

УДК 616.72-002:616.345-008.87-085.331:579.8

*Л.В. Мікулець***ВПЛИВ «БІФЛАКТ ЕКСТРА» НА МІКРОБІОТУ ПОРОЖНИНИ ТОВСТОЇ КИШКИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ**Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, клінічної імунології та алергології (зав. – проф. О.В. Пішак)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** Включення до комплексного лікування «БІФЛАКТ ЕКСТРА» сприяло нормалізації або збільшенню автохтонної облигатної анаеробної мікрофлори порожнини товстої кишки, зменшенню, а інколи й елімінації, патогенної та умовно-патогенної мікробіоти, а

також прискоренню регресу проявів основного захворювання.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, мікрофлора кишечника, дисбактеріоз, «Біфілакт екстра».

**Вступ.** Ревматоїдний артрит (РА) відноситься до системних автоімунних захворювань сполучної тканини, який викликає ураження багатьох органів і систем (легені, серце, нирки, шлунково-кишковий тракт) [3, 9]. Зміни системи травлення більшість дослідників пояснюють побічною дією нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) [8], хоча деякі автори трактують це як порушення трофіки слизової оболонки внаслідок генералізованого васкуліту [5, 6].

В останні роки все частіше в розвитку РА відводиться роль інфекційним агентам [1, 2, 4]. Дисбактеріоз (ДК) кишечника – це зміна якісного складу і кількісного співвідношення мікрофлори, що виникає під впливом екзо- і ендогенних чинників і може бути етіологічним фактором та патогенетичною ланкою багатьох патологічних станів. Однією з основних функцій нормальної мікрофлори кишечника є імунна (індукція синтезу імуноглобулінів, лізоциму, інтерферонів, регуляція специфічного клітинного і гуморального імунітету), а РА належить до органоспецифічних форм автоімунної патології, в основі якого головна роль належить поєднаним порушенням клітинної та гуморальної ланок системного імунітету [7]. Згідно із зазначеним, у нашому дослідженні доцільним вважали вивчення якісного та кількісного складу мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки у хворих на РА в період загострення і корекція мікробіоти за допомогою «Біфілакт екстра».

**Мета дослідження.** Вивчити видовий склад та популяційний рівень мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки у хворих на РА в період загострення та дослідити вплив «Біфілакт екстра» на результати комплексного лікування.

**Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження стали 43 хворих на РА. Згідно з віком розподіл груп становив: 20-30 років – 4 пацієнти; 31-40 років – 15; 41-50 років – 11; 51-60 років – 10; >60 років – 3 пацієнти. За активністю процесу розподіл пацієнтів становив: у 29 обстежуваних – активність I ст., у 10 – активність II ст., у 4 – активність III ст. Давність хвороби в обстежених складала від 6 місяців до 12 років. Пацієнти, крім стандартної терапії, отримували «Біфілакт екстра» ТОВ "НВП Аріадна" (м.Одеса). Препарат призначався через 5-7 днів після госпіталізації залежно

від результатів бактеріологічного дослідження по 1 капсулі (1 капсула містить бактерії родів *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* – не менше 50 млн. КУО/г живих бактеріальних клітин, комплекс активованих біополімерів: целюлоза, геміцелюлози, пектин, лігнін) тричі на добу впродовж двох тижнів, за потреби курс продовжували до трьох тижнів. Залежно від ступеня дисбактеріозу пацієнтам, за необхідності, призначали курс антибіотикотерапії. Групу контролю склали 21 практично здорова людина репрезентативних за віком, які протягом 6 місяців не хворіли не тільки захворюваннями шлунково-кишкового тракту, а й іншими.

Діагноз РА верифікували на основі критеріїв Американської ревматологічної асоціації (ARA, 1987). Діагноз та стадію ДК встановлювали за опублікованими критеріями (Харченко Н.В., 2000). Дослідження порожнинної мікрофлори товстої кишки проводили мікробіологічним методом з вивченням кількісних та якісних показників наважки свіжих випорожнень, обстежуваних за стандартним протоколом до та після лікування терміном три тижні (Микельсаар і др., 1990; Ewing, Martin, 1974). Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS Excel 2003™ та «Statistika» версії 6.0 StatSoft, Inc. Достовірність отриманих даних вираховували методом парного тесту із застосування t-критерію Student та рангової кореляції Spearman.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Розподіл хворих на ревматоїдний артрит за ступенем тяжкості кишкового дисбактеріозу наведено в таблиці 1.

Результати вивчення видового складу мікрофлори порожнини товстої кишки у хворих на РА наведено в таблиці 2.

У практично здорових осіб біфідобактерії, лактобактерії, бактероїди і звичайна кишкова паличка виділялись у всіх випадках (100 %), ентерококи – у 19 (90,5 %) та пептострептококи – у 12 (57,1 %). Зазначені мікроорганізми у практично здорових людей є константними і вони виявляються більше, ніж у половині обстежених. Проте в незначній кількості обстежених виявлені автохтонні факультативні анаеробні та аеробні умовно-патогенні бактерії (від 4,8 до 14,8 % пацієнтів): пептокок, бактерії

Таблиця 1

## Розподіл хворих на ревматоїдний артрит за ступенем тяжкості кишкового дисбактеріозу

Ступені тяжкості дисбактеріозу	Нормофлора	I ступінь	II ступінь	II-III ступінь	III ступінь	III-IV ступінь	IV ступінь
Кількість хворих	0	0	10	8	22	2	1
Відсоток виявлення, %			23,3	18,6	51,2	4,6	2,3

Таблиця 2

## Видовий склад мікробіоти порожнини товстої кишки у хворих на ревматоїдний артрит

Мікроорганізми	Група хворих на РА (n=43)			Контроль (n=21)			P
	Виділено штамів	Індекс постійності (С%)	Частота зустрічальності (Pi)	Виділено штамів	Індекс постійності (С%)	Частота зустрічальності (Pi)	
I. Анаеробні бактерії							
Біфідобактерії	43	100	0,14	21	100	0,14	>0,05
Лактобактерії	43	100	0,14	21	100	0,14	>0,05
Бактероїди	43	100	0,14	21	100	0,14	>0,05
Еубактерії	0	-	-	4	19,05	0,03	-
Пептокок	4	9,3	0,01	3	14,3	0,02	<0,05
Пептострептококи	0	-	-	12	57,14	0,08	-
Бактерії роду Clostridium	28	65,1	0,09	1	4,76	0,006	<0,05
II. Аеробні та факультативно анаеробні мікроорганізми							
Кишкова паличка	43	100	0,14	21	100	0,14	>0,05
E.coli НLу+	26	60,46	0,09	0	0	-	-
Протеї	43	100	0,14	2	9,5	0,013	<0,05
Цитробактер	1	2,32	0,003	0	-	-	-
Ентерококи	0	-	-	19	90,48	0,13	-
Стафілококи	14	32,56	0,05	2	9,5	0,013	<0,05
Дріжджоподібні гриби роду Candida	14	32,56	0,05	0	-	-	-

родів Clostridium, Proteus, Citrobacter – ці бактерії відіграють незначну другорядну роль.

У всіх хворих на РА також виділено біфідобактерії, лактобактерії, бактероїди та кишкову паличку. Однак виявлено, що в цих хворих елімінують із порожнини товстої кишки еубактерії, пептокок та, що важливо, ентерококи. На цьому фоні настає контамінація порожнини товстої кишки патогенними (ентеротоксигенними ешерихіями в 60,46 %) та умовно-патогенними (протеями – у всіх пацієнтів, цитробактером – у 2,32 %) ентеробактеріями, а також бактеріями роду Clostridium – 65,1 %, стафілококами – 32,56 % та дріжджоподібними грибами роду Candida – 32,56 %.

З метою визначення кількісного складу мікробіоти порожнини товстої кишки нами проведено аналіз популяційного рівня кожного виду мікроорганізмів, що персистують у кишечнику хворих на РА (таблиця 3).

За популяційним рівнем, коефіцієнтом кількісного домінування (ККД), коефіцієнтом значущості (КЗ) домінуючими мікроорганізмами в кишечнику практично здорових людей виявлені біфідобактерії (ККД – 138,2 %), ентерококи (ККД – 123,1 %), лактобактерії (ККД – 118,6 %), бактероїди (ККД – 105,5 %) та кишкова паличка (ККД – 105,5 %). Інші мікроорганізми: еубактерії, пептокок, бактерії роду Clostridium, умовно-патогенні

Таблиця 3

**Популяційний рівень мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки у хворих на ревматоїдний артрит**

Мікроорганізми	Група хворих на РА (n=43)			Контроль (n=21)			P
	Популяційний рівень (lg КУО/г) M±m	Коефіцієнт кількісного домінування (%)	Коефіцієнт значущості	Популяційний рівень (lg КУО/г) M±m	Коефіцієнт кількісного домінування (%)	Коефіцієнт значущості	
<b>I. Анаеробні бактерії</b>							
Біфідобактерії	4,85±0,11	67,64	0,095	9,87±0,31	138,24	0,19	<0,001
Лактобактерії	5,13±0,15	71,54	0,29	8,47±0,39	118,63	0,17	<0,001
Бактероїди	9,10±0,22	126,92	0,18	7,53±0,41	105,46	0,15	<0,001
Еубактерії	0	-	-	7,91±0,42	21,10	0,03	-
Пептокок	8,82±0,08	11,44	0,01	6,52±0,31	13,06	0,02	<0,001
Пептострептококи	0	-	-	8,47±0,29	67,78	0,095	-
Бактерії роду Clostridium	9,01±0,02	81,80	0,11	5,90	3,93	0,005	<0,001
<b>II. Аеробні та факультативно анаеробні мікроорганізми</b>							
Кишкова паличка	9,29±0,15	129,57	0,18	7,53±0,31	105,46	0,15	<0,001
E.coli HLy+	8,77±0,06	73,95	0,11	0	-	-	-
Протеї	4,41±0,21	61,51	0,09	3,21±0,17	4,27	0,006	<0,001
Цитробактер	8,6	2,78	0,0035	0	-	-	-
Ентерококи	0	-	-	9,71±0,37	123,05	0,18	-
Стафілококи	5,42±0,25	24,61	0,04	3,42±0,21	4,55	0,006	<0,001
Дріжджоподібні гриби роду Candida	5,44±0,34	24,70	0,037	0	-	-	-

Примітка. \*- відмінності показників вірогідні відносно таких у пацієнтів на РА до лікування (p<0,05)

ентеробактерії (протеї) та стафілококи відіграють, за популяційним рівнем, ККД та КЗ, мінімальну роль мікробіоценозу.

Зіставляючи активність загострення РА та ступінь тяжкості ДК виявлено певну різницю ступенів дисбіотичних порушень: у першу чергу змінюється популяційний рівень практично всіх представників мікробіоти порожнини товстої кишки, що призводить до глибоких змін ККД і КЗ. При цьому провідна роль у мікробіоценозі порожнини товстої кишки належить умовно-патогенним ентеробактеріям (E.coli, Proteus та ін.), бактероїдам (126,9 %). Із зростанням ступеня активності ревматоїдного процесу значно зростає популяційний рівень бактероїдів (p<0,05), пептокока, кластридій, стафілокока в порожнині товстої кишки. Високого популяційного рівня досягають мікроорганізми, що контамінували порожнину товстої кишки – патогенні (ентеротоксигенні ешерихії) та умовно-патогенні (цитробактер), ентеробактерії, стафілококи, дріжджоподібні гриби роду Candida. На цьому фоні різко (p<0,001, або на 3-5 рівнів) зменшуються кількісні показники біфідобактерій і лактобактерій, еліміну-

ють ентерококи, еубактерії та пептострептококи. Тобто, ступінь дисбіотичних порушень досить чітко корелював зі ступенем активності ревматоїдного процесу.

Результати вивчення впливу «Біфілакт екстра» на мікробіоту порожнини товстої кишки наведено в таблиці 4.

Розглядаючи вплив «БІФІЛАКТ ЕКСТРА» на видовий склад мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки, слід зауважити, що вказаний препарат комплексної терапії у хворих на РА сприяє елімінації з порожнини товстої кишки бактерій роду Clostridium, ентеротоксигенних ешерихій, протеїв, стафілококів, дріжджоподібних грибів роду Candida та пептокока, але не призводить до зміни видового складу автохтонних облигатних анаеробних фізіологічно корисних біфідобактерій, лактобактерій.

З метою оцінити вплив «БІФІЛАКТ ЕКСТРА» на якісний та кількісний склад мікробіоти порожнини товстої кишки визначили популяційний рівень мікроорганізмів, що персистують у порожнині товстої кишки (табл. 5).

Таблиця 4

**Індекс постійності у хворих на ревматоїдний артрит до та після лікування  
«БІФІЛАКТ ЕКСТРА»**

Мікроорганізми	Індекс постійності (С%) до лікування (група з РА (n=43))	Індекс постійності (С%) після лікування (група з РА (n=43))
I. Анаеробні бактерії		
Біфідобактерії	100	100
Лактобактерії	100	100
Бактероїди	100	100
Еубактерії	-	-
Пептокок	9,3	12,3
Пептострептококи	-	-
Бактерії роду Clostridium	65,1	23,2*
II. Аеробні та факультативно анаеробні мікроорганізми		
Кишкова паличка	100	100,0
E.coli HLy+	60,46	12,3*
Протеї	100	28,5*
Цитробактер	2,32	-
Ентерококи	-	-
Стафілококи	32,56	13,7*
Дріжджоподібні гриби роду Candida	32,56	8,9*

Примітка. \*- відмінності показників вірогідні відносно таких у пацієнтів на РА до лікування (p<0,05)

Таблиця 5

**Популяційний рівень мікробіоти порожнини товстої кишки у хворих на ревматоїдний  
артрит до та після лікування «БІФІЛАКТ ЕКСТРА»**

Мікроорганізми	Популяційний рівень (lg КУО/г), M±m до лікування (група з РА (n=43))	Популяційний рівень (lg КУО/г), M±m після лікування (група з РА (n=43))
I. Анаеробні бактерії		
Біфідобактерії	4,85±0,11	7,89±0,11*
Лактобактерії	5,13±0,15	7,53±0,18*
Бактероїди	9,10±0,22	9,10±0,15
Еубактерії	0	0
Пептокок	8,82±0,08	7,56±0,13*
Пептострептококи	0	0
Бактерії роду Clostridium	9,01±0,02	3,98±0,12*
II. Аеробні та факультативно анаеробні мікроорганізми		
Кишкова паличка	9,29±0,15	8,68±0,12*
E.coli HLy+	8,77±0,06	3,72±0,15*
Протей	4,41±0,21	2,12±0,22*
Цитробактер	8,6	0
Ентерококи	0	0
Стафілококи	5,42±0,25	2,35±0,18*
Дріжджоподібні гриби роду Candida	5,44±0,34	1,70±0,37*

Примітка. \*- відмінності показників вірогідні відносно таких у пацієнтів на РА до лікування (p<0,05)

Одержані та наведені в табл. 5 результати показують позитивний вплив препарату на деконтамінацію та корекцію мікробіоти порожнини товстої кишки. При цьому настає елімінація із кишечника умовно-патогенних ентеробактерій (цитробактера, протейів).

Значно зменшується популяційний рівень умовно-патогенних мікроорганізмів та зменшується кількість патогенних (ентеротоксигенних) ешерихій.

За клінічними даними, корекція дисбактеріозу «Біфілакт екстра» супроводжувалася помітним прискоренням регресу проявів РА, особливо таких ознак, як ранкова скутість (вираженість та тривалість) та больовий синдром.

#### Висновки

1. У хворих на ревматоїдний артрит у період загострення формуються дисбіотичні порушення.

2. За зниження популяційного рівня автохтонних облигатних бактерій настає контамінація та підвищення популяційного рівня патогенних (*E.coli* НLy+) та умовно-патогенних (протейів, цитробактера, кишкової палички) ентеробактерій.

3. Ступінь проявів дисбактеріозу досить чітко корелює з активністю ревматоїдного процесу.

4. «БІФІЛАКТ ЕКСТРА» в лікуванні ревматоїдного артрити сприяє покращанню показників нормальної мікрофлори порожнини товстої кишки.

**Перспективи подальших досліджень.** Врахування отриманих даних дозволить підвищити ефективність лікування ревматоїдного артрити.

#### Література

1. Блудова Н.Г. К вопросу о патогенезе поражения толстой кишки у больных ревматоидным

артритом / Н.Г.Блудова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 6 (6). – С. 44-47.

2. Блудова Н.Г. Вплив пробіотичних препаратів на мікрофлору порожнини товстої кишки у хворих на ревматоїдний артрит із супутнім дисбіозом кишечника / Н.Г.Блудова // Укр. мед. альманах. – 2005. – Т. 8, № 5. – С. 18-21.

3. Коваленко В.Н. Ревматоидный артрит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение / В.Н.Коваленко // Ліки України. – 2005. – № 1. – С. 24-26.

4. Лисенко Г.І. Стан кишкового мікробіоценозу у хворих ревматоїдним та реактивними артрити / Г.І.Лисенко, Л.В.Теслюк, О.І.Нікольська // Ж. практ. лікаря. – 1999. – № 1. – С. 36-37.

5. Мелешкина А.В. Некоторые аспекты патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ювенильных хронических артритах / А.В.Мелешкина, Е.С.Жолобова // Рос. педиатр. ж. – 2004. – № 2. – С. 39-41.

6. Муравьев Ю.В. Побочные действия нестероидных противовоспалительных препаратов и кишечника / Ю.В.Муравьева, В.В.Лебедева // Рос. гастроэнтерол. ж. – 2000. – № 4. – С. 27-31.

7. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в XXI век / Е.Л.Насонов // Клин.мед. – 2005. – № 6. – С. 8-12.

8. Проницаемость защитного барьера кишечника у больных ревматическими заболеваниями, длительно получающих нестероидных противовоспалительные препараты / Ю.В.Муравьев, В.В.Лебедева, В.К.Мазо [и др.] // Клин. фармакол. и терапия. – 2003. – № 12 (1). – С. 23-26.

9. Сигидин Я.А. Ревматоидный артрит / Я.А.Сигидин, Г.В.Лукина. – М.: Анко, 2001. – 328 с.

## ВЛИЯНИЕ «БИФИЛАКТ ЭКСТРА» НА МИКРОБИОТУ ТОЛСТОЙ КИШКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НА РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

*Л.В.Мікулець*

**Резюме.** Включение в комплексное лечение «БИФИЛАКТ ЭКСТРА» способствовало нормализации или увеличению облигатной аутохтонной анаэробной микрофлоры толстой кишки, уменьшению, а иногда и элиминации патогенной и условно-патогенной микробиоты и ускорению регресса проявлений основного заболевания.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, микрофлора кишечника, дисбактериоз, «Бифилакт экстра».

## THE INFLUENCE OF THE “BIFILACT EXTRA” ON THE MICROBIOTA OF THE LARGE INTESTINE AND THE RESULTS OF MULTIMODALITY TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

*L.V.Mikulets*

**Abstract.** The inclusion of the “Bifilact Extra” in the holiatry contributed to a normalization or an increase of the autochthonous obligatory anaerobic microflora of the large intestinal cavity, a decrease and sometimes an elimination of the pathogenic and opportunistic microbiota and to an acceleration of a regression of the underlying disease.

**Key words:** rheumatoid arthritis, intestinal microflora, dysbacteriosis, “Bifilact Extra”.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.Й.Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 1 (53). – P. 63-67

Надійшла до редакції 16.11.2009 року