующего холангита: внутрипеченочные протоки неравномерного диаметра от 1,5 до 2,3 мм, общий печеночный проток 2,6 мм, пузырный проток 1–2,4 мм, холедох от 3 до 7,5 мм, контуры протоков неровные, четкие. Проведена колоноскопия (осмотр до печеночного угла, далее выраженная болезненность): слизистая оболочка прямой, сигмовидной, поперечно-ободочной кишки очагово гиперемирована, по стенкам эрозивно-язвенные поражения с налетом гематина. На слизистой псевдополипы до 5 мм. Морфологически картина воспаления, деформация крипт, крипт-абсцессы, «неровная» поверхность слизистой, признаков дисплазии выявлено не было. Лечение: метронидазол, УДХК, преднизолон в/в, венофер, впервые назначен азатиоприн 100 мг с июня 2019 г. После выписки продолжила прием УДХК, азатиоприна, месалазина (ректально) и преднизолона до полной отмены последнего в сентябре 2019 г.

Спустя месяц после выписки выполнена ректороманоскопия на 30 см: слизистая оболочка бело-розовая блестящая, полипов, язв и эрозий нет, в просвете большое количество прозрачной слизи. Клинические признаки и лабораторные тесты (кишечный синдром, эндотоксемия, метаболические расстройства) с положительной динамикой. Амбулаторно обследована на глютеную энтеропатию (иммуоферментный анализ, все тесты) – в пределах референтных значений. Функциональные пробы печени приближены к референтным значениям, кожный зуд беспокоил редко.

Через полгода после выписки из стационара (зима 2019 года) повторно проведена ФКС – аппарат проведен на 70 см, S-образная петля, видимая слизистая пестрая, единичные эрозии, псевдополиповидные образования на расстоянии 60 см от ануса. СО с налетом фибрина,

истончена, на расстоянии 40 см дольчатое опуховидное образование 10 мм на короткой ножке. Проведена тотальная биопсия полипа: морфологическая характеристика соответствует аденоматозному полипу.

В 2020 году на фоне приема азатиоприна у пациентки появилась симметричная боль в коленных и голеностопных суставах, не связанная с физическими нагрузками, жидкий стул с патологическими примесями крови и слизи до 10 раз в сутки, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, кожный зуд умеренной интенсивности, в связи с чем повторно госпитализируется в 2020 году в отделение гастроэнтерологии, принимала глюкокортикостероиды (ГКС), УДХК, азатиоприн 100 мг/сут, на вновь назначенный месалазин *per os* появилась отечность слизистой оболочки полости рта, стоматит, последний заменен на сульфасалазин 4 г/сут (на фоне приема последнего аллергических реакций не отмечала). Осмотрена ревматологом, в заключении: складывается впечатление о внекишечном проявлении в виде артропатии (периферический артрит, тип 1) на фоне ЯК, имеет место «синдром дисплазии соединительной ткани» (гипермобильность суставов, двустороннее плоскостопие, пролапс митрального клапана с регургитацией 1–2 ст.). По данным эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ с последующей гистологической оценкой биоптатов – признаки гастрита без атрофии и без кишечной метаплазии (OLGA – степень I, стадия 0), *Helicobacter pylori* негативный. После выписки постепенно отменены ГКС. Однако при повторно выполненной ФКС (амбулаторно, весной 2021 года) – выявлены эндоскопические признаки выраженной активности язвенного колита во всех отделах толстой кишки (по Schroeder) эндоскоп проведен в нисходящую кишку, слизистая оболочка толстой кишки ярко-красная, матовая, зернистая с множеством мелких геморрагий и эрозий, контактная ранимость, множественными эрозивно-язвенными дефектами под фибрином, в сигмовидной кишке и нисходящей кишке множественные вседополиповидные образования, складки, гаустры не прослеживаются, просвет сигмовидной кишки умеренно сужен, просвет нисходящей кишки (65–70 см от ануса) сужен до 13–15 мм. Биопсия: морфологическая картина соответствует воспалительному заболеванию кишечника, нарушение гистоархитектоники, признаки воспалительных полипов, эрозивно-язвенных дефектов, крипт-абсцессы, участков дисплазии в представленных биоптатах нет. Исследование крови на ANA – 0,8 (норма меньше 1). МСКТ колоноскопия – осмотрены все отделы толстой кишки. Стриктуры, стенозов не выявлено, КТ–признаки выраженного колита (протяженная воспалительная деформация всех отделов толстой кишки), стенка неравномерно утолщена до 5 мм за счет воспалительных инфильтративных изменений, локализация процесса и характер поражения соответствуют проявлениями ЯК. КТ–признаки многочисленных полиповидных образований сигмовидной, поперечно-ободочной кишки, долихосигмы, трансверзоптоза. С марта 2021 г. в течение 3 месяцев принимала будесонид 9 мг, курс антибактериальной терапии (ципрофлоксацин + метронидазол) 10 дней, продолжала прием сульфасалазина 4 г в сутки *per os*, препаратов железа, азатиоприна 100 мг/сутки, УДХК 1000 мг.

Пациентка вновь поступила в гастроэнтерологическое отделение летом 2022 года. В ОАК – гемоглобин 105–110 г/л, лейкоциты $5,7\text{--}4,6 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $358 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 6 мм/час. Б/х анализ крови – общий белок 74 г/л, альбумин 37 г/л, ГГТП 701–468 ед/л, ЩФ 1140–935 ед/л. МР-холангиопанкреатография – картина первичного склерозирующего холангита. Застойные изменения, «сладж» желчных протоков. УЗИ абдоминальное с эластометрией – признаки диффузных изменений в печени, увеличение лимфатических узлов в воротах печени, диффузные изменения в поджелудочной железе. При оценке жесткости правой доли печени получено среднее значение жесткости 7.95 стадии фиброза F2 по Метавир.

На основании совокупности результатов данных клинического, лабораторного и инструментального исследования, согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению язвенного колита [6], клинический диагноз:

Основное заболевание – язвенный колит, хроническое непрерывное течение, тотальное поражение, среднетяжелая атака. Внекишечные проявления: артропатия (периферический артрит, тип 1). Первичный склерозирующий холангит, активность 2–3. Стадия фиброза F2 по шкале Metavir. Медикаментозная сенсibilизация (месалазин) с развитием ангионевротического отека, токсидермии.

Осложнение: анемия легкой степени тяжести, смешанного генеза (железодефицитная, на фоне хронического воспаления).

Сопутствующая патология: хронический гастрит без атрофии и без кишечной метаплазии, НР негативный. Дуоденит. Дисплазия соединительной ткани (гипермобильность суставов, двустороннее плоскостопие, пролапс митрального клапана с регургитацией 1–2 ст.).

Учитывая прогрессирующий характер течения, неудовлетворительной эффективности терапии азатиоприном пациентке назначено проведение генно-инженерной терапии (ГИБТ) препаратом Стелара (устекинумаб) 380 мг в/в кап, с последующим введением 90 мг п/к через 8 недель. В дальнейшем пациентка переведена на 90 мг п/к каждые 12 недель. Перед назначением устекинумаба, а также регулярно 1 раз в полгода на фоне ГИБТ пациентка консультируется у фтизиатра с проведением всех необходимых обследований с целью ранней диагностики туберкулеза и оппортунистических инфекций. Помимо устекинумаба пациентка продолжает прием препаратов УДХК 1500 мг и азатиоприна 100 мг (из расчета на кг массы тела). Лечение переносит удовлетворительно. В настоящее время (76 неделя терапии устекинумабом) стул 1 раз в день оформленный без патологических примесей, температура тела не повышается, кожный зуд беспокоит редко, чувствует себя удовлетворительно. В лабораторных тестах: С-реактивный белок 1,5 мг/л, общий белок 79 г/л, АЛТ 33 ед/л, АСТ 39 ед/л, ЩФ повышена до 2 норм, ГГТП до 2 норм. По данным колоноскопии 13 ноября подтверждена эндоскопическая ремиссия заболевания. Регулярно контактирует с гастроэнтерологом поликлиники.

Устекинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, направленное на единую субъединицу провоспалительных цитокинов

(p40 ИЛ-12 и ИЛ-23). Препарат воздействует путем блокирования рецепторов интерлейкина-12/23 на клетках. Устекинумаб – это препарат с быстрым механизмом действия, низкой иммуногенностью и благоприятным профилем безопасности, его применяют в случаях активности заболевания, чтобы обеспечить быстрый эффект у пациентов и в группах высокого риска развития осложнений (с факторами неблагоприятного прогноза), а также у пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями [10].

Заключение

Известно, что 60–80 % пациентов с ПСХ имеют ВЗК [11]. Представленный клинический случай наглядно иллюстрирует агрессивное непрерывное течение ЯК с ВКП в виде ПСХ и периферического артрита 1 типа, сложность диагностики ЯК и ПСХ, появление аллергической реакции на различные препараты месалазина в ректальной и пероральной формах введения, в то время как на фоне приема сульфасалазина аллергических реакций не отмечалось. Примечательно, что в течение первой госпитализации в связи с ВЗК и на момент установления диагноза ПСХ пациентке была своевременно проведена скрининговая колоноскопия с целью выявления участков дисплазии в толстой кишке для профилактики колоректального рака. Известно, что ПСХ связан с 4-кратным повышением риска развития колоректальной неоплазии (дисплазия и рак) у пациентов с ВЗК [12].

Терапевтическая цель у пациентов с ЯК состоит в том, чтобы достичь и поддерживать долгосрочную ремиссию, поскольку заболевание часто носит рецидивирующий характер, а в данном случае болезнь носила непрерывно рецидивирующее течение. На фоне лечения азатиоприном не удавалось поддерживать ремиссию ЯК, в связи с чем больной назначено лечение устекинумабом, благодаря чему в короткий срок удалось достичь ремиссии ЯК и успешно ее поддерживать. В настоящее время Устекинумаб является единственным препаратом в терапии ВЗК, оказывающим противовоспалительный эффект, ассоциированный с влиянием на уровень провоспалительных цитокинов – ИЛ-12/23. Использование Устекинумаба в данном клиническом случае было продиктовано клинической необходимостью – непрерывно рецидивирующим воспалительным процессом в толстой кишке в сочетании с ВКП, что требовало принципиально нового механизма действия при клинической неэффективности и непереносимости у данной пациентки базисной терапии.

Несмотря на то, что у больных ВЗК часто наблюдаются ВКП, данные о лечении этих пациентов малочисленны. В рамках стратегии «лечение до достижения цели» оптимизация терапии должна проводиться до тех пор, пока основная цель лечения не будет достигнута, что приведет к уменьшению структурного повреждения органа. В патогенезе поражения кишечника и других органов при ВЗК играет важную роль ФНО- α -зависимый механизм. В связи с этим антагонисты ФНО- α в настоящее время признаны в качестве основного варианта терапии у больных ВЗК с ВКП [13]. Однако у пациентов с сочетанием ВЗК и ПСХ существуют важные особенности ведения и лечения. Так,

в исследовании [14] определялись факторы риска развития острого холангита у мультиморбидных пациентов и учеными была выявлена следующая закономерность: анти-ФНО-терапия связана с трехкратным увеличением риска развития острого холангита у больных с сочетанием ВЗК и ПСХ. При данном сочетании более предпочтительна, по мнению авторов исследования, эскалация терапии азатиоприном, нежели анти-ФНО-агентами. В систематическом обзоре, проведенном группой ученых из Франции и Италии [15] указывается, что, по данным девяти исследований с участием в общей сложности 254 пациентов с ВЗК и ВКП, устекинумаб продемонстрировал высокий уровень ответа в лечении таких ВКП как артралгии, псориаз и псориатический артрит, гангренозная пиодермия, узловатая эритема, афтозный стоматит и увеит. Учитывая доказанную связь интерлейкина-12 и патогенезом ПСХ в исследовании [16] обсуждается возможность лечения устекинумабом пациентов с изолированным ПСХ с предшествующей неэффективностью терапии препаратами УДХК: у больных ПСХ к 28 неделе терапии процентное снижение ЩФ составило 12,1 %, помимо этого снизилась общая концентрация желчных кислот в сыворотке крови и степень выраженности фиброза печени по сравнению с исходными значениями по данным эластометрии.

Учитывая сведения приведенных выше исследований, избранная тактика ведения пациентки С., а именно комбинация приема азатиоприна, препаратов УДХК и устекинумаба, привела в данном случае к достижению ремиссии ЯК, уменьшению клинической и лабораторной выраженности холестатического синдрома, что обеспечило оптимальный прогноз для жизни и трудоспособности.

Список литературы / References

- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. // Колопроктология. – 2019. – Т. 18. – № 4. – С. 7–36.
- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abduganieva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I. and others. Draft clinical recommendations for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. Coloproctology. – 2019. – T. 18. – No. 4. – P. 7–36.

Сведения об авторах

Бикбавова Галия Равильевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии¹. E-mail: galiya1976@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9252-9152

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., член-кор. РАН, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор¹. E-mail: mlivzan@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6581-7017

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования¹. E-mail: v_akhmedov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7603-8481

Третьякова Татьяна Валентиновна, зав. отделением гастроэнтерологии, врач-гастроэнтеролог². E-mail: strekozaomsk@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2663-0102

Воят Виктория Алексеевна, ординатор кафедры медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования¹. E-mail: kommetta18@gmail.com. ORCID: 0009-0000-7631-2500

Телятникова Лариса Ивановна, зав. отделением эндоскопии, врач-эндоскопист³. E-mail: malvetfi@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4085-5930

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

²БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», г. Омск

³Клинико-диагностический центр «Ультрамед», г. Омск

Автор для переписки: Бикбавова Галия Равильевна. E-mail: galiya1976@mail.ru

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Третьякова Т.В., Воят В.А., Телятникова Л.И. Клинический случай непрерывного течения язвенного колита с внекишечными проявлениями. Медицинский алфавит. 2024; (5): 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-13-17>.

- Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О., Белоусова Е.А., Чашкова Е.Ю., Лахин А.В., и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28. – № 3. – С. 54–62.
- Khalif I.L., Shapina M.V., Golovenko A.O., Belousova E.A., Chashkova E.Yu., Lakhin A.V., et al. The course of chronic inflammatory bowel diseases and methods of their treatment, used in the Russian Federation (Results of a multi-center population-based single-stage observational study). // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2018. – T. 28. – No. 3. – pp. 54–62.
- Ungaro R. et al. A treat-to-target update in ulcerative colitis: a systematic review // The American journal of gastroenterology. – 2019. – T. 114. – № 6. – С. 874.
- Белоус Т.А. Патоморфология предраковых состояний толстой кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12. – № 4. – С. 50–55.
- Belous T.A. Pathomorphology of precancerous conditions of the colon // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2002. – T. 12. – No. 4. – pp. 50–55.
- Белоусов Ю.В. Гастроэнтерология детского возраста // Харьков: Консум. – 2000. – Т. 528. – С. 2.
- Belousov Yu.V. Gastroenterology of childhood // Kharkov: Consum. – 2000. – T. 528. – P. 2.
- Шельгин Ю.А. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые // Колопроктология. – 2023. – Т. 22. – № 3. – С. 10–49.
- Shelygin Yu. A. et al. Clinical recommendations. Crohn's disease (K50), adults // Coloproctology. – 2023. – T. 22. – No. 3. – P. 10–49.
- Hedin C.R.H. et al. The pathogenesis of extraintestinal manifestations: implications for IBD research, diagnosis, and therapy // Journal of Crohn's and Colitis. – 2019. – T. 13. – № 5. – С. 541–554.
- Парфенов А.И., Каграманова А.В., Князев О.В. Системные проявления воспалительных заболеваний кишечника. // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 2. – С. 4–11.
- Parfenov A.I., Kagramanova A.V., Knyazev O.V. Systemic manifestations of inflammatory bowel diseases. // Therapeutic archive. – 2020. – T. 92. – No. 2. – pp. 4–11.
- Palmela C. et al. Inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis: a review of the phenotype and associated specific features // Gut and liver. – 2018. – T. 12. – № 1. – С. 17.
- Benson J.M. et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders // Mabs. – Taylor & Francis, 2011. – T. 3. – № 6. – С. 535–545.
- Karlsen T.H. et al. Primary sclerosing cholangitis—a comprehensive review // Journal of hepatology. – 2017. – T. 67. – № 6. – С. 1298–1323.
- Karlsen T.H., Boberg K.M. Update on primary sclerosing cholangitis // Journal of hepatology. – 2013. – T. 59. – № 3. – С. 571–582.
- Peyrin-Biroulet L. et al. Systematic review of tumor necrosis factor antagonists in extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2017. – T. 15. – № 1. – С. 25–36. e27.
- Kulkarni C. et al. Association of anti-TNF therapy with increased risk of acute cholangitis in patients with primary sclerosing cholangitis // Inflammatory Bowel Diseases. – 2021. – T. 27. – № 10. – С. 1602–1609.
- Guillo L. et al. Ustekinumab for extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease: a systematic literature review // Journal of Crohn's and Colitis. – 2021. – T. 15. – № 7. – С. 1236–1243.
- Hirschfield G.M. et al. Ustekinumab for patients with primary biliary cholangitis who have an inadequate response to ursodeoxycholic acid: a proof-of-concept study // Hepatology. – 2016. – T. 64. – № 1. – С. 189–199.

Статья поступила / Received 19.11.23

Получена после рецензирования / Revised 19.01.24

Принята в печать / Accepted 29.02.24

About authors

Bikbavova Galya R., PhD Med, associate professor of Dept of Hospital Therapy, Endocrinology¹. E-mail: galiya1976@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9252-9152

Livzan Maria A., DM Sci (habil.), member of Russian Academy of Sciences, professor, head of Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology, rector¹. E-mail: mlivzan@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6581-7017

Akhmedov Vadim A., DM Sci, professor, head of Dept of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education¹. E-mail: v_akhmedov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7603-8481

Tretyakova Tatiana V., head of Dept of Gastroenterology². E-mail: strekozaomsk@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2663-0102

Voyat Victoria Alekseevna, Resident of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education¹. E-mail: kommetta18@gmail.com. ORCID: 0009-0000-7631-2500

Telyatnikova Larisa I., endoscopist, head of Dept of Endoscopic³. E-mail: malvetfi@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4085-5930

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

³Clinical and Diagnostic Center 'Ultramed', Omsk, Russia

Corresponding author: Bikbavova Galya R. E-mail: galiya1976@mail.ru

For citation: Bikbavova G.R., Livzan V.A., Akhmedov V.A., Tretyakova T.V., Voyat V.A., Telyatnikova L.I. A clinical case of a continuous course of ulcerative with extra-intestinal Manifestations. Medical alphabet. 2024; (5):13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-13-17>

Особенности лечения больных билиарными дисфункциями со спазмом сфинктера Одди

С. В. Шелухина, А. С. Василевская, Е. В. Маркова, М. А. Бутов,
О. А. Маслова, И. А. Загравская

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка клинических проявлений билиарных дисфункций, дуоденальной гипертензии. Проводится анализ данных влияния препаратов различных фармакологических групп на моторную функцию желчного пузыря.

Материалы и методы. Проведено обследование 60 пациентов (18–50 лет, средний возраст $41 \pm 4,6$ лет), преимущественно женщин (44). Всем больным проводилось общеклиническое обследование, включающее анализы крови, мочи, биохимические показатели крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и мониторинг сократимости желчного пузыря, эзофагогастродуоденоскопия. Обследуемые пациенты были разделены на 2 группы по 30 человек.

Результаты и заключение. Применение холеретиков при спазме сфинктера Одди, явлениях дуоденальной гипертензии не всегда обосновано. Ведущим звеном в терапии данного вида билиарной дисфункции являются спазмолитики, устраняющие спазм сфинктерных зон, что восстанавливает пассаж желчи по желчевыводящим путям, уменьшает явления билиарной недостаточности. Мебеверина гидрохлорид устраняет и явления дуоденальной гипертензии, что облегчает выведение желчи из билиарного тракта. При назначении холеретиков к лечению больных билиарной дисфункцией со спазмом сфинктера Одди вполне возможно ухудшение течения данной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: билиарные дисфункции, сфинктер Одди, мебеверин, холеретики.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the management of patients with biliary dysfunctions with spasm of the sphincter of Oddi

S. V. Shelukhina¹, A. S. Vasilevskaya¹, E. V. Markova¹, M. A. Butov¹,
O. A. Maslova¹, I. A. Zagravskaya¹

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

SUMMARY

The aim. Assessment of clinical manifestations of biliary dysfunction, duodenal hypertension. The analysis of data on the effect of drugs of various pharmacological groups on the motor function of the gallbladder is carried out.

Materials and methods. We were examined 60 patients (18–50 years old, mean age 41 ± 4.6 years), mostly women (44). All patients underwent a general clinical examination, including blood and urine tests, biochemical blood parameters, ultrasound examination of the abdominal organs and monitoring of gallbladder contractility, esophagogastroduodenoscopy. The examined patients were divided into 2 groups of 30 patients.

Results and conclusion. The use of choleretics for spasm of the sphincter of Oddi and symptoms of duodenal hypertension is not always justified. The leading link in the treatment of this type of biliary dysfunction are antispasmodics, which eliminate spasm of the sphincter zones, which restores the passage of bile through the biliary tract and reduces the phenomena of biliary insufficiency. Mebeverine hydrochloride also eliminates the phenomena of duodenal hypertension, which facilitates the removal of bile from the biliary tract. When choleretics are prescribed for the treatment of patients with biliary dysfunction with spasm of the sphincter of Oddi, it is quite possible that the course of this pathology will worsen.

KEYWORDS: biliary dysfunctions, sphincter of Oddi, mebeverine, chloretics.

CONFLICT OF INTEREST. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Билиарные дисфункции или функциональные расстройства билиарного тракта являются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии [1, 2, 3].

Функциональные расстройства билиарного тракта – это комплекс клинических симптомов, развивающихся в результате моторно-тонической дисфункции желчного пузыря (ЖП), желчных протоков и сфинктеров желчевыводящей системы (преимущественно сфинктера Одди (СО)) [4, 5].

По локализации выделяют функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди. СО представляет из себя фиброзно-мышечный футляр, окру-

жающий конечные участки общего желчного и главного панкреатического протоков, а также их общий канал в месте прохождения через стенку двенадцатиперстной кишки [6, 7].

Распространенность функциональных расстройств билиарного тракта по разным оценкам колеблется от 12 до 58% [1, 4, 8, 9]. У женщин функциональные билиарные расстройства встречаются в 2–3 раза чаще, чем у мужчин [9, 10, 11].

Классификация билиарных расстройств согласно Римским критериям 4 пересмотра [1, 4]:

- Е. Расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди
- Е1. Билиарная боль
- Е1а. Функциональное расстройство желчного пузыря
- Е1б. Функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди
- Е2. Функциональное расстройство панкреатического сфинктера Одди

Ведущую роль в клинической картине билиарных расстройств играет болевой синдром (билиарная боль) [12].

Критерии билиарной боли включают следующее – боль локализуется в эпигастрии и/или в правом верхнем квадранте живота, возможна иррадиация в нижние грудные позвонки, правую подлопаточную область, и все следующие признаки [1, 6, 7, 13]:

1. Боль сохраняется на устойчивом уровне длительно – более 30 минут и более;
2. Боль возникает с разными интервалами времени (не ежедневно), может возникать в ночное время (заставляет пробуждаться от сна);
3. Боли сильные, достаточные для нарушения повседневной активности или приводящие в отделения неотложной помощи;
4. Боль несущественно (менее 20 %) связана с дефекацией;
5. Боль несущественно (менее 20 %) облегчается после изменения положения тела;
6. Боль чаще возникает после приема пищи.

Значительную роль в симптоматике билиарных расстройств играет диспептический синдром, в патогенезе последнего ведущим звеном является билиарная недостаточность как основной механизм, приводящий к дуоденальной гипертензии и формированию диспептических жалоб [8]. Недостаточность поступления желчи в процессе пищеварения (билиарная недостаточность), приводит к микробной контаминации двенадцатиперстной кишки и синдрому избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке [8]. При дисфункции сфинктера Одди и дисфункции желчного пузыря одинаково выражено нарушение выделения желчи в кишку, обусловленное или быстрым захлопыванием сфинктера в первом случае, или функциональной несостоятельностью миофибрилл пузыря во втором. Из-за недостатка желчи нарушается переваривание и всасывание жира и других веществ липидной природы, уменьшается бактерицидность дуоденального содержимого (дефицит желчных кислот), что приводит к микробному обсеменению (контаминации) двенадцатиперстной кишки, избыточному бактериальному росту в тонкой кишке, нарушению состава и функционирования толстокишечных бактерий – дисбиозу. СИБР в тонкой кишке характеризуется увеличением в ней количества нормальной, или появлением патологической микрофлоры, чаще фекальной [1, 14, 15, 16]. Эти процессы сопровождаются увеличением объема дуоденального содержимого, усугубляя проявления дуоденальной гипертензии [8].

О наличии дуоденальной гипертензии у пациентов с функциональными билиарными расстройствами могут свидетельствовать следующие симптомы [1]:

- горечь во рту;
- чувство быстрого насыщения;
- тяжесть и боли в эпигастрии, усиливающиеся после еды часто становятся опоясывающими;
- обильные воздушные отрыжки или срыгивания горького содержимого;
- тошнота, реже – рвота желчью.

При проведении эндоскопического исследования желудка и двенадцатиперстной кишки также можно обнаружить косвенные признаки дуоденальной гипертензии: наличие антрального рефлюкс-гастрита, в том числе и эрозивного на фоне дуоденогастрального рефлюкса; скопление желчи в нижней горизонтальной ветви [8].

При пальпации могут определяться болезненность и урчание в проекции двенадцатиперстной кишки [17, 18].

Дуоденальная гипертензия сопровождается ретроградной перистальтикой с развитием дуодено-гастро-эзофагеально-оральных рефлюксов. Последствиями рефлюкса желчи в желудок является формирование рефлюкс-гастрита, в пищевод – щелочного рефлюкс-эзофагита, и в ротовую полость – поражения слизистых ротовой полости, языка [4, 9].

Кроме того, дуоденальная гипертензия в свою очередь является причиной повышения тонуса сфинктера Одди, приводит к усилению билиарной недостаточности [4].

Основной задачей в диагностике билиарных расстройств согласно Римским критериям 4 пересмотра и клиническим рекомендациям является исключение органической патологии билиарного тракта. Для этой цели возможно использование, прежде всего, скрининговых методов:

- функциональные пробы печени, панкреатические ферменты в крови и моче;
- трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ);
- эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с осмотром большого дуоденального сосочка (дуоденоскопия является обязательным тестом при заболеваниях билиарного тракта) [1, 4].

Для оценки функционального состояния и типа моторных нарушений ЖП используются трансабдоминальное УЗИ до и после его сокращения. При этом сократительную функцию ЖП считают нормальной, если после приема пробного (желчегонного) завтрака объем ЖП через 30–40 минут уменьшается на 50 % от первоначального, а показатель коэффициента опорожнения находится в пределах 50–75 %. Если коэффициент опорожнения составляет менее 50 %, сократительную функцию ЖП следует считать сниженной (гипокинетическая дискинезия), а при коэффициенте опорожнения более 75 % – повышенной (гиперкинетическая дискинезия) [4, 13, 19].

Планируя медикаментозное лечение необходимо учесть, что основными лекарственными средствами (ЛС)

купирования и предупреждения приступов острых болей в животе при функциональных билиарных расстройствах (ФБР) являются спазмолитики различных фармакологических групп [1]. Поскольку у больных по спазмом сфинктерных зон всегда имеют место явления билиарной недостаточности [1, 10, 14], им необходима заместительная терапия, различные панкреатины, но только иногда спазмолитики, достаточный эффект от лечения [19]. Используются также противомикробные препараты, прокинетики, холекинетики, холеретики различных групп [1, 4].

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 60 больных билиарными дисфункциями в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст $41 \pm 4,6$ лет), среди которых преобладали женщины (44 пациентки, 73 %). Пациенты предъявляли жалобы на болевой синдром в правом подреберье, отвечающий характеристикам билиарной боли, тяжесть в эпигастрии после приема пищи, отрыжку воздухом, горечь во рту. Всем больным проводилось общеклиническое обследование, включающее анализы крови, мочи, биохимические показатели крови, УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС, УЗИ мониторинг желчного пузыря.

При обследовании в анализах крови, мочи, биохимических исследований крови (билирубин, АсАТ, АлАТ, ЩФ, γ -ГТП, СРБ, глюкоза) изменений не было. УЗИ органов брюшной полости органической патологии не выявило, лишь у 8 пациентов была отмечена деформация желчного пузыря.

При проведении УЗИ мониторинга желчного пузыря у всех больных был выявлен спазм сфинктера Одди. В первые 15 минут после дачи стимулятора желчевыделения (сметана 30 %, 200 мл) изменения объема пузыря не отмечалось. Однако через 30 минут после желчегонного завтрака объем желчного пузыря уменьшался более чем на 50 %, что по литературным данным указывало на гиперфункцию сфинктера Одди [4, 8]. Имела место также гиперфункция желчного пузыря (пузырь опорожнялся к 30-й минуте на 60–70 %, коэффициент

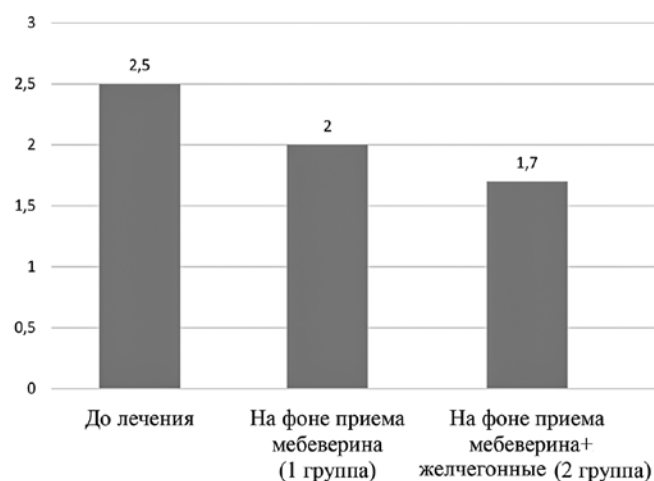


Рисунок 1. Скорость желчевыделения мл/мин

опорожнения составлял 85 ± 3 %. При ЭГДС (аппарат Olimpus GIF-H 170) у 100 % больных был выявлен дуодено-гастральный рефлюкс.

Обследуемые пациенты были разделены на 2 группы.

Больным 1 группы назначалась стандартная терапия, включающая мебеверина гидрохлорид 200 мг 2 раза в день, панкреатические ферменты. Препарат мебеверина гидрохлорид относится к группе селективных спазмолитиков. Он избирательно воздействует только на гладкомышечные клетки ЖКТ, преимущественно билиарного тракта и кишечника. Блокирует натриевые каналы и снимает спазм. Блокирует кальциевые депо и препятствует атонии. Не влияет на нормальную перистальтику. Кроме того, препарат имеет высокую тропность к сфинктеру Одди. При приеме мебеверина гидрохлорида отмечается сохранение нормального тонуса и перистальтики после купирования мышечного спазма. Мебеверина гидрохлорид обладает двумя эффектами. Первый из них сводится к блокаде быстрых натриевых каналов клеточной мембраны миоцита, что нарушает процессы поступления натрия в клетку, замедляет процессы деполяризации и прекращает вход кальция в клетку через медленные каналы. В результате снижаются процессы фосфорилирования миозина и ликвидируется спазм мышечного волокна. Второй эффект мебеверина обусловлен снижением пополнения внутриклеточных кальциевых депо, что приводит лишь к кратковременному выходу ионов кальция из клетки и её гиперполяризации. Последняя предупреждает развитие гипотонии мышечной стенки. Этот эффект мебеверина выгодно отличает его от действия других миотропных спазмолитиков, вызывающих длительную гипотонию, и позволяет использовать препарат в клинической практике [4].

Больные с наибольшим коэффициентом опорожнения желчного пузыря (87 % и более) из 2 группы (30 пациентов) кроме указанных препаратов (мебеверина гидрохлорида, панкреатинов) дополнительно получали экстракт листьев артишока по 1 таблетке 3 раза за 20 минут до еды [1, 9].

Спустя 2 недели лечения все больные из 1 группы отметили значительное улучшение самочувствия, отсутствие болевого синдрома, иногда (1 раз в 3–4 дня) появление кратковременной тяжести после еды в эпигастрии, правом подреберье, отрыжки или горечи во рту. При ЭГДС исчез дуодено-гастральный рефлюкс у 68 % больных, коэффициент опорожнения желчного пузыря уменьшился до 75 %, нормализовалась функция сфинктера Одди. По данным УЗИ мониторинга желчного пузыря отмечалось уменьшение латентного периода желчевыделения – объем пузыря уменьшался в первые 15 минут после приема желчегонного завтрака на 10–15 %, в дальнейшем на пофазных снимках отмечено постепенное уменьшение объема желчного пузыря на 30, 45, 60 минутах, с нормальной средней скоростью желчевыделения около 2 мл/мин (рис. 1).

У 8 (27 %) пациентов из 2 группы (получавшей экстракт листьев артишока) отмечалась также значительная положительная динамика.

Таблица 1
Параметры желчевыделения на фоне проводимой терапии*

	До лечения	На фоне приема мебеверина гидрохлорида (1 группа, n=30)	На фоне приема мебеверина гидрохлорида+желчегонные (2 группа, n=30)
Коэффициент опорожнения желчного пузыря	70%	50%	42%
Скорость желчевыделения	2,5 мл/мин	2,0 мл/мин	1,7 мл/мин
Объем желчного пузыря	≈ 40 мл	≈ 60 мл	≈ 76 мл
Дуодено-гастральный рефлюкс	+	-	+

Примечание: * – достоверность различия между группами $p < 0,005$.

Но у 22 (73%) больных из этой группы улучшения отмечено не было. Недостаточно уменьшилась интенсивность болевого синдрома, но стало выраженным чувство постоянной тяжести в правом подреберье и в эпигастрии, усилилась горечь во рту, отрыжка. При проведении ЭГДС у всех больных оставались явления дуодено-гастрального рефлюкса. Коэффициент опорожнения пузыря к 30 минуте составил 50–42%, возрос объем желчного пузыря до 80–90 мл (табл. 1, рис. 2).

Результаты и обсуждение

У больных в 1 группе, получавших мебеверина гидрохлорид и панкреатины, уменьшилась выраженность спазма сфинктера Одди, опосредовано нормализовался объем пузырной желчи, приблизилась к нормальной скорость его опорожнения, уменьшилось напряжение мышечной стенки желчного пузыря, вероятно, за счет снижения давления в холедохе. Своевременное выделение желчи в кишечник способствовало уменьшению процессов билиарной недостаточности, в свою очередь снижало давление в двенадцатиперстной кишке, что косвенно подтверждалось отсутствием дуодено-гастральных рефлюксов.

У 73% больных из 2 группы, получавших мебеверин, панкреатины и экстракт листьев артишока, отмечено лишь незначительное улучшение состояния, несколько уменьшилась интенсивность болевого синдрома, но остались выраженными значительно диспептические явления, появилась постоянное чувство тяжести в правом подреберье и в эпигастрии. Назначение холеретика, вероятно, усилило секрецию печеночной желчи, что при наличии спазма сфинктера Одди, нивелировало действие мебеверина гидрохлорида, привело к перегрузке желчного пузыря объемом, значительно снизило его функциональную способность [20], вызвало переполнение желчью холедоха, способствовало усилению дуоденальной гипертензии, увеличению числа дуодено-гастральных рефлюксов.

Заключение

На основании изложенного, можно сделать вывод о том, что применение холеретиков при спазме сфинктера Одди, явлениях дуоденальной гипертензии не всегда обосновано, а может быть и вредно. Ведущим звеном в терапии данного вида билиарной дисфункции являются

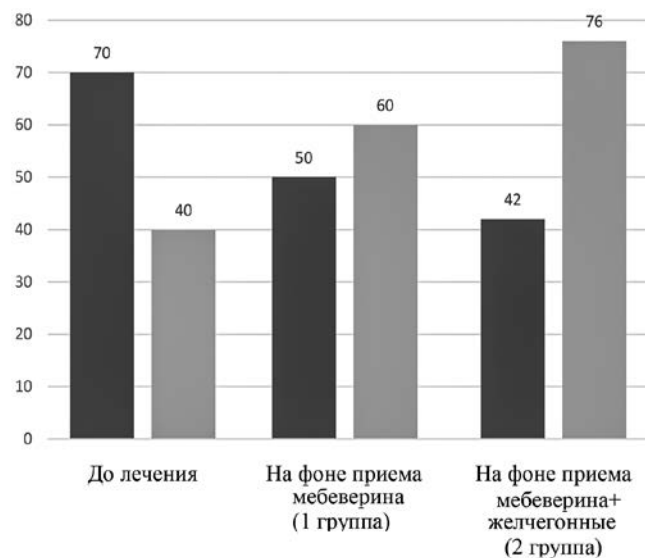


Рисунок 2. Коэффициент опорожнения и объем желчного пузыря на фоне проводимой терапии.

спазмолитики, устраняющие спазм сфинктерных зон, что восстанавливает пассаж желчи по желчевыводящим путям, уменьшает явления билиарной недостаточности. Мебеверина гидрохлорид устраняет и явления дуоденальной гипертензии, что облегчает выведение желчи из билиарного тракта [14, 19]. При назначении холеретиков к лечению больных билиарной дисфункцией со спазмом сфинктера Одди вполне возможно ухудшение течения данной патологии.

Список литературы / References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шулпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28(3): 63–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80>.
- Ivashkin V. T., Mayev I. V., Shulpekova Yu. O., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018; 28(3): 63–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80>.
- Menon S., Holt A., Farmer A.D. Intra-Sphincteric Botulinum Toxin in the Management of Functional Biliary Pain. Endosc. Int. Open. 2022; 10: E521–E527. <https://doi.org/10.1055/a-1784-0061>.
- Simon D. A., Friesen C. A., Schurman J. V., Colombo J. M. Biliary Dyskinesia in Children and Adolescents: A Mini Review. Front Pediatr. 2020 Mar 24; 8: 122. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00122>

4. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А., Корочанская Н.В., Лялюкова Е.А., Мокшина М.В., Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Мецаева З.В., Петелин Д.С., Симаненков В.И., Ситкин С.И., Черемушкин С.В., Черногорова М.В., Хавкин А.И. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов и Научного Общества Гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 192(8): 5–117. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117>.
Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Volel B.A., Korochanskaya N.V., Lyalyukova E.A., Mokshina M.V., Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Metsaeva Z.V., Petelin D.S., Simanenkova V.I., Sitkin S.I., Cheremushkin S.V., Chernogorova M.V., Khavkin A.I. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021; (8): 5–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117>.
5. Villavicencio Kim J, Wu G.Y. Update on Sphincter of Oddi Dysfunction: A Review. J. Clin. Transl. Hepatol. 2022 Jun 28; 10(3): 515–521. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00167>
6. Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F., Lacy B.E., Talley N.J. Functional dyspepsia. Lancet. 2020 Nov 21; 396(10263): 1689–1702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30469-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30469-4).
7. Яковенко Э.П. Хронические заболевания внепеченочных желчевыводящих путей (диагностика и лечение) Текст.: методическое пособие для врачей. Э.П. Яковенко, П.Я. Григорьев. М.: Медпрактика, 2000. – 31 с.
Yakovenko E.P., Grigoriev P.Ya. Chronic diseases of the extrahepatic biliary tract (diagnosis and treatment) Manual for doctors. Moscow. Medpractica. 2000. 31 p. (In Russ.)
8. Функциональные расстройства билиарного тракта. Диагностика. Лечение. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. – Москва: Анта Пресс, 2018. – 35 с. Доступно по ссылке <https://medi.ru/info/27371/>
Functional disorders of the biliary tract. Diagnostics. Treatment. Agafonova N.A., Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Ivanov A.N. – Moscow: Anta Press, 2018. – 35 p. Available at <https://medi.ru/info/27371/>
9. Маев И.В., Дичева Д.Т., Шегланова М.П. и др. Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). 2016; 2: 5–10.
Maev I.V., Dicheva D.T., Shcheglanova M.P. et al. Functional dyspepsia in the context of the 2016 Rome IV updates. Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.). 2016; 2: 5–10. (In Russ.)
10. Afghani E., Lo S.K., Covington P.S. et al. Sphincter of Oddi Function and risk factors for dysfunction. Front Nutr. 2017; 4: 1. <https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00001>
11. Smith Z.L., Shah R., Elmunzer B.J., Chak A. The Next EPISOD: Trends in Utilization of Endoscopic Sphincterotomy for Sphincter of Oddi Dysfunction from 2010–2019. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2022 Mar. 203: e600–e609. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.11.008>
12. Rehman S., Singh K.K., Sajid M.S. Role of laparoscopic cholecystectomy in the management of chronic right upper quadrant pain due to biliary dyskinesia: a systematic review and meta-analysis. Transl. Gastroenterol. Hepatol. 2019 Sep 23; 4: 71. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.08.10>
13. Васильев, Ю.В. Билиарная дисфункция при патологии желчного пузыря и сфинктера Одди. Ю.В. Васильев. Медицинский совет. 2012. (2): 52–55.
Vasiliev Yu. V. Biliary dysfunction in the disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2012; (2): 52–55. (In Russ.)
14. Максимов В.А. Дуоденальное зондирование – современный взгляд (к 100-летию дуоденального зондирования). Терапевтический архив. 2010. (1): 63–64.
Maksimov V.A. Duodenal intubation: present view (on the occasion of the 100th anniversary of duodenal intubation). Terapevticheskii arkhiv. 2010; (1): 63–64. (In Russ.)
15. di Gregorio M.C., Cautela J., Galantini L. Physiology and Physical Chemistry of Bile Acids. Int J Mol Sci. 2021 Feb 10; 22(4): 1780. <https://doi.org/10.3390/ijms22041780>
16. Guo X.H., Okpara E.S., Hu W.T., Yan C.Y., Wang Y., Liang Q.L., Chiang J.Y.L., Han S.X. Interactive Relationships between Intestinal Flora and Bile Acids. Int. J. Mol. Sci. 2022; (23): 8343. <https://doi.org/10.3390/ijms23158343>
17. Урсова Н.И. Функциональные нарушения билиарного тракта у детей: причины, диагностика, терапия. Фарматека. 2014; (2): 275.
Ursova N.I. Functional disorders of the biliary tract in children: causes, diagnosis, therapy. Pharmateca. 2014; (2): 275. (In Russ.)
18. Голошубина В.В., Моисеева М.В., Багешева Н.В. и др. Функциональные расстройства билиарного тракта: актуальные аспекты диагностики и лечения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 26(3): 13–17.
Goloshubina V.V., Moiseyeva M.V., Bagisheva N.V., et al. Functional disorders of the biliary tract: actual aspects of diagnostics and treatment. RMJ. Medical Review. 2018; (3): 13–17. (In Russ.)
19. Минускин О.Н. Билиарная дисфункция: определение, диагностика, лечение. Современный взгляд на проблему. Медицинский Совет. 2015; (17): 88–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-17-88-95>.
Minushkin O.N. Biliary dysfunction: definition, diagnosis and treatment. A modern view of the problem. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2015; (17): 88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-17-88-95>.
20. Ардатова В.Б., Шелухина С.В., Лаврушин А.А. Особенности холидинамики у больных билиарными дисфункциями с различным состоянием вегетативной нервной системы по данным УЗИ-мониторинга желчного пузыря. Актуальные вопросы гастроэнтерологии: сб. науч. тр. / под ред. д.м.н. М.А. Бутова. – Рязань: РязГМУ им. акад. И.П. Павлова; М., 2008. – С. 11–20.
Ardatova V.B., Shelukhina S.V., Lavrushin A.A. Features of choleodynamics in patients with biliary dysfunctions with different state of the autonomic nervous system according to ultrasound monitoring of the gallbladder. Actual issues of gastroenterology / Butov M.A. edd. Ryazan: Ryazan State Medical University Publ., Moscow, 2008. pp.11–20. (In Russ.)

Статья поступила / Received 19.12.23
Получена после рецензирования / Revised 19.02.24
Принята в печать / Accepted 29.02.24

Сведения об авторах

Шелухина Светлана Витальевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней. E-mail: sheluhina.sweta2016@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-5872-1308

Василевская Анна Станиславовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней. E-mail: vasillevs-anna@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-4396-5051

Маркова Елена Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней. E-mail: marcova.elena302@gmail.com.
ORCID: 0000-0002-6753-7828

Бутов Михаил Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней. E-mail: butov-m@yandex.ru.
ORCID: 0000-0003-3402-1128

Маслова Ольга Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней. E-mail: OkiM5@yandex.ru

Загравская Ирина Александровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней. E-mail: izagravskaya@gmail.com.
ORCID: 0000-0001-7822-4934

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань

Автор для переписки: Бутов Михаил Александрович. E-mail: butov-m@yandex.ru

About authors

Shelukhina Svetlana V., PhD Med., assistant of Dept of Propaedeutics of Internal Diseases. E-mail: sheluhina.sweta2016@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-5872-1308

Vasilevskaya Anna S., PhD Med., associate professor of Dept of Propaedeutics of Internal Diseases. E-mail: vasillevs-anna@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-4396-5051

Markova Elena V., PhD Med., assistant of Dept of Propaedeutics of Internal Diseases. E-mail: marcova.elena302@gmail.com.
ORCID: 0000-0002-6753-7828

Butov Mikhail A., DM Sci, professor, head of Dept of Propaedeutics of Internal Diseases. E-mail: butov-m@yandex.ru. E-mail: butov-m@yandex.ru.
ORCID: 0000-0003-3402-1128

Maslova Olga A., PhD Med., associate professor at Dept of propaedeutics of internal disease. E-mail: OkiM5@yandex.ru

Zagravskaya Irina A., PhD Med., associate professor of Dept of Propaedeutics of Internal Diseases. E-mail: izagravskaya@gmail.com.
E-mail: izagravskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7822-4934

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Corresponding author: Butov Mikhail A. E-mail: butov-m@yandex.ru

Для цитирования: Шелухина С.В., Василевская А.С., Маркова Е.В., Бутов М.А., Маслова О.А., Загравская И.А. Особенности лечения больных билиарными дисфункциями со спазмом сфинктера Одди. Медицинский алфавит. 2024; (5): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-18-22>.

For citation: Shelukhina S.V., Vasilevskaya A.S., Markova E.V., Butov M.A., Maslova O.A., Zagravskaya I.A. Features of the management of patients with biliary dysfunctions with spasm of the sphincter of Oddi. Medical alphabet. 2024; (5):18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-18-22>



Кишечная микробиота и желчнокаменная болезнь – есть ли связь?

В. А. Ахмедов

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

РЕЗЮМЕ

Желчнокаменная болезнь представляет собой довольно распространенное заболевание органов пищеварения, поражающее от 10% до 15% взрослого населения. Несмотря на множество исследований, посвященных данной проблеме, механизмы формирования желчнокаменной болезни не до конца выяснены. В последнее время рассматриваются аспекты влияния кишечной микробиоты на механизмы формирования различных патологий желудочно-кишечного тракта как неалкогольная жировая болезнь печени, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженной кишки, болезни поджелудочной железы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. В представленной обзорной статье рассмотрено возможное участие в патогенезе желчнокаменной болезни микробиома желудочно-кишечного тракта. В статье рассматриваются роль микроорганизмов и их метаболитов в формировании камней в желчном пузыре.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиом желчи, микробиом желудочно-кишечного тракта, желчный камень, камень общего желчного протока;

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Intestinal microbiota and gallstone disease – is there a connection?

V. A. Akhmedov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

SUMMARY

Cholelithiasis is a fairly common disease of the digestive system, affecting from 10% to 15% of the adult population. Despite many studies devoted to this problem, the mechanisms of formation of gallstone disease have not been fully elucidated. Recently, aspects of the influence of the intestinal microbiota on the mechanisms of formation of various pathologies of the gastrointestinal tract such as non-alcoholic fatty liver disease, inflammatory bowel diseases, irritable bowel syndrome, pancreatic diseases, gastroesophageal reflux disease have been considered. The presented review article examines the possible involvement of the gastrointestinal microbiome in the pathogenesis of gallstone disease. The article discusses the role of microorganisms and their metabolites in the formation of gallstones.

KEYWORDS: Bile microbiome, gastrointestinal microbiome, gallstone, common bile duct stone

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Введение

Желчнокаменная болезнь является распространенным заболеванием органов пищеварения с высокой частотой встречаемости и относительно низкой смертностью. По данным европейских демографических обследований, распространенность желчнокаменной болезни колеблется от 0,60 до 1,39% в год [1]. В Соединенных Штатах от 20 до 25 миллионов взрослых страдают желчнокаменной болезнью, что ежегодно обходится бюджету страны более чем в 6 миллиардов долларов [2]. Хотя у многих пациентов с желчнокаменной болезнью симптомы протекают бессимптомно, примерно у трети развиваются заболевания желчевыводящих путей и поджелудочной железы, включая острый или хронический холецистит, холангит, панкреатит и даже билиопанкреатические онкологические поражения.

Изучение микробиома человека, в частности микробиома желудочно-кишечного тракта стремительно стало развиваться в последние десятилетия, в первую очередь благодаря технологии секвенирования нового поколения. При этом было наглядно продемонстрировано, что состав, разнообразие и насыщенность микробных сообществ

в желудочно-кишечном тракте меняются во время патологических состояний. В дополнение к определенным заболеваниям пищеварительной системы, связанным с дисбактериозом кишечника, микробиом желудочно-кишечного тракта как оказалось может изменяться при ряде заболеваний желчевыводящих путей, которые традиционно редко считаются микробиологическими по этиологии. В прогностической модели было показано, что роды микроорганизмов *Burkholderia*, *Caballeronia* и *Paraburkholderia*, оказались более лучшими в плане прогнозирования холангиокарциномы, чем углеводный антиген 19–9 опухолевого маркера [3]. Доля стрептококков оказалась пропорциональна степени тяжести первичного склерозирующего холангита [4].

Исследования микробиома желудочно-кишечного тракта распространились также и на желчнокаменную болезнь. Уже в начале 20-го века исследования подтвердили существование взаимодействий между камнями в желчном пузыре и бактериями, в частности *Helicobacter*. В представленной обзорной статье рассмотрены экспериментальные и клинические исследования,

посвященные изучению роль микробиома желудочно-кишечного тракта в формирования желчнокаменной болезни.

С развитием технологии секвенирования исследования выявили, что желчь не является абсолютно стерильной и свободной от микроорганизмов средой и оказалось, что существует микробиом желчевыводящих путей. В частности, в образцах желчи почти у трети пациентов с желчнокаменной болезнью были выявлены бактерии [5]. С использованием секвенирования гена 16S рибосомальной РНК был идентифицирован состав желчной микробиоты человека в желчном пузыре, в частности в здоровой желчной микробиоте преобладали *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, и *Verrucomicrobia* [6]. В дополнение к данным бактериям, цианобактерии и спирохеты также присутствовали в небольших количествах. Учитывая, что желчный проток анатомически соединен с желудочно-кишечным трактом через сосочек двенадцатиперстной кишки, была выдвинута гипотеза, что микробиота желчевыводящих путей происходит от кишечных бактерий и ретроградно мигрирует в желчевыводящие пути. В соответствии с данной гипотезой, исследования показали, что микробиота желчевыводящих путей имеет сходство по составу с микробиотой двенадцатиперстной кишки, и все бактерии, обнаруженные в желчи были обнаружены и в верхних отделах желудочно-кишечного тракта с использованием 16S-секвенирования [7].

При проведении сравнения разницы в микробиоме желчи у пациентов с камнями в желчном пузыре и здоровых людей образцы желчи оценивались с использованием секвенирования 16S рРНК. При этом было продемонстрировано, что относительная численность семейства *Propionibacteriaceae* у пациентов с камнями в желчном пузыре было ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы. Напротив, относительная численность семейств *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Porphyromonadaceae* и *Veillonellaceae* была выше [6].

В настоящее время накапливаются данные, свидетельствующие о том, что низкие уровни экспрессии продуцируемых бактериями короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) нарушают микробный баланс желчевыводящих путей, влияя на образование камней в желчном пузыре. Данный аспект подтвержден тем, что у пациентов с первичным холедохолитиазом наблюдается значительное снижение численности *Clostridium Sensu stricto*, *Lachnospiraceae* _UCG-008, *Butyrivibrio* и *Roseburia* (которые продуцируют КЦЖК) на уровне родов [7]. При проведении анализа группы пациентов с рецидивирующим холедохолитиазом секвенирование 16S рРНК выявило преобладание типов *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Актинобактерий* (все из которых являются кишечными бактериями) в группе первичного холедохолитиаза, что позволило предположить, что микробиота желчевыводящих путей может происходить из микробиоты кишечника и проникать в желчевыводящие пути через большой дуоденальный сосочек [8]. При проведении сравнения микробиома

желчевыводящих путей пациентов с первичным холедохолитиазом и пациентов с рецидивирующим холедохолитиазом в обеих группах преобладали типы *Proteobacteria* и *Firmicutes*. Вместе с тем у пациентов с рецидивирующим холедохолитиазом наблюдалось меньшее микробное разнообразие желчевыводящих путей (с уменьшением *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* и обогащением *Synergistetes*) по сравнению с контролем. В исследовании приняли участие 11 взрослых с рецидивирующим холедохолитиазом и девять пациентов после эндоскопического удаления желчного пузыря, чтобы оценить характеристики микробиома желчевыводящих путей. Обилие и разнообразие бактерий уменьшились в группе рецидивирующего холедохолитиаза которая имела более высокое обилие типов *Actinobacteria* и *Firmicutes* и более низкое относительное *Bacteroidetes*, чем группа без рецидива [9]. Данные ассоциативные исследования демонстрируют корреляцию между микробиомом желчевыводящих путей и желчнокаменной болезнью.

При недавно проведенной оценке сводных статистических данных общегеномных ассоциативных исследований для кишечной микробиоты, которые были получены из MiBioGen, а данные о желчнокаменной болезни – из британского биобанка для оценки причинно-следственных связей между кишечной микробиотой и желчнокаменной болезнью были проведены анализы методом менделевского рандомизационного исследования с двумя выборками, в основном с использованием метода взвешенной обратной дисперсии, а анализ чувствительности был использован для определения надежности результатов менделевского рандомизационного исследования [10]. Результаты данного исследования подтвердили существование причинно-следственной связи между девятью таксонами кишечных микробов и желчнокаменной болезнью. В частности, наблюдалась положительная связь между родом *Butyrivibrio* ($p=0,032$), родом *Lachnospiraceae* _UCG_001 ($p=0,015$), родом *Ruminococcaceae* _NK4A214_ ($p=0,003$), родом *Ruminococcaceae* _UCG_011 ($p=0,010$) и желчнокаменной болезнью, в то время как *Rhodospirillales* ($p=0,031$), род *Actinomyces* ($p=0,010$), род *Phascolarctobacterium* ($p=0,036$), род *Rikenellaceae* _RC 9 ($p=0,023$), род *Ruminococcaceae* _UCG_013 ($p=0,022$) были ассоциированы со снижением риска развития желчнокаменной болезни [10]. Данные этого первого менделевского рандомизационного исследования подготавливают теоретическую основу для профилактики и лечения желчнокаменной болезни в будущем.

Желчный пузырь является резервуаром желчных кислот и после холецистэктомии желчь поступает непосредственно в двенадцатиперстную кишку независимо от приема пищи.

Физиологические изменения, возникающие в результате холецистэктомии, могут также влиять на микробиом кишечника. В исследовании «случай–контроль» сообщалось, что у пациентов, перенесших холецистэктомию, наблюдались изменения в бета-разнообразии

и обилии *Blautia obeum* и *Veillonella parvula* в образцах кала по сравнению со здоровой группой [11]. Кроме того, желчные кислоты, высвобождаемые непосредственно в кишечник, стимулируют перистальтику кишечника, тем самым сокращая время прохождения через кишечник на 20% [11]. В экспериментальных исследованиях на мышинной модели повышенный уровень серотонина после холецистэктомии усиливал перистальтику толстой кишки [11], что может привести к диарее после холецистэктомии. Связаны ли такие симптомы с измененным кишечным микробиомом точно неизвестно, однако недавнее исследование показало, что дисбактериоз кишечного микробиома может играть определенную роль в патогенезе диарейного синдрома после холецистэктомии [12].

В настоящее время изменениям микробиоты уделяется особое внимание в формировании холестериновых конкрементов в желчном пузыре. В недавно проведенном исследовании было показано, что фекальная трансплантация кишечной микробиоты от пациентов с желчнокаменной болезнью мышам, устойчивым к желчнокаменной болезни, может индуцировать образование у животных желчных камней [13]. В проведенном экспериментальном исследовании использовались штамм *Limosilactobacillus reuteri* CGMCC 17942 и штамм *Lactiplantibacillus plantarum* CGMCC 14407, которые индивидуально вводились мышам, получавшим литогенную диету, в течение 8 недель [14]. Оба штамма лактобацилл значительно уменьшали количество камней в желчном пузыре, вызванных литогенной диетой, а также стеатоз печени и гиперлипидемию [14]. Кроме того, *L. reuteri* и *L. plantarum* увеличивали уровень фактора роста фибробластов 15 в подвздошной кишке и фарнезоидного X-рецептора, что в будущем может стать многообещающей терапевтической стратегией для лечения холестериновых конкрементов. В другом экспериментальном исследовании было показано, что в группе экспериментальных мышей, находящихся на литогенной диете, наблюдалось снижение насыщенности, α -разнообразия, доли Firmicutes и соотношения Firmicutes к Bacteroidetes [15]. Эти данные свидетельствуют о том, что изменения в микробиоме кишечника могут играть существенную роль в образовании холестериновых камней в желчном пузыре.

Определенной значение отводится кишечной микробиоте и в формировании пигментных конкрементов. Результаты пилотного исследования показали, что роды *Klebsiella* и *Enterococcus* (участвующие в образовании бактериальной биопленки) были доминирующими при пигментных камнях [16]. Эти результаты предполагают участие микробиома желчных камней в развитии желчнокаменной болезни. При проведении сравнения микробиоты желчевыводящих путей у пациентов с пигментными камнями общего желчного протока с другими причинами обструкции желчевыводящих путей у пациентов с пигментными конкрементами в общем желчном протоке наблюдалось обогащение рода *Enterococcus* [17]. Эти данные указывают на возможную связь между энтерококком и образованием пигментных камней.

Микробиом кишечника также обладает высокой способностью к трансформации желчных кислот. Численность 7 α -дегидроксилирующих бактерий значительно увеличивалась в 42 раза у пациентов с желчнокаменной болезнью, по сравнению с лицами без желчных камней [18]. Лечение антибиотиками значительно снижало активность 7 α -дегидроксилирования и насыщение холестерина, что указывает на возможную патогенную роль 7 α -дегидроксилирующих бактерий [19].

Гиперсекрецию муцина следует рассматривать как дополнительный фактор образования камней в желчном пузыре, посредством повышения вязкости желчи, удерживания кристаллов холестерина в желчевыводящих путях [20]. В частности, MUC 5AC играет существенную роль в формировании и рецидивировании ЖКБ. Как было показано липополисахарид, основной поверхностный компонент грамотрицательных бактерий, повышал экспрессию MUC 5AC в клетках желчного эпителия, что является дополнительным фактором формирования конкрементов в желчном пузыре при нарушениях кишечной микрофлоры [21]. Протективным эффектом на секрецию муцина обладает *Lactobacillus acidophilus* ATCC 43121 [22]. В экспериментальном исследовании было показано, что данная бактерия снижает экспрессию 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы в печени, что, в свою очередь, снижает экспрессию MUC 5AC и MUC 5B в желчном пузыре [22].

Гиодезоксихолевая кислота, гидрофильная желчная кислота, как оказалось также может предотвращать и подавлять образование холестериновых камней в желчном пузыре. В экспериментальном исследовании было показано, что добавление гиодезоксихолевой кислоты эффективно предотвращало образование конкрементов в желчном пузыре у экспериментальных животных, вызванных диетой с большим содержанием жиров [23]. Гиодезоксихолевая кислота увеличивала экспрессию генов ферментов синтеза желчных кислот, включая *Cyp7a1*, *Cyp7b1* и *Cyp8b1*, и снижала экспрессию гена переносчика холестерина *Abcg5/g8* в печени. Также у экспериментальных животных выявлялось ингибирование индуцированной литогенной диетой активации ядерного фарнезоидного X-рецептора и снижение экспрессии генов *Fgf15* и *Shp* в подвздошной кишке, и способствовало восстановлению численности *porank_f_Muribaculaceae*, сниженное на литогенной диете, которое было обратно пропорционально уровню холестерина. что указывают на то, что гиодезоксихолевая кислота может частично предотвращать образование конкрементов в желчном пузыре, модулируя синтез желчных кислот и микробиоту кишечника [23].

Аналогичные результаты были получены и в отношении тауроурсодезоксихолевой кислоты (TUDCA) [24]. В экспериментальном исследовании самцов мышей C 57Bl/6, не содержащих специфических патогенов, кормили литогенной диетой отдельно или в комбинации с TUDCA (5 г/кг) в течение 8 недель. После забоя отбирали сыворотку, желчный пузырь, печень и тонкую кишку и анализировали образование желчных камней

или кристаллов в желчном пузыре. Дополнительно изучалась кишечная микробиота и состав желчных кислот, липидов сыворотки и печени. При этом уровни общего холестерина как в сыворотке крови, так и в печени в группе TUDCA были значительно снижены по сравнению с группой без кислоты. Одновременно экспрессия мРНК Abcg5 и Abcg8 была значительно ниже в печени в группе TUDCA, в то время как транскрипты мРНК Abcb11, Acat2 и Cyp27 были значительно повышены по сравнению с группой без кислоты. Индекс насыщения желчного пузыря холестерином в группе TUDCA был значительно снижен по сравнению с группой находящихся только на литогенной диете. Соотношение Firmicutes/Bacteroides в группе TUDCA было увеличено в 3 раза. На основании данных результатов было отмечено, что тауроурсодезоксихолевая кислота может ингибировать всасывание и синтез липидов в тонкой кишке, улучшая кишечную микробиоту у мышей, получавших высокожировую диету тем самым уменьшая образование камней в желчном пузыре [24].

Заключение

Накапливающие литературные данные свидетельствуют о значительном изменении микробиома желудочно-кишечного тракта у пациентов с желчнокаменной болезнью. Микробиом желудочно-кишечного тракта потенциально может участвовать в патогенезе желчнокаменной болезни несколькими путями: билиарный микробиом индуцирует образование камней в желчном пузыре, регулируя метаболизм желчных кислот; липополисахарид усиливает накопление муцинов в желчном пузыре. Учитывая возможность регуляции микробиоты желудочно-кишечного тракта, в последующих исследованиях следует изучать мероприятия, направленные на микробиом, для профилактики желчнокаменной болезни.

Список литературы / References

- Shabanzadeh D.M. Incidence of gallstone disease and complications. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34: 81–89.
- Everhart J.E., Ruhl C.E. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2009; 136: 376–386.
- Zhang T., Zhang S., Jin C. et al. A Predictive Model Based on the Gut Microbiota Improves the Diagnostic Effect in Patients With Cholangiocarcinoma. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 751795

- Pereira P., Aho V., Arola J. et al. Bile microbiota in primary sclerosing cholangitis: Impact on disease progression and development of biliary dysplasia. *PLoS One* 2017; 12: e0182924.
- He C., Shen W., Chen C. et al. Circadian Rhythm Disruption Influenced Hepatic Lipid Metabolism, Gut Microbiota and Promoted Cholesterol Gallstone Formation in Mice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:723918.
- Stewart L., Griffiss J.M., Jarvis G.A., Way L.W. Gallstones containing bacteria are biofilms: bacterial slime production and ability to form pigment solids determines infection severity and bacteremia. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 977–83.
- Molinero N., Ruiz L., Milani C. et al. The human gallbladder microbiome is related to the physiological state and the biliary metabolic profile. *Microbiome* 2019; 7: 100/
- Lyu Z., Yu T., Zhang L. et al. Analysis of the relationship between bile duct and duodenal microbiota reveals that potential dysbacteriosis is the main cause of primary common bile duct stones. *Synth Syst Biotechnol* 2021; 6: 414–428.
- Chen B., Fu S.W., Lu L., Zhao H. A Preliminary Study of Biliary Microbiota in Patients with Bile Duct Stones or Distal Cholangiocarcinoma. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 1092563.
- Choe J.W., Lee J.M., Hyun J.J., Lee H.S. Analysis on Microbial Profiles & Components of Bile in Patients with Recurrent CBD Stones after Endoscopic CBD Stone Removal: A Preliminary Study. *J Clin Med* 2021; 10(15):3303.
- Li W., Ren A., Qin Q. et al. Causal associations between human gut microbiota and cholelithiasis: a mendelian randomization study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1169119.
- Noh C.K., Jung W., Yang M.J. et al. Alteration of the fecal microbiome in patients with cholecystectomy: potential relationship with postcholecystectomy diarrhea – before and after study. *Int J Surg*. 2023;109(9):2585–2597.
- Li Y.D., Liu B.N., Zhao S.H. et al. Changes in gut microbiota composition and diversity associated with post-cholecystectomy diarrhea. *World J Gastroenterol* 2021;27:391–403.
- Hu H., Shao W., Liu Q. et al. Gut microbiota promotes cholesterol gallstone formation by modulating bile acid composition and biliary cholesterol secretion. *Nat Commun*. 2022; 13:252.
- Ye X., Huang D., Dong Z. et al. FXR Signaling-Mediated Bile Acid Metabolism Is Critical for Alleviation of Cholesterol Gallstones by Lactobacillus Strains. *Microbiol Spectr*. 2022;10(5): e0051822.
- Wang Q., Jiao L., He C. et al. Alteration of gut microbiota in association with cholesterol gallstone formation in mice. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 74.
- Kose S.H., Grice K., Orsi W.D. et al. Metagenomics of pigmented and cholesterol gallstones: the putative role of bacteria. *Sci Rep* 2018; 8: 11218.
- Ye C., Zhou W., Zhang H. et al. Alterations of the Bile Microbiome in Recurrent Common Bile Duct Stone. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 4637560.
- Wells J.E., Berr F., Thomas L.A. et al. Isolation and characterization of cholic acid 7 alpha dehydroxylating fecal bacteria from cholesterol gallstone patients. *J Hepatol*. 2000; 32: 4–10.
- Berr F., Kullak-Ublick G.A., Paumgartner G. et al. 7 alpha-dehydroxylating bacteria enhance deoxycholic acid input and cholesterol saturation of bile in patients with gallstones. *Gastroenterology* 1996; 111: 1611–1620.
- Yao K.S., Choi H.S., Jun D.W. et al. Expression in Gallbladder Epithelial Tissues in Cholesterol-Associated Gallbladder Disease. *Gut Liver* 2016; 10: 851–858.
- Liu Z., Tian F., Feng X. et al. LPS increases MUC5AC by TACE/TGF- α /EGFR pathway in human intrahepatic biliary epithelial cell. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 165715.
- Oh J.K., Kim Y.R., Lee B. et al. Prevention of Cholesterol Gallstone Formation by Lactobacillus acidophilus ATCC 43121 and Lactobacillus fermentum MF27 in Lithogenic Diet-Induced Mice. *Food Sci Anim Resour*. 2021; 41: 343–352.
- Shen S., Huang D., Qian S. et al. Hyodeoxycholic acid attenuates cholesterol gallstone formation via modulation of bile acid metabolism and gut microbiota. *Eur J Pharmacol*. 2023;955:175891.
- Lu Q., Jiang Z., Wang Q. et al. The effect of Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) and gut microbiota on murine gallbladder stone formation. *Ann Hepatol*. 2021;23:100289.

Статья поступила / Received 15.01.24
Получена после рецензирования / Revised 19.02.24
Принята в печать / Accepted 29.02.24

Сведения об авторе

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования.
ORCID: 0000-0002-7603-8481

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Для переписки: Ахмедов Вадим Адильевич. E-mail: v_akhmedov@mail.ru

Для цитирования: Ахмедов В.А. Кишечная микробиота и желчнокаменная болезнь – есть ли связь? Медицинский алфавит. 2024; (5): 23–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-23-26>

About author

Akhmedov Vadim A., DM Sci (habil.) professor, head of Dept of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education.
ORCID: 0000-0002-7603-8481

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

For correspondence: Akhmedov Vadim A. E-mail: v_akhmedov@mail.ru

For citation: Akhmedov V.A. Intestinal microbiota and gallstone disease – is there a connection? Medical alphabet. 2024; (5):23–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-23-26>.



Оценка содержания короткоцепочечных жирных кислот при язвенном колите как индикатор метаболического здоровья пациента

Г. Р. Бикбавова¹, М. А. Ливзан¹, Н. С. Лисютенко¹, А. Е. Романюк¹,
А. В. Индутный¹, О. В. Мартыненко²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

²БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», г. Омск

РЕЗЮМЕ

Многочисленные исследования показывают: в патогенезе язвенного колита (ЯК) существенную роль играет изменение разнообразия микрофлоры кишечника, что связано с меньшим количеством бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). КЦЖК влияют на дифференцировку, активацию клеток иммунной системы, играют защитную роль в поддержании целостности эпителиального барьера, участвуют в регуляции перистальтики кишечника и кровоснабжении его стенки, мышечном анаболизме, биодоступности аминокислот.

Цель исследования. Оценить содержание КЦЖК в кале у больных ЯК с различной степенью тяжести текущей атаки, а также исследовать взаимосвязь между содержанием КЦЖК с особенностями питания, индексом массы тела (ИМТ), динапенией.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 80 больных ЯК, проведен опрос, объективное обследование, заполнение истории болезни и амбулаторных карт, забор крови и кала. В кале определяли содержание КЦЖК. Изучение особенностей питания у пациентов с ЯК было проведено с использованием стандартизированного опросника программы ВОЗ CINDI. Статистические методы: рассчитывалась медиана (Me), верхний и нижний квартили (P_{25} , P_{75}); критерий Манна-Уитни; критерий Колмогорова-Смирнова; проводился непараметрический корреляционный анализ.

Результаты. Абсолютное содержание КЦЖК в кале пациентов с ЯК ниже референтных значений. Относительное содержание пропионовой кислоты в подгруппе с тяжелой атакой было значимо ниже, чем в подгруппе ремиссии, в подгруппе с легкой и среднетяжелой атакой заболевания. У пациентов с дефицитом массы тела относительное содержание пропионовой кислоты ниже, чем у больных ЯК с нормальной или избыточной массой тела. Выявлена положительная связь между суммарным содержанием КЦЖК в кале с количеством употребляемых пищевых волокон в виде фруктов и овощей. У пациентов с динапенией относительное содержание в кале масляной кислоты значимо ниже, чем у пациентов без динапении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, короткоцепочечные жирные кислоты, динапения, индекс массы тела, пропионовая кислота.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23–25–10035).

Assessment of the content of short-chain fatty acids in ulcerative colitis as an indicator of the patient's metabolic health

G. R. Bikbavova¹, M. A. Livzan¹, N. S. Lisyutenko¹, A. E. Romanyuk¹,
A. V. Indutny¹, O. V. Martynenko²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Omsk region Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

SUMMARY

Numerous studies show that in the pathogenesis of ulcerative colitis (UC), a significant role is played by a change in the diversity of the intestinal microflora, which is associated with fewer bacteria producing short-chain fatty acids (SCFAs). SCFAs affect the differentiation and activation of cells of the immune system, play a protective role in maintaining the integrity of the epithelial barrier, participate in the regulation of intestinal peristalsis and blood supply to its wall, muscle anabolism, bioavailability of amino acids.

The aim of the study. To evaluate the content of SCLC in the feces of UC patients with varying degrees of severity of the current attack, as well as to investigate the relationship between the content of SCLC with dietary characteristics, body mass index (BMI), and dyspnea.

Materials and methods. The study involved 80 UC patients, conducted a survey, objective examination, filling out medical history and outpatient records, blood and stool sampling. The content of SCLC was determined in feces. The study of nutritional characteristics in patients with UC was conducted using a standardized questionnaire of the WHO CINDI program. Statistical methods: median (Me), upper and lower quartiles (P_{25} , P_{75}) were calculated; Mann-Whitney criterion; Kolmogorov-Smirnov criterion; nonparametric correlation analysis was performed.

Results. The absolute content of SCFAs in the feces of patients with UC is lower than the reference values. The relative content of propionic acid in the subgroup with severe attack was significantly lower than in the remission subgroup, in the subgroup with mild and moderate attack of the disease. In patients with body weight deficiency, the relative content of propionic acid is lower than in UC patients with normal or overweight. A positive relationship was found between the total content of SCFAs in feces and the amount of dietary fiber consumed in the form of fruits and vegetables. In patients with dinapenia, the relative content of butyric acid in feces is significantly lower than in patients without dinapenia.

KEYWORDS: ulcerative colitis, short-chain fatty acids, dinapenia, body mass index, propionic acid.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding source. The research was funded by the Russian Science Foundation (project No. 23–25–10035).

Введение

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [1]. Распространённость и заболеваемость ЯК во всем мире увеличивается [2]. Данная тенденция объясняется генетической предрасположенностью, воздействием ряда определенных факторов внешней среды, прогрессом современных методов диагностики и повышением осведомленности врачей различных специальностей о данной нозологии [3, 4]. В патогенезе ЯК существенную роль играет изменение разнообразия микрофлоры кишечника, что связано с меньшим количеством бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК).

КЦЖК – продукты жизнедеятельности различных родов микроорганизмов, которые вырабатываются в результате расщепления ими неперевариваемых пищевых волокон [5] и представляют собой монокарбоновые кислоты с длиной цепи до 6 атомов углерода. Основными КЦЖК являются уксусная (C2), пропионовая (C3), масляная (C4) кислоты [6]. Цифра после «С» в обозначении КЦЖК указывает на число атомов углерода в кислоте. Неразветвленные КЦЖК (уксусная, пропионовая и масляная) образуются в результате анаэробного брожения углеводов, а ферментация белков и продуктов их расщепления приводит к образованию разветвленных кислот – изовалериановой, изомасляной. Определение КЦЖК позволяет проводить скрининговую оценку состояния микрофлоры кишечника: соотношение ацетата, пропионата и бутирата составляет примерно 60:20:20 [7]. Пропионат и ацетат в основном производятся *Bacteroidetes*, в то время как производство бутирата в основном опосредуется *Firmicutes*. Пропионовая кислота также может синтезироваться при молочнокислом брожении *Firmicutes* [8]. КЦЖК обладают противовоспалительным и антиоксидантным действием, влияют на дифференцировку, активацию клеток иммунной системы, играют защитную роль в поддержании целостности эпителиального барьера посредством регуляции концентрации белков плотных контактов и секреции муцина [9, 10, 11]. Помимо этого, КЦЖК принимают участие в регуляции перистальтики кишечника и кровоснабжении его стенки, мышечном анаболизме, биодоступности аминокислот, а также модулируют кишечный глюконеогенез [12]. Противовоспалительное действие КЦЖК осуществляется посредством ингибирования активности NF- κ B, модуляции митохондриальной активности и окислительного стресса. В мета-анализе [13] данных 11 исследований подтверждается общее снижение количества КЦЖК у пациентов с ЯК по сравнению со здоровой когортой. В частности, снижение уровня ацетата и пропионата наблюдалось у пациентов с активным ЯК. Уровень бутирата был значительно ниже у пациентов с активным ЯК и выше у пациентов ЯК, находившихся в стадии ремиссии заболевания.

Цель исследования

Оценить содержание короткоцепочечных жирных кислот в кале у больных ЯК с различной степенью тяжести текущей атаки, а также исследовать взаимосвязь между содержанием КЦЖК с особенностями питания, индексом массы тела (ИМТ), динапенией.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе гастроэнтерологического отделения БУЗОО ОКБ г. Омска и АЦЛД ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава РФ. Установление диагноза ЯК, ведение и лечение больных осуществлялось согласно клиническим рекомендациям [14]. В исследовании приняли участие 80 больных ЯК. Критерии исключения: отказ или отсутствие возможности дать информированное согласие, участие в клиническом исследовании незарегистрированных лекарственных препаратов, возраст моложе 18 лет, беременность. Участники дали письменное информированное согласие, после чего был проведен опрос, объективное обследование (включая измерение артериального давления, роста, веса, динамометрию – силу кистевого хвата), изучение и заполнение истории болезни и амбулаторных карт, забор крови и кала для проведения дальнейших исследований. Динапенией считалась сила кистевого хвата менее 16 ньютонов у женщин, 27 ньютонов у мужчин [15]. ИМТ рассчитывали по формуле: масса(кг)/вес(м²). Для интерпретации полученных значений ИМТ использовалась классификация ВОЗ 2004 г. Содержание КЦЖК в кале определяли в лаборатории ООО «ИНВИТРО – Объединенные коммуникации» методом газожидкостной хроматографии (согласно медицинской технологии «Способ определения короткоцепочечных жирных кислот в различных биологических субстратах методом газожидкостной хроматографии», регистрационное удостоверение № ФС-2006/030-у от 17.03.2006 г. Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ). Определялась абсолютная концентрация КЦЖК C2, C3, C4, суммарное содержание C2+C3+C4+C5+C6+ изоC4+изоC5+изоC6, относительное содержание C2-C4 в общем пуле кислот с длиной цепи до 6 атомов углерода и индекс анаэробности.

Изучение особенностей питания у пациентов с ЯК было проведено с использованием стандартизированного опросника программы ВОЗ CINDI [16]. В опрос включено 12 вопросов, касающихся частоты и количества потребления тех или иных продуктов питания. Особое внимание уделено потреблению фруктов, овощей, мяса, сахара, алкоголя и посещению ресторанов быстрого питания. Все вопросы оформлены в один опросник, который был предложен респондентам для ознакомления, далее проводилось анкетирование в формате интервью; пациентам предлагалось выбрать один из вариантов ответа, соответствующий его пищевым привычкам.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ (протокол № 6 от 11.05.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Средний возраст пациентов составил 40,7 лет (SE = 1,390); 45 из них – женщины, средний возраст – 39,3 лет (SE = 1,868); 35 мужчин, средний возраст – 42,4 года (SE = 4,071). Распределение пациентов в зависимости от характеристик заболевания представлено в *таблице 1*.

Статистические методы: для описания количественных признаков с альтернативным распределением рассчитывалась медиана (Me), верхний и нижний квартили (P₂₅, P₇₅). Для сравнения двух групп по количественному признаку рассчитывался критерий Манна-Уитни. Для сравнения

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от характеристик ЯК

Критерий	Пациенты с язвенным колитом, абс. (%)
Течение заболевания	
Острое	16 (20)
Хроническое рецидивирующее	45 (56)
Хроническое непрерывное	19 (24)
Степень тяжести текущей атаки по классификации Truelove-Witts	
Легкая	18 (22,5)
Среднетяжелая	37 (46,25)
Тяжелая	19 (23,75)
Ремиссия	6 (7,5)
Протяженность макроскопического поражения при эндоскопическом исследовании толстой кишки (Монреальская классификация)	
Тотальное	45 (56,25)
Левостороннее	29 (36,25)
Проктит	6 (7,5)

нескольких групп по количественному признаку рассчитывался критерий Колмогорова-Смирнова. Для оценки статистической связи между двумя количественными признаками с альтернативным распределением проводился непараметрический корреляционный анализ. Вышеперечисленные статистические показатели были вычислены при помощи программы Statistica 10.0.1011.

Результаты и обсуждение

1. КЦЖК и степень тяжести текущей атаки ЯК

При проведении исследований показателей КЦЖК в кале больных ЯК с различной степенью тяжести текущей атаки были получены следующие данные (табл. 2).

Как видно из представленной таблицы, во всех подгруппах пациентов с ЯК абсолютное содержание КЦЖК ниже референтных значений.

Относительное содержание пропионовой кислоты в подгруппе с тяжелой атакой было значимо ниже, чем в подгруппе ремиссии (p для критерия Манна-Уитни соответственно = 0,019), в подгруппе с легкой ($p = 0,011$) и среднетяжелой атакой ($p = 0,029$) заболевания.

2. КЦЖК и ИМТ

Избыточная масса тела и ожирение у больных ЯК, по данным нашего исследования, отмечается у $46 \pm 0,056\%$ больных. Выявлено, что ИМТ положительно коррелирует с относительным содержанием пропионовой кислоты в кале (коэффициент корреляции Спирмена = 0,279, $p = 0,019$), (рис. 1). При этом значимой связи между ИМТ с содержанием уксусной и масляной кислоты выявлено не было.

В зависимости от индекса массы тела все пациенты были разделены на три подгруппы: лица с дефицитом массы тела, с нормальной массой тела и с избыточной массой тела/или с ожирением. При сравнении подгрупп по уровню КЦЖП между группами были выявлены различия в относительном содержании пропионовой кислоты. Парное сравнение подгрупп показало, что у лиц с дефицитом массы тела относительное содержание пропионовой кислоты ниже, чем у лиц с нормальной или избыточной массой тела (p для критерия Манна-Уитни = 0,05 и 0,018 соответственно).

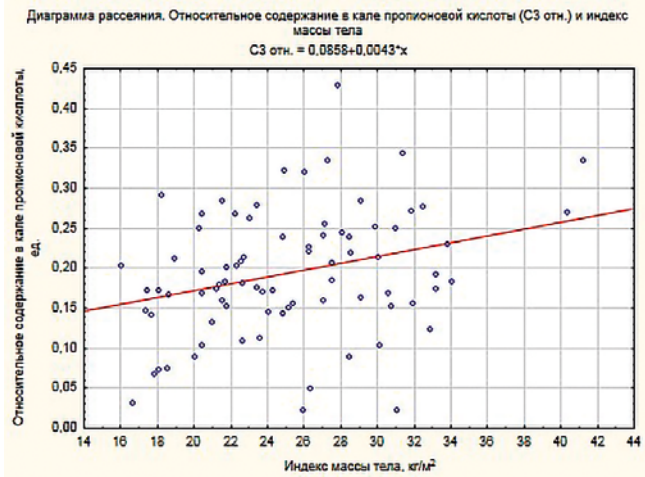


Рисунок 1. Связь уровня пропионовой кислоты с индексом массы тела у пациентов с диагнозом ЯК (диаграмма рассеяния).

3. КЦЖК и содержание альбумина в сыворотке

При проведении корреляционного анализа выявлена положительная связь между уровнем альбумина и уксусной кислотой (коэффициент корреляции Спирмена = 0,235, $p = 0,037$) (рис. 2), пропионовой (коэффициент корреляции Спирмена = 0,358, $p = 0,001$) (рис. 3), масляной (коэффициент корреляции Спирмена = 0,227, $p = 0,043$) (рис. 4) кислотами.

Таблица 2

Абсолютное содержание КЦЖК у пациентов с ЯК при различных степенях тяжести текущей атаки заболевания

Монокарбоновые кислоты	Норма	Ремиссия, Ме, (P25, P75)	Легкая атака, Ме, (P25, P75)	Атака средней степени тяжести Ме, (P25, P75)	Тяжелая атака Ме, (P25, P75)
C2 (уксусная), (мг/г)	$5,88 \pm 1,22$	1,612 (1,09; 2,31)	1,574 (0,816; 2,824)	1,421 (0,966; 2,927)	2,421 (0,913; 4,039)
C3 (пропионовая), (мг/г)	$1,79 \pm 0,95$	0,538 (0,486; 0,993)	0,542 (0,145; 0,986)	0,508 (0,281; 0,843)	0,401 (0,168; 1,098)
C4 (масляная), (мг/г)	$1,75 \pm 0,85$	0,357 (0,261; 0,463)	0,460 (0,181; 0,747)	0,405 (0,160; 0,758)	0,174 (0,064; 0,212)

Таблица 3

Содержание КЦЖК у пациентов с ЯК в зависимости от индекса массы тела

	Дефицит массы тела (N = 6) Ме, (P25, P75)	Нормальная масса тела (N = 38) Ме, (P25, P75)	Избыточная масса тела и ожирение (N = 36) Ме, (P25, P75)	P для критерия Колмогорова-Смирнова
Уксусная кислота, абс.	1,616 (0,942; 3,560)	1,489 (0,961; 2,824)	1,578 (0,993; 3,070)	0,974
Уксусная кислота, отн.	0,677 (0,606; 0,737)	0,662 (0,603; 0,731)	0,631 (0,555; 0,715)	0,316
Пропионовая кислота, абс.	0,234 (0,185; 0,375)	0,474 (0,260; 0,881)	0,566 (0,215; 1,169)	0,250
Пропионовая кислота, отн.	0,146 (0,068; 0,173)	0,178 (0,151; 0,216)	0,220 (0,161; 0,257)	0,029
Масляная кислота, абс.	0,289 (0,208; 1,439)	0,420 (0,158; 0,216)	0,441 (0,148; 0,747)	0,979
Масляная кислота, отн.	0,196 (0,114; 0,229)	0,160 (0,100; 0,187)	0,153 (0,117; 0,193)	0,508
Анаэробный индекс	-0,479 (-0,650; -0,356)	-0,511 (-0,659; -0,368)	0,585 (-0,802; -0,403)	0,293

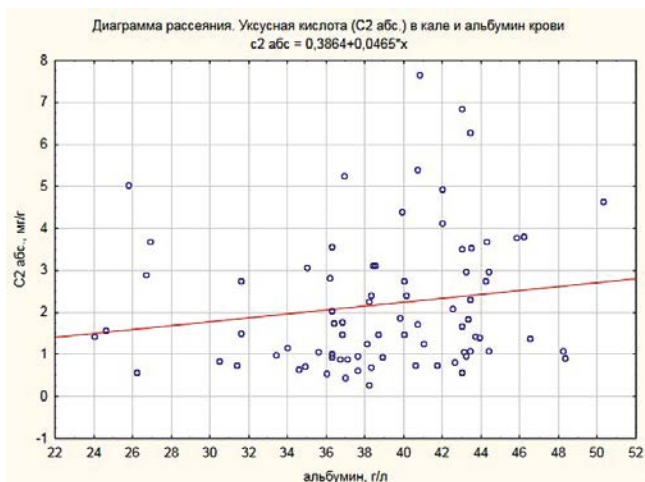


Рисунок 2. Связь уровня альбумина с абсолютным содержанием уксусной кислоты у пациентов с диагнозом ЯК (диаграмма рассеяния).

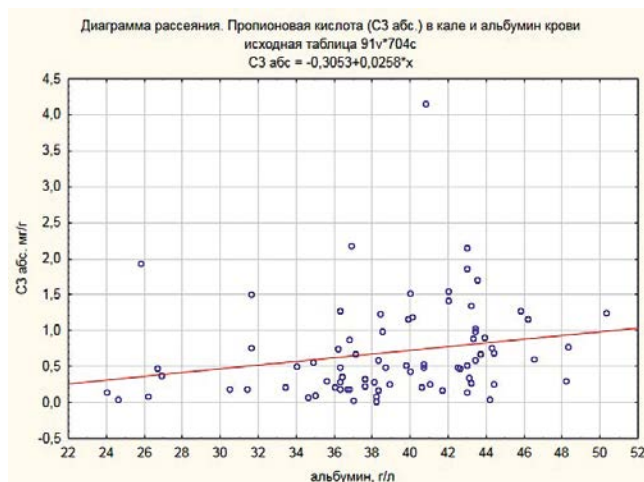


Рисунок 3. Связь уровня альбумина с абсолютным содержанием пропионовой кислоты у пациентов с диагнозом ЯК (диаграмма рассеяния).

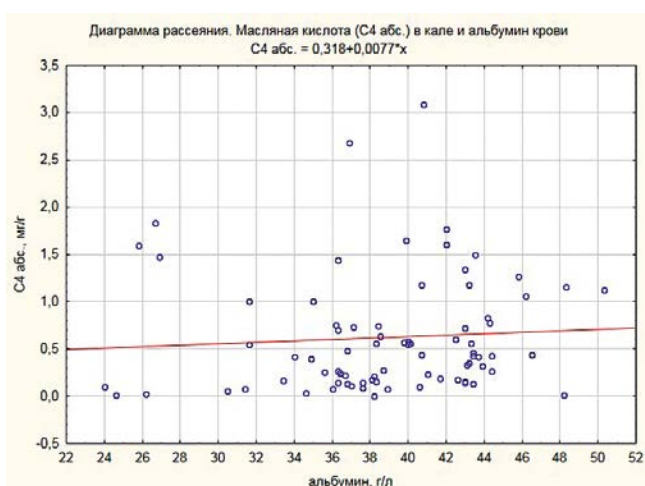


Рисунок 4. Связь уровня альбумина с абсолютным содержанием масляной кислоты у пациентов с диагнозом ЯК (диаграмма рассеяния).

4. КЦЖК и факторы питания

Большой интерес представляет влияние факторов питания на содержание жирных кислот в кале у пациентов с ЯК. Выявлена отрицательная корреляционная связь между содержанием пропионовой кислоты (С3) в кале у пациентов с ЯК и частотой посещения ресторанов быстрого питания (коэффициент корреляции Спирмена = $-0,276$, $p = 0,017$). Выявлена положительная связь между суммарным содержанием монокарбоновых кислот в кале и количеством еженедельно употребляемых пищевых волокон в виде фруктов и овощей (коэффициент корреляции Спирмена = $-0,277$, $p = 0,012$). Другие проанализированные факторы питания не продемонстрировали значимого влияния на содержание КЦЖК в кале у пациентов с диагнозом ЯК.

5. КЦЖК и динапения

Известно, что вероятная саркопения (динапения) констатируется при выявлении низкой мышечной силы [15]. По данным нашего исследования, динапения выявлена у 26 пациентов с ЯК, что составило 32,5%.

Как видно из представленной таблицы, у пациентов с динапенией относительное содержание в кале масляной кислоты значимо ниже, чем у пациентов без динапении.

Обсуждение

Наше исследование выявило дефицит КЦЖК в кале у пациентов с диагнозом ЯК, а также положительную корреляционную связь между суммарным содержанием монокарбоновых кислот и количеством употребляемых пищевых волокон в виде овощей и фруктов. Ранее проведенные исследования подтверждают, что рацион питания, обогащенный пищевой клетчаткой, способствует увеличению разнообразия микробиоты в кишечнике за счет уменьшения содержания микроорганизмов с провоспалительной активностью и стимуляции выработки КЦЖК микробиотой с противовоспалительной активностью [17, 18]. Наши выводы соответствуют данным других исследований о том, что диетические предпочтения оказывают существенное влияние на комменсальную микрофлору и выработку КЦЖК.

У пациентов с ЯК и вероятной саркопенией значимо ниже содержание бутирата в кале, что указывает на снижение бутират-продуцирующей флоры, включая *Lachnospira*, *Fusicantibacter*, *Roseburia*, *Eubacterium* и *Lachnoclostridium*. В исследовании [19] продемонстрировано, что существует прямая связь между снижением содержания указанных

Таблица 4
Содержание КЦЖК у пациентов с ЯК в зависимости от наличия/отсутствия динапении

	Пациенты с ЯК с динапенией (N = 26) Ме. (P25, P75)	Больные ЯК без динапении (N = 54) Ме. (P25, P75)	p
Уксусная кислота, абс.	1,711 (0,961; 3,129)	1,474 (0,945; 2,971)	0,557
Уксусная кислота, отн.	0,684 (0,581; 0,774)	0,651 (0,56; 0,687)	0,068
Пропионовая кислота, абс.	0,450 (0,188; 1,038)	0,497 (0,256; 0,881)	0,694
Пропионовая кислота, отн.	0,184 (0,124; 0,232)	0,184 (0,161; 0,252)	0,319
Масляная кислота, абс.	0,276 (0,097; 0,634)	0,440 (0,188; 0,828)	0,225
Масляная кислота, отн.	0,122 (0,058; 0,175)	0,167 (0,133; 0,199)	0,012
Анаэробный индекс	-0,463 (-0,674; -0,297)	-0,573 (-0,765; -0,456)	0,065

бактерий, продуцирующих бутират, с прогрессированием миопении и саркопении. В ранее проведенных работах [20] выявлено, что продуцируемые микробиотой незаменимые аминокислоты, включая фенилаланин и триптофан, необходимы для анаболизма мышечного белка, являясь «строительными блоками». Снижение их биосинтеза, развивающееся на фоне дефицита указанных бактерий, может представлять собой один из механизмов развития саркопении и у пациентов с ЯК. В этой связи представляется интересной выявленная в данном исследовании прямая корреляционная связь между содержанием КЦЖК в кале и уровнем сывороточного альбумина у пациентов с ЯК, что требует дальнейшего изучения.

В нашем исследовании выявлено, что большинство значимых различий отмечается в отношении содержания пропионовой кислоты в кале пациентов с ЯК: относительное количество пропионата меньше у больных с тяжелой атакой ЯК, чем у пациентов с легкой и среднетяжелой атакой, а также в период ремиссии заболевания. Помимо этого, выявлено, что у лиц с дефицитом массы тела относительное содержание пропионовой кислоты ниже, чем у лиц с нормальной или избыточной массой тела. Промонстрирована отрицательная корреляционная связь между содержанием СЗ в кале пациентов с ЯК и частым употреблением продуктов из ресторанов быстрого питания. Данный факт требует изучения в аспекте профилактики заболевания, а также изучения модулирующей роли пропионовой кислоты в патогенезе ЯК с целью дальнейшего использования в практической деятельности.

Выводы

КЦЖК вырабатываются микробиотой кишечника путем ферментации пищевых волокон. У пациентов с диагнозом ЯК с различной степенью тяжести текущей атаки количество ацетата, пропионата и бутирата в кале уменьшается, что указывает на изменение качественного и количественного микробного состава кишечника. Наши результаты показали значимую корреляционную связь КЦЖК с особенностями питания больных ЯК, ИМТ, уровнем альбумина и динамией, что указывает на эффективную роль диеты в управлении за течением заболевания.

Сведения об авторах

Бикбавова Галия Равильевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии¹. E-mail: galya1976@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9252-9152

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., член-кор. РАН, проф., ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии¹. E-mail: rector@omsk-osma.ru. ORCID: 0000-0001-6581-7017

Лисютенко Наталья Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии¹. E-mail: n.labuzina@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4088-240X

Романюк Алиса Евгеньевна, студентка 5 курса лечебного факультета¹. E-mail: romalisa00@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6308-4377

Индутный Антон Васильевич, д.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ДПО¹. E-mail: anton@indutny.com. ORCID: 0000-0003-1951-5824.

Мартыненко Ольга Валерьевна, врач отделения гастроэнтерологии². E-mail: ole4ka.martynenko1975@gmail.com

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

²БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», г. Омск

Автор для переписки: Бикбавова Галия Равильевна. E-mail: galya1976@mail.ru

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Лисютенко Н.С., Романюк А.Е., Индутный А.В., Мартыненко О.В. Оценка содержания короткоцепочечных жирных кислот при язвенном колите как индикатор метаболического здоровья пациента. Медицинский алфавит. 2024; (5): 27–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-27-31>

Список литературы / References

- Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., Решетов И.В., Маев И.В., Ачкасов С.И., и др. Язвенный колит (К51), взрослые. Колопроктология. 2023;22(1):10–44. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>
- Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A., Reshetov I.V., Maev I.V., Achkasov S.I., et al. Ulcerative colitis (K51), adults. Coloproctology. 2023;22(1):10–44. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>
- The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet. Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(1):17–30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4)
- Borowitz S.M. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Clues to pathogenesis? *Front Ped.* 2023;10:1103713. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.1103713/full>
- Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Савалкин В.И., Турчанинов Д.В., Лопатина О.Е., Третьякова Т.В., и др. Влияние особенностей современного образа жизни на возникновение язвенного колита. Архив внутренней медицины. 2019; 9(3):188–193. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-3-188-193>
- Bikbavova G.R., Livzan M.A., Savalkin V.I., Turchaninov D.V., Lopatina O.E., Tretyakova T.V., et al. The influence of features of modern lifestyle on the occurrence of ulcerative colitis. *Archive of Internal Medicine.* 2019; 9(3):188–193. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-3-188-193>
- Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2003. 45 с.
- Ardatskaya M.D. Clinical significance of short-chain fatty acids in pathology of the gastrointestinal tract: thesis. ...Dr. med. Sci. Moscow, 2003. 45 p.
- Peng K., Xiao S., Xiao S., Yu Q. Short-chain fatty acids affect the development of inflammatory bowel disease through intestinal barrier, immunology, and microbiota: A promising therapy? *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37(9):1710–1718. <https://doi.org/10.1111/jgh.15970>
- Zhang D., Jian Y.-P., Zhang Y.-N., Li Y., Gu L.-T., Sun H.-H., et al. Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun Signal.* 2023;21(1):212. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01219-9>
- Markowiak-Kopeć P., Śliżewska K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome. *Nutrients.* 2020;12(4):1107. <https://doi.org/10.3390/nu12041107>
- Liu P., Wang Y., Yang G., Zhang Q., Meng L., Xin Y., et al. The role of short-chain fatty acids in intestinal barrier function, inflammation, oxidative stress, and colonic carcinogenesis. *Pharmacol Res.* 2021;165:105420. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105420>
- Sun J., Shen X., Li Y., Guo Z., Zhu W., Zuo L., et al. Therapeutic potential to modify the mucus barrier in inflammatory bowel disease. *Nutrients.* 2016;8(1):44. <https://doi.org/10.3390/nu8010044>
- Ney L.M., Wipflinger M., Grossmann M., Engert N., Wegner V.D., Mosig A.S. Short chain fatty acids: key regulators of the local and systemic immune response in inflammatory diseases and infections. *Open Biol.* 2023;13(3):230014. <https://doi.org/10.1098/rsob.230014>
- Nardone O.M., de Sire R., Pettito V., Testa A., Villani G., Scaldaferrì F., et al. Inflammatory bowel diseases and sarcopenia: the role of inflammation and gut microbiota in the development of muscle failure. *Front Immunol.* 2021;12:694217. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.694217>
- Xu H.M., Zhao H.-L., Guo G.-J., Xu J., Zhou Y.-L., Huang H.-L., et al. Characterization of short-chain fatty acids in patients with ulcerative colitis: A meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02191-3>
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Язвенный колит. Клинические рекомендации. 2022. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/193_1#doc_b (дата обращения: 12.02.2024).
- Ministry of Health of the Russian Federation. Ulcerative colitis. Clinical recommendations. 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/193_1#doc_b (access date: 02/12/2024).
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- Robertson A., Prättälä R., Zakotnik J.M., Brazdova Z., MacLean D., Ellul M., et al. CINDI dietary guide. [Document EUR/00/5018028]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2000. 42 p. Available at: https://www.researchgate.net/publication/265594306_CINDI_Dietary_Guide (access date: 12.02.2024).
- Dominianci C., Sinha R., Goedert J.J., Pei Z., Yang L., Hayes R.B., et al. Sex, body mass index, and dietary fiber intake influence the human gut microbiome. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124599. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124599>
- De Filippis F., Pellegrini N., Vannini L., Jeffery I.B., La Storia A., Laghi L., et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut.* 2016;65(11):1821–1821. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309957>
- Kang L., Li P., Wang D., Wang T., Hao D., Qu X. Alterations in intestinal microbiota diversity, composition, and function in patients with sarcopenia. *Sci Rep.* 2021; 11(1):4628. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84031-0>
- Volpi E., Kobayashi H., Sheffield-Moore M., Mittendorfer B., Wolfe R.R. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(2):250–258. <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.2.250>

Статья поступила / Received 15.02.24

Получена после рецензирования / Revised 19.02.24

Принята в печать / Accepted 28.02.24

About authors

Bikbavova Galiya R., PhD Med, associate professor of Dept of Hospital Therapy, Endocrinology¹. E-mail: galya1976@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9252-9152

Livzan Maria A., DM Sci (habil.), corresponding member of Russian Academy of Sciences, professor, rector, head of Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology¹. E-mail: rector@omsk-osma.ru. ORCID: 0000-0001-6581-7017

Lisyutenko Natalya S., PhD Med, associate professor of Dept of Hospital Therapy, Endocrinology¹. E-mail: n.labuzina@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4088-240X

Romanyuk Alisa E., 5th year student of the Faculty of Medicine¹. E-mail: romalisa00@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6308-4377

Indutny Anton V., DM Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics, Additional Professional Education¹. E-mail: anton@indutny.com. ORCID: 0000-0003-1951-5824.

Martynenko Olga V., physician at Dept of Gastroenterology². E-mail: ole4ka.martynenko1975@gmail.com

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Omsk region Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

Corresponding author: Bikbavova Galiya R. E-mail: galya1976@mail.ru

For citation: Bikbavova G.R., Livzan M.A., Lisyutenko N.S., Romanyuk A.E., Indutny A.V., Martynenko O.V. Assessment of the content of short-chain fatty acids in ulcerative colitis as an indicator of the patient's metabolic health. *Medical alphabet.* 2024; (5):27–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-27-31>

Клиническое значение N-терминального пептида проколлагена III типа при алкогольной болезни печени

Н. И. Гейвандова¹, Г. К. Больбат^{1,2}, А. В. Ягода¹

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГАУЗ СК «Городская поликлиника № 3», г. Ставрополь

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Алкогольная болезнь печени (АБП) – заболевание, приводящее к формированию цирроза печени (ЦП) с высоким уровнем летальности. N-терминальный пептид проколлагена III типа (PIIINP) – один из оптимальных биомаркеров оценки фиброгенеза.

Цель: определить клиническое значение содержания PIIINP в крови больных АБП.

Материалы и методы. Обследовано 97 пациентов с АБП. Возраст больных составил 48,5±9,9 лет, женщин было 30, мужчин – 67. У 12 пациентов был диагностирован стеатоз печени, у 11 – алкогольный гепатит (АГ), у 74 – ЦП. В группе с ЦП у 16 больных диагностировали АГ на фоне сформировавшегося цирроза. Содержание PIIINP в плазме крови определяли методом ИФА. Контрольную группу составили 22 здоровых добровольца, не употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах.

Результаты. У всех пациентов содержание PIIINP в крови было повышено. При стеатозе печени PIIINP незначительно превышал норму, свидетельствуя о начинающемся фиброгенезе. При ЦП уровень PIIINP был выше показателей у пациентов со стеатозом печени, что отражало нарастающий фиброз и прогрессирование заболевания. Наиболее высокие значения наблюдались в случаях с АГ. Показатели PIIINP у пациентов с АГ без ЦП и больных, у которых АГ развился на фоне сформировавшегося ЦП не различались. При индексе Мэддрей более 32 (9 больных) уровень PIIINP был выше, чем у 18 пациентов со значениями индекса <32, что подтверждало роль АГ в развитии фиброза и дальнейшей декомпенсации функции печени.

Заключение. Определение содержания PIIINP в крови пациентов с АБП позволит прогнозировать активность фиброгенеза и тяжесть последующих изменений в ткани печени. В случаях тяжелого АГ PIIINP может быть дополнительным критерием определения тяжести и прогноза исходов гепатита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольная болезнь печени, стеатоз, алкогольный гепатит, цирроз печени, фиброгенез, коллаген III типа, неинвазивная диагностика фиброза.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical significance of procollagen type III N-terminal peptide in patients with alcoholic liver disease

N. I. Geyvandova¹, G. K. Bolbat^{1,2}, A. V. Yagoda¹

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

²City polyclinic No. 3, Stavropol, Russia

SUMMARY

Background. Alcoholic liver disease (ALD) – is a disease that leads to the development of liver cirrhosis (LC) with a high mortality rate. N-terminal type III procollagen peptide (PIIINP) is one of the optimal biomarkers for assessing fibrogenesis.

Objective: to determine the clinical significance of PIIINP blood level in patients with ALD.

Materials and methods. 97 patients with ALD were examined. The age of the patients was 48,5±9,9 years, there were 30 women, 67 men. Steatosis was diagnosed in 12 patients, 11 – alcoholic hepatitis (AH), 74 – LC. In group with LC, 16 patients were diagnosed AH against confirmed cirrhosis. PIIINP blood level determined by ELISA. Control group consisted of 22 healthy volunteers who have not consumed alcohol in hepatotoxic doses.

Results. In all patients, PIIINP blood level was increased. In steatosis PIIINP slightly increased the norm, indicating the beginning of fibrogenesis. In LC, PIIINP blood level was higher than in patients with steatosis, which reflected increasing of fibrosis and progression of the disease. The highest levels of PIIINP were observed in cases with AH. Levels PIIINP in patients with AH but without LC and in patients with AH against the background of the formed LC did not differ. In Maddray index of more than 32 (9 patients), the PIIINP level was higher than in 18 patients with index values <32, which confirmed the role of AH in development of fibrosis and decompensation of liver function.

Conclusion. Determination of PIIINP blood level in patients with ALD will allow predict the activity of fibrogenesis and the severity of subsequent changes in liver tissue. In cases of severe AH, PIIINP may be an additional criterion determining the severity and prognosis of hepatitis outcomes.

KEYWORDS: alcoholic liver disease, steatosis, alcoholic hepatitis, liver cirrhosis, fibrogenesis, collagen type III, non-invasive diagnosis of fibrosis.

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

Актуальность

Алкогольная болезнь печени (АБП) – тяжелое заболевание, приводящее к формированию цирроза печени (ЦП) с высоким уровнем летальности. АБП наиболее распространенная причина прогрессирующих заболеваний печени и частое показание к трансплантации печени во всем мире. Увеличение потребления алкоголя за по-

следнее десятилетие привело к быстрому росту расходов здравоохранения, связанных с АБП [1–3]. Ежегодно в мире происходит 3 миллиона смертей, обусловленных избыточным употреблением алкоголя, что составляет 5,3% от всех смертей, а также 13,5% смертей среди людей в возрасте 20–39 лет [4].

Начальные стадии АБП часто протекают бессимптомно, пока не проявятся клинические признаки сформировавшегося цирроза и декомпенсации функции печени. Гибель гепатоцитов, индуцированная этанолом, провоцирует фиброз печени, который в дальнейшем определяет течение и прогноз АБП. Раннее выявление пациентов со значительным и быстро прогрессирующим фиброзом имеет важное клиническое значение. Пациенты с прогрессирующим фиброзом печени любой этиологии подвергаются большому риску развития неблагоприятных клинических событий и, в конечном счете, смертности [5–7]. Установленная гистологически тяжесть фиброза является ключевым прогностическим признаком при АБП. Возможность наблюдения за этими пациентами с помощью неинвазивных биомаркеров, отражающих степень фиброза печени, значительно улучшила бы клиническое ведение таких пациентов.

Для неинвазивной оценки тяжести фиброза печени был разработан разнообразный набор сывороточных и инструментальных маркеров. Сывороточные биомаркеры классифицируются как косвенные (класс II) или прямые (класс I) [8, 9]. Биомаркерами I класса являются прямые тесты, характеризующие уровень фиброза, и отражающие продукты, полученные в результате метаболизма внеклеточного матрикса (ВКМ) в процессе фиброгенеза. Маркеры фиброза печени, определяемые в сыворотке крови, включают гиалуроновую кислоту, ламинин, проколлаген III типа и коллаген IV типа, они в высокой степени коррелируют с уровнем фиброза печени и имеют большую прогностическую ценность [10–13].

Биомаркеры сыворотки II класса, или не прямые тесты на фиброз, представляют собой серологические исследования, которые оценивают общие измененные параметры печени (трансаминазы, количество тромбоцитов или альбумин), не являются при этом суррогатными маркерами метаболизма ВКМ или фиброгенного процесса в печени, а скорее отражают функцию печени или воспаление [9, 14]. Эти тесты имеют высокий и низкий порог для диагностики конкретной стадии фиброза, чтобы свести к минимуму количество соответственно ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Следовательно, ряд пациентов попадает в «неопределенную зону» между двумя пороговыми значениями, что требует дополнительных исследований для их классификации. Продемонстрировано, что прямые биомаркеры фиброза диагностически превосходят косвенные показатели, такие как APRI и FIB-4, для выявления прогрессирующего фиброза [15]. Кроме того, есть мнение, что индексы APRI и FIB-4 вообще не подходят для диагностики цирроза [16].

Коллагены являются основным компонентом фиброзной ткани, развивающейся в результате прогрессирования хронических заболеваний печени. Сывороточные биомаркеры, которые непосредственно отражают состояние компонентов рубцовой ткани, имеют явное преимущество перед непрямыми биомаркерами, они более точно отражают динамику фиброзных процессов. Взаимосвязь биомаркеров, основанных на определении коллагенов и пропептидов коллагена, с тяжестью фиброза печени,

была изучена при различных заболеваниях и показала себя перспективной для потенциальной неинвазивной диагностики [17, 18]. Экспрессия коллагена III типа ограничена мягкими тканями и коррелирует с количеством миофибробластов в фиброзной ткани [19]. Точность определения фиброзных процессов выше для коллагена III типа (и других минорных коллагенов) по сравнению с коллагеном I типа, преобладающим в костной ткани. Следовательно, коллагеновые пептиды III типа (pro) являются хорошими прогностическими биомаркерами фиброза печени [17, 20–22]. N-терминальный пептид проколлагена III типа (PIIINP) – белок, образующийся в процессе синтеза этого коллагена, считается одним из оптимальных маркеров его образования. Оценка концентрации PIIINP в плазме крови считается биохимическим тестом полезным для оценки фиброзного процесса.

Цель исследования: определить клиническое значение содержания PIIINP в крови больных АБП.

Материалы и методы

Обследовано 97 пациентов с АБП, находящихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении Ставропольской краевой клинической больницы. Возраст пациентов составил $48,5 \pm 9,9$ лет, женщин было 30 (30,9%), мужчин 67 (69,1%). У 12 пациентов был диагностирован стеатоз печени, у 11 чел. – алкогольный гепатит (АГ), у 74 пациентов был диагностирован цирроз печени. В группе пациентов с ЦП в 16 случаях диагностировали АГ на фоне сформировавшегося цирроза печени. Все 27 случаев АГ характеризовались тяжелым течением. Профиль пациентов был обусловлен преобладанием тяжелой патологии в гастроэнтерологическом отделении главного лечебного учреждения Ставропольского края. В исследование не включались пациенты с маркерами сопутствующего инфицирования гепатотропными вирусами и наличием аутоиммунных заболеваний печени или болезней накопления.

Все пациенты проходили полное клиническое и лабораторно-инструментальное исследование согласно принятым стандартам. Содержание PIIINP в плазме крови определяли методом ИФА с помощью коммерческих тест-систем «Cloude-Clone Corporation» (США). Контрольную группу составили 22 здоровых добровольца, сопоставимых с больными по возрасту и полу, не употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах.

Полученные результаты были статистически обработаны с помощью компьютерных программ «IBM SPSS Statistics 21». Данные выборки имели ненормальное распределение и описывались в виде медианы и интерквартильного (25 и 75 процентиля) размаха (Ме (Q1 – Q3)). Для сравнения данных в этих группах использовали U-критерий Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В общей группе пациентов с АБП содержание PIIINP в крови было повышено (табл.). У больных алкогольным стеатозом содержание PIIINP в крови было увеличено в меньшей степени, чем в остальных группах АБП, под-

Таблица
Содержание РИИИП (нг/мл) в крови пациентов с АБП (Ме (Q1- Q3))

Группы обследуемых	n	РИИИП	p
Стеатоз	12	7,5 (5,6–10,6)	0,037
АГ	11	16 (12,1–16,7)	0,000004
ЦП	58	9,8 (7,5–12,4)	0,000038
ЦП + АГ	16	16,5 (15,1–17,8)	0,0000025
Здоровые лица	22	5,7 (3,6–8,9)	

Примечание: p – достоверность относительно группы здоровых лиц, критерий Манна-Уитни.

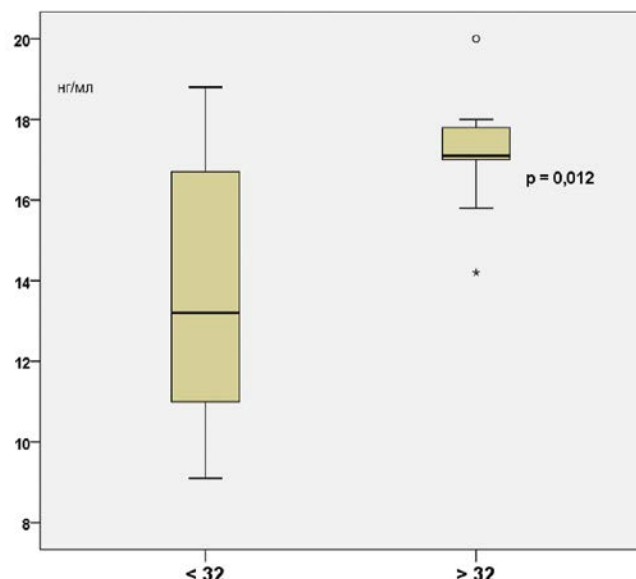


Рисунок. Содержание РИИИП у пациентов с алкогольным гепатитом при различных показателях индекса Мэддрей.

тверждая, однако, вероятность текущего фиброгенеза. При этом в группе стеатоза печени показатели эластометрии не превышали значений фиброза F 0–1 по METAVIR.

У пациентов с циррозом печени содержание РИИИП превышало средние показатели в группе со стеатозом печени ($p=0,034$), свидетельствуя о нарастающем фиброзе и прогрессировании заболевания. Известно, что фиброз является механизмом, связанным с восстановлением поврежденной зоны печени, контролирующим продукцию факторов роста и цитокинов, репарацию поврежденных клеток [23]. Благодаря уникальной регенеративной способности печени ее фиброзирование является обратимым процессом: при исчезновении источника повреждения печени может произойти регрессия фиброза. Однако, в случаях продолжающегося фиброгенеза регрессия становится невозможной, что приводит к фатальным последствиям. «Точкой невозврата» считается ситуация, когда чрезмерное накопление ВКМ приводит к серьезным нарушениям архитектоники, вызывающим развитие портальной гипертензии. На этой стадии регрессия фиброза становится маловероятной [24]. Было показано, что именно количество коллагена является независимым предиктором печеночной декомпенсации в котре циррозов печени смешанной этиологии [25]. Это определяет показатель РИИИП в плазме крови в качестве ценного параметра, определяющего не только уровень

фиброза в данный временной отрезок, но и как предиктор отдаленных неблагоприятных событий.

Наиболее высокие значения РИИИП наблюдались в группе пациентов с АГ, что не только значительно превышало показатели здоровых лиц, но и данные больных ЦП. При этом показатели РИИИП у пациентов с АГ без цирроза печени и у пациентов с АГ на фоне сформировавшегося ЦП не различались ($p=0,11$). М. Thiele с соавт. [26] полагают, что высокие показатели исследуемого маркера при АГ отражают не только уровень фиброза, но и активность некро-воспалительного процесса в печени, объясняя этот факт дисбалансом в метаболизме коллагена с преобладанием его синтеза при тяжелом воспалении и не наблюдая при этом аналогичной картины при стеатозе без воспаления. Подобные данные сообщали и другие исследователи. Так, была выявлена прямая корреляционная связь между уровнем провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-6), молекул эндотелиальной дисфункции (ET-1, sICAM-1) и тяжестью фиброза печени [27].

Был проведен анализ содержания РИИИП в крови пациентов с АГ в зависимости от значения индекса Мэддрей (Maddrey score, Maddrey discriminant function – MDF), представляющего собой дискриминантную функцию и определяющего тяжесть алкогольного гепатита. Известно, что при значении индекса ≥ 32 вероятность летального исхода в отсутствии специфического лечения варьирует в течении ближайшего месяца от 35 до 50%. [28–30].

Оказалось, что у 9 пациентов с индексом Мэддрей более 32 плазменный уровень РИИИП был достоверно выше, чем у 18 больных со значениями индекса < 32 (рис.). Максимальное повышение в крови коллагенов III и IV типов при тяжелом алкогольном гепатите подтверждало роль АГ в развитии фиброза и дальнейшей декомпенсации функции печени. Содержание в крови коллагена III типа находилось в положительной корреляционной связи с уровнями аланиновой трансаминазы и щелочной фосфатазы [31]. По мнению авторов, максимальный подъем уровней обоих типов коллагенов при тяжелом алкогольном гепатите подтверждает важную роль этого варианта АБП в развитии тяжелого фиброза и декомпенсации функции печени.

Заключение

Определение содержания РИИИП в крови пациентов с АБП может иметь важное клиническое значение, так как позволяет прогнозировать активность фиброгенеза и тяжесть последующих изменений в ткани печени. Незначительное повышение РИИИП при стеатозе свидетельствует о невыраженном фиброзе и вероятной возможности обратимого процесса фиброгенеза при этом клиническом варианте АБП. У пациентов с циррозом печени повышенное содержание N-терминального пептида проколлагена III отражает тяжесть фиброза и является предиктором неблагоприятного течения патологического процесса в печени. Максимально высокие показатели РИИИП в случаях тяжелого алкогольного гепатита свидетельствуют о тяжелом некро-воспалительном процессе в печени и могут служить дополнительным клиническим критерием тяжести и прогноза его исходов.

Список литературы / References

1. Hirode G., Saab S., Wong R.J. Trends in the burden of chronic liver disease among hospitalized US adults. *JAMA Netw Open* 2020;3(4): e201997. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.1997
2. Julien J., Ayer T., Tapper EB, et al. Effect of increased alcohol consumption during COVID-19 pandemic on alcohol-associated liver disease: A modeling study. *Hepatology* 2022; 75(6): 1480–90. DOI: 10.1002/hep.32272
3. Pollard MS, Tucker JS, Green HD Jr. Changes in adult alcohol use and consequences during the COVID-19 pandemic in the US. *JAMA Netw Open* 2020;3(9): e2022942. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22942
4. Jophilin L.L., Singal A.K., Bataller R., et al. ACG Clinical Guideline: Alcohol-Associated Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(1):30–54. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002572
5. Lackner C., Spindelboeck W., Haybaeck J., et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2017; 66: 610–618. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.11.011
6. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S., et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015; 149: 389–397. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043
7. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P., et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61(5):1547–54. DOI: 10.1002/hep.27368
8. Lombardi R., Buzzetti E., Roccarina D., Tsochatzis E.A. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease // *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 21(39): 11044–11052. DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.11044
9. Chrostek L., Panasiuk A. Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:8018–8023. DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8018
10. Karsdal M.A., Daniels S.J., Nielsen S.H., et al. Collagen biology and non-invasive biomarkers of liver fibrosis. *Liver International*. 2020;40:736–750. DOI: 10.1111/liv.14390
11. Tsuchida T., Friedman S.L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(7):397–411. DOI:10.1038/nrgastro.2017.38
12. Hikichi T., Obara K., Nakamura S., et al. Potential application of interventional endoscopic ultrasonography for the treatment of esophageal and gastric varices. *Dig Endosc*. 2015;27(Suppl 1):17–22. DOI: 10.1111/den.12436
13. Carrion J.A., Fernandez-Varo G., Bruguera M., et al. Serum fibrosis markers identify patients with mild and progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2010;138(1):147–158. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.047
14. Martínez S.M., Crespo G., Navasa M., Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology*. 2011;53:325–335. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.03.042
15. Thiele M., Madsen B.S., Hansen J.F., et al. Accuracy of the enhanced liver fibrosis test vs fibrotest, elastography, and indirect markers in detection of advanced fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology*. 2018;154:1369–1379. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.005
16. Majumdar A., Campos S., Gurusamy K., et al. Defining the minimum acceptable diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis testing in cirrhosis: a decision analytic modeling study. *Hepatology*. 2019. https://doi.org/10.1002/hep.30846
17. Nielsen M.J., Veidal S.S., Karsdal M.A., et al. Plasma Pro-C3 (N-terminal type III collagen propeptide) predicts fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2015; 35(2): 429–437. DOI:10.1111/liv.12700
18. Daniels S.J., Leeming D.J., Eslam M., et al. ADAPT: an algorithm incorporating PRO-C3 accurately identifies patients with NAFLD and advanced fibrosis. *Hepatology*. 2019; 69: 1075–1086. DOI: 10.1002/hep.30163
19. Badid C., Vincent M., McGregor B., et al. Mycophenolate mofetil reduces myofibroblast infiltration and collagen III deposition in rat remnant kidney. *Kidney Int*. 2000; 58: 51–61. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00140.x
20. Leeming D.J., Dolman G., Nielsen M.J., et al. True collagen type III formation (Pro-C3) is predictive of outcome in HCV patients with advanced liver fibrosis with in the trent study. *J Hepatol*. 2016; 64: S719–S720. DOI:10.1016/S0168-8278(16)01390-8
21. Leeming D.J., Veidal S.S., Karsdal M.A., et al. Pro-C5, a marker of true type V collagen formation and fibrillation, correlates with portal hypertension in patients with alcoholic cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2015; 50: 584–592. DOI: 10.3109/00365521.2014.996590
22. Exposito J.Y., Valcourt U., Cluzel C., Lethias C. The fibrillar collagen family. *Int J Mol Sci*. 2010; 11: 407–426. DOI: 10.3390/ijms11020407
23. Gomes R.N., Manuel F., Nascimento D.S. The bright side of fibroblasts: Molecular signature and regenerative cues in major organs. *NPJ Regen. Med*. 2021;6(1): 43. DOI: 10.1038/s41536-021-00153-z
24. Rockey D.C., Friedman S.L. Fibrosis Regression After Eradication of Hepatitis C Virus: From Bench to Bedside. *Gastroenterology*. 2021;160: 1502–1520. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.065
25. Tsochatzis E., Bruno S., Isgro G., et al. Collagen proportionate area is superior to other histological methods for sub-classifying cirrhosis and determining prognosis. *J Hepatol*. 2014; 60: 948–954. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.023
26. Thiele M., Johansen S., Gudmann N.S., et al. Progressive alcohol-related liver fibrosis is characterised by imbalanced collagen formation and degradation. *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2021; 54 (8):1070–1080. DOI:10.1111/apt.16567
27. Иванов А.С., Тарасенко Е.В., Гармаш И.В. и др. Влияние маркеров эндотелиальной дисфункции, цитокинового статуса, гена коллагена COL1A1_1 на развитие фиброза печени у пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019, Т. 63, № 3. С. 55–63. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.55-63
28. Иванов А.С., Тарасенко Е.В., Гармаш И.В., et al. Markers of endothelial dysfunction, cytokine status, collagen COL1A1_1 gene on the development of liver fibrosis in alcohol abusers. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2019; 63(3): 55–63. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.55-63
28. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени Рос. Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колопроктол. 2017;27(6): 20–40. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40
29. Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G, et al. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases *Hepatology* 71(1): p 306–333, January 2020. DOI: 10.1002/hep.30866
30. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease *J. of Hepatol*. 2018 vol. 69 p 154–181. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.018
31. Дуданова О.П., Родина А.С., Шубина М.Э. и др. Коллагены третьего и четвертого типов при разных формах алкогольной болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. 207 (11): 128–134. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-128-134
32. Dudanova O.P., Rodina A.S., Shubina M.E., et al. Collagens of the third and fourth types in various forms of alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(11):128–134. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-128-134

Статья поступила / Received 17.01.24

Получена после рецензирования / Revised 19. 02.24

Принята в печать / Accepted 20.02.24

Сведения об авторах

Гейвандова Наталья Иогановна, д.м.н., проф., проф. кафедры госпитальной терапии¹. E-mail: ngeyvandova@yandex.ru. ORCID https: 0000-0001-5920-5703

Болбат Георгий Константинович, соискатель кафедры госпитальной терапии, зав. организационно-методическим отделом². E-mail: gkbolbat@gmail.com. ORCID https: 0009-0003-8556-6010

Ягода Александр Валентинович, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии¹. E-mail: alexander.yagoda@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5727-1640

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ СК «Городская поликлиника № 3», г. Ставрополь

Автор для переписки: Гейвандова Наталья Иогановна. E-mail: ngeyvandova@yandex.ru

About authors

Geyvandova Natalya I., DM Sci (habil.), professor of Dept of Hospital Therapy¹. E-mail: ngeyvandova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5920-5703

Bolbat Georgiy K. applicant of Dept of Hospital Therapy¹, head of Organizational and Methodological Dept². E-mail: gkbolbat@gmail.com. ORCID: 0009-0003-8556-6010

Yagoda Alexander V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Hospital Therapy¹. E-mail: alexander.yagoda@gmail.com. ORCID https: 0000-0002-5727-1640

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

²City polyclinic No. 3, Stavropol, Russia

Corresponding author: Geyvandova Natalya I. E-mail: ngeyvandova@yandex.ru

Для цитирования: Гейвандова Н.И., Болбат Г.К., Ягода А.В. Клиническое значение N-терминального пептида проколлагена III типа при алкогольной болезни печени. Медицинский алфавит. 2024; (5): 32–35. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-32-35.

For citation: Geyvandova N.I., Bolbat G.K., Yagoda A.V. Clinical significance of pro-collagen type III N-terminal peptide in patients with alcoholic liver disease. *Medical alphabet*. 2024; (5):32–35. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-32-35

Побочные эффекты ингибиторов протонной помпы при длительном применении: в фокусе мочевыделительная система

Д. И. Трухан, И. А. Викторова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний. В последние десятилетия использование ИПП растет в геометрической прогрессии. Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами как для краткосрочного, так и для длительного применения. Однако, в современных клинических рекомендациях отмечается, что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов. В последние годы опубликован ряд зарубежных обзоров, в которых рассматриваются связи между ИПП и рядом заболеваний/состояний. Проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 30.01.2024. В рамках данного обзора нами рассмотрено влияние длительного применения ИПП на мочевыделительную систему. Приведенный обзор демонстрирует вероятные изменения со стороны мочевыделительной системы и повышенный риск развития нефролитиаза, острого интерстициального нефрита, острого повреждения почек, хронической болезни почек, терминальной почечной недостаточности при длительном применении ИПП, что безусловно следует учитывать при их назначении на длительный срок, особенно у пациентов с коморбидной патологией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы протонной помпы, лекарственная безопасность, побочные эффекты, гипомagnesемия, нефролитиаз, острый интерстициальный нефрит, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, терминальная почечная недостаточность, коморбидность

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Side effects of proton pump inhibitors with long-term use: focus on the urinary system

D. I. Trukhan, I. A. Viktorova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

SUMMARY

Proton pump inhibitors (PPIs) are the most effective drugs for treating acid-related diseases. In recent decades, the use of PPIs has increased exponentially. For a long time, PPIs were considered completely safe drugs for both short-term and long-term use. However, modern clinical guidelines note that when prescribing PPIs in large doses for a long period, the possibility of side effects should be taken into account. In recent years, a number of foreign reviews have been published that examine the associations between PPIs and a number of diseases/conditions. We searched the PubMed and Scopus information databases for publications on the safety of PPI use, including sources up to January 30, 2024. In this review, we examined the effect of long-term use of PPIs on the urinary system. This review demonstrates possible changes in the urinary system and an increased risk of developing nephrolithiasis, acute interstitial nephritis, acute kidney injury, chronic kidney disease, end-stage renal failure with long-term use of PPIs, which should certainly be taken into account when prescribing them for a long period, especially in patients with comorbid pathology.

KEYWORDS: proton pump inhibitors, drug safety, side effects, hypomagnesemia, nephrolithiasis, acute interstitial nephritis, acute kidney injury, chronic kidney disease, end-stage renal failure, comorbidity

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Важными компонентами рациональной фармакотерапии являются лекарственная безопасность и коморбидность/мультиморбидность [1, 2]. К базисным причинам мультиморбидности/коморбидности относится непосредственно связанная с вопросами лекарственной безопасности причина – «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [3, 4].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются лидерами в терапии кислотозависимых заболеваний [5]. В последние десятилетия их использование растет в геометрической прогрессии [6]. На протяжении многих лет ИПП считались полностью безопасными лекарственными препаратами как для краткосрочного, так и для длительного применения [7]. Однако, в современных клинических

рекомендациях отмечается [5], что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов.

Нами проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 30.01.2024. В рамках данного обзора нами рассмотрены побочные эффекты длительного применения ИПП со стороны почек и мочевыводящих путей.

В описании первого представителя ИПП омепразола в «справочнике Видаль» указывается, что единственным редким побочным действием со стороны мочевыделительной системы может быть интерстициальный нефрит [<https://www.vidal.ru/drugs/molecule/768>].

Однако, в ряде исследований была обнаружена связь между приемом ИПП не только с острым интерстициальным нефритом (ОИН), но и с возникновением других заболеваний почек: нефролитиазом, острым повреждением почек (ОПП), хронической болезнью почек (ХБП) и терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН) [8]. Так, в метаанализ ученых из Таиланда, в который были включены 4 когортных исследования и 5 исследований «случай-контроль» с участием около 2,6 миллиона пациентов [9]. Из них 534 003 (20,2 %) принимали ИПП. По сравнению с теми, кто не принимал ИПП, у принимавших ИПП наблюдался значительно более высокий риск ОПП (относительный риск [ОР] 1,44, 95 % доверительный интервал [ДИ] 1,08–1,91; $P = 0,013$) и ХБП (ОР 1,36, 95 % ДИ 1,07–1,72; $P = 0,012$). Более того, ИПП увеличивали риск ОИН [ОР 3,61, 95 % ДИ 2,37–5,51; $P < 0,001$] и ТПН [ОР 1,42, 95 % ДИ 1,28–1,58; $P < 0,001$].

Накопление ИПП или их метаболитов в интерстиции канальцев может вызвать клеточно-опосредованный иммунный ответ, приводящий к воспалительному инфильтрату и ОИН, которые могут вызвать ОПП, интерстициальный фиброз или атрофию канальцев, все из которых могут приводят к ХБП и ТПН. Более того, продолжительное применение ИПП связано с гипомагниемией, которая может привести к дисфункции эндотелиальных клеток, ускорению эндотелиального старения, усилению окислительного стресса, гипервоспалению и старению сосудов и последующему прогрессированию заболевания почек [9]. В экспериментальном исследовании китайских ученых показано, что ИПП индуцируют синтез уремического токсина кишечного происхождения индоксилсульфата за счет повышения уровня белка CYP2E1 в печени, что представляет собой вероятный биологический механизм, объясняющий связь использования ИПП с повышенным риском ХБП [10].

Ученые из США получили данные [11], свидетельствующие о повышенном риске развития различных нарушений функции почек при использовании ИПП в сравнении с H2-гистаминоблокаторами: увеличение риска развития ХБП в 28,4 раза (95 % ДИ 12,7–63,5); ОПП в 4,2 раза (95 % ДИ 2,8–6,3); ТПН в 35,5 раза (95 % ДИ 5,0–250,0); ухудшения функции почек неустановленной этиологии в 8 раз (95 % ДИ 5,0–13,0; нефролитиаза в 2,8 раза (95 % ДИ 1,3–6,0). Суммарная частота нежелательных реакций со стороны почек составила 5,6 % от общего числа сообщений о нежелательных реакциях при «монотерапии» ИПП и 0,7 % от сообщений о «монотерапии» H2-гистаминоблокаторами (отношение шансов [ОШ] 8,6, 95 % ДИ 6,6–11) [11]. Исследователи отмечают, что H2-гистаминоблокаторы менее эффективны в лечении кислотозависимых заболеваний, как ИПП, но их можно рассматривать как альтернативу для пациентов с высоким риском развития почечного и электролитного дисбаланса [11].

Электролитные нарушения

Длительное использование ИПП было связано с электролитными нарушениями, что подтверждается разрешением электролитных нарушений после прекращения приема ИПП.

Гипомагниемия (сывороточный магний $Mg^{2+} < 0,7$ ммоль/л), связанная с ИПП, может быть обусловлена рядом различных механизмов, включая нарушение кишечной абсорбции магния за счет снижения растворимости магния в просвете кишечника, повышение pH в просвете кишечника во время приема ИПП, изменения экспрессии и активности ключевых белков-транспортеров и дисбиоза кишечного микробиома [12]. Гипомагниемия в результате нарушения кишечной абсорбции, в основном обусловлена снижением трансклеточного транспорта магния через каналы транзитного рецепторного потенциала меластатина 6 (TRPM6) и 7 (TRPM7) [13]. Снижение парацеллюлярной абсорбции магния развивается из-за подавления кишечных клаудинов [13].

В марте 2011 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выпустило рекомендации по безопасности, посвященные гипомагниемии, связанной с ИПП.

Ученые из Австралии провели перекрестное исследование случаев побочных эффектов, связанных с применением ИПП, о которых сообщалось в FDA в период с 1 ноября 1997 г. по 1 апреля 2012 г. [14]. Среди 66 102 пациентов, у которых было выявлено 1 или более побочных эффектов при приеме ИПП, у 1,0 % ($n = 693$) была гипомагниемия. Средний возраст пациентов, принимавших ИПП с развитием гипомагниемии составил 64,4 года. Результаты логистической регрессии показали, что по сравнению с эзомепразолом все другие ИПП имели более высокий уровень гипомагниемии, при этом пантопразол имел самый высокий показатель (ОШ 4,3; 95 % ДИ 3,3–5,7; $P < 0,001$). Риск гипомагниемии у женщин (ОШ 0,83; 95 % ДИ 0,71–0,97; $p = 0,016$) был значительно ниже, чем у мужчин. У пожилых пациентов (возраст > 65 лет) был повышен риск гипомагниемии, связанной с ИПП (ОШ 1,5; 95 % ДИ 1,2–1,7; $P < 0,001$). χ^2 -анализ показал сильную связь между гипомагниемией и как гипокальциемией ($P < 0,001$), так и гипокалиемией ($P < 0,001$) [14].

Метаанализ 9 ретроспективных наблюдательных исследований (115 455 пациентов), проведенный южнокорейскими учеными [15], показал, что использование ИПП может увеличить частоту гипомагниемии (ОШ 1,78; 95 % ДИ 1,08–2,92). В метаанализе 9 обсервационных исследований (три когортных исследования, пять перекрестных исследований и исследование «случай-контроль») с общим количеством 109 798 пациентов, проведенном в Mayo Clinic (США) [16], объединенный ОР гипомагниемии у пациентов, принимавших ИПП, составил 1,43 (95 % ДИ 1,08–1,88).

В метаанализе [17] 16 наблюдательных исследований (13 перекрестных исследований, 2 исследования «случай-контроль» и 1 когортное исследование), отмечено, что у пациентов, принимающих ИПП, значительно увеличен риск гипомагниемии (объединенное скорректированное ОШ 1,71, 95 % ДИ 1,33, 2,19; $P < 0,001$). В анализе подгрупп использование высоких доз ИПП было связано с более высокими рисками гипомагниемии по сравнению с использованием низких доз ИПП (объединенное скорректированное ОШ 2,13; 95 % ДИ 1,26, 3,59; $P = 0,005$).

В исследовании ученых из США [18] у принимавших ИПП наблюдалась в 1,24 раза (95 % ДИ 1,08–1,44) более высокая распространенность гипомagneмии, чем у тех, кто не принимал ИПП.

Ученые из Израиля провели ретроспективный поперечный анализ крупной административной базы данных организаций здравоохранения, включая амбулаторных пациентов [19]. Среди 95 205 субъектов у 5696 (6,0 %) была выявлена гипомagneмия, которая была тяжелой (<0,55 ммоль/л) у 454 (0,5 %). Использование ИПП в течение 4 месяцев, предшествовавших индексу магне, чаще наблюдалось в случаях любой гипомagneмии (скорректированное ОШ 1,66; 95 % ДИ, 1,55–1,78) и тяжелой гипомagneмии (скорректированное ОШ 3,79; 2,99–4,82). Гипомagneмия оставалась значимо связанной с применением ИПП при использовании в качестве эталона пользователей H₂-гистаминоблокаторов (скорректированное ОШ = 1,25 [P = 0,003] и 2,65 [P < 0,001] для любой и тяжелой гипомagneмии соответственно).

Аргентинские ученые считают, что гипомagneмию, связанную с ИПП, следует рассматривать потенциально опасным для жизни нежелательным явлением [20]. Авторы провели перекрестное исследование среди стационарных пациентов, чтобы оценить распространенность и связанные с ней факторы гипомagneмии у хронических потребителей ИПП. У 36 % пациентов (95 % ДИ 30–43) с хроническим применением ИПП при поступлении наблюдалась гипомagneмия. У пациентов с гипомagneмией наблюдалась более высокая распространенность хронической болезни почек (18,6 % против 8 %, p < 0,05), более частое использование пероральных добавок магне (20,9 % против 8 %, p < 0,05), использование кортикостероидов (32,6 % против 19,3 %, p = 0,06) и ингибиторов кальциневрина (17,4 % против 6,7 %, p < 0,05). Гипокальциемия чаще встречалась среди пациентов с гипомagneмией (57 % против 38,7 %, p < 0,05). В многомерном анализе гипонатриемия, снижение уровня гематокрита (отношение шансов, ОШ 0,93–ДИ 95 % 0,88–0,98) и злокачественное поражение костей (ОШ 2,83–ДИ 95 % 1,04–7,7) были связаны с гипомagneмией. Согласно анализу, более 10 миллионов отчетов Системы сообщения о нежелательных явлениях FDA (FAERS), электролитные нарушения в значительной степени связаны с применением ИПП [11]. Использование ИПП в течение длительного периода времени может снизить всасывание кальция, что приведет к гипокальциемии. Развитие гипокальциемии (определяемой как общий уровень кальция в сыворотке ниже 2,20 ммоль/л или как уровень ионизированного кальция в сыворотке ниже 1,17 ммоль/л) при приеме ИПП отмечено в ряде исследований и обзоров [11, 21–24].

Нефролитиаз

Электролитные нарушения, прежде всего гипомagneмии и гипоцитратурия, могут способствовать риску образования камней в почках [25].

В ретроспективном когортном американском исследовании (465891 пациентов) отмечено [26], что применение ИПП было связано с образованием камней в почках в нескорректированном анализе (ОР 1,74; 95 % ДИ, 1,67–1,82)

и сохранялось в скорректированном анализе (ОР 1,46; ДИ 1,38–1,55). Международная группа ученых провела поиск когортных исследований или исследований «случай-контроль», оценивающих связь между лечением ИПП и риском образования камней, опубликованных до 31 октября 2022 года. Всего было найдено 550 исследований [27]. Вероятность образования камней в моче была выше у пациентов, принимавших ИПП, по сравнению с контрольной группой (ОШ 2,10, 95 % ДИ 1,74–2,52, P < 0,00001).

Исследование, проведенное китайскими учеными [28], было направлено на изучение связи между применением ИПП и образованием камней в почках у взрослых в США. Авторы провели анализ данных о 27075 пациентах, имеющих полную информацию об использовании ИПП и наличии камней в почках в анамнезе. Многовариантный логистический регрессионный анализ выявил значительную связь между применением ИПП и образованием камней в почках (ОШ 1,31; 95 % ДИ 1,07–1,60) с увеличением распространенности камней в почках на 4 % за каждый дополнительный год применения ИПП (P < 0,001). Аналогичным образом, использование ИПП было значимо связано с рецидивированием камней в почках (ОШ 1,49, 95 % ДИ 1,04–2,13), при этом частота рецидивов камней в почках увеличивалась на 7 % за каждый дополнительный год применения ИПП (P < 0,001).

Острый интерстициальный нефрит (ОИН)

В исследовании «случай-контроль», проведенном в Новой Зеландии [29], пациенты, принимающие ИПП, имели значительно более высокий риск развития ОИН (ОШ 5,16, 95 % ДИ 2,21–12,05). Связь между ИПП и развитием ОИН подтверждена в ряде ретроспективных анализов [30–33].

Острое повреждение почек (ОПП)

Риск развития ОПП у пациентов, принимающих ИПП, подтвержден в исследованиях «случай-контроль» [34, 35]. В канадском популяционном исследовании [36] пациентов, в возрасте 66 лет и старше (n=290592) принимавших ИПП, по сравнению контрольной группой были выше показатели ОПП (13,49 против 5,46 на 1000 человеко-лет соответственно; ОР 2,52, 95 % ДИ от 2,27 до 2,79) и ОИН (0,32 против 0,11 на 1000 человеко-лет; ОР 3,00) 95 % ДИ от 1,47 до 6,14).

В американском общенациональном когортном исследовании (21 643 пациента из них 6000 принимавших ИПП и 15 643 человека без ИПП) отмечено [37], что в когорте ИПП риск ОПП был в два раза выше, чем в контрольной группе (ОР 2,12, 95 % ДИ 1,46–3,1).

В датском проспективном когортном исследовании [38], включавшем пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 30–84 лет, частота возникновения ОПП составила 2,2 на 1000 человеко-лет во время эпизодов применения ИПП и 0,9 во время контрольных эпизодов. Использование ИПП было связано со значительно повышенным риском ОПП (ОР 2,30, 95 % ДИ 1,26–4,20).

В китайском метаанализе (7 обсервационных исследований, в общей сложности 513 696 случаев применения ИПП среди 2404 236 участников) скорректированный ОР развития ОПП у пациентов, принимавших ИПП, составил 1,61 (95 % ДИ: 1,16–2,22) [39].

На основе базы данных отчетов Системы сообщения о нежелательных явлениях FDA (FAERS) [40] китайские ученые выявили 19522 ИПП-ассоциированных ОПП, которые, по-видимому, поражали больше пациентов среднего возраста, чем пожилых (53,04% против 33,94%). Женщины пострадали больше, чем мужчины (55,42% против 44,58%). Лансопризол показал более сильную связь с ОПП, чем другие ИПП (ОШ 20,8; 95% ДИ 20,16–21,46). Среднее время от применения ИПП до возникновения ОПП составило 23 дня [41].

В ретроспективном когортном исследовании в США [42] у 93335 пациентов в когорте ОПП, 16593 из которых подвергались воздействию ИПП, уровень заболеваемости ОПП был выше в группе, принимавшей ИПП, чем у тех, кто не употреблял ИПП (36,4 против 3,54 на 1000 человеко-лет, $P < 0,0001$), ОШ 4,35, (95% ДИ 3,14–6,04, $p < 0,0001$).

В недавнем метаанализе (12 обсервационных исследований, которые включали 2492 125 человек) объединенный скорректированный ОР продемонстрировал значительную положительную связь между терапией ИПП и риском ОПП (ОР 1,75, 95% ДИ: 1,40–2,19, $P < 0,001$) [43].

Хроническая болезнь почек (ХБП)

Американские ученые исследовали связь между приемом ИПП развитием ХБП и смертностью [44]. ХБП развилась у 19311 из 76462 пациентов. Из тех, у кого развилась ХБП, 24,4% принимали ИПП. Проспективный логистический анализ данных «случай-контроль» показал более высокие шансы развития ХБП (ОШ 1,10, 95% ДИ 1,05–1,16) и смертности (ОШ 1,76, 95% ДИ 1,67–1,84) среди пациентов, принимавших ИПП, по сравнению с теми, кто не принимал ИПП.

Длительное популяционное когортное исследование (исследование риска атеросклероза -ARIC) показало [45], что принимавшие ИПП имели больший риск развития ХБП. Использование ИПП связано с возникновением ХБП с поправкой на демографические, социально-экономические и клинические переменные (ОР 1,50; 95% ДИ, 1,14–1,96). Прием ИПП два раза в день (скорректированный ОР 1,46; 95% ДИ, 1,28–1,67) был связан с более высоким риском, чем прием один раз в день (скорректированный ОР 1,15; 95% ДИ, 1,09–1,21).

Американские ученые использовали национальные базы данных Департамента по делам ветеранов США [46] и сформировали когорту пациентов из 144032 человек (125596 пациентов, принимавших ИПП, и 18436 принимавших Н2-гистаминоблокаторы) и установили, что использование ИПП было связано с повышенным риском развития ХБП (1,26; 1,20–1,33, и снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м² (ОР 1,26; 95% ДИ 1,20–1,33) по сравнению с Н2-гистаминоблокаторами

В ретроспективном анализе с использованием Стокгольмской базы данных измерений креатинина [47], сформированы группы принимавших ИПП ($n = 105305$) и Н2-гистаминоблокаторы ($n = 9578$). В группе ИПП отмечены повышенный риск удвоения уровня креатинина (ОР 1,26; 95% ДИ, 1,05–1,51) и снижения СКФ (ОР 1,26;

95% ДИ 1,16–1,36). Применение ИПП также ассоциировалось с развитием терминальной стадии заболевания почек (ОР 2,40; 95% ДИ 0,76–7,58) и ОПП (ОР 1,30; 95% ДИ 1,00–1,69) по сравнению с группой, принимавших Н2-гистаминоблокаторы.

В одноцентровом когортном японском исследовании [48] изучалась связь между применением ИПП и почечной дисфункцией с использованием наклона расчетной СКФ, который указывает на изменения СКФ в год. Значительное снижение СКФ наблюдалось при приеме ИПП с исходной СКФ ≥ 90 и с возрастом < 65 . Использование ИПП в течение ≥ 90 дней может ускорить снижение СКФ по сравнению с применением Н2-гистаминоблокаторов.

В популяционном когортном исследовании, проведенном в Тайване [49], использование ИПП было связано с увеличением риска ХБП у пациентов с сахарным диабетом в 1,52 раза (95% ДИ 1,40–1,65)

В ретроспективном когортном исследовании в США [42] у 84600 пациентов в когорте ХБП, 14514 из которых подвергались воздействию ИПП, уровень заболеваемости ХБП был выше в группе, принимавшей ИПП, чем в группе, не принимавшей ИПП (соответственно 34,3 против 8,75 на 1000 человеко-лет, $P < 0,0001$). В скорректированных моделях ИПП были связаны с более высоким риском ХБП по сравнению с контрольной группой (ОШ 1,20, 95% ДИ 1,12–1,28, $P < 0,0001$).

В испанском ретроспективном когортном исследовании [50] риск возникновения ХБП был наиболее высоким через 3 месяца приема ИПП (ОР 1,78; 95% ДИ 1,39–2,25), высокие дозы ИПП повышали риск возникновения ХБП (ОР 1,92; 95% ДИ 1,00–6,19). В бразильском ретроспективном исследовании [51] выявлена связь между применением омепразола и прогрессированием стадии ХБП (ОР 7,34 95% ДИ: 3,94–13,71).

Китайские ученые провели [52] проспективный анализ 462421 участника британского биобанком. Исследователи зарегистрировали 7031 случай ХБП за средний период наблюдения 8,1 года. Пациенты, регулярно принимавшие ИПП, имели на 37% более высокий риск развития ХБП, чем те, кто не принимал их (ОР 1,37, 95% ДИ 1,28–1,47). Прямое сравнение показало, что у принимавших ИПП риск ХБП был на 19% выше, чем у принимавших Н2-гистаминоблокаторы (ОР 1,19, 95% ДИ 1,02–1,39).

В недавно опубликованном метаанализе [53] тайваньских ученых (6829 905 участников из 10 обсервационных исследований) показано, что использование ИПП было значимо связано с повышенным риском ХБП (ОР 1,72, 95% ДИ: 1,02–2,87, $P = 0,03$).

В метаанализе ученых из США [54] включены 5 исследований с участием 536902 пациентов. По сравнению с теми, кто не принимал ИПП, объединенный коэффициент риска (ОР) развития ХБП или ТПН у пациентов, принимавших ИПП, составил 1,33 (95% ДИ 1,18–1,51). Анализ заранее определенных подгрупп (стратифицированный по статусу ХБП или терминальной стадии заболевания почек) продемонстрировал совокупный ОР 1,22 (95% ДИ 1,14–1,30) для связи между использованием ИПП и ХБП и 1,88 (95%

ДИ 1,71–2,06) для связи между использованием ИПП и ТПН. соответственно. Однако не было выявлено связи между использованием Н2-гистаминоблокаторов и ХБП с совокупным ОР 1,02 (95 % ДИ 0,83–1,25). По сравнению с применением Н2-гистаминоблокаторов совокупный ОР ХБП у пациентов, принимавших ИПП, составил 1,29 (95 % ДИ 1,22–1,36).

В исследовании «случай-контроль» с использованием Тайваньской национальной базы данных исследований медицинского страхования [55] использование ИПП увеличивало частоту возникновения ТПН (ОШ = 1,88, 95 % ДИ = 1,71–2,06) у пациентов с заболеваниями почек. В американском когортном исследовании [56] пациенты, получавшие ИПП, имели значительно повышенный риск удвоения уровня креатинина в сыворотке (ОР 1,53; 95 % ДИ 1,42–1,65), снижения СКФ >30 % (ОР 1,32; 95 % ДИ 1,28–1,37) и развития ТПН (ОР 1,96; 95 % ДИ 1,21–3,18).

Заключение

В клиническом контексте разумным определением длительного применения ИПП может считаться назначение ИПП в течение более 8 недель пациентам с ГЭРБ и более 4 недель у пациентов с язвенной болезнью или функциональной диспепсией [57].

Побочные эффекты длительного применения ИПП достаточно многочисленны. К ним относятся повышенный риск инфекции *Clostridium difficile* [58, 59], остеопороз и повышенный риск переломов бедра, позвоночника и запястья [60], повышенный риск онкологических заболеваний (рака желудка и других опухолей желудочно-кишечного тракта) [61]. Обсуждается также кардиоваскулярный риск [62–64] и риск развития сахарного диабета [65–69] при длительном применении ИПП.

Изменения со стороны почек и мочевыводящих путей (ОИН, ОПП, ХБП, ТПН и нефролитаз) также отмечены в целом ряде зарубежных обзоров последних лет [70–72], в которых рассматриваются связи между ИПП и рядом заболеваний/состояний, и его можно считать вероятным. В сравнительных исследованиях отмечается, что риск этих же побочных эффектов при использовании Н2-гистаминоблокаторов существенно ниже или отсутствует [11, 47, 48, 52, 54].

ИПП следует применять по показаниям в течение как можно более короткой продолжительности и в минимальной эффективной дозе для купирования симптомов легкой и средней степени тяжести.

В систематическом обзоре [73], направленном на всесторонний анализ существующей литературы для оценки влияния применения ИПП на функцию почек и прогрессирование ХБП, подчеркивается необходимость тщательной оценки преимуществ и рисков, связанных с использованием ИПП, особенно у пациентов с ранее существовавшими заболеваниями почек.

В определенных ситуациях у коморбидных пациентов, особенно с сопутствующей нефрологической патологией, целесообразно рассмотреть вопрос о возможной замене ИПП на менее эффективные в плане

кислотосупрессивной терапии, но более безопасные Н2-гистаминоблокаторы. В аспекте гастропротекции перспективно использование универсального гастро- и энтеропротектора ребамипида, обладающего нефропротективным действием [74–76].

Пациентам с четкими показаниями (пищевод Барретта, эрозивным эзофагитом C/D и рядом других в соответствии с клиническими рекомендациями) следует продолжать длительное применение ИПП под регулярным контролем побочных эффектов [77, 78].

Список литературы / References

1. Трухан Д. И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. Справочник поликлинического врача. 2012;10: 18–24. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22601616>
2. Тарасова Л. В., Трухан Д. И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013;4: 81–87. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440231>
3. Трухан Д. И., Коншу Н. В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2019; 2: 10–8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870>
4. Трухан Д. И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 2: 29–39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015
5. Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Абдулганиева Д. И., Абдулхаков Р. А., Абдулхаков С. Р., и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;(2):3–21. <https://elibrary.ru/item.asp?id=28870080>
6. Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton pump inhibitors and the kidney: implications of current evidence for clinical practice and when and how to deprescribe. *Am J Kidney Dis* 2020;75:497–507. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.07.012
7. Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events? *Front Neurol*. 2019 Jan 8;9:1142. doi: 10.3389/fneur.2018.01142.
8. Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton pump inhibitors and the kidney: implications of current evidence for clinical practice and when and how to deprescribe. *Am J Kidney Dis* 2020;75:497–507. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.07.012
9. Nachaiwong S, Ruengorn C, Wiaphan R, Koyratkoson K, Chaisai C, Noppakun K, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:331–342. doi: 10.1093/ndt/gfw470.
10. Lu S, Zhao J, Chen X, Xu S, Yang X, Zhang Y, Ma Z, Jiang H, Zhou H. Proton pump inhibitor-induced risk of chronic kidney disease is associated with increase of indoxyl sulfate synthesis via inhibition of CYP2E1 protein degradation. *Chem Biol Interact*. 2022 Dec 1;368:110219. doi: 10.1016/j.cbi.2022.110219.
11. Makunts T, Cohen IV, Awdishu L, Abagyan R. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep* 2019;9:2282 doi: 10.1038/s41598-019-39335-7.
12. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol (Oxf)*. 2022 Aug;235(4): e13846. doi: 10.1111/apha.13846.
13. Souza CC, Riguetto LG, Santiago HC, Seguro AC, Girardi AC, Luchi WM. Multiple electrolyte disorders triggered by proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: Case reports with a mini-review of the literature. *Clin Nephrol Case Stud*. 2024 Jan 4;12:6–11. doi: 10.5414/CNCS.111284.
14. Luk CP, Parsons R, Lee YP, Hughes JD. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: what do FDA data tell us? *Ann Pharmacother* 2013;47:773–780. doi: 10.1345/aph.1R556.
15. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9: e112558 doi: 10.1371/journal.pone.0112558

16. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail* 2015;37:1237–1241. doi: 10.3109/0886022X.2015.1057800.
17. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2019;98: e17788 doi: 10.1097/MD.00000000000017788.
18. Rooney MR, Bell EJ, Alonso A, Pankow JS, Demmer RT, Rudser KD, Chen LY, Lutsey PL. Proton Pump Inhibitor Use, Hypomagnesemia and Risk of Cardiovascular Diseases: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Clin Gastroenterol*. 2021 Sep 1;55(8):677–683. doi: 10.1097/MCG.0000000000001420.
19. Markovits N, Loebstein R, Halkin H, Bialik M, Landes-Westerman J, Lomnicki J, Kurnik D. The association of proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the community setting. *J Clin Pharmacol*. 2014 Aug;54(8):889–95. doi: 10.1002/jcph.316.
20. Recart DA, Ferraris A, Petriglieri CI, Alonso Serena M, Bonella MB, Posadas-Martinez ML. Prevalence and risk factors of long-term proton pump inhibitors-associated hypomagnesemia: a cross-sectional study in hospitalized patients. *Intern Emerg Med*. 2021 Apr;16(3):711–717. doi: 10.1007/s11739-020-02501-1.
21. Liamis G, Milonitis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(6):635–42. doi: 10.1007/s00774-009-0119-x.
22. Morris C, Pillans P. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesaemia and hypocalcaemia. *Aust Prescr*. 2017 Apr;40(2):79–80. doi: 10.18773/austprescr.2017.019.
23. Tagboto S. Severe Electrolyte Disturbances Due to Proton Pump Inhibitor Therapy: An Underrecognized Problem with Potentially Severe Sequelae. *Am J Case Rep*. 2022 Jul 15;23: e936893. doi: 10.12659/AJCR.936893.
24. Al Ali HS, Jabbar AS, Neamah NF, Ibrahim NK Long-Term Use of Omeprazole: Effect on Haematological and Biochemical Parameters. *Acta Med Indones*. 2022 Oct;54(4):585–594. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36624706/>
25. Sui W, Miller NL, Gould ER, Zhang KC, Koyama T, Hsi RS. Proton pump inhibitors use and risk of incident nephrolithiasis. *Urolithiasis*. 2022 Aug;50(4):401–409. doi: 10.1007/s00240-022-01326-1.
26. Simonov M, Abel EA, Skanderson M, Masoud A, Hauser RG, Brandt CA, Wilson FP, Laine L. Use of Proton Pump Inhibitors Increases Risk of Incident Kidney Stones. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;19(1):72–79.e21. doi: 10.1016/j.cgh.2020.02.053.
27. Bapir R, Bhatti KH, Eliwa A, García-Perdomo HA, Gherabi N, Hennessey D, Magri V, Mourmouris P, Ouattara A, Perletti G, Philipraj J, Stamatou K, Adetola Tolani M, Tzelvelis L, Trinchieri A, Buchholz N. Risk of urinary stone formation associated to proton pump inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Arch Ital Urol Androl*. 2022 Dec 28;94(4):507–514. doi: 10.4081/aiua.2022.4.507.
28. Liu W, Wang J, Wang M, Wang M, Liu M. Association of proton pump inhibitor use with risk of kidney stones: an analysis of cross-sectional data from the US National Health and Nutrition Examination Survey (2007–2018). *BMJ Open*. 2023 Oct 16;13(10): e075136. doi: 10.1136/bmjopen-2023-075136.
29. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int* 2014;86:837–844. doi: 10.1038/ki.2014.74.
30. Torpey N, Barker T, Ross C. Drug-induced tubulo-interstitial nephritis secondary to proton pump inhibitors: experience from a single UK renal unit. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19: 1441–1446. doi: 10.1093/ndt/gfh137.
31. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:597–604. doi: 10.1016/j.cgh.2005.11.004.
32. Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H, Manley P, Williams L, Thein H, et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology (Carlton)* 2006;11:381–385. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00651.x.
33. Härmä L, van der Wiel HE, de Groot MC, van Groothuis AC. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:819–823. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02927.x.
34. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol* 2013;14:150 doi: 10.1186/1471-2369-14-150.
35. Ikuta K, Nakagawa S, Momo K, Yonezawa A, Itohara K, Sato Y, et al. Association of proton pump inhibitors and concomitant drugs with risk of acute kidney injury: a nested case-control study. *BMJ Open* 2021;11: e041543 doi: 10.1136/bmjopen-2020-041543.
36. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open* 2015;3: E166–E171. doi: 10.9778/cmajo.20140074.
37. Sutton SS, Magagnoli J, Cummings TH, Hardin JW. Risk of acute kidney injury in patients with HIV receiving proton pump inhibitors. *J Comp Eff Res* 2019;8:781–790. doi: 10.2217/ce-2019-0017.
38. Svanström H, Lund M, Melbye M, Pasternak B. Use of proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury among patients with rheumatoid arthritis: cohort study. *Drug Saf* 2018;41:817–826. doi: 10.1007/s40264-018-0663-1.
39. Yang Y, George KC, Shang WF, Zeng R, Ge SW, Xu G. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:1291–1299. doi: 10.2147/DDDT.S130568.
40. Chen G, Ning LJ, Qin Y, Zhao B, Mei D, Li XM. Acute kidney injury following the use of different proton pump inhibitor regimens: A real-world analysis of post-marketing surveillance data. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;36(1):156–162. doi: 10.1111/jgh.15151.
41. Wu B, Li D, Xu T, Luo M, He Z, Li Y. Proton pump inhibitors associated acute kidney injury and chronic kidney disease: data mining of US FDA adverse event reporting system. *Sci Rep*. 2021 Feb 11;11(1):3690. doi: 10.1038/s41598-021-83099-y.
42. Hart E, Dunn TE, Feuerstein S, Jacobs DM. Proton Pump Inhibitors and Risk of Acute and Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Pharmacotherapy*. 2019 Apr;39(4):443–453. doi: 10.1002/phar.2235.
43. Han CT, Islam MM, Poly TN, Lu YC, Lin MC. A Meta-Analysis of Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Acute Kidney Injury: Geographical Differences and Associated Factors. *J Clin Med*. 2023 Mar 24;12(7):2467. doi: 10.3390/jcm12072467.
44. Arora P, Gupta A, Golzy M, Patel N, Carter RL, Jalal K, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016;17:112 doi: 10.1186/s12882-016-0325-4.
45. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016;176:238–246. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7193.
46. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney Int* 2017;91:1482–1494. doi: 10.1016/j.kint.2016.12.021.
47. Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, de Deco P, Trevisan M, Johansson ALV, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease. *Gastroenterology* 2017;153:702–710. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.046.
48. Murofushi T, Yagi T, Tsuji D, Furushima D, Fujikura T, Itoh K, Kawakami J. Changes in estimated glomerular filtration rate in patients administered proton pump inhibitors: a single-center cohort study. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2024 Jan 3. doi: 10.1007/s00210-023-02890-y.
49. Yang H, Juang SY, Liao KF. Proton pump inhibitors use and risk of chronic kidney disease in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;147:67–75. doi: 10.1016/j.diabres.2018.11.019.
50. Rodríguez-Poncelas A, Barceló MA, Saez M, Coll-de-Tuero G. Duration and dosing of proton pump inhibitors associated with high incidence of chronic kidney disease in population-based cohort. *PLoS One* 2018;13: e0204231 doi: 10.1371/journal.pone.0204231.
51. Guedes JMV, Aquino JA, Castro TLB, Augusto de Moraes F, Baldoni AO, Belo VS, et al. Omeprazole use and risk of chronic kidney disease evolution. *PLoS One* 2020;15: e0229344 doi: 10.1371/journal.pone.0229344.
52. Zhang XY, He QS, Jing Z, He JX, Yuan JQ, Dai XY. Effect of proton pump inhibitors on the risk of chronic kidney disease: A propensity score-based overlap weight analysis using the United Kingdom Biobank. *Front Pharmacol*. 2022 Nov 10;13:949699. doi: 10.3389/fphar.2022.949699.
53. Wu CC, Liao MH, Kung WM, Wang YC. Proton Pump Inhibitors and Risk of Chronic Kidney Disease: Evidence from Observational Studies. *J Clin Med*. 2023 Mar 15;12(6):2262. doi: 10.3390/jcm12062262.
54. Wijampreecha K, Thongprayoon C, Chesdachai S, Panjawanatana P, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Associations of Proton-Pump Inhibitors and H2 Receptor Antagonists with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2017 Oct;62(10):2821–2827. doi: 10.1007/s10620-017-4725-5.
55. Peng YC, Lin CL, Yeh HZ, Chang CS, Wu YL, Kao CH. Association between the use of proton pump inhibitors and the risk of ESRD in renal diseases: a population-based, case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95: e3363 doi: 10.1097/MD.00000000000003363.
56. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:3153–3163. doi: 10.1681/ASN.2015121377.
57. Hastrup PF, Jarbøl DE, Thompson W, Hansen JM, Søndergaard J, Rasmussen S. When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastroenterol* 2021;8: e000563 doi: 10.1136/bmjgast-2020-000563.
58. Tawam D, Baladi M, Jungsuwadee P, Earl G, Han J. The Positive Association between Proton Pump Inhibitors and Clostridium Difficile Infection. *Innov Pharm*. 2021 Mar 9;12(1):10.24926/iip.v12i1.3439. doi: 10.24926/iip.v12i1.3439.
59. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012 Aug;10(4):264–71. doi: 10.1016/j.amjopharm.2012.05.002.
60. Lespessailles E, Toumi H. Proton Pump Inhibitors and Bone Health: An Update Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 14;23(18):10733. doi: 10.3390/ijms231810733.
61. Zhang ML, Fan YX, Meng R, Cai WK, Yin SJ, Zhou T, et al. Proton pump inhibitors and cancer risk: an umbrella review and meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Oncol* 2022;45:475–485. doi: 10.1097/COC.0000000000000949.
62. Sun S, Cui Z, Zhou M, Li R, Li H, Zhang S, et al. Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29: e12926 doi: 10.1111/nmo.12926.
63. Sehested TSG, Gerds TA, Fosbøl EL, Hansen PW, Charløt MG, Carlson N, et al. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *J Intern Med* 2018;283:268–281. doi: 10.1111/joim.12698.
64. Li ZH, Zhong WF, Qiu CS, Yang P, Song WQ, Shen D, Zhang XR, Liu D, Chen YJ, Chen PL, Huang QM, Chen Q, Wang XM, Chung VCH, Gao X, Kraus VB, Liu SD, Mao C. Association between regular proton pump inhibitors use and cardiovascular outcomes: A large prospective cohort study. *Int J Cardiol*. 2024 Jan 15;395:131567. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131567.
65. Yuan J, He O, Nguyen LH, et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. *Gut*. 2020 Sep 28; gutjnl-2020-322557. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322557.
66. Ciardullo S, Rea F, Savaré L, Morabito G, Perseghin G, Corrao G. Prolonged Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Type 2 Diabetes: Results From a Large Population-Based Nested Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jun 16;107(7): e2671–e2679. doi: 10.1210/clinem/dgac231.
67. Czarniak P, Ahmadizar F, Hughes J, Parsons R, Kavousi M, Ikram M, Stricker BH. Proton pump inhibitors are associated with incident type 2 diabetes mellitus in a prospective population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Jun;88(6):2718–2726. doi: 10.1111/bcp.15182.

68. Guo YR, Liu XM, Wang GX. Exposure to proton pump inhibitors and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *World J Diabetes*. 2023 Feb 15;14(2):120–129. doi: 10.4239/wjd.v14.i2.120.
69. Chenchula S, Sharma P, Ghanta MK, Amermeni KC, Rajakarunakaran P, Sagurthi P, Chandra MB, Gupta R, Chavan M. Association and Mechanisms of Proton Pump Inhibitors Use with Type-2 Diabetes Mellitus Incidence in Adults: A Systemic Review and Metaanalysis. *Curr Diabetes Rev*. 2024 Jan 12. doi: 10.2174/0115733998254869231101095222.
70. Salvo EM, Ferko NC, Cash SB, Gonzalez A, Kahrilas PJ. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Jul;54(2):129–143. doi: 10.1111/apt.16407.
71. Chinzon D, Domingues G, Toseffo N, Perrotti M. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arq Gastroenterol*. 2022 Apr-Jun;59(2):219–225. doi: 10.1590/S0004-2803.202202000-40.
72. Maideen NMP. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Med J*. 2023 May;59(2):115–127. doi: 10.4068/cmj.2023.59.2.115.
73. Parmar MP, Kaleem S, Samuganathan P, Ishfaq L, Anne T, Patel Y, Bollu S, Vempati R. Impact of Proton Pump Inhibitors on Kidney Function and Chronic Kidney Disease Progression: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Dec 3;15(12):e49883. doi: 10.7759/cureus.49883.
74. Saad SY, Najjar TA, Al-Sohaibani MO. The effect of rebamipide on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Res*. 2000 Jul;42(1):81–6. doi: 10.1006/phrs.2000.0662.
75. Elmansy RA, Seleem HS, Mahmoud AR, Hassanein EHM, Ali FEM. Rebamipide potentially mitigates methotrexate-induced nephrotoxicity via inhibition of oxidative stress and inflammation: A molecular and histochemical study. *Anat Rec (Hoboken)*. 2021 Mar;304(3):647–661. doi: 10.1002/ar.24482.
76. Zaky HS, Abdel-Sattar SA, Allam A, Ahmed HI. Further insights into the impact of rebamipide on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats: modulation of SIRT1 and β -catenin/cyclin D1 pathways. *Drug Chem Toxicol*. 2023 Nov;46(5):851–863. doi: 10.1080/01480545.2022.2104867.
77. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017 Mar;152(4):706–715. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.031.
78. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: expert review. *Gastroenterology* 2022;162:1334–1342. doi: 10.1053/j.gastro.2021.12.247.

Статья поступила / Received 25.01.24
Получена после рецензирования / Revised 29.01.24
Принята в печать / Accepted 29.01.24

Сведения об авторах

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1597-1876

Викторова Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней. E-mail: vic-inna@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8728-2722

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Автор для переписки: Трухан Дмитрий Иванович. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д.И., Викторова И.А. Побочные эффекты ингибиторов протонной помпы при длительном применении: в фокусе мочевыделительная система. *Медицинский алфавит*. 2024; (5): 36–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-36-42>

About authors

Trukhan Dmitry I., DM Sci (habil.), associate professor, professor at Dept of Polyclinic Therapy and Internal Diseases. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1597-1876

Viktorova Inna A., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Polyclinic Therapy and Internal Diseases. E-mail: vic-inna@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8728-2722

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Corresponding author: Trukhan Dmitry I. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

For citation: Trukhan D.I., Viktorova I.A. Side effects of proton pump inhibitors with long-term use: focus on the urinary system. *Medical alphabet*. 2024; (5):36–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-36-42>



Клинический случай нетипичной клинической картины почечной колики у невербальной пациентки

Р. С. Францев^{1,2}, Т. И. Деревянко¹, И. В. Павленко², О. Г. Хаджиев², А. В. Осипов³, Н. В. Карасева⁴,
О. О. Крупина⁴, Д. М. Ткаченко¹

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

²ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Ставрополь, Россия

³Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр, Ставрополь, Российская Федерация

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва

РЕЗЮМЕ

Почечная колика – это состояние, вызванное прохождением конкремента из почки через мочеточник в мочевой пузырь, которое сопровождается выраженным болевым синдромом. Пациенты с почечной коликой часто обращаются за неотложной помощью с жалобами на сильную боль, тошноту, дизурию. Однако, существует категория людей, которые по разным причинам не могут словесно выразить свои ощущения. Такие пациенты называются невербальными. Невербальные пациенты – люди с тяжелыми когнитивными нарушениями или те, кто временно не может говорить из-за операции или болезни, но они все еще могут демонстрировать боль с помощью невербальных сигналов. В этой статье мы представляем наблюдение за нетипичной клинической картиной почечной колики у невербальной пациентки пожилого возраста. У наблюдаемой женщины острый приступ почечной колики длился 5 дней и проходил сначала под «маской» острого панкреатита. Не получая патогенетическую терапию у больной, развился острый обструктивный пиелонефрит, септический шок, который изначально был принят за острое нарушение мозгового кровообращения. Выполненная компьютерная томография (КТ) помогла выявить конкремент в верхней трети мочеточника слева, нарушение оттока мочи из левой почки. Пациентке в экстренном порядке был установлен стент в лоханку левой почки, восстановлен отток мочи, назначена противовоспалительная дезинтоксикационная литолитическая терапия. После чего состояние пациентки значительно улучшилось, а через 3 месяца при контрольной КТ было замечено уменьшение размеров и фрагментация конкремента.

Заключение. Невербальные пациенты представляют собой особую группу пациентов, клиническая картина которых может протекать смазано, или атипично. Оценка симптомов боли у невербальных пациентов затруднена, что может привести к постановке неверного диагноза и удлинить срок диагностики заболевания. Так же на своевременность диагностики почечной колики у невербальных пациентов влияет локализация боли, так как ее иррадиирующий характер может направить диагностический поиск «по ложному следу».

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: почечная колика, МКБ, невербальный пациент, боль, компьютерная томография (КТ), атипичная клиническая картина, обструктивный пиелонефрит, септический шок (Septic Shock).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of an atypical clinical pattern of renal colic in a nonverbal patient

R. S. Frantsev^{1,2}, T. I. Derevyanko¹, I. V. Pavlenko², O. G. Hadzhiev², A. V. Osipov³, N. V. Karaseva⁴,
O. O. Krupina⁴, D. M. Tkachenko¹

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

²City Clinical Emergency Hospital, Stavropol, Russia

³Stavropol Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center, Stavropol, Russia

⁴Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba, Moscow, Russia

SUMMARY

Renal colic is a condition caused by the passage of a concretion from the kidney through the ureter into the bladder, which is accompanied by a pronounced pain syndrome. Patients with renal colic often seek emergency help with complaints of severe pain, nausea, dysuria. However, there is a category of people who, for various reasons, cannot verbally express their feelings. Such patients are called nonverbal. Nonverbal patients are people with severe cognitive impairments or those who are temporarily unable to speak due to surgery or illness, but they can still demonstrate pain using nonverbal signals. In this article, we present an observation of an atypical clinical picture of renal colic in a nonverbal elderly patient. In the observed woman, an acute attack of renal colic lasted 5 days and passed first under the «mask» of acute pancreatitis. Without receiving pathogenetic therapy, the patient developed acute obstructive pyelonephritis, septic shock, which was initially mistaken for an acute violation of cerebral circulation. The performed computed tomography (CT) helped to identify a concretion in the upper third of the ureter on the left, a violation of the outflow of urine from the left kidney. The patient urgently had a stent installed in the pelvis of the left kidney, urine outflow was restored, anti-inflammatory, detoxification, litholytic therapy was prescribed. After that, the patient's condition improved significantly, and after 3 months, a decrease in the size and fragmentation of the concretion was observed during the control CT scan.

Conclusion. Nonverbal patients are a special group of patients whose clinical picture may be blurred or atypical. Assessment of pain symptoms in nonverbal patients is difficult, which can lead to an incorrect diagnosis and lengthen the period of diagnosis of the disease. The timely diagnosis of renal colic in nonverbal patients is also affected by the localization of pain, since its irradiating nature can direct the diagnostic search «on the wrong track».

KEYWORDS: renal colic, urolithiasis, nonverbal patient, pain, computed tomography (CT), atypical clinical picture, obstructive pyelonephritis, Septic Shock.

CONFLICT OF INTERESTS. The authors declare no conflict of interests.

Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) является распространенным заболеванием, которым страдает от 5% до 15% населения, с ежегодной заболеваемостью до 0,5% в Северной Америке и Европе [3]. Ежегодно отмечается рост заболеваемости МКБ. Так, в России, количество новых случаев МКБ в период с 2005 по 2019 гг. увеличилось на 14,0% [13].

МКБ является заболеванием, которое является причиной частых обращений пациентов к врачу. В США примерно от 1 до 2 миллионов человек обращаются в отделения неотложной помощи из-за почечной колики [9]. Частыми клиническими проявлениями МКБ могут быть гематурия, дизурия, признаки инфицирования мочевыводящих путей. Наиболее часто МКБ сопровождается болевым синдромом. Болевые ощущения разной интенсивности возникают у пациентов с МКБ тогда, когда камень перемещается из почечной лоханки по мочевыводящим путям, или блокирует отток мочи. Эта обструкция приводит к расширению проксимальных отделов мочеточника и почечной лоханки, что является непосредственной причиной сильной боли, известной как почечная колика [3].

Почечная колика – это тяжелая форма внезапной боли в боку, которая обычно возникает в области поясницы и иррадирует в область пахового канала, в мошонку (у мужчин) и в половые губы (у женщин) из-за перемещения конкремента по мочевыводящим путям. Интенсивность болевых ощущений при почечной колике часто связана со степенью выраженности обструкции мочевыводящих путей. Боль при почечной колике носит мигрирующий характер в зависимости от локализации конкремента. Если конкремент расположен в брюшном отделе мочеточника, то пациент будет испытывать боль в области реберно-позвоночного угла (справа, или слева). По мере продвижения конкремента тазовую часть мочеточника болевые ощущения смещаются в область паха и промежности. Нужно помнить, что при почечной колике может быть отраженный тип боли. Так как рядом с мочеточником расположены нервы, исходящие из поясничного сплетения, то общие висцеральные афферентные болевые волокна направляются вместе с симпатическими волокнами обратно к сегментам спинного мозга, которые дают начало преганглионарным симпатическим волокнам. Из-за этого другие заболевания, не связанные с органами мочевыделительной системы, могут маскироваться под почечную колику и наоборот. Такими заболеваниями могут быть аппендицит, холецистит, дивертикулит, аднексит, аневризма аорты, паховые грыжи и т.д. [10]. В таких случаях диагностика почечной колики может быть затруднительной, и специалисты в первую очередь обращают внимание на результаты лабораторно-инструментальных методов диагностики и характер жалоб.

Однако, существует группа пациентов, которые не могут транслировать свои жалобы из-за соматической патологии. Такие пациенты называются невербальными. Моторно-речевые расстройства у лиц взрослого возраста часто появляются при дегенеративных повреждениях участков головного мозга, которые могут сопровождаться психическими и когнитивными нарушениями с расстройствами речи. Сложность в коммуникации врача и невербального пациента может привести к постановке неверного диагноза,

удлинению срока обследования и установки истинной причины болевого синдрома, отсрочке начала патогенетической терапии МКБ. В этой статье мы сообщаем о случае почечной колики у женщины пожилого возраста, протекавшей под маской ОНМК у невербальной женщины.

Клиническое наблюдение

Пациентка Р., 73 года была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Ставрополя в экстренном порядке. Из анамнеза заболевания известно, что беспокойство у женщины появилось пять дней назад после приема жирной пищи, была неоднократная рвота. Пациентка была осмотрена участковым терапевтом, который зафиксировал болезненность в левом подреберье, из-за чего было рекомендовано использовать спазмолитики и синтетические аналоги эндогенного панкреатина. Однако, боль не проходила, состояние женщины ухудшалось, появилась гипертермия. В связи с чем была вызвана скорая помощь и с предварительным диагнозом «острый панкреатит» пациентка была доставлена в стационар.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка Р. перенесла в 2021 г. ОНМК, после которого, движения верхних и нижних конечностей, речь не восстановились в полном объеме.

При осмотре дежурный хирург обратил внимание на тяжелое состояние женщины: уровень сознания глубокое оглушение, отсутствие контакта с врачом, мраморный цвет кожных покровов, нестабильная гемодинамика, в связи с чем пациентка была госпитализирована в отделение интенсивной терапии анестезиологии и реанимации с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения, острый коронарный синдром, транзиторная ишемическая атака. Параллельно был выполнен экстренный комплекс лабораторной диагностики (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи, определение Д-димера, прокальцитонин-тест), а также инструментальная диагностика (ЭКГ, компьютерная томография головного мозга, органов грудной и брюшной полости) и назначены консультации смежных специалистов (невролог и уролог). Показатель воспалительного процесса в организме – прокальцитонин-тест при поступлении был больше 10 нг/мл. Острый инфаркт миокарда на основании отрицательного тропонин I и Д-димера был исключен. Основные результаты лабораторных исследований представлены в *таблице 1*. Общий анализ мочи при поступлении: удельный вес 1018, белок 1,95 г/л, лейкоциты 19–23, эритроциты 9–10, бактерии «+++».

Результаты компьютерной томографии показали, что выраженных патологических изменений в веществе головного мозга у пациентки не было. Срединные структуры не смещены. Желудочковая система головного мозга не расширена. Костно-травматических повреждений не зафиксировано. Из патологических отклонений КТ выявила признаки гепатоспленомегалии, жировой инфильтрации печени. В качестве «находки» КТ брюшной полости зафиксировала наличие конкремента левого мочеточника размером 13×4×3 мм, плотностью 260–330 ед.НУ (*рис. 1*). Выявленный конкремент располагался в верхней трети моче-

Таблица 1

Динамика результатов лабораторных исследований пациентки Р

Показатели лабораторного исследования крови у пациентки Р.		На момент поступления	Через 3 дня от начала лечения	Через 7 дней от начала лечения
Показатели клинического анализа крови	Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	4,9	4,7	4,6
	Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	20,4	17,5	11,3
	Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	156,0	186,0	192,0
	Гемоглобин (г/л)	151,0	148,0	134,0
	СОЭ (мм/ч)	46,0	32,0	16,0
Показатели биохимического анализа крови	Общий белок (г/л)	50,8	58,9	61,3
	Мочевина (ммоль/л)	19,3	11,7	6,8
	Креатинин (мкмоль/л)	186,0	144,5	142,4
	билирубин общий (мкмоль/л)	73,2	72,8	72,4
	Глюкоза	3,1	4,2	3,9



Рисунок 1. Компьютерная томография пациентки Р. Сканирование во фронтальной плоскости брюшной полости. Зеленая стрелка указывает на конкремент, расположенный в лоханочно-мочеточниковом сегменте, вызывающий обструкцию верхних мочевыводящих путей.

точника, сразу после перехода лоханки в мочеточник. Лоханка левой почки была расширена, что означало наличие обструкции верхних мочевыводящих путей, что явилось причиной выраженного болевого синдрома у женщины.

Принимая во внимание результаты компьютерной томографии, результаты физикального осмотра дежурным хирургом и неврологом острая патология по их профилям была исключена.

Учитывая данные лабораторного и инструментального обследований, пациентке был установлен клинический диагноз: мочекаменная болезнь, камень верхней трети левого мочеточника, острый обструктивный пиело-

нефрит слева, септический шок. Сопутствующее заболевание: состояние после ОНМК, с сохраняющимся глубоким двигательным дефицитом (пациентка самостоятельно не передвигается, дизартрия).

Для восстановления уродинамики и осуществления адекватного оттока мочи из чашечно-лоханочной системы левой почки, в экстренном порядке была выполнена катетеризация левого мочеточника. Для этого по уретре был свободно проведен катетеризационный цистоскоп. В устье левого мочеточника свободно был заведен мочеточниковый катетер № 6 Сн, который встретил препятствие на высоте 23–24 см. С техническими сложностями препятствие было преодолено, и мочеточниковый катетер удалось провести еще на 2–3 см, после чего по нему частыми каплями стала выделяться мутная моча зеленоватого цвета в объеме 20,0 мл (взята на бактериальный посев). После извлечения цистоскопа мочевого пузыря был дренирован уретральным катетером № 16 Сн.

Так как мы диагностировали у наблюдаемой пациентки признаки воспаления верхних мочевыводящих путей, то после восстановления пассажа мочи из левой почки была назначена антибактериальная и дезинтоксикационная терапии. Через два дня состояние женщины улучшилось, улучшились лабораторные показатели крови, исчезло психомоторное угнетение, общее состояние стабилизировалось, поэтому она была переведена для дальнейшего лечения в профильное урологическое отделение, где была продолжена противовоспалительная терапия и выполнена замена левого мочеточникового катетера на внутренний мочеточниковый стент № 6 Сн (рис. 2). В связи с низкой плотностью конкремента и его рентген негативностью, был предположен его уратный состав. В связи чем пациентке Р. была назначена пероральная литолитическая терапия щелочным цитратом. Через неделю день в удовлетворительном состоянии женщина была выписана из стационара на амбулаторное наблюдение у уролога.

Через три месяца проведения вышеуказанного лечения, пациентке Р. была выполнена контрольная спиральная компьютерная томография почек и мочевыводящих путей с толщиной среза 2 мм: размер, форма обеих почек без особенностей, чашечно-лоханочная система и мочеточники обеих почек не расширены, не деформированы, справа конкрементов не содержат. В нижней группе чашечек отмечается два конкремента диаметром до 4 мм и плотностью до 420 ед. Х. Внутренний дренаж левой почки не смещен, его проксимальный конец расположен в верхней группе чашечек, а дистальный – в мочевом пузыре. По ходу стента конкрементов не выявлено. Мочевой пузырь пуст.



Рисунок 2. Обзорная урография пациентки Р. Внутреннее дренирование левой почки. В левом мочеточнике контрастируется успешно установленный мочеточниковый стент. Конкремент в верхней трети мочеточника не визуализируется из-за его низкой плотности (рентген негативный).

На основании полученных результатов КТ почек мы посчитали, что проведение пероральной литолитической терапии конкремента левого мочеточника щелочным цитратом оказалось успешным. Размер двух выявленных фрагментов в мочевыводящих путях слева дают надежду на их самостоятельное отхождение. Поэтому было принято решение – удаление внутреннего дренажа левой почки.

Заключение

Атипичное проявление симптомов и минимальная способность выражать боль затрудняют диагностику почечной колики у невербальных пациентов. Настоящий случай подчеркивает важность учета междисциплинарного подхода в дифференциальной диагностике боли в боку (и почечной колики, в частности) у невербальных пациентов в условиях неотложной помощи. Компьютерная томография позволяет точно диагностировать наличие конкрементов в мочевыводящих путях (особенно рентген негативных). Вовремя поставленный диагноз «почечная колика» имеет важное значение для пациента, в плане быстрого купирования болевого синдрома и своевременной коррекции уросептических осложнений.

Осведомленность у специалистов о наличии сложной категории невербальных пациентов способствует развитию понимания атипичных проявлений симптомов болезни у людей данной категории.

Обсуждение

Невербальные пациенты представляют сложную группу пациентов, которые из-за нарушения речи не могут выражать свои ощущения и сообщать жалобы, что значительно нарушает их коммуникацию с медицинским персоналом. Так как почечная колика в большинстве случаев сначала проявляется болевым синдромом, то верификация диагноза может быть затруднительной у пациентов данной категории. Замедление в постановке диагноза «почечная колика» способствуют отсрочке назначения патогенетического лечения и развития осложнений [6,14,15,16]. В частности, на фоне почечной колики может возникнуть стойкая обструкция верхних мочевыводящих путей с присоединением инфекции и развитием сепсиса, что мы и наблюдали у пациентки Р. Reyner К. и соавт. указывали, что примерно у 20 % пациентов с острым обструктивным калькулезным пиелонефритом наблюдался тяжелый сепсис [7].

Чувствительные (афферентные) нервные импульсы из почек поступают в ЦНС как через задние нервные корешки, так и по симпатическим нервным волокнам на уровне 10–12 грудных и первого поясничного позвонков. Примерно на этом же уровне формируются болевые импульсы от печени, яичников, поджелудочной железы, кишечника и т.д. Поэтому заболевания вышеперечисленных органов могут протекать под «маской» почечной колики. В научной литературе известны подобные публикации. Так, Alfahhad M. F. и соавт. наблюдали разрыв изолированной аневризмы общей подвздошной артерии, маскирующийся под почечную колику у мужчины 64 лет [1]. А, Kilic Y. И соавт. описали случай возникновения спонтанной гематомы в области почечной лоханки, которую приняли за почечную колику у молодой женщины [5]. В свою очередь Barnett D. и соавт. зафиксировали у пациента с почечной коликой, на пике болевого синдрома, сопровождающего-

ся рвотой, вторичную перфорацию пищевода (Синдром Бургаве), что потребовало междисциплинарный подход в лечении данного пациента с привлечением урологов, хирургов и специалистов интенсивной терапии [2].

В российской и зарубежной литературе мы не встретили описания случаев нетипичной клинической картины почечной колики у невербальных пациентов. В настоящее время нет четкого руководства в диагностике почечной колики у людей данной категории. Мы считаем, что невербальное состояние пациентки Р. способствовало удлинению сроков постановки правильного диагноза, что привело к развитию острого обструктивного пиелонефрита и септического шока. Именно клиническая картина септического шока с нарушением сознания и гемодинамики повело специалистов «по ложному следу» в плане исключения ОНМК. Однако своевременное выполнение КТ органов брюшной полости без контрастирования позволило выявить рентген негативный конкремент верхней трети левого мочеточника, который вызвал обструкцию лоханки, что привело к развитию выраженного болевого синдрома и уросептических осложнений у пациентки Р.

По данным литературы в настоящее время именно КТ брюшной полости без контрастного усиления является методом выбора для пациентов с острой почечной коликой и подозрением на мочекаменную болезнь [11]. Более того, при лихорадке, а также когда диагноз сомнителен, показана немедленная визуализация в виде КТ [8].

Ультразвуковое исследование почечной колики является альтернативным инструментом визуализации первой линии для выявления конкрементов, присутствующих в почечной чашечке, лоханке, проксимальном и дистальном отделе мочеточника [12]. Ультрасонография почки позволяет легко обнаружить гидроуретер и гидронефроз, указывающие на обструктивный процесс мочеточника. Однако эффективность УЗИ значительно снижается при расположении камней в средней части мочеточника из-за наличия газов в кишечнике. Более того, информативность УЗИ почек во многом зависит от навыков специалиста и таких физических факторов пациента, как его телосложение. В целом, УЗИ почек является безопасным и недорогим методом исследования МКБ с чувствительностью в визуализации конкрементов в мочевыводящих путях – 45%, а специфичностью – 88% [10].

Как указывалось ранее, своевременная постановка диагноза способствует быстрому старту патогенетической терапии. Как распознать почечную колику у невербального пациента? «Боль» – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, обычно связанное с повреждением тканей или восприятием угрозы благополучию организма. Даже если человек не может сообщить о боли, он ее все равно испытывает, особенно при почечной колике. Мы считаем, что во время почечной колики невербальный пациент может транслировать свою боль разными способами:

- мимикой (нахмуренные брови, стиснутые губы, быстрое мигание, гримаса боли);
- движением тела (вздрагивание, сжатые кулаки, повышенное мышечное напряжение, изменение позы);
- произвольным звуком (стон, всхлипывание, частые вздохи).

Так же у невербальных пациентов важно проводить более тщательный физический осмотр кожных покровов

(их бледность, повышенное потоотделение), поясничной области и оценку жизненно важных показателей (кровяное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания и температура).

В медицинской практике для оценки боли используют различные шкалы. Наиболее известная – визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ) [4]. Однако, шкала ВАШ позволяет оценить лишь интенсивность боли. Для визуализации боли в педиатрической практике используют цветную Шкалу Эландта, которая помогает установить и локализацию, и интенсивность болевых ощущений. Следовательно, данную шкалу можно использовать у лиц взрослого возраста с психосоматическими нарушениями.

Обращая внимание на невербальные сигналы пациента, такие как выражение лица, язык тела и жестикация, врачу необходимо контролировать и свой собственный язык тела, чтобы лучше установить контакт с пациентом. Для лучшего понимания лучше использовать простой и понятный язык, избегать использование сложных предложений или медицинских терминов. Изясняясь с невербальным пациентом лучше говорить в более медленном темпе, и давать больному время обдумать услышанное и ответить. Предпочтительнее задавать вопросы, на которые можно ответить «да» или «нет», чтобы пациенту было легче коммуницировать. Также можно использовать такие жесты, как кивок в знак «да» и покачивание головой в знак «нет». Медицинские работники и лица, осуществляющие уход за невербальным пациентом, должны быть внимательны к их невербальным сигналам боли и расценивать их в контексте общего состояния пациента.

Список литературы / References

1. Alfahad MF, Qasem HA, Alrajhi NN, Khayat LT, Alsulami MK, Al Marri SA, Alshuqaybi HM, Aldhafyan SR, Al Jabir FM, Albaqami NA, Alyami AM, Alamrani AM, Abusabir DN, Alkhalidi AN, Al-Hawaf F. Ruptured Isolated Common Iliac Artery Aneurysm Masquerading as Renal Colic. *Cureus*. 2021 Nov 19;13(11):e19752. doi: 10.7759/cureus.19752.
2. Barnett D, Kinnear N, Yao HH, Chee J. Renal colic causing Boerhaave syndrome. *Transl Androl Urol*. 2020 Apr;9(2):828–830. doi: 10.21037/tau.2019.12.11.
3. Ganti S, Sohli P. Renal Colic: A Red Herring for Mucocoele of the Appendiceal Stump. *Case Rep Emerg Med*. 2018 Dec 6;2018:2502183. doi: 10.1155/2018/2502183

Сведения об авторах

Францев Роман Сергеевич, доцент кафедры урологии¹, врач-уролог². E-mail: francuz26@mail.ru. SPIN-код: 9050–5976. ORCID: 0009–0000–8893–7938

Деревяню Татьяна Игоревна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и детской урологии-андрологии¹. E-mail: uro-dep@yandex.ru. ORCID: 0000–0003–1659–319X

Павленко Игорь Владимирович, к.м.н., врач-уролог, зав. урологическим отделением². E-mail: igorpavlenko1974@mail.ru. SPIN-код: 2999–5622. ORCID: 0000–0002–7950–426

Хаджиев Одиссей Гераклитович, врач-уролог урологического отделения № 12. E-mail: odyssey15ru@yandex.ru

Осипов Арсен Валерьевич, врач-уролог³. E-mail: 475888@ro.ru. ORCID: 0009–0003–1226–373X

Карасева Наталья Владимировна, старший преподаватель кафедры биологии и общей генетики⁴. E-mail: karaseva-nv@rudn.ru. ORCID: 0000–0001–6891–0332

Крупина Ольга Олеговна, студентка 2 курса лечебного факультета⁴. E-mail: 1132226404@rudn.ru. ORCID ID: 0009–0008–7961–6612

Ткаченко Даниил Михайлович, студент 6 курса лечебного факультета⁴. E-mail: kd1800@yandex.ru

¹ФБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

²ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Ставрополь, Россия

³Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр, Ставрополь, Российская Федерация

⁴ФАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва

Автор для переписки: Францев Роман Сергеевич. E-mail: francuz26@mail.ru

Для цитирования: Францев Р.С., Деревяню Т.И., Павленко И.В., Хаджиев О.Г., Осипов А.В., Карасева Н.В., Крупина О.О., Ткаченко Д.М. Клинический случай нетипичной клинической картины почечной колики у невербальной пациентки. *Медицинский алфавит*. 2024; (5): 43–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-43-47>

4. Imamoglu M, Aygun A, Bekar O, Erdem E, Cicek M, Tatli O, Karaca Y, Sahin A, Turkmen S, Turedi S. A retrospective analysis of nebulized versus intravenous fentanyl for renal colic. *Am J Emerg Med*. 2017 May;35(5):757–763. doi: 10.1016/j.ajem.2017.01.026.
5. Kilic Y, Gokdogan Y, Abdullah S. Spontaneous renal pelvis haematoma presenting as renal colic. *BJR Case Rep*. 2018 Oct 2;5(1):20180086. doi: 10.1259/bjcr.20180086.
6. Mann U, Jain K, Wong R, Li Z, Eng A, Blachman-Braun R, Patel P. Predictors of mortality for patients admitted to the intensive care unit with obstructing septic stones. *Can Urol Assoc J*. 2021 Nov;15(11):E593–E597. doi: 10.5489/cuaj.7118.
7. Reyner K, Heffner AC, Karvetski CH. Urinary obstruction is an important complicating factor in patients with septic shock due to urinary infection. *Am J Emerg Med*. 2016 Apr;34(4):694–6. doi: 10.1016/j.ajem.2015.12.068.
8. Schoenfeld EM, Pekow PS, Shieh MS, Scales CD Jr, Lagu T, Lindenauer PK. The Diagnosis and Management of Patients with Renal Colic across a Sample of US Hospitals: High CT Utilization Despite Low Rates of Admission and Inpatient Urologic Intervention. *PLoS One*. 2017 Jan 3;12(1):e0169160. doi: 10.1371/journal.pone.0169160.
9. Schoenfeld EM, Shieh MS, Pekow PS, Scales CD, Jr, Munger JM, Lindenauer PK. Association of patient and visit characteristics with rate and timing of urologic procedures for patients discharged from the emergency department with renal colic. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e1916454.
10. Thia I, Saluja M. An update on management of renal colic. *Aust J Gen Pract*. 2021 Jul;50(7):445–449. doi: 10.31128/AJGP-11–20–5751.
11. Türk C, Peflik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, Knoll T. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):468–74. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.040
12. Громов А.И., Буйлов В.М. Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
13. Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Gadzhiev N.K., Malkhasyan V.A., Akopyan G.N., Prosyannikov M.Y. Incidence of urolithiasis in the Russian Federation from 2005 to 2020. *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(2)10–17.
14. Кульченко Н.Г., Векилян М.А. Анализ антибактериальной чувствительности E. Coli у пациентов с хроническим калькулезным пиелонефритом. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2016; 3: 125–131
15. Kulchenko N.G., Vekilyan M.A. Analysis of antibiotic sensitivity of e. coli in patients with chronic calculous pyelonephritis. *RUDN Journal of Medicine*. 2016;3:125–131. [In Russ.]
16. Кульченко Н.Г., Векилян М.А. Данные об изменении антибактериальной чувствительности микрофлоры к антибиотикам у пациентов с хроническим калькулезным пиелонефритом на фоне сахарного диабета 2 типа. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье*. 2016; 3 (23): 85–90.
17. Kulchenko NG, Vekilian MA. Data of change of microflora antibacterial sensitivity to antibiotics in patients with chronic calculous pyelonephritis and diabetes mellitus of type 2. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2016;3(23):85–90. [In Russ.]
18. Петров В.И., Винаров А.З., Векилян М.А., Кульченко Н.Г. Изменение структуры возбудителей калькулезного пиелонефрита, осложненного сахарным диабетом 2 типа, в урологическом стационаре Волгограда. *Урология*. 2016;4:58–62.
19. Petrov VI, Vinarov AZ, Vekilyan MA, Kulchenko NG. Changes in the structure of pathogens of calculous pyelonephritis complicated with diabetes mellitus type ii, in the hospital urology of the city of Volgograd. *Urologia*. 2016;4:58–62. [In Russ.]

Статья поступила / Received 12.01.24

Получена после рецензирования / Revised 19.01.24

Принята в печать / Accepted 19.02.24

About authors

Frantsev Roman S., associate professor at Dept of Urology, Urologist¹. E-mail: francuz26@mail.ru. SPIN code: 9050–5976. ORCID: 0009–0000–8893–7938

Derevyanko Tatyana I., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Urology and Paediatric Urology-Andrology¹. E-mail: uro-dep@yandex.ru. ORCID: 0000–0003–1659–319X

Pavlenko Igor V., PhD Med, urologist, head of Urology Dept². E-mail: igorpavlenko1974@mail.ru. SPIN-code: 2999–5622. ORCID: 0000–0002–7950–426

Khadzhiev Odisey G., urologist, Urological Dept No. 12. E-mail: odyssey15ru@yandex.ru

Osipov Arsen V., urologist³. E-mail: 475888@ro.ru. ORCID: 0009–0003–1226–373X

Karaseva Natalya V., senior lecturer at Dept of Biology and General Genetics⁴. E-mail: karaseva-nv@rudn.ru. ORCID: 0000–0001–6891–0332

Krupina Olga O., 2nd year student at General Medicine Faculty of Medical Institute⁴. E-mail: 1132226404@rudn.ru. ORCID ID: 0009–0008–7961–6612

Tkachenko Daniil M., 6th year student at General Medicine Faculty⁴. E-mail: kd1800@yandex.ru

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

²City Clinical Emergency Hospital, Stavropol, Russi

³Stavropol Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center, Stavropol, Russia

⁴Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Corresponding author: Frantsev Roman S. E-mail: francuz26@mail.ru

For citation: Frantsev R.S., Derevyanko T.I., Pavlenko I.V., Hadzhiev O.G., Osipov A.V., Karaseva N.V., Krupina O.O., Tkachenko D.M. A clinical case of an atypical clinical pattern of renal colic in a nonverbal patient. *Medical alphabet*. 2024; (5): 43–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-43-47>

Анализ клинико-диагностических возможностей почечных биомаркеров визуализации по данным диффузионно-взвешенных изображений и ASL-перфузии

Ю. Ю. Шкуратова¹, Т. Г. Морозова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

²ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленск

РЕЗЮМЕ

Острая почечная недостаточность – часто встречающееся у пациентов полиэтиологическое заболевание, которое требует быстрого терапевтического ответа во избежание прогрессирования состояния. Магнитно-резонансная томография почек (МРТ) улучшает понимание и оценку патологических процессов, дополняя информацию обязательного диагностического минимума при исследовании ренальной патологии.

Цель. Оценить клинико-диагностические возможности почечных биомаркеров визуализации по данным диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) и ASL – перфузии для пациентов реанимационного отделения.

Материалы и методы. На базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», г. Смоленск обследовано 54 пациента, находящихся на стационарном лечении и отделении реанимации. Всем больным проведено УЗИ почек с оценкой кровотока по основным почечным сосудам, МРТ почек с включением в протокол исследования ДВИ и ASL – перфузии. МРТ проведено с оценкой b – фактора 800 при ДВИ и дальнейшим построением карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), при проведении ASL – перфузии поле обзора охватывало зону паренхимы обеих почек. Референтный метод – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) для всех больных. Контрольная группа представлена здоровыми лицами (n=59). Согласие на участие в исследовании получено от пациентов или их законных представителей. Все стадии исследования соответствуют нормативной и регламентирующей документации Минздрава России.

Результаты. Отмечается достоверная разница по данным ИКД почек при прerenальных причинах развития ОПН, по данным ASL – перфузии – при ренальных причинах. У 9 (16,7%) больных ИКД почек составил $1,5 \pm 0,3$ мм²/сек, ASL – перфузия – ≤ 249 мл/100г/мин, в сравнении с контрольной группой. В данной группе в течении недели отмечена отрицательная динамика, имеющая прямую корреляционную связь с данными лучевых биомаркеров почек ($r=0,965$).

Заключение. Критерии ДВИ и ASL – перфузии почек позволяют заподозрить или подтвердить причину развития ОПН. Установлена высокая корреляционная связь с лабораторными критериями ($r=0,998$), с органическим повреждением почек ($r=0,901$). Данные биомаркеры позволяют прогнозировать период продолжающегося действия фактора, вызывающего ОПН, т.е. I стадию (AUROC 0,995, DI 0,867–0,999).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: магнитно-резонансная томография, диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) почечной паренхимы, ASL – перфузия почек, острая почечная недостаточность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of the clinical diagnostic capabilities of kidney imaging biomarkers based on diffusion-weighted imaging and ASL-perfusion data

Yu. Yu. Shkuratova¹, T. G. Morozova^{1,2}

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

²Clinical Hospital № 1, Smolensk, Russia

SUMMARY

Acute kidney failure is a polyetiological disease that is often occurs in patients, which requires a rapid therapeutic response to avoid progression of the condition. Magnetic resonance imaging of the kidneys (MRI) improves the understanding and assessment of pathological processes, supplementing the mandatory diagnostic minimum information in the study of kidney pathology.

Objective. To evaluate the clinical diagnostic capabilities of kidney imaging biomarkers using diffusion-weighted imaging (DWI) and ASL-perfusion data for intensive care unit patients.

Materials and methods. At the first Clinical Hospital in Smolensk 54 patients were examined who were inpatient treatment and in the intensive care unit. All patients underwent ultrasound examination of the kidneys with assessment of blood flow in the main kidney vessels, MRI of the kidneys, with DWI of the kidney parenchyma and ASL-perfusion included in the study protocol. MRI was carried with assessed b-factor 800 and was drawn apparent diffusion coefficient (ADC) maps. When carried ASL perfusion, the field of view covered the area of the parenchyma of both kidneys. The reference method was glomerular filtration rate for all of the patients. The control group was represented by healthy people (n=59). Consent to participate in the study was obtained from patients or their legal representatives. All stages of the study comply with the normative and regulatory documentation of Ministry of Health of the Russian Federation.

Results. It was concluded that there is a significant difference in ADC for prerenal causes and in ASL for renal causes. In 9 (16.7%) patients, kidney ADC was 1.5 ± 0.3 mm²/sec, ASL – perfusion – ≤ 250 ml/100g/min, compared with the control group. In this group, negative dynamics were observed within a week, negative laboratory dynamics correlates with radiation-based kidney biomarkers ($r=0,965$).

Conclusion. The criteria of DWI and ASL-perfusion allow us to suspect or confirm the cause of acute kidney failure. A high correlation has been established between radiation biomarkers and laboratory criteria of functional damages ($r=0,998$), direct correlation between imaging biomarkers and organic kidney disease ($r=0,901$). These biomarkers make it possible to predict the first stage of acute kidney failure (AUROC 0,995, DI 0,867–0,999).

KEYWORDS: Magnetic Resonance Imaging, diffusion-weighted imaging (DWI) of the kidney parenchyma, ASL-perfusion, acute kidney failure.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Многие патологические изменения при заболеваниях почек, включающие функциональные и структурные нарушения, или факторы, способствующие изменениям, в почечных структурах могут быть оценены методами магнитно-резонансной томографии. Наиболее частыми непосредственными причинами острой почечной недостаточности (ОПН) являются: низкая объемная скорость кровотока по почечным артериям, острая деструкция клубочков, повреждение канальцев нефронов и интерстиция почек, механическое препятствие оттоку канальцевой жидкости и мочи на уровне мочевыводящих путей [1, 2]. С клинических позиций ОПН является чрезвычайно опасным состоянием, которое требует немедленных и радикальных лечебных мероприятий [1, 3]. При определенных ситуациях активируется достаточно сложная система патогенетических связей, которая приводит к повреждению собственно почечной ткани, а также других органов и систем. Вышесказанное является основой концептуальной модели ОПН, которая при наличии причин и факторов риска предусматривает переход от «нормы» до возможного летального исхода. Этот переход осуществляется через ряд этапов, многие из которых являются потенциально обратимыми [2]. Заболевания почек – сложный процесс, который включает в себя несколько стадий. Потерю физиологической регуляции и взаимодействия между поврежденными клетками и окружающими тканями [1, 4, 5]. На современном этапе активного внедрения лучевых высокотехнологичных методов в структуре неотложной медицины неинвазивные и количественные технологии визуализации, при дополнительном их гибридном использовании и анализе позволят ответить не только на вопросы анатомической составляющей, но и оценить максимальное количество функциональных критериев [4, 6]. Несомненно, что МРТ почек улучшает понимание и оценку патологических процессов, дополняя информацию, получаемую при обычных тестах, которые входят в обязательный диагностический минимум [7]. Интерес к возможностям комплексной оценки диффузионно-взвешенных изображений и ASL – перфузии почек вызван тем, что вазоконстрикция, вплоть до спазма приносящих артериол клубочков, является одним из звеньев патогенеза и последующим фактором преренальной почечной недостаточности, приводящим к гиповолемии [8, 9]. Следовательно, необходимо понять, какая из методик наиболее быстро ответит на вопрос об имеющихся изменениях.

Методика

На базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», г. Смоленска обследовано 54 пациента, которые находились на стационарном лечении и отделении реанимации. Структура клинических форм представлена в *таблице 1*.

Всем больным проведено УЗИ почек с оценкой кровотока по основным почечным сосудам, данные за ишемию коркового слоя получены у 22 (40,1 %) больных. В стационаре 23 (42,6 %) больным проведена МРТ почек, с включением в протокол исследования ДВИ и ASL – перфузии. Перед поступлением в отделение реанимации оставшимся больным врачебным консилиумом принято решение о проведении ДВИ и ASL – перфузии почек. МРТ проведено на 1,5Тл аппарате (Toshiba, Vantage Titan), при использовании 16-канальной абдоминальной катушки. При проведении ДВИ почек оценивали b – фактор 800, при проведении ASL – перфузии поле обзора охватывало зону паренхим обеих почек. С последующей постпроцессинговой обработкой результатов. Референтным методом являлось оценка скорости клубочковой фильтрации для всех больных при поступлении в стационар, в условиях реанимационного отделения, затем на этапе стационарного наблюдения. Контрольная группа была представлена здоровыми лицами (n=59), с целью определения нормальными почечными критериями по данным ДВИ и ASL – перфузии. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием пакета Statistica 8.0, оценивался независимый t – критерий; для оценки диагностической и прогностической значимости почечных биомаркеров визуализации проводился ROC – анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе были проанализированы результаты ДВИ почек и ASL – перфузии у стационарных больных, до перевода в отделение реанимации (n=23). Установлено, что у 19 больных креатинин сыворотки скорости клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина, объем мочи (мл/ч) были в пределах нормы, у 3 больных – незначительные изменения. При анализе результатов у 31 пациента в отделении реанимации в 15 случаях повышение уровня сывороточного креатинина в 1,5 раза от нормы, у 13 – в 2,4 раза выше исходного, у 3 больных – трехкратное повышение. Всем пациентам параллельно с лабораторными данными проведена МРТ почек (*табл. 2*).

Таблица 1
Структура клинических форм, в зависимости от причинных факторов ОПН (n=54)

Клинические причины ОПН	Пол		Всего (абс., %)	Возраст
	Муж., абс., %	Жен., абс., %		
Острое нарушение мозгового кровообращения	4 (11,4)	7 (36,8)	11 (20,3)	55±9,5
Кардиогенный шок	5 (14,3)	2 (10,4)	7 (12,9)	
Синдром быстро прогрессирующего гломерулонефрита	3 (8,6)	1 (5,6)	4 (7,4)	
Выраженная застойная сердечная недостаточность	9 (25,7)	6 (31,5)	15 (27,8)	
Ишемия почечной ткани	12 (34,3)	3 (15,7)	15 (27,8)	
Панкреатит	2 (5,7)	-	2 (3,8)	
Всего	35 (64,8)	19 (35,2)	54 (100)	

Таблица 2
Результаты ДВИ и ASL – перфузии почек в зависимости от причины ОПН (n=45)

Причина ОПН	ДВИ		ASL – перфузия, мл/100 г/мин
	Количественная оценка (ИКД)	Качественная оценка	
Преренальная причина	1,5±0,3 мм ² /с*	Ограничение диффузии	≥250 мл/100 г/мин
Ренальная причина	3,9±1,1 мм ² /с*	Нет ограничения диффузии	≤249 мл/100 г/мин *
Контрольная группа	4,8±0,1 мм ² /с	Нет ограничения диффузии	450±23,4 мл/100 г/мин

Примечание: * по сравнению с контрольной группой – p < 0,05.

Исходя из представленных результатов был сделан вывод о том, что отмечается достоверная разница по данным ИКД почек при преренальных причинах развития ОПН, по данным ASL – перфузии – при ренальных причинах. При проведении последующего корреляционного анализа было установлено, что отмечается высокая корреляционная связь вышеуказанных лучевых биомаркеров почек с лабораторными критериями функциональных нарушений ($r=0,998$). В течение недели, на фоне проводимой нефропротективной, дезинтоксикационной терапии, отмечена положительная клиничко-лабораторная и лучевая картина. У 9 (16,7%) больных ИКД почек составил $1,5\pm0,3$ мм²/сек, ASL – перфузия – ≤ 249 мл/100г/мин, $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой. В данной группе в течение недели отмечена отрицательная динамика, на фоне ежедневной коррекции терапии у 7 (77,8%) больных динамика положительная, через 3 недели у 2 (3,7%) больных зафиксирован летальный исход. Отрицательная лабораторная динамика в представленной группе имела прямую корреляционную связь с данными лучевых биомаркеров почек ($r=0,965$). На основании полученных результатов лабораторных методов исследования, данных аутопсийного материала, был сделан вывод о прямой взаимосвязи почечных биомаркеров визуализации с органическим повреждением почек ($r=0,901$). В динамическом наблюдении за больными, через 1,5 месяца, на фоне нормальных значений лабораторных критериев у 19 (36,5%) пациентов сохранялись изменения почечных биомаркеров визуализации, 15 (28,8%) больных были повторно госпитализированы через 2 месяца, с имеющимися изменениями СКФ. Таким образом, был сделан вывод о том, что почечные биомаркеры визуализации, которые включали ДВИ и ASL – перфузию позволяют прогнозировать период продолжающегося действия фактора, вызывающего ОПН, т.е. I стадию (AUROC 0,995, ДИ 0,867–0,999). У 5 (9,6%) больных через 3 месяца были зафиксированы изменения по данным ДВИ и ASL – перфузии почек, при СКФ в пределах нормы, это позволило своевременно провести нефропротективную терапию, назначить индивидуальный алгоритм ведения пациентов, избежать развития последующих осложнений. Как указывает Кишкун А. А. (2019), что скорость клубочковой фильтрации является общепризнанным показателем, который наиболее точно характеризует функциональное состояние почек у здоровых лиц и при различных заболеваниях [1]. Но также автор отмечает, что сложно измерить СКФ, оценивая её

по уровню эндогенных маркеров фильтрации в сыворотке крови. Автор указывает, что объем выделенной мочи является достаточно чувствительным показателем функций почек, биомаркером канальцевого повреждения, но взаимосвязь между объемом мочи, СКФ и канальцевым повреждением сложна: олигурия может быть более выраженной при сохраненной функции канальцев. В нашем исследовании представлены результаты ДВИ и ASL – перфузии почек, по данным которых у врача любой специальности есть возможность заподозрить изменения на максимально ранних сроках, до момента появления нарушения в лабораторных данных. В своей работе Wang F., Otsuka T. и соавт. (2022) акцентируют внимание на том, что функциональные, молекулярные и клеточные изменения предшествуют анатомическим нарушениям, это играет важную роль в понимании патогенеза течения заболевания почек [10]. В представленном исследовании указаны клиничко-диагностические возможности почечных биомаркеров визуализации в ранней диагностике функциональных нарушений, что позволяет в быстрые сроки провести коррекцию и индивидуальный мониторинг за больными.

Выводы

1. Критерии ДВИ и ASL – перфузии почек позволяют заподозрить или подтвердить причину развития ОПН.
2. Установлена высокая корреляционная связь лучевых биомаркеров почек с лабораторными критериями функциональных нарушений ($r=0,998$), прямая взаимосвязь почечных биомаркеров визуализации с органическим повреждением почек ($r=0,901$).
3. Почечные биомаркеры визуализации, которые включали ДВИ и ASL – перфузию позволяют прогнозировать период продолжающегося действия фактора, вызывающего ОПН, т.е. I стадию (AUROC 0,995, ДИ 0,867–0,999).

Список литературы / References

1. Кишкун А. А. Диагностика неотложных состояний: руководство для специалистов клиничко-диагностический лаборатории и врачей – клиницистов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 736 с.
2. Kishkun A. A. Diagnostika neotlozhnykh sostoyaniy: rukovodstvo dlya specialistov kliniko-diagnosticheskoy laboratoriy i vrachej-klinitsistov. Diagnosis of emergency conditions: a guide for specialists in clinical diagnostic laboratories and clinicians. – Moscow. GOETAR-Media, 2019. – 736 p. (in Russian)
3. Шилова Е. М. Нефрология. Клинические рекомендации / под ред. Е. М. Шилова. А. В. Смирнова, Н. А. Козловской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 856 с.
4. Shilov E. M. Nephrologiya. Klinicheskie rekomendatsii / Pod red. E. M. Shilova. A. V. Smirnova, N. A. Kozlovskoy. – Moscow. GOETAR-Media, 2020. – 856 p. (in Russian)
5. Шанин В. Ю. Патопизиология критических состояний. – СПб.: ИП Макаров М. Ю., 2021. – 3-е изд. – 440 с.

- Shanin V. Y. Patofysiologiya kriticheskikh sostoyaniy. Pathophysiology of critical illness. – Saint Petersburg: IP Makov M. Y., 2021–2-e izd. – 440 p. (in Russian)
4. Салашный Г. И., Белошецкий В. А. Способ ранней диагностики острой почечной недостаточности различной этиологии / под ред. Г. И. Салашного // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – № 3. – С. 697–700.
- Salashnyy G. I., Beloshevskiy V. A. Sposob ranneo diagnostiki ostroj pochechnoy nedostatochnosti razlichnoy etiologii / Pod red. G. I. Salashnogo // Systemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskih sistemah. Method for early diagnosis of acute kidney failure. – 2010. – N3. – P. 697–700. (in Russian)
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // American Journal of Kidney Diseases. – 2002. – V.39, N2. P. 1–266.
6. Морозова Т. Г., Симакина Е. Н. ASL-перфузия печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 112–116.
- Morozova T. G., Simakina E. N. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.19, N3. – P. 112–116. (in Russian)
7. Шкондин Л. А. Комплексная лучевая диагностика заболеваний почек: Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – ЛГМУ, 2005. – 175 с.
- Shkoldin L. A. Kompleksnaya lucheovaya diagnostika zabolevanij pochek (doctoral dis.). Complex radiodiagnosis of kidney diseases (Doctoral Thesis). – LSMU, 2014. – 175 p. (in Russian)
8. Zhao K., Seeliger E., Niendorf T., Liu Z. Noninvasive Assessment of Diabetic Kidney Disease with MRI: Hype or Hope? // 07.09.2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37675919/>
9. Wong E. C. An introduction to ASL labeling techniques // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2014. – V.40, N 1. – P. 1–10.
10. Wang F., Otsuka T., Adelnia F., Takahashi K., Takahashi T., etc. Multiparametric magnetic resonance imaging in diagnosis of long-term renal atrophy and fibrosis after ischemia reperfusion induced acute kidney injury in mice // NMR Biomed – 27.06.2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35704387/>
- Статья поступила / Received Получена 09.02.2024
после рецензирования / Revised 15.02.2024
Принята в печать / Accepted 01.03.2024

Сведения об авторах

Шкуратова Юлия Юрьевна, аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии¹. E-mail: juliyamilosh@yandex.ru

Морозова Татьяна Геннадьевна, д.м.н., зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии¹, врач-рентгенолог². E-mail: t.g.morozova@yandex.ru

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

²ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленск

Автор для переписки: Шкуратова Юлия Юрьевна. E-mail: juliyamilosh@yandex.ru

Для цитирования: Шкуратова Ю. Ю., Морозова Т. Г. Анализ клинико-диагностических возможностей почечных биомаркеров визуализации по данным диффузионно-взвешенных изображений и ASL-перфузии. Медицинский алфавит. 2024; (5): 48–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-48-51>

About authors

Shkuratova Yuliya Yu., postgraduate student at Dept of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy¹. E-mail: juliyamilosh@yandex.ru

Morozova Tatyana G., DM Sci (habil.), head of Dept of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy¹, radiologist². E-mail: t.g.morozova@yandex.ru

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

²Clinical Hospital № 1, Smolensk, Russia

Corresponding author: Shkuratova Yuliya Yu. E-mail: juliyamilosh@yandex.ru

For citation: Shkuratova Yu. Yu., Morozova T. G. Analysis of the clinical diagnostic capabilities of kidney imaging biomarkers based on diffusion-weighted imaging and ASL-perfusion data. Medical alphabet. 2024; (5): 48–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-48-51>





НПВП-гастропатия – скрытая угроза при лечении боли

НПВП-гастропатия является одним из возможных негативных последствий приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), характеризующимся патологическими изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)¹. Зачастую заболевание протекает бессимптомно, что становится причиной его сложной выявляемости во время амбулаторного врачебного приема. Несвоевременное лечение НПВП-гастропатии может привести к развитию осложнений, в частности, внутреннему ЖКТ-кровотечению, которое часто без хирургического вмешательства представляет серьезную угрозу здоровью пациента. Основным средством профилактики возможных нежелательных лекарственных реакций НПВП со стороны верхних отделов ЖКТ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Сегодня известно, что применение ИПП снижает частоту развития язв желудка и 12-перстной кишки, ЖКТ-кровотечений и диспепсии, существенно улучшая переносимость НПВП².

НПВП достаточно широко применяются как в клинической практике, так и в повседневной жизни, поскольку являются средствами патогенетической терапии острой или обострения хронической боли, помогают справиться с болевым синдромом, воспалением и отеком³.

По данным исследовательской компании AlphaRM, в 2020 году россияне потратили более 50 млрд руб. на приобретение обезболивающих препаратов из группы НПВП, и в среднем каждый житель страны приобрел хотя бы одну упаковку препарата⁴.

Анатолий Иванович Мартынов, д.м.н., профессор, академик РАН, Президент Российского научного медицинского общества терапевтов: «Сегодня с жалобами на боль к терапевту обращается 10% пациентов в молодом возрасте до 44 лет. Важно подчеркнуть, что 70% людей покупают НПВП самостоятельно и без рекомендации врача, и это представляет собой большую проблему. Статистика свидетельствует о том, что у таких пациентов в пять раз чаще возникают нежелательные явления со стороны ЖКТ».

Согласно статистике, ежедневно в мире свыше 30 млн человек принимают НПВП, и тенденция к увеличению потребления этой группы препаратов сегодня сохраняется⁵. Однако из более 300 млн человек, принимающих НПВП в течение года, лишь одна треть пациентов принимают их по назначению врача⁶.

Бесконтрольный длительный прием НПВП может приводить к развитию гастропатии. Отмечается, что у пациентов из группы риска, принимающих НПВП самостоятельно без консультации лечащего врача частота возникновения язв и эрозий ЖКТ возрастает в 5 раз¹. При этом даже при отсутствии у пациентов жалоб на боль со стороны ЖКТ, важно донести необходимость приема ИПП при наличии факторов риска развития НПВП-гастропатии и направить на консультацию к гастроэнтерологу для проведения эндоскопического исследования (ЭГДС)⁶. Сегодня это единственно достоверный метод диагностики НПВП-индуцированных гастропатий и контроля противоязвенной терапии⁶.

Леонид Борисович Лазебник, д.м.н., проф., президент Научного общества гастроэнтерологов России: «Назначая пациенту ИПП в качестве профилактики и защиты от нежелательных лекарственных реакций на фоне приема НПВП важно учитывать фармацевтические компоненты в их составе, эффективность, всасываемость и отдавать предпочтение патентованным препаратам омепразола. Мы должны объяснить пациентам, что курсы приема должны подбираться с учетом фенотипов пациентов, индивидуально, в зависимости от характера гастропатии и после проведенного обследования».

Андрей Петрович Рачин, д.м.н., проф., президент Национальной ассоциации экспертов по коморбидной неврологии: «Коморбидный пациент требует особого отношения, поскольку он может принимать до десяти различных лекарственных препаратов, в том числе НПВП для снятия боли».

Александр Андреевич Щеголев, д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, лауреат государственной премии РФ, заведующий кафедрой госпитальной хирургии РНИМУ им. Н. И. Пирогова: «Хирург – это последний специалист, который сталкивается с проблемой НПВП-ассоциированной гастропатии в наиболее остром ее проявлении, порой смертельном. Поэтому национальные клинические рекомендации последних лет, как российские, так и зарубежные, отдельной строкой выделяют НПВП-ассоциированные кровотечения и подробно описывают практику, направленную на профилактику и лечение таких состояний. По данным нашей клиники такие кровотечения возникают примерно у 10% пациентов».

Таким образом, адекватная оценка вероятности развития НПВП-ассоциированной гастропатии, правильный выбор оптимальной для пациента терапии с учетом особенностей его здоровья, и профилактическое в необходимых случаях назначение ИПП, например, Омез® 20 мг, имеющий в инструкции по медицинскому применению показания для лечения и профилактики НПВП-ассоциированных язв, эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки, может помочь предотвратить развитие серьезных жизнеугрожающих осложнений.

¹Клинические рекомендации гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. Ивашкин В.Т., Шелтулин А.А., Маев И.В. и др. РЖГК № 6, 2014, стр.9

²Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Каратеев А.Е., Насонов Е.А., Ивашкин В.Т. и др. Журнал «Научно-практическая ревматология», 56 (прил.1), 2018, стр. 29

³https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/NPVP-associirovannaya_dispepsiyaVozmognosti_terapiyeterapevticheskoy_korrekcii/ (дата обращения 26.02.2024)

⁴<https://pharmvestnik.ru/content/articles/Kajdyi-rossiyanin-v-proshlom-godu-priobrel-hotya-by-odnu-upakovku-NPVS.html> (дата обращения 26.02.2024)

⁵https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/NPVP-inducirovannaya_gastropatiya_ot_ponimaniya_mehanizmov_razvitiya_k_razrabotke_strategii_profilaktiki_i_lecheniya/ (дата обращения 26.02.2024)

⁶https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/NPVP-associirovannaya_dispepsiyaVozmognosti_terapiyeterapevticheskoy_korrekcii/ (дата обращения 26.02.2024)

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Омез® капсулы 20 мг РУ: АП-006953, дата регистрации 19.04.2021, дата переоформления 18.01.2022