

# Клиническая характеристика пациентов с саркоидозом и синдромом раздраженного кишечника

Н.Е. Моногарова, А.А. Зейналова, К.Н. Бородий, Ю.В. Забазнова, А.В. Юрьева, Н.С. Джоджишвили

## Clinical characteristics of patients with sarcoidosis and irritable bowel syndrome

N.E. Monogarova, A.A. Zeynalova, K.N. Borodiy, Yu.V. Zabaznova, A.V. Yuryeva, N.S. Jojishvili

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», г. Донецк, Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, г. Донецк, ГБУ «Городская клиническая больница № 5 г. Макеевки», г. Макеевка

**Ключевые слова:** саркоидоз, синдром раздраженного кишечника, синдром избыточного бактериального роста, коморбидность, фактор некроза опухоли альфа

### Резюме

#### Клиническая характеристика пациентов с саркоидозом и синдромом раздраженного кишечника

Н.Е. Моногарова, А.А. Зейналова, К.Н. Бородий, Ю.В. Забазнова, А.В. Юрьева, Н.С. Джоджишвили

Заболевания пульмонологического и гастроэнтерологического профиля нередко в том или ином варианте сочетаются друг с другом, что ставит перед лечащим врачом сложные задачи. В частности, нередки случаи коморбидности саркоидоза органов дыхания и синдрома раздраженного кишечника. Целью данного исследования стала оценка клинико-лабораторных и функциональных параметров у больных саркоидозом органов дыхания в сочетании с синдромом раздраженного кишечника. У пациентов с указанной коморбидной патологией было отмечено достоверное снижение всех показателей, характеризующих физическое и психическое здоровье, с выраженными изменениями по показателю боли. По результатам водородного дыхательного теста с лактулозой, частота выявления синдрома избыточного бактериального роста у всех пациентов с хроническим течением саркоидоза органов дыхания оказалась выше, чем в группе контроля. Однако в отношении больных без коморбидной патологии различия были недостоверны. В то же время при наличии у пациентов с саркоидозом органов дыхания синдрома раздраженного кишечника синдром из-

**Моногарова Надежда Егоровна** — д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького». 283099, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: Kaf\_vnutr\_med@mail.ru

**Зейналова Адила Адильовна** — врач-ординатор пульмонологического отделения Донецкого клинического территориального медицинского объединения. 283099, г. Донецк, пр. Ильича, 14. E-mail: Kaf\_vnutr\_med@mail.ru

**Бородий Ксения Николаевна** — к.мед.н., доцент кафедры факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького». 283099, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: ksunka0101@yandex.ru. +380713400290 (тел.+Viber)

**Забазнова Юлия Владимировна** — ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького». 283099, г. Донецк, пр. Ильича, 16. il.yulia.2019.07.26@gmail.com

**Юрьева Алина Викторовна** — к.мед.н., врач-ординатор гастроэнтерологического отделения Донецкого клинического территориального медицинского объединения. 283099, г. Донецк, пр. Ильича, 14. E-mail: Kaf\_vnutr\_med@mail.ru

**Джоджишвили Нателла Стэмбеловна** — главный внештатный городской гастроэнтеролог г. Макеевки, главный врач ГБУ «Городская клиническая больница №5 г. Макеевки», 86114, г. Макеевка, ул. Больничная, 1. E-mail: Kaf\_vnutr\_med@mail.ru

быточного бактериального роста был диагностирован в 90% случаев, что было достоверно выше по сравнению с группой больных без коморбидной патологии и группой контроля. При анализе цитокинового профиля в обеих группах пациентов с саркоидозом было отмечено статистически значимое повышение уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), что, несмотря на отсутствие достоверных отличий между этими группами, подтверждает участие ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 в механизмах развития указанных коморбидных заболеваний. Достоверное увеличение активности ангиотензинпревращающего фермента в обеих группах больных саркоидозом было расценено, прежде всего, как отображение активности гранулематозного процесса. Таким образом, наличие синдрома раздраженного кишечника у пациентов с саркоидозом органов дыхания требует тщательного планирования лечебно-диагностических программ, учитывающих нюансы указанных коморбидных заболеваний.

**Ключевые слова:** саркоидоз, синдром раздраженного кишечника, синдром избыточного бактериального роста, коморбидность, фактор некроза опухоли альфа

### Abstract

## Clinical characteristics of patients with sarcoidosis and irritable bowel syndrome

*N.E. Monogarova, A.A. Zeynalova, K.N. Borodiy, Yu.V. Zabaznova, A.V. Yuryeva, N.S. Jojishvili*

Diseases of the pulmonological and gastroenterological profile are often combined with each other in one form or another, which poses difficult tasks for the attending physician. In particular, cases of comorbidity of respiratory sarcoidosis and irritable bowel syndrome are frequent. The aim of this study was to evaluate clinical, laboratory and functional parameters in patients with respiratory sarcoidosis in combination with irritable bowel syndrome. In patients with this comorbid pathology, there was a significant decrease in all indicators characterizing physical and mental health, with pronounced changes in pain. According to the results of the hydrogen breath test with lactulose, the incidence of bacterial overgrowth syndrome in all patients with chronic respiratory sarcoidosis was higher than in the control group. However, in relation to patients without comorbid pathology, the differences were not significant. At the same time, if patients with respiratory sarcoidosis had irritable bowel syndrome, bacterial overgrowth syndrome was diagnosed in 90% of cases, which was significantly higher compared to the group of patients without comorbid pathology and the control group. Based on the analysis of the cytokine profile in both groups of patients with sarcoidosis, a statistically significant increase in the level of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) was noted. This, despite the absence of significant differences between these groups, confirms the involvement of TNF- $\alpha$  and IL-6 in the mechanisms of development of these comorbid diseases. A significant increase in the activity of angiotensin-converting enzyme in both groups of patients with sarcoidosis was regarded, first of all, as a reflection of the activity of the granulomatous process. Thus, the presence of IBS in patients with respiratory sarcoidosis requires careful planning of diagnostic and treatment programs that take into account the characteristics of these comorbid diseases.

Key words: sarcoidosis, irritable bowel syndrome, bacterial overgrowth syndrome, comorbidity, tumor necrosis factor alpha

**З**аболевания органов дыхания и пищеварительной системы относятся к числу наиболее распространенных во всем мире и нередко в том или ином варианте сочетаются друг с другом, что ставит перед лечащим врачом сложные задачи. В принципе, о целесообразности комплексного подхода в ведении больных корифеи медицины начали говорить уже много столетий назад. В разные века на разных континентах ученые предпринимали попытки решения одной из важнейших задач: с чего начинать обследование и как расставить приоритеты в лечении пациентов, страдающих одновременно несколькими заболеваниями. Работая в этом ключе, профессор A.R. Feinstein в 1970 г. предложил понятие «коморбидность» (от лат.: «со» — вместе + «morbus» — болезнь) [1]. В дальнейшем комор-

бидность приобрела статус отдельного научно-исследовательского направления и благодаря таким ученым, как H.C. Kraemer, M. van den Akker, A.B. Смулевич и др., получила четкое определение [2].

Термином «коморбидность» обозначают сочетание у одного пациента двух и/или более синдромов (транссиндромная коморбидность) или заболеваний (транснозологическая коморбидность), которые либо патогенетически взаимосвязаны между собой, либо совпадают по времени (хронологическая коморбидность) вне зависимости от активности каждого из них [3]. С клинической точки зрения коморбидность утяжеляет течение заболеваний, усиливая симптоматику каждого из них, что делает ее одной из самых актуальных научно-практических проблем медицины XXI века.

В последние годы практически повсеместно отмечается неуклонный рост распространенности саркоидоза [4] – заболевания, которое само по себе считается одним из самых сложных в плане построения лечебно-диагностического процесса. Несмотря на то, что основной контингент больных с данным диагнозом – лица молодого и среднего возраста [5], проблема коморбидности при саркоидозе стоит достаточно остро. В частности, нередки сочетания саркоидоза и синдрома раздраженного кишечника (СРК), частота встречаемости которого также заметно возросла и в разных странах составляет от 10 до 49% [6, 7]. Патогенез обоих заболеваний носит мультифакторный характер и имеет некоторые общие звенья, включая генетическую предрасположенность. В ряде независимых исследований была подтверждена роль полиморфизма в генах, кодирующих провоспалительные интерлейкины, в развитии и саркоидоза [8, 9, 10], и СРК [11]. Активные разработки в сфере изучения поведения фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) при указанных заболеваниях стали основанием для использования в лечении данной категории больных препаратов, оказывающих ингибирующее или модифицирующее действие на ФНО- $\alpha$ . Так, пентоксифиллин, назначаемый при саркоидозе, способен вызывать дозозависимую супрессию ФНО- $\alpha$  за счет того, что он блокирует внутриклеточную аккумуляцию матричной РНК этого цитокина [12], а комбинированный препарат Колофорт, содержащий в своем составе релиз-активные антитела к ФНО- $\alpha$ , регулирует продукцию ФНО- $\alpha$  и сопряженных с ним цитокинов [13].

Также активно изучается патогенетическая связь СРК с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) [14] и возможность взаимодействия между кишечником и легкими посредством микробиоты (ось «кишка — легкие»). В частности X. Liang и соавт. (2015) указывают на то, что вентиляционно-перфузионные нарушения, наблюдающиеся при хронической патологии органов дыхания, дополнительно способствуют дестабилизации микробного сообщества и активному росту условно-патогенных анаэробов, что может служить одной из причин прогрессирования микробиотических сдвигов в кишечнике [15]. Как следствие, хроническая патология органов дыхания, включая саркоидоз с поражением легочной паренхимы, способна играть роль в развитии СРК через изменение кишечной микробиоты, что указывает на необходимость диагностики СИБР у коморбидных пациентов с саркоидозом органов дыхания и СРК.

## Цель работы

Оценить клинико-лабораторные и функциональные параметры у больных саркоидозом органов дыхания и СРК.

## Материал и методы

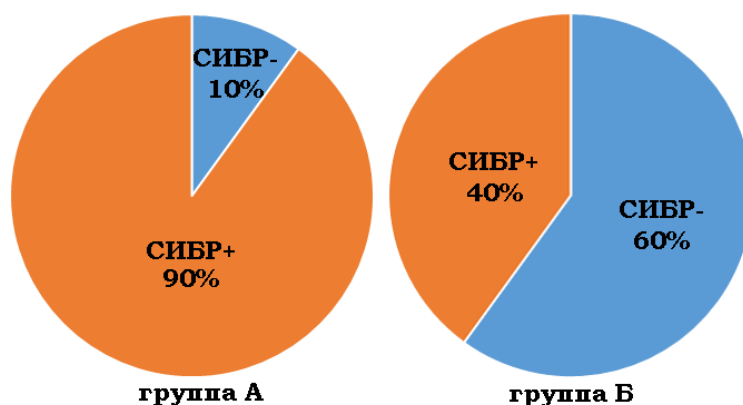
Под наблюдением находились 105 пациентов со II стадией саркоидоза органов дыхания (длительность заболевания в среднем  $8,1 \pm 1,3$  года). Морфологически диагноз был подтвержден у 71,2% больных: 35% выполнялась медиастиноскопия с биопсией лимфатических узлов, 39,0% – торакоскопия с биопсией легких, 26% – открытая биопсия легких. В зависимости от наличия/отсутствия симптомов СРК (тошнота, флатуленция, вздутие живота, ощущение распирания в животе, абдоминальная боль, запор и/или диарея) все пациенты с саркоидозом были разделены на 2 группы: группа А – с симптомами СРК ( $n=41$ ), группа Б – без симптомов СРК ( $n=64$ ). Диагноз СРК верифицировали в соответствии с «Римскими критериями IV». В контрольную группу вошли 24 практически здоровых, не имеющих хронической пульмонологической патологии и органических поражений желудочно-кишечного тракта.

Всем пациентам, согласно актуальным клиническим протоколам, проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование, в рамках которого прицельно изучали уровни ФНО- $\alpha$  и интерлейкина-6 (ИЛ-6), активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). С целью установления факта наличия микробиотических изменений в кишечнике выполняли водородный дыхательный тест с лактулозой и посев кала на дисбиоз. Для оценки качества жизни во всех группах использовали опросник SF-36 (The Short Form-36), а для выявления и оценки выраженности гастроэнтерологических симптомов – специфический опросник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale).

Математическая обработка полученных данных осуществлялась на IBM-совместимой ЭВМ Pentium II 450 Intel MMX Technology с использованием лицензионных программ «Microsoft Excel» и «Statistica», рассчитанных на статистическую обработку медицинской информации – пакет Mathcad 7 Professional (Math Soft Inc.1997). Вычисляли среднюю арифметическую ( $M$ ), ее ошибку ( $m$ ). При нормальном распределении количественных показателей достоверность различий средних величин двух выборок оценивали по критерию Стьюдента ( $t$ ), с учетом которого вероятность ( $p$ ) составляла не менее чем 95%. При изучении возможной взаимосвязи между двумя выборками для оценки степени его силы определяли коэффициент линейной корреляции ( $r$ ), в других случаях использовали непараметрический Т-критерий Вилкоксона и U-Манна-Уитни.

## Результаты и обсуждение

Согласно опроснику SF-36, у пациентов группы А исходно наблюдалось достоверное снижение всех показателей, характеризующих физическое и психическое здоровье ( $p<0,01$ ), которое было более выраженным по сравнению с группой Б ( $p<0,05$ ). При этом в группе А наиболее явными были изменения



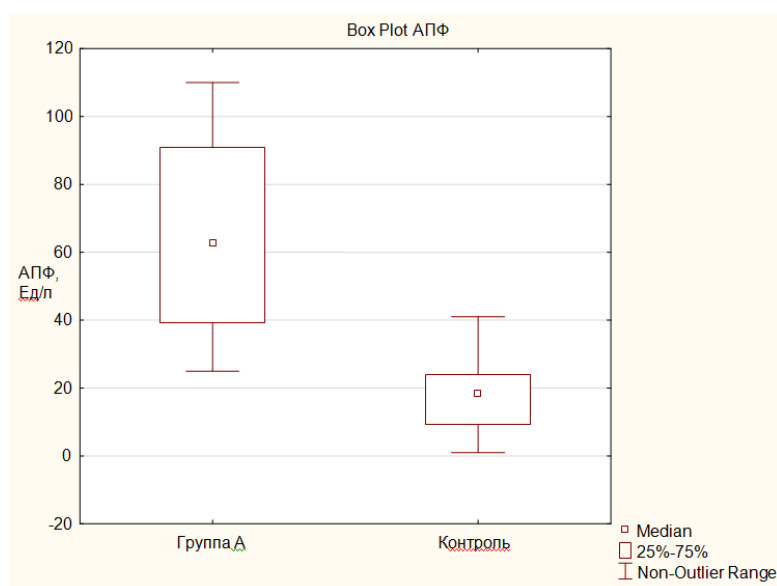
**Рис. 1. Частота выявления СИБР по данным водородного дыхательного теста в группах А и Б.**

по показателю боли: у больных с коморбидной патологией он составил  $19,6 \pm 2,1$  балла, у обследованных из группы контроля –  $74,1 \pm 1,8$  балла ( $p < 0,05$ ). Это подтверждалось данными, полученными при помощи опросника GSRS: в группе А исходно болевой синдром присутствовал у всех пациентов и составил  $3,67 \pm 0,31$  баллов из 7 возможных, что соответствует болевому синдрому умеренной и выраженной интенсивности. Также у всех больных в этой группе отмечался достаточно выраженный диспептический синдром ( $4,02 \pm 0,17$  баллов).

Учитывая возможную патогенетическую связь между саркоидозом органов дыхания и изменением кишечной микробиоты, всем пациентам с целью диагностики СИБР проводился водородный дыхательный тест с лактулозой. По его результатам в группе А СИБР был диагностирован у 37 пациентов (90%), что достоверно ( $p < 0,01$ ) выше, чем в группе Б, где СИБР обнаружили в 40% случаев (рис. 1). При этом как в группе А, так и в группе Б частота выявления СИБР оказалась значительно выше, чем в группе контроля, однако в отношении группы Б эти различия были недостоверны ( $p > 0,05$ ). Посев кала на

дисбиоз в группе А дал положительные результаты в 78% случаев, в группе Б – в 18,8%.

В плане коморбидности саркоидоза и СРК для нас особый интерес представлял анализ цитокинового профиля обследуемых. Уровень ФНО- $\alpha$ , играющего весомую роль в формировании и поддержании гранулематозного процесса, был существенно повышен в обеих группах пациентов с саркоидозом. При норме 0-8,1 пг/мл в группе А этот показатель в среднем составил  $72,49 \pm 5,85$  пг/мл и был несколько выше, чем в среднем по группе Б со средним значением  $67,85 \pm 6,22$  пг/мл, однако эти различия оказались недостоверны ( $p > 0,05$ ). При этом как в группе А, так и в группе Б по сравнению с группой контроля, где среднее значение ФНО- $\alpha$  составило  $6,21 \pm 2,53$  пг/мл, наблюдалось достоверное повышение этого показателя ( $p < 0,01$ ). Аналогичная тенденция была отмечена и в отношении уровня интерлейкина (ИЛ-6). Различия между группами А и Б оказались недостоверны: в группе А средний показатель ИЛ-6 в периферической крови при норме 0-7,0 пг/мл составил  $83,10 \pm 6,47$  пг/мл, в группе Б –  $69,23 \pm 8,12$  пг/мл (разница недостоверна –  $p > 0,05$ ),



**Рис. 2. Показатели АПФ в группе А и группе контроля.**

а по сравнению с группой контроля, где среднее значение ИЛ-6 было  $3,56 \pm 1,72$  пг/мл, этот показатель оказался достоверно повышен ( $p < 0,01$ ).

Также у пациентов всех групп определяли уровень ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в крови. Учитывая, что этот мембранный белок в большом количестве экспрессируется в том числе пневмоцитами II типа и энтероцитами тонкого кишечника, исследование его показателей может быть полезным с точки зрения оценки активности и саркоидоза, и СРК, сопровождающегося нарушением эпителиальной проницаемости кишечного барьера. Согласно нашим данным, в группе А данный показатель находился в пределах от 25 до 110 Ед/л и в среднем составил  $65,31 \pm 5,92$  Ед/л, в группе Б – от 25 до 98 Ед/л, в среднем –  $63,25 \pm 4,89$  Ед/л (норма – 12,0–68,0 Ед/л). Различия между этими группами оказались недостоверны ( $p > 0,05$ ), но в сравнении с результатами группы контроля (АПФ –  $17,69 \pm 2,0$  Ед/л) и в группе А, и в группе Б было отмечено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение активности АПФ. Распределение данных по группе А и группе контроля наглядно представлено на рисунке 2.

## Выводы

1. Наличие СРК у пациентов с саркоидозом органов дыхания приводит к достоверному снижению всех показателей, характеризующих физическое и психическое здоровье, что требует тщательного планирования лечебно-диагностических программ, учитывающих нюансы указанных коморбидных заболеваний.

2. Диагностика СИБР необходима в подавляющем большинстве случаев хронического течения саркоидоза ввиду прогрессирования микробиотических сдвигов в кишечнике на фоне длительно сохраняющихся вентиляционно-перфузионных нарушений. Для пациентов, имеющих симптомы СРК на фоне саркоидоза, исследование микробиоты кишечника следует обязательно включать в диагностический алгоритм.

3. Анализ цитокинового профиля позволяет констатировать достоверное увеличение уровней ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  у пациентов с саркоидозом органов дыхания в сочетании с СРК и без такового. Отсутствие значимых отличий по данным показателям между группой больных саркоидозом и СРК и группой пациентов с саркоидозом без СРК не исключает участия этих цитокинов в механизмах развития названных коморбидных заболеваний.

4. Увеличение активности АПФ, прежде всего, является отображением активности процесса при саркоидозе, что сопряжено с повышенным синтезом этого белка эпителиоидными клетками гранулем.

## Литература

1. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J. Chronic Dis.* 1970; 23(7):455-468.
2. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б. и др. Частота

и структура коморбидных состояний у пациентов с множественной миеломой по данным городского гематологического центра г. Новосибирска. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2014; 34(6):47-53.

3. Kraemer H.C. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat. Med.* 1955; 14(8):721-733. doi: 10.1002/sim.4780140803.

4. Визель И.Ю., Визель А.А., Шакирова Г.Р. и др. Характеристика популяции больных саркоидозом в Республике Татарстан: результаты многолетнего мониторинга. *Медицинский совет.* 2018; 19:126-129. doi: 10.21518/2079-701X-2018-19-126-129.

5. Саркоидоз. Клинические рекомендации. М.: 2019; 47 с. URL: [https://spulmo.ru/download/2020\\_klin\\_rek\\_sarkoidoz\\_final.pdf](https://spulmo.ru/download/2020_klin_rek_sarkoidoz_final.pdf).

6. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017; 27(5):76-93 doi:10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.

7. Ron Y. Irritable bowel syndrome: epidemiology and diagnosis. *Isr. Med. Assoc. J.* 2003; 4:244-250.

8. Лазарева Н.М., Баранова О.П., Кудрявцев П.В. и др. Особенности цитокинового профиля при саркоидозе. *Медицинская иммунология.* 2020; 22(5):993-1002. doi:10.15789/1563-0625-FOC-2064.

9. Barna B.P., Judson M.A., Thomassen M.J. Inflammatory pathways in sarcoidosis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1304:39-52. doi:10.1007/978-3-030-68748-9\_3.

10. Zhang H., Costabel U., Dai H. The role of diverse immune cells in sarcoidosis. *Front. Immunol.* 2021; 12:788502. doi:10.3389/fimmu.2021.788502.

11. Radovanovic-Dinic B., Tesic-Rajkovic S., Grgov S. et al. Irritable bowel syndrome – from etiopathogenesis to therapy. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* 2018; 162(1):1-9. doi:10.5507/bp.2017.057. PMID: 29358788.

12. Park M.K., Fontana J.R., Babaali H. et al. Steroid-sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG. 2009; 26(2):121-131. PMID: 20560292.

13. Махов В.М., Балахонов А.А., Псайкина М.А. и др. Фактор воспаления в клинической картине и терапии синдрома раздраженного кишечника. *Медицинский совет.* 2018; 14:67-72. doi:10.21518/2079-701X-2018-14-67-72.

14. Mishima Y. Molecular mechanisms of microbiota-mediated pathology in irritable bowel syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(22):8664. doi:10.3390/ijms21228664.

15. Liang X., Bushman F.D., Fitz Gerald G.A. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015; 112(33):10479-10484. doi:10.1073/pnas.1501305112.