

О.В. Пішак

КОРЕКЦІЯ ВИДОВОГО СКЛАДУ ТА ПОПУЛЯЦІЙНОГО РІВНЯ МІКРОФЛОРИ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (зав. – проф. О.І.Волошин)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. У 77 хворих на ревматоїдний артрит досліджено видовий склад та популяційний рівень мікрофлори товстої кишки. Встановлено елімінацію біфідобактерій (у 34,9% хворих), лактобактерій (у 54,9%), ентерококів (у 57,4%), еубактерій (у 65,1%) та значне зростання умовно патогенних бактерій: клостридій, протеїв, стафілококів та інших мікроорганізмів. У хворих на ревматоїдний артрит формується дисбактеріоз II і III ступеня.

Застосуванням полікомпонентного еубіотика лінекса відновлено мікроекологію кишкового дисбактеріозу тільки у 59,6% хворих.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, мікрофлора товстої кишки, лінекс, лікування.

Вступ. Ревматоїдний артрит (РА) відноситься до захворювань, в основі яких лежать автоімунні розлади, з переважним ураженням тканин суглобів. Разом з тим, відомо, що й інші органи і тканини нерідко стають мішенями для дії імунних комплексів запалення.

Порівняно маловивченою залишається проблема ураження шлунково-кишкового тракту, особливо мікробіоценозу кишечника. Відомо, що лікарські засоби, які тривалий час приймає хвора людина, проявляють антибактеріальну активність щодо автохтонних облигатних мікроорганізмів кишечника. У попередніх повідомленнях нами показана тригерна роль патогенних та умовно патогенних ентеробактерій в активації РА. Загострення РА відбувається на фоні сформованого кишкового дисбактеріозу, характерною особливістю якого є контамінація та кількісне домінування ентеропатогенних, ентеротоксигенних і ентерогеморагічних ешерихій та умовно патогенних ентеробактерій, гемолітичних ентерококів та інших мікроорганізмів.

Зазначене потребує розробки методів і засобів корекції дисбактеріозу кишечника у хворих на РА, сформованого на фоні антибіотикотерапії, гострих захворювань шлунково-кишкового тракту та ін. [1, 4]. Методи і засоби попередження та лікування кишкового дисбактеріозу, сформованого на фоні загострення РА, в літературі не описані.

Мета дослідження. Дослідити видовий склад та популяційний рівень мікрофлори товстої кишки і вплив на нього лікувального бактеріального препарату лінекс.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням знаходилось 77 хворих на РА з хронічним перебігом, із тривалістю захворювання від одного до декількох років. Контрольну групу склали 27 практично здорових людей-донорів, яких обстежували перед забором крові. Клінічне обстеження хворих включало ретельне вивчення скарг, анамнестичних даних, фізичного, загаль-

ноклінічного та імунологічного обстеження, яке доповнювалось клініко-лабораторними, біохімічними, інструментальними та мікробіологічними дослідженнями із залученням ряду сучасних інформативних методів.

Встановлення ступеня кишкового дисбактеріозу проводили на основі результатів мікробіологічного дослідження вмісту порожнини товстої кишки шляхом визначення видового складу та популяційного рівня порожнинної мікрофлори (в \lg КУО/г – колонійутворюючих одиниць). При цьому використовували мікроекологічні показники мікробіоценозу (3). Аеробні мікроорганізми вирощували на елективних живильних середовищах в термостаті впродовж 1-2 діб, анаеробні – в стаціонарному анаеростаті “CO₂ incubator T-125” фірми ASSAB Medicin AB (Sweden) впродовж 7-14 діб. Ідентифікацію виділених патогенних, умовно патогенних та автохтонних облигатних і факультативних мікроорганізмів проводили за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями та за антигенною структурою в реакціях аглютинації, використовуючи стандартні типоспецифічні діагностичні сироватки. У окремих випадках для ідентифікації використовували системи API-20E, API-20A, API – staph. та ентеротести 1, 2. Ступінь кишкового дисбактеріозу визначали за В.М. Бондаренко і співавторами (1998).

У хворих на РА із сформованим дисбактеріозом використовували бактерійний комерційний препарат “Лінекс” фірми ЛЕК (Словенія, Люблена) в капсулах, в яких знаходяться життєздатні ліофілізовані представники автохтонної облигатної мікрофлори кишечника – біфідобактерії, лактобактерії та ентерококи.

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали загально визнаними методами варіаційної статистики із застосуванням критерію вірогідності відмінностей Стьюдента за спеціальними програмами.

Результати дослідження та їх обговорення. Терапевтична ефективність будь-якого лікування залежить від точності діагностики патологічного процесу, в даному випадку, у шлунково-кишковому тракті, встановлення мікробіологічних порушень у порожнині товстої кишки, використання для ліквідації інфекційного вогнища селективних препаратів і наступних лікувальних та реабілітаційних заходів, направлених на відновлення видового складу та популяційного рівня основних представників нормальної мікрофлори кишечника.

Результати вивчення видового складу та популяційного рівня мікрофлори порожнини товстої кишки у 77 хворих при госпіталізації на стаціонарне лікування наведені у таблицях 1 і 2.

У хворих на РА відмічається елімінація біфідобактерій (у 34,9% пацієнтів), лактобактерій (у 54,9%), еубактерій (у 65,1%), пептококів (у 30,6%), аеробних спороутворюючих стрептобацил (*B. subtilis*) та ентеро-коків (у 57,4% хворих).

Крім зміни видового складу анаеробних і аеробних бактерій, значно зменшився їх популяційний рівень у хворих, в яких вони збереглися. Так, показник найбільш фізіологічно корисних облигатних мікроорганізмів знизився із $10,42 \pm 0,43 \lg$ КУО/г до $7,14 \pm 0,31 \lg$ КУО/г ($P < 0,001$), лактобактерій від $7,74 \pm 0,78 \lg$ КУО/г до мінімального рівня ($4,95 \pm 0,27 \lg$ КУО/г), який можна виявити; еубактерій – із $9,53 \pm 0,56 \lg$ КУО/г до $5,17 \pm 0,47 \lg$ КУО/г ($P < 0,001$).

Таблиця 1

Видовий склад та популяційний рівень анаеробних бактерій товстої кишки у хворих на РА за госпіталізації на стаціонарне лікування

Мікроорганізми	Стат. показник	Популяційний рівень (в lg КУО/г)		Р
		Основна група (77)	Контроль (27)	
Біфідобактерії	M±m С %	7,14 ± 0,31 35,06	10,42 ± 0,43 100,0	< 0,001
Лактобактерії	M±m С %	4,95 ± 0,27 37,66	7,74 ± 0,78 92,59	< 0,001
Еубактерії	M±m С %	5,17 ± 0,47 31,17	9,53 ± 0,56 96,30	< 0,001
Бактероїди	M±m С %	9,71 ± 0,31 100,0	8,75 ± 0,37 100,0	> 0,05
Превотелла	M±m С %	9,68 ± 0,17 9,09	7,87 ± 0,21 11,11	< 0,05
Пептокок	M±m С %	7,82 ± 0,43 54,54	6,57 ± 0,21 85,19	> 0,05
Пептострептокок	M±m С %	7,67 ± 0,37 48,05	6,93 ± 0,21 40,74	> 0,05
Клостридії	M±m С %	7,28 ± 0,31 32,47	5,17 ± 0,17 66,67	< 0,01

Примітка. У дужках число спостережень.

Разом з тим, зріс популяційний рівень умовно патогенних бактерій: клостридій, протеїв, стафілококів. Характерною особливістю загострення РА є контамінація порожнини товстої кишки патогенними (ентеропатогенними, ентеротоксигенними і ентерогеморагічними) ешерихіями у 31,0% хворих, гемолітичними кишковими паличками - у 72,7% пацієнтів; умовно патогенними ентеробактеріями (ентеробактером, цитробактером, клебсієлами, едвардсієлами) та гемолітичними ентерококами. Елімінація та зниження популяційного рівня автохтонних облигатних фізіологічно корисних анаеробних бактерій сприяє контамінації порожнини товстої кишки патогенними та умовно патогенними ентеробактеріями, стафілококами, пептококом, пептострептококами, клостридіями, коринебактеріями та дріжджоподібними грибами роду *Candida*. В результаті проведеного аналізу видового складу та популяційного рівня мікрофлори порожнини товстої кишки у хворих на РА в період загострення встановлено у 11 пацієнтів дисбактеріоз I ступеня, у 21 (27,3%) - II ступеня, у 26 (33,8%) - III ступеня і у 19 (24,7%) важких хворих був дисбактеріоз IV ступеня. Таким чином, у хворих на РА в період загострення формується дисбактеріоз II і III ступеня у 61,0% хворих і лише у 14,2% пацієнтів - дисбактеріоз I ступеня.

Все перераховане вказує на необхідність включення до базисної терапії РА заходів щодо відновлення нормального мікробіоценозу кишечника.

На першому етапі терапевтичної тактики корекція мікрофлори кишечника включала застосування бактерійних препаратів, які складають основу

Видовий склад та популяційний рівень анаеробних бактерій товстої кишки у хворих на ревматоїдний артрит за госпіталізації на стаціонарне лікування

Мікроорганізми	Стат. показник	Популяційний рівень (в lg КУО/г)		P
		Основна група (77)	Контроль (27)	
Ешерихії	M±m С %	6,17 ± 0,30 100,0	7,75 ± 0,57 100,0	>0,05
E. coli HLy+	M±m С %	7,01 ± 0,41 72,73	0	<0,001
ЕПКП	M±m С %	7,37 ± 0,44 61,04	0	<0,001
Протеї	M±m С %	6,19 ± 0,47 100,0	3,17 ± 0,09 25,93	<0,01
Ентеробактер	M±m С %	8,07 ± 0,37 33,73	0	<0,001
Цитробактер	M±m С %	8,47 ± 0,33 28,57	0	<0,001
Клебсіела	M±m С %	7,17 ± 0,39 24,68	0	<0,001
Едвардсіела	M±m С %	8,47 ± 0,29 6,49	0	<0,001
Стрептобацила	M±m С %	0	9,17 ± 0,57	<0,001
Коринебактерії	M±m С %	6,19 ± 0,27 11,69	4,27 ± 0,51 7,41	<0,05
Ентерококи	M±m С %	7,04 ± 0,34 12,99	8,99 ± 0,95 20,37	>0,05
Гемолітичні ентерококи	M±m С %	8,11 ± 0,31 22,08	0	<0,001
Стафілококи	M±m С %	5,97 ± 0,21 100,0	3,47 ± 0,72 40,74	<0,05
Грибки роду Candida	M±m С %	4,38 ± 0,09 50,65	4,35 ± 0,71 7,41	>0,05

Примітка. У дужках число спостережень;
ЕПКП – ентеропатогенні кишкові палички.

бактеріотерапії. В сучасних умовах існуючі еубіотики можна розділити на 5 основних груп:

1. Класичні монокомпонентні еубіотики-колібактерін, лактобактерін, біфідумбактерін.
2. Самоелімінуючі (транзиторні) мікроби-антагоністи – споробактерін, бактисубтил (флонівін).
3. Багатокомпонентні еубіотики - лінекс, біфі-форм, біфілонг, аципол, ацилак та інші.
4. Комбіновані еубіотики - біфідумбактерін-форте, кипацид та ін.

5. Рекомбінантні еубіотики.

Враховуючи важкість дисбактеріозу і його поширеність серед обстежених хворих на РА, наш вибір зупинився на полікомпонентному еубіотику - лінексу, який, на нашу думку, найбільш вдало відповідає елімінованому видовому складу і популяційному рівню автохтонних облигатних бактерій, оскільки містить життєздатні представники резидуальної мікрофлори кишечника - біфідобактерії, лактобактерії та ентерококи.

Лінекс призначався по 2 капсули тричі на добу впродовж 15 днів під час прийому їжі. Використання лінексу в комплексній терапії шлунково-кишкової дисфункції супроводжувалась досить швидким клінічним покращанням. Практично у всіх пацієнтів спостерігалась нормалізація випорожнень, значне зменшення або ж зникнення метеоризму вже на 3-5 день лікування. Клінічне покращання стану здоров'я пацієнтів не у всіх випадках співпадало з результатами бактеріологічного обстеження вмісту порожнини товстої кишки - видового складу та популяційного рівня порожнинної мікрофлори, отриманими через 15 днів бактеріотерапії лінексом (табл. 3 і 4).

Проведений курс лікування лінексом на фоні базисної терапії сприяв покращенню мікроекології порожнини товстої кишки. При цьому значно зросла кількість хворих, у яких персистували автохтонні облигатні фізіологічно корисні анаеробні бактерії: біфідобактерії (у 98,1% пацієнтів проти 35,1% - на початку лікування), лактобактерії виділялись у всіх пацієнтів (до лікування

Таблиця 3

Вплив лікування лінексом (15 діб) на мікроекологію порожнини товстої кишки хворих на ревматоїдний артрит
I. Анаеробні бактерії

Мікроорганізми	Стат. показник	Популяційний рівень (в lg КУО/г)		P
		До лікування (77)	Після лікування (52)	
Біфідобактерії	M±m C %	7,14 ± 0,31 35,86	9,89 ± 0,33 98,08	< 0,001
Лактобактерії	M±m C %	4,95 ± 0,27 37,66	8,17 ± 0,29 100,0	< 0,001
Еубактерії	M±m C %	5,17 ± 0,47 31,17	8,11 ± 0,27 71,15	<0,001
Бактероїди	M±m C %	9,71 ± 0,31 100,0	9,01 ± 0,33 100,0	>0,05
Превотелла	M±m C %	9,68±0,17 9,09	8,77±0,23 11,54	<0,05
Пептокок	M±m C %	7,82 ± 0,43 54,54	5,91 ± 0,17 13,46	<0,05
Пептострептокок	M±m C %	7,67 ± 0,37 48,05	4,77 ± 0,21 5,77	<0,05
Клостридії	M±m C %	7,28 ± 0,31 32,47	5,13 ± 0,19 3,85	<0,01

Примітка. У дужках число спостережень.

**Вплив лікування лінексом (15 діб) на мікроекологію
порожнини товстої кишки хворих на ревматоїдний артрит
II. Аеробні бактерії**

Мікроорганізми	Стат. показник	Популяційний рівень (в lg КУО/г)		P
		До лікування (77)	Після лікування (52)	
Ешерихії	M±m C %	6,17 ± 0,30 100,0	8,47 ± 0,22 100,0	<0,001
E. coli НLy+	M±m C %	7,01 ± 0,41 72,73	4,37 ± 0,18 13,46	<0,01
ЕПКП	M±m C %	7,37 ± 0,44 61,04	5,27 ± 0,22 21,15	<0,05
Протеї	M±m C %	6,19 ± 0,47 100,0	3,55 ± 0,29 90,38	<0,05
Ентеробактер	M±m C %	8,07 ± 0,37 33,73	3,79 ± 0,18 3,85	<0,001
Цитробактер	M±m C %	8,47 ± 0,33 28,57	0	<0,001
Клебсіела	M±m C %	7,17 ± 0,39 24,68	5,27 ± 0,18 13,46	<0,01
Едвардсіела	M±m C %	8,47 ± 0,29 6,49	4,87 ± 0,12 3,85	<0,001
Стрептобацила	M±m C %	0	9,78 ± 0,32 5,77	<0,001
Коринебактерії	M±m C %	6,19 ± 0,27 11,69	0	<0,001
Ентерококи	M±m C %	7,04 ± 0,34 12,99	9,72 ± 0,29 100,0	<0,01
Гемолітичні ентерококи	M±m C %	8,11 ± 0,31 22,08	4,91 1,92	<0,001
Стафілококи	M±m C %	5,97 ± 0,21 100,0	3,17 ± 0,14 11,54	<0,001
Грибки роду Candida	M±m C %	4,38 ± 0,09 50,65	3,57 ± 0,19 9,62	<0,01

Примітка. У дужках число спостережень.

тільки у 37,7%), еубактерії (у 71,8% проти 31,2% - до початку лікування), ентерококи (у всіх одужуючих проти 12,9% - на початку лікування).

Разом з тим, значно зменшилась відносна кількість пацієнтів, у яких продовжували персистувати патогенні ешерихії (гемолітичні кишкові палички висівались тільки у 13,8% хворих проти 72,7% - до початку лікування, ЕПКП - у 21,1% пацієнтів проти 61,0% до початку бактеріотерапії), але їх популяційний рівень значно знижений (від 4,37 ± 0,18 і 5,27 ± 0,22 lg КУО/г проти 7,01 ± 0,41 і 7,37 ± 0,44 lg КУО/г до початку лікування відповідно). Відносна

кількість пацієнтів, у яких продовжували і після проведеної бактеріотерапії виділятися умовно патогенні бактерії (пептокок, пептострептококи, клостридії, протеї, ентеробактер, клебсієла, едвардсіє ла, гемолітичні ентерококи, стафілококи та дріжджоподібні гриби роду *Candida*) зменшилась, а у тих хворих, де ці умовно патогенні мікроорганізми продовжували персистувати, популяційний рівень був істотно нижчим.

Аналіз видового складу та популяційного рівня порожнинної мікрофлори товстої кишки кожного пацієнта показав, що у 31 хворого (59,6%) нормалізувалася кишкова мікрофлора через 15 днів бактеріотерапії. Проте у 21 пролікованого залишилися зміни як видового складу, так і популяційного рівня - дисбактеріоз I ступеня у 3 пацієнтів, II ступеня - у 7 і III ступеня - у 11 хворих на РА.

Таким чином, використання багатокомпонентного бактерійного препарату лінекс хворими на РА із сформованим кишковим дисбактеріозом призводить до відновлення мікроекології тільки у 59,6% хворих, а у 40,4% залишаються зміни як видового складу, так і популяційного рівня. Слід зазначити, що за бактеріотерапії не у всіх хворих настала деконтамінація патогенних ешерихій. У 7 хворих продовжувала висіватись асоціація ентеротоксигенних та гемолітичних ешерихій, а у 4 - тільки ентеротоксигенні ешерихії, але на значно нижчому популяційному рівні. Все це свідчить про значні труднощі у лікуванні дисбактеріозу в хворих на РА.

Хворі, у яких не наступила нормалізація мікрофлори кишечника (21чол.), продовжили лікування протягом наступних 10 днів новим бактерійним препаратом фірми Ferosan (Данія) - Біфі-формом. Впродовж цього періоду наступила нормалізація мікрофлори у 19 пацієнтів, у 2 залишився дисбактеріоз I ступеня. Ентеротоксигенні ешерихії продовжували висіватись у мінімальних кількостях.

Таким чином, загострення РА супроводжується глибокими змінами мікроекології порожнини товстої кишки за рахунок елімінації або помітного зниження популяційного рівня анаеробних облигатних фізіологічно корисних біфідо-, лакто- і еубактерій, контамінації патогенними та умовно патогенними ентеробактеріями, стафілококами, кандидами та значного зростання популяційного рівня умовно патогенних аеробних бактерій.

Висновки.

1. Використання на фоні базисної терапії РА багатокомпонентного бактерійного препарату лінекс впродовж 15 днів призводить до нормалізації мікроекології товстої кишки тільки у 59,6% хворих.

2. Необхідні подальші пошуки методів та засобів, направлених на покращання профілактики і лікування дисбактеріозу у хворих на ревматоїдний артрит.

Література. 1. Бельмер С.В., Гасилова Т.В. Рациональная терапия дисбактериоза кишечника // Клиническая медицина, -1998. -№ 10. -С. 35-38. 2. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А., Воробьев А.А. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии, -1998. -№ 1. -С. 66-70. 3. Кимтюк С.І. Мікробна екологія шкіри людини в різні вікові періоди в нормі та при патології. Автореф. дис. ... доктора мед. наук. 03.00.07. -Київ, 1995. -47 с. 4. Самсыгина Г.А. Линекс в лечении и профилактике нарушенной биоценоза кишечника у детей // Международный мед. журн. -1998 - № 6. - С. 523-524.

**CORRECTION OF THE SPECIFIC COMPOSITION AND POPULATION LEVEL OF
THE LARGE INTESTINE MICROFLORA IN PATIENTS WITH
RHEUMATOID ARTHRITIS**

O.V. Pishak

Abstract. The specific composition and population level of the large intestine microflora was studied in 77 patients with rheumatoid arthritis. We detected the elimination of bifidobacteria (in 34,9 % of the patients), enterococci (in 57,4%), lactobacteria (in 54,9%), eubacteria (in 65,1%) and a considerable increase of opportunistic bacteria: Clostridii, Protei, staphylococci and other microorganisms. Patients with rheumatoid arthritis developed dysbacteriosis of degree II and III.

The application of the polycomponent eubiotic lynex restored the microecology of intestinal dysbacteriosis only in 59,6 % of the patients.

Key words: rheumatoid arthritis, microflora of the large intestine, lynex, treatment.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)
