

Синдром раздраженного кишечника у пациентов с патологией органов дыхания

*Аспирант кафедры факультетской терапии им. А.Я.
Губергрица Зейналова А.А.*

*Доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я.
Губергрица, к.мед.н., Голубова О.А.*

*Заведующий пульмонологическим отделением ГБУ «РКБ им.
М.И. Калинина» МЗ ДНР, республиканский пульмонолог Глухов А.В.*

Актуальность

Около 10-20% населения нашей планеты страдают СРК

Впервые СРК был описан в XIX веке:

- 1830 г. – John Howship, хирург из госпиталя Святого Георгия в Лондоне, впервые описал этот синдром;
- 1982 г. – William Osler: обозначил данное состояние как «слизистый колит» и отметил, что основные проявления болезни чаще наблюдаются у пациентов со склонностью к истерии и депрессии

Терминология

За долгое время изучения СРК получил множество синонимических определений: «невроз кишечника», «кишечная колика», «дискинезия толстой кишки», «слизистая колика», «спастический колит», «функциональная колопатия», «нервная диарея» и др.

- 1915 г. – **впервые прозвучал термин «синдром раздраженной толстой кишки»**: Walter Clement Alvarez в своей оригинальной статье описал локальное повышение тонуса кишки и изменение характера перистальтики кишечника, приводящие к изменению транзита, в ответ на раздражающие стимулы.
- 1988 г. – в Риме Международная группа по изучению функциональной патологии ЖКТ **официально утвердила термин «синдром раздраженного кишечника»**, дала его определение и разработала критерии постановки диагноза, получившие в дальнейшем название **«Римские критерии СРК»**.
- 1999 г. – Римские критерии II.
- 2006 г. – Римские критерии III.
- 2016 г. – Римские критерии IV.

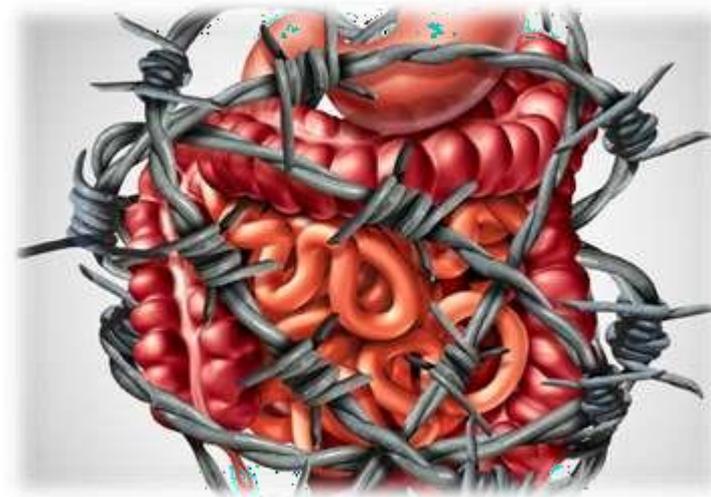
Определение

СРК — функциональное заболевание кишечника, проявляющееся рецидивирующей болью животе, которая возникает, по меньшей мере, 1 раз в неделю и характеризуется следующими признаками (≥ 2):

1. связана с дефекацией;
2. связана с изменением частоты стула;
3. связана с изменением формы стула.

Указанные клинические проявления должны присутствовать не менее 1 раза в неделю в течение последних 3 мес., а анамнез заболевания должен быть менее 6 мес. до обращения к специалистам.

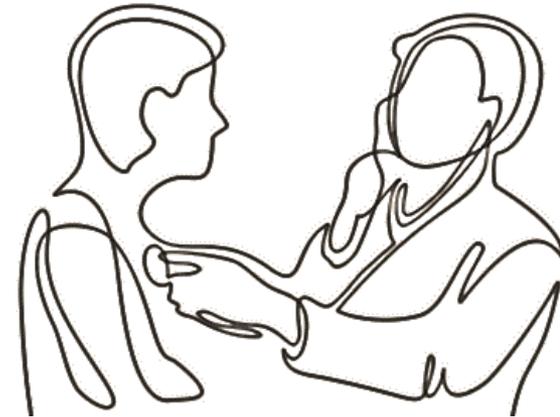
Кроме того, обязательным требованием является отсутствие связи имеющихся у пациента симптомов с органическим поражением органов пищеварения.



Коморбидность

✓ Заболевания пищеварительной системы и органов дыхания 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.

✓ 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.



«Коморбидность» (от лат.: «со» — вместе + «morbus» — болезнь). Термин в 1970 г. предложил д-р Алван Р. Файнштейн

Определение

В последние годы практически повсеместно отмечается неуклонный рост распространенности саркоидоза, заболевания, которое само по себе считается одним из самых сложных в плане построения лечебно-диагностического процесса.

Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием неизвестной природы, характеризующимся образованием неказеифицирующихся гранул, мультисистемным поражением определенной частотой вовлечения различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (ФНО- α).



Саркоидоз (sarcoidosis; греч. sarx, sarkos мясо, плоть + eidos вид+ -ōsis);

синоним: болезнь Бека, болезнь Бенье — Бека — Шауманна

Коморбидность

- СРК чаще страдают женщины, в большинстве случаев данный диагноз устанавливается в возрасте от 30 до 50 лет.
- Впервые выявленный саркоидоз также чаще диагностируется в возрасте до 50 лет с пиком в 30-39 лет, женщины составляют 2/3 пациентов.

НО...

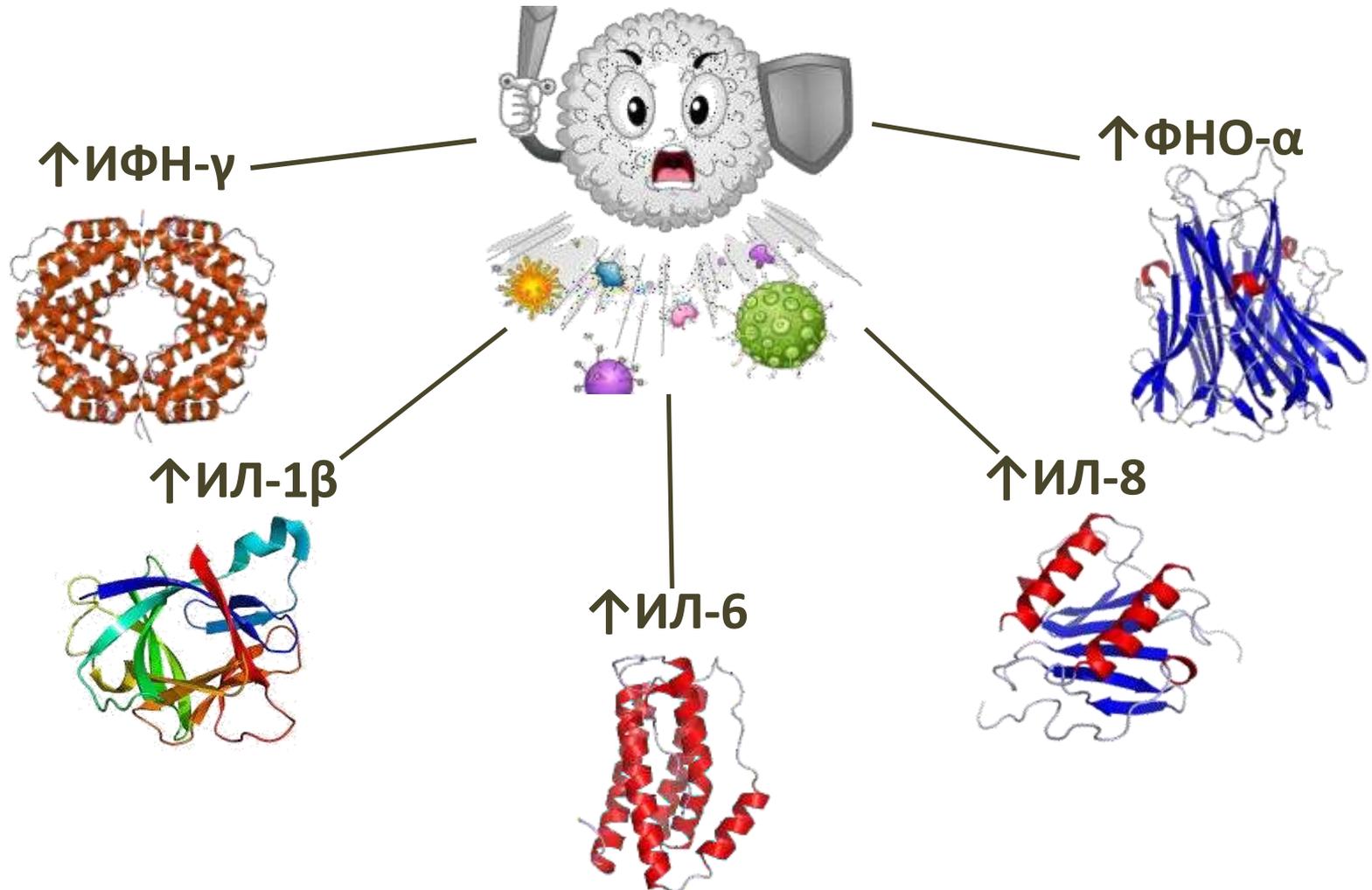
Сочетанное течение СРК и саркоидоза не следует рассматривать исключительно с позиций хронологической коморбидности!

В патогенезе этих заболеваний есть некоторые общие звенья.

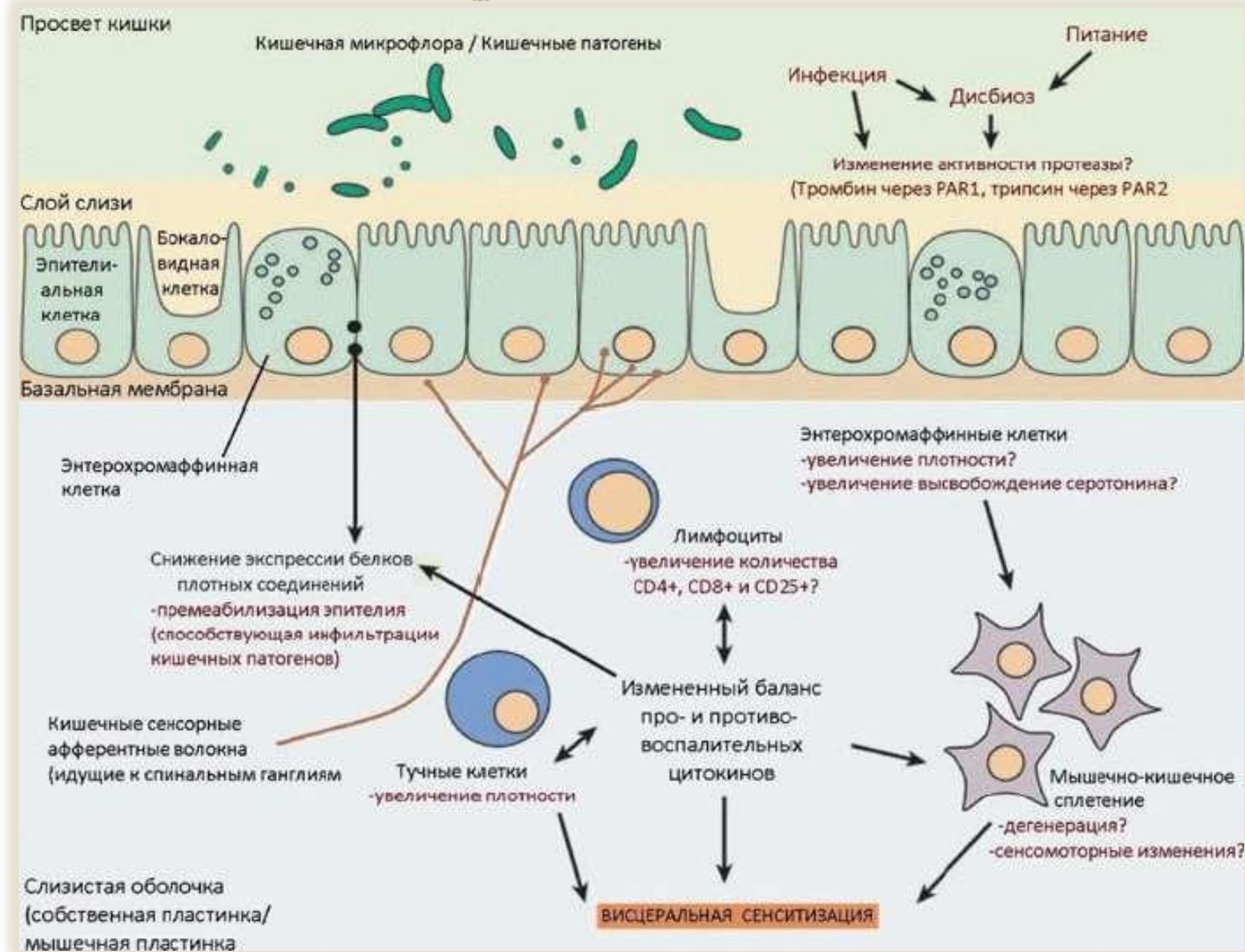


Общность патогенеза

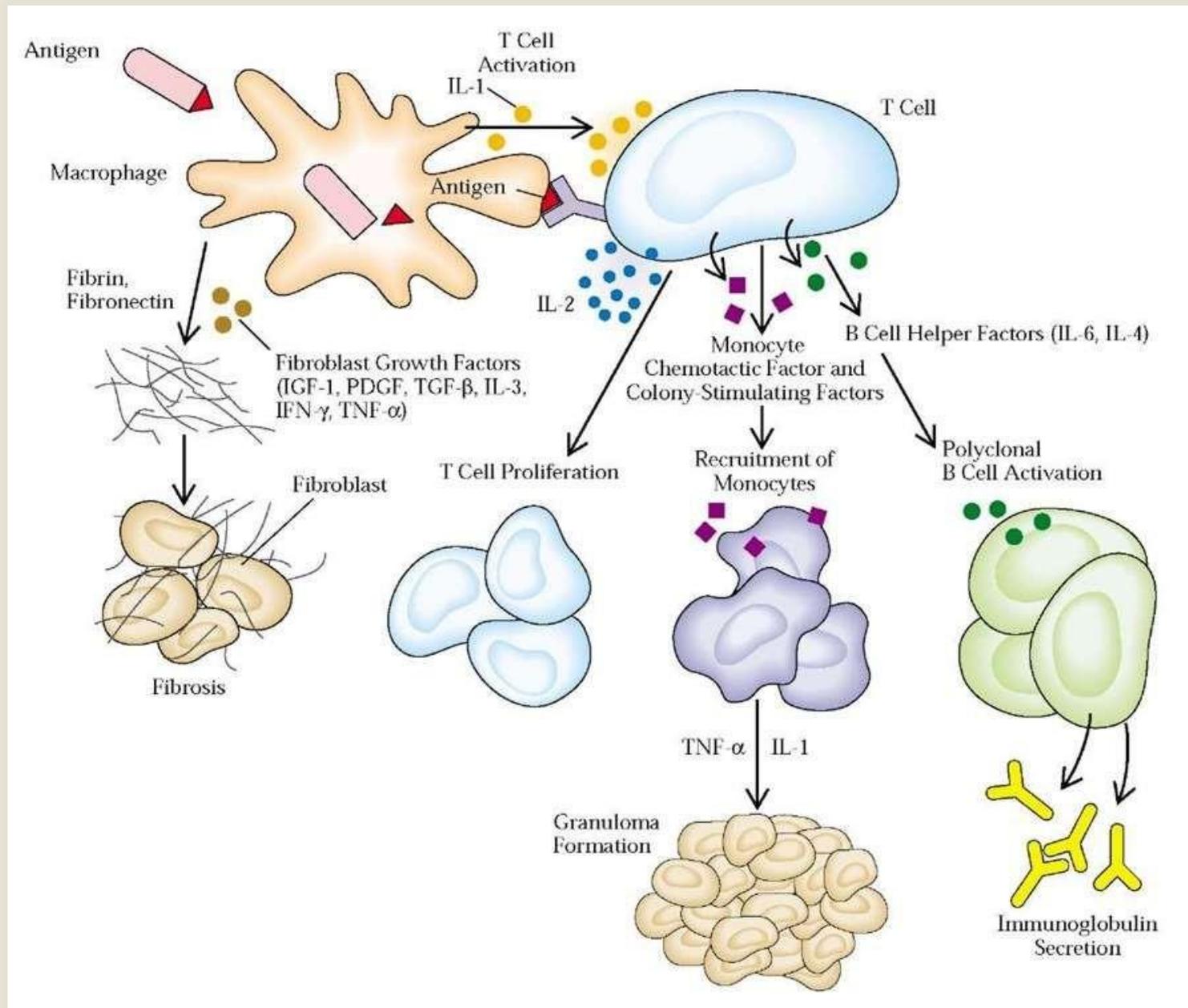
- Генетическая предрасположенность: подтверждена роль полиморфизма в генах, кодирующих провоспалительные интерлейкины, и при СРК, и при саркоидозе



Ключевые факторы иммунной активации в развитии СРК

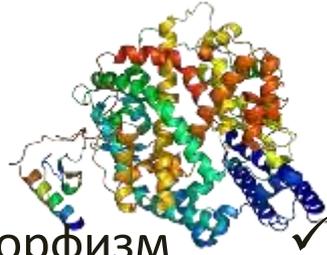


Иммунологическая теория патогенеза саркоидоза



АПФ

Саркоидоз

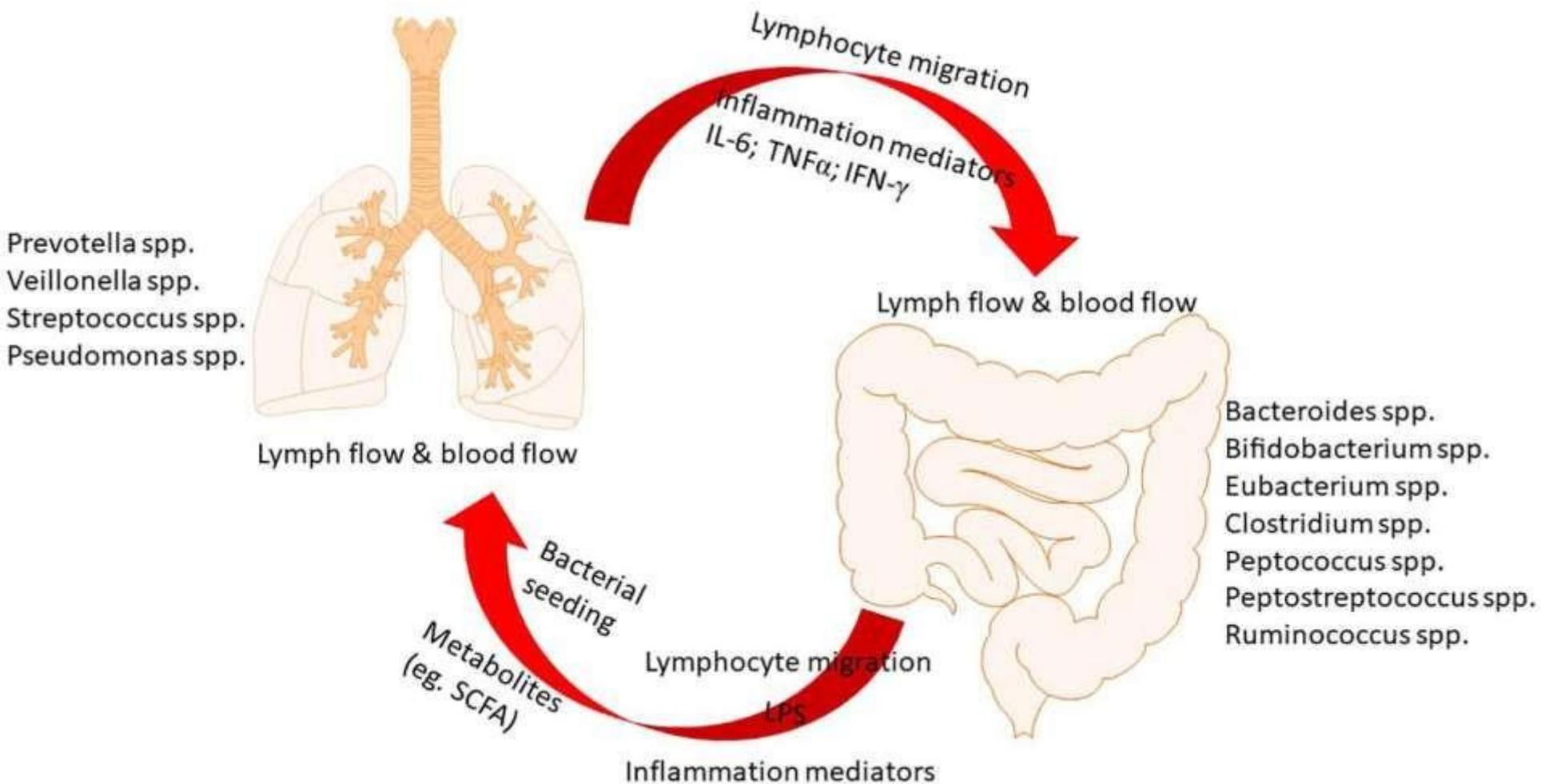


- ✓ С 1990 г. известен D/I полиморфизм гена АПФ и установлена корреляция между полиморфизмом этого генотипа и уровнем АПФ в сыворотке крови больных саркоидозом
- ✓ Основные продуценты АПФ в саркоидной гранулеме – эпителиоидные клетки, образующиеся из гиперактивированных провоспалительными цитокинами макрофагов
- ✓ ↑ АПФ коррелирует с тяжестью течения заболевания и с распространенностью гранулематозного процесса

СРК

- ✓ Данные о полиморфизме гена АПФ отсутствуют
- ✓ АПФ в большом количестве экспрессируется клетками слизистой оболочки кишечника
- ✓ Клинических данных нет

Система «кишечник — легкие»



Патофизиология СРК



«Начинающий врач выписывает по двадцать лекарств для каждой болезни; опытный врач - одно лекарство на двадцать болезней»

Sir William Osler

- Универсальной схемы терапии СРК с доказанной эффективностью и оценкой отдаленных результатов, которая одинаково хорошо подходила бы ко всем подтипам заболевания, до настоящего времени не существует!

- Гетерогенность клинических проявлений СРК и «перемещение» пациентов из одного подтипа в другой обуславливают необходимость приема нескольких препаратов → снижение комплаентности → снижение эффективности терапии → ухудшение качества жизни больных.



- Выход: применение препаратов для лечения СРК, не только обладающих симптоматической направленностью, но и оказывающих влияние на его патогенетические механизмы → потенциально высокая терапевтическая эффективность вне зависимости от подтипа СРК.

Релиз-антитела к ГИСТАМИНОВЫМ РЕЦЕПТОРАМ

(влияние на секреторную и моторно-эвакуаторную функции ЖКТ, противовоспалительный, спазмолитический и анальгетический эффекты)

Релиз-антитела к TNF- α

(противовоспалительное действие, нормализация баланса про- и противовоспалительных цитокинов)



Релиз-антитела к
мозгоспецифическому белку S-100
(анксиолитический, антидепрессивный, активирующий и ноотропный эффекты, нормализации ряда висцеральных функций)

Материалы и методы

Под наблюдением находились **210 пациентов с саркоидозом органов дыхания** (средний возраст – $43,5 \pm 3,4$ года), в т.ч. 187 больных с поражением паренхимы легкого – II-III ст. саркоидоза, 14 – с I ст. заболевания, 9 больных с IV ст.

Длительность заболевания у обследованных больных – в среднем $8,1 \pm 1,3$ года.

Морфологически диагноз был подтвержден у 167 пациентов (79,5%): 35% выполнялась медиастиноскопия с биопсией лимфатических узлов; 39 % – торакоскопия с биопсией легких; 26% – открытая биопсия легких.

Из 210 у **41 пациента (23,3%) был диагностирован СРК** (верификация осуществлялась в соответствии с клиническими рекомендациями и «Римскими критериями IV»).

В контрольную группу вошли 24 практически здоровых, не имеющих хронической пульмонологической патологии и органических поражений желудочно-кишечного тракта.



Материалы и методы

Из 210 у 41 пациента (23,3%) был диагностирован СРК (верификация осуществлялась в соответствии с клиническими рекомендациями и «Римскими критериями IV»), в т.ч.:

- **субтип СРК-Д – 27 пациентов (65,9%)** – >25% дефекаций форма стула 1-2 по БШ + < 25% дефекаций – 6-7 по БШ или преимущественно запоры (1-2 тип по БШ)
- **субтип СРК-З – 8 пациентов (19,5%)** – >25% дефекаций форма стула 6-7 по БШ + < 25% дефекаций – 1-2 по БШ или преимущественно диарея (6-7 тип по БШ)
- **субтип СРК-М – 6 пациентов (14,6%)** – >25% дефекаций форма стула 1-2 по БШ + > 25% дефекаций – 6-7 по БШ.

Бристольская шкала форм кала

Тип 1	отдельные твердые комочки кала (стул в виде «орешков»)
Тип 2	кал нормальной колбасовидной формы, но с твердыми комочками
Тип 3	кал нормальной колбасовидной формы, но поверхность с глубокими бороздками
Тип 4	кал нормальной колбасовидной формы или в виде змейки с гладкой поверхностью и мягкой консистенцией
Тип 5	кал в виде шариков с ровными краями, легко эвакуируется
Тип 6	кусочки кала с неровными краями, кашицеобразной консистенции
Тип 7	водянистый или жидкий стул без твердых комочков.

Материалы и методы



Всем пациентам, согласно актуальным клиническим протоколам, проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование, в рамках которого прицельно **изучали уровни ФНО- α и ИЛ-6, активность АПФ, концентрацию С-РБ.**

Для определения уровня ФНО- α в сыворотке крови применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (автоматическая система Alisei Q.S., Radim, Италия), ИЛ-6 – метод твердофазного меченого ферментом хемилюминесцентного последовательного количественного ИФА (анализатор IMMULITE 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, США – Германия), АПФ – колориметрический метод ИФА с пептидным субстратом (биохимический анализатор AU480, «Beckman Coulter, Inc.», США), СРБ – иммунотурбидиметрический количественный метод (биохимический анализатор Olympus, Германия).

С целью установления факта наличия микробиотических изменений в кишечнике выполняли **водородный дыхательный тест с лактулозой** (анализатор LactoFAN-2, Германия) и **посев кала на дисбиоз.**

Материалы и методы

Для оценки качества жизни использовали **опросник SF-36** (The Short Form-36), для выявления и оценки выраженности гастроэнтерологических симптомов – специфический **опросник GSRS** (Gastrointestinal Symptom Rating Scale).

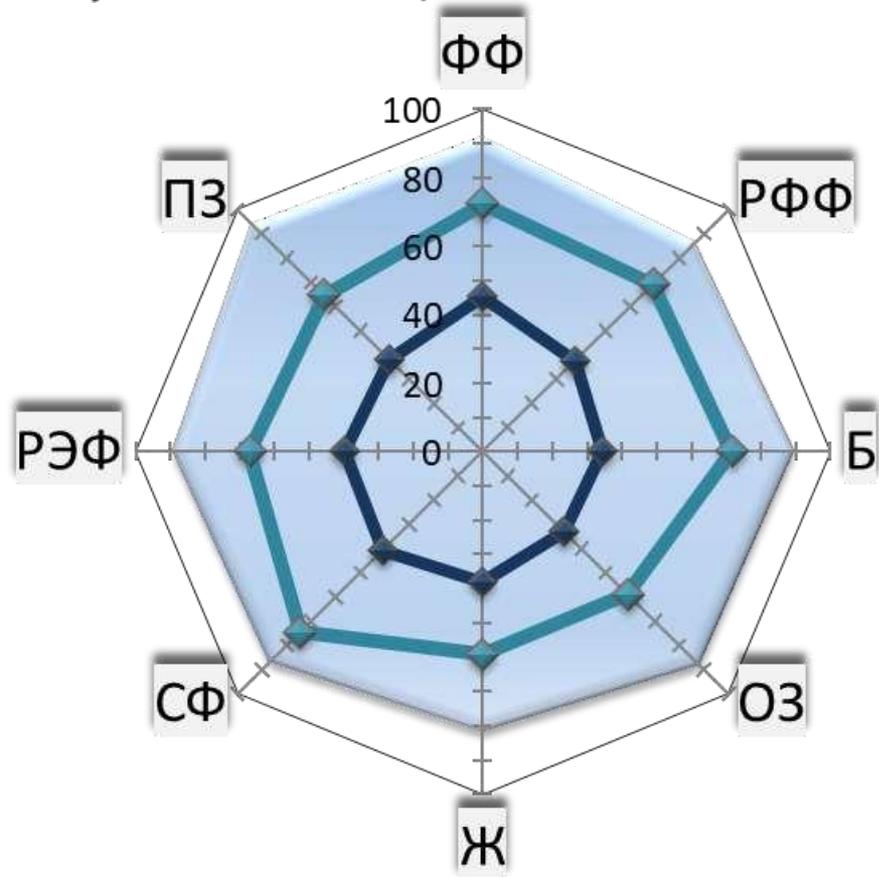


Терапия

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями пациенты получали:

- в рамках лечения СРК: комбинированный препарат на основе афинно очищенных релиз-антител к ФНО- α , гистамину и мозгоспецифическому белку S-100 + синбиотик;
- базисную терапию саркоидоза: глюкокортикостероиды, цитостатики (преимущественно метотрексат), комбинацию глюкокортикостероидов и цитостатиков, гидроксихлорохин, пентоксифиллин, витамин Е.

Динамика результатов оценки КЖ по опроснику SF-36 у пациентов с сочетанием СРК и саркоидоза органов дыхания до лечения и спустя 1 месяц после начала терапии (M±m)



Контрольная группа

СРК+саркоидоз - до лечения

СРК+саркоидоз - через 1 мес.

Динамика результатов оценки КЖ по опроснику GSRS у пациентов с сочетанием СРК и саркоидоза органов дыхания до лечения и спустя 1 месяц после начала терапии ($M \pm m$)

Признак	Средний показатель в группе, $M \pm m$	
	До лечения	Через 1 мес.
Абдоминальная боль	$3,67 \pm 0,31$	$2,05 \pm 0,21^*$
Рефлюксный синдром	$1,17 \pm 0,12$	$1,09 \pm 0,13$
Диарея	$3,73 \pm 0,24$	$1,15 \pm 0,18^*$
Диспепсия	$4,02 \pm 0,17$	$1,56 \pm 0,11^*$
Запор	$3,41 \pm 0,21$	$1,23 \pm 0,10^*$
Общая сумма баллов	$38,90 \pm 6,31$	$22,08 \pm 0,52^*$

По результатам водородного дыхательного теста с лактулозой у пациентов с СРК в сочетании с саркоидозом органов дыхания (группа А) СИБР был диагностирован у 37 больных (90%), что было достоверно выше, чем в группе контроля, а также в группе больных саркоидозом без сопутствующего СРК (группа Б), где СИБР обнаружили в 40% случаев.

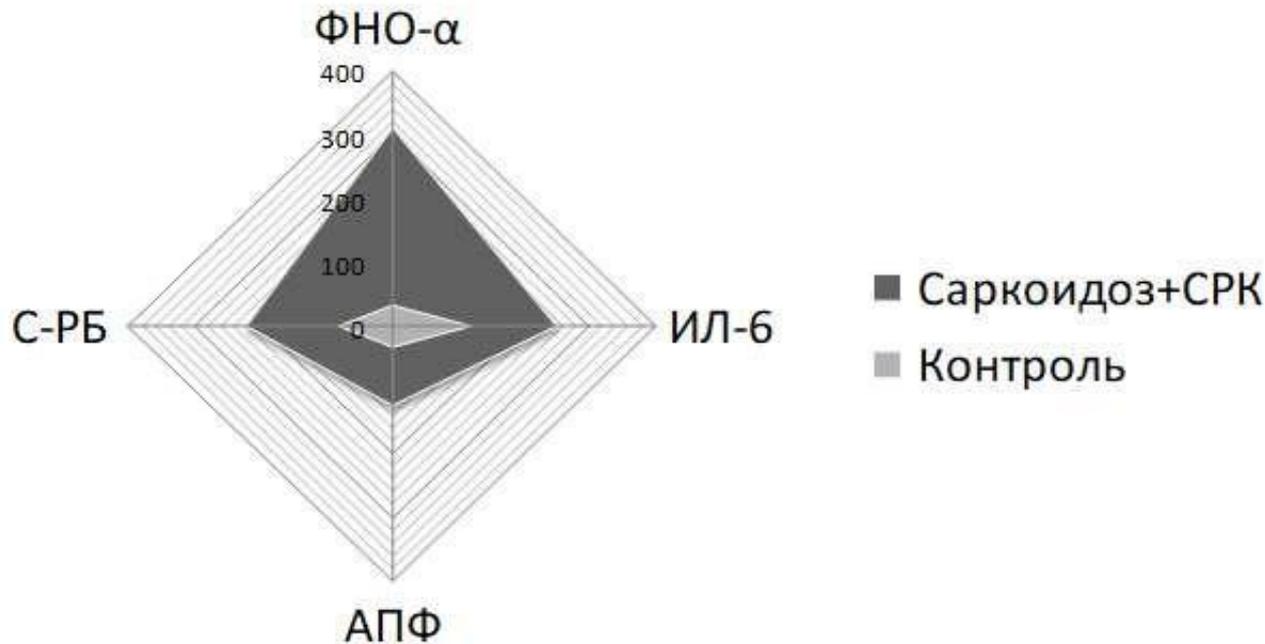
При этом как в группе А, так и в группе Б частота выявления СИБР оказалась значительно выше, чем в группе контроля, однако в отношении группы Б эти различия были недостоверны.



Согласно данным контрольного обследования, выполненного по истечении 1 месяца лечения, ни у одного из пациентов СИБР обнаружен не был.

Исходно у пациентов с сочетанием СРК и саркоидоза органов дыхания:

- **ФНО- α** – $18,69 \pm 2,03$ пг/мг (референсные значения ≤ 6 пг/мг; в контрольной группе – $2,04 \pm 0,27$ пг/мг);
- **ИЛ-6** – $8,54 \pm 0,45$ пг/мг (норма – $\leq 3,4$ пг/мг, в контрольной группе – $3,05 \pm 0,34$ пг/мг);
- **АПФ** – $65,31 \pm 5,92$ Ед/л (норма – 8-52 Ед/л, в контрольной группе – $17,69 \pm 2,01$ Ед/л);
- **С-РБ** – $11,04 \pm 0,45$ мг/л (норма – 0-5 мг/л, в группе контроля – $4,08 \pm 0,30$ мг/л).



Степень отличий исходных показателей маркеров системного воспаления и активности процесса у больных саркоидозом органов дыхания в сочетании с СРК и у лиц из контрольной группы в сравнении со значениями верхней границы нормы, которые приняты за 100% (%)

индекс Кребса (ИК) – соотношение общего количества нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови; косвенно характеризует активность фагоцитарных реакций и факторов специфического иммунитета, позволяет судить об их участии в поддержании общей реактивности организма.

При воспалительном процессе с легкой ЭИ ИК повышается до $2,8 \pm 0,4$;
при средней тяжести ЭИ – до $4,86 \pm 0,97$;
при тяжелой может быть более $5,76 \pm 1,19$

У больных с сочетанием
СРК и саркоидоза
органов дыхания ИК
 $\sim 3,15 \pm 0,27$, что было
достоверно ($p < 0,05$)
выше, чем в группе
контроля со средним
значением ИК $1,21 \pm 0,14$.



Средний уровень маркеров системного воспаления и активности процесса у пациентов с сочетанием СРК и саркоидозом органов дыхания до лечения и спустя 1 и 3

месяца после начала терапии (M±m)

Показатель	До лечения	Через 1 месяц		Через 3 месяца	
		после начала терапии	после начала терапии	после начала терапии	после начала терапии
ФНО-α	18,69±2,03 пг/мг	15,87±1,89 пг/мг	6,04±1,53 пг/мг*		
ИЛ-6	8,54±0,45 пг/мг	7,69±0,38 пг/мг	3,23±0,41 пг/мг*		
АПФ	65,31±5,92 Ед/л	42,25±4,67 Ед/л*	26,57±4,09 Ед/л*		
С-РБ	11,04±0,45 мг/л	5,09±0,23 мг/л*	4,67±0,23 мг/л*		
ИК	3,15±0,27	2,03±0,16*	1,85±0,17*		

Заключение

- ✓ Патогенетическая направленность лечения СРК позволяет добиться хороших клинических результатов: применение комбинированного препарата на основе афинно очищенных релиз-антител к ФНО- α , гистамину и мозгоспецифическому белку S-100 в сочетании с синбиотиком способствует регрессии гастроэнтерологических симптомов, улучшению качества жизни, восстановлению микробиоты, достоверному снижению уровня ФНО- α , ИЛ-6, С-РБ, АПФ, ИК у пациентов с сочетанным течением СРК и саркоидоза органов дыхания, а также позволяет повысить уровень комплаентности за счет упрощения схемы лечения коморбидного пациента.



Благодарим за внимание!