

Г.І. Лисенко
Л.В. Теслюк
О.І. Нікольська

Київська медична академія
післядипломної освіти

СТАН МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКУ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ У ХВОРИХ НА АРТРИТ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, реактивний артрит, дисбактеріоз кишечника, еубіотики.

Резюме. Вивчено стан мікробіоценозу кишечника у хворих на ревматоїдний (РА) та постентероколітичний реактивний артрит. Встановлено, що розвиток дисбактеріозу кишечника в обстежених хворих залежав від активності основного захворювання, а у пацієнтів з РА – від особливостей попередньо проведеної медикаментозної терапії. Корекція виявлених порушень із застосуванням лактобацил, активованих на фітосередовищі, дозволяє підвищити ефективність та переносимість основного медикаментозного лікування.

ВСТУП

За сучасними уявленнями, дисбактеріоз кишечника (ДК) – це зміна якісного складу та популяційного рівня симбіотичної мікрофлори під дією різних факторів, що спричинює різноманітні порушення в організмі людини (Шендеров Б.А., 1998).

Внаслідок зменшення кількості або зміни нормального складу мікрофлори при ДК можливі заселення кишечника умовно-патогенними (УПМ) та патогенними мікробами, зниження резистентності хазяїна до кишкових інфекцій, хронізація запалення у слизовій оболонці. При цьому значно підвищується проникність крізь кишкову стінку антигенів бактерій та їхніх токсинів, що розглядається як важливий фактор сенсibiliзації організму до мікробних антигенів, розвитку алергічних реакцій та, можливо, аутоімунних захворювань, в тому числі артриту – реактивного (РеА) та ревматоїдного (РА) (Ebringer A. et al., 1988; Sartor R.B., 1989; Blum S. et al., 1999). Експериментально доведено, що компоненти клітинної стінки деяких бактерій (*Nocardia asteroides*, *Str. gr.A*, *St. aureus*) при місцевому введенні щурам здатні спричинювати ерозивний артрит, який нагадує РА у людини; описано розвиток хронічного артриту у щурів після інтраперитонеального введення фрагментів клітинних стінок представників нормальної мікрофлори кишечника людини – *Eubacterium aerofaciens*, *Bifidobacterium species* (Severijnen A.J. et al., 1989). Гіпотеза про артритогенну роль нормальної кишкової мікрофлори підтримується дослідниками, зокрема R.B. Sartor (1997), який відводить основну роль у розвитку артриту зміненій толерантності макроорганізму та підвищеній проникності кишкової стінки для бактеріальних антигенів, а також P. Brandtzaeg (1997).

Багато авторів (Trull A. et al., 1984; Cooper R. et al., 1988; Khalafpour S. et al., 1988, та ін.) відзначають високу частоту виділення у хворих з анкілозивним спондилоартритом мікроорганізму *Klebsiella pneumoniae* або підвищення титрів антитіл до цього мікроорганізму в сироватці крові порівняно з пацієнтами з іншою патологією. Авторами висувається гіпотеза щодо ролі *Klebsiella pneumoniae* у виникненні цього захворювання. В ряді досліджень сповіщається про часте виділення мікроорга-

нізмів роду *Clostridia* у хворих на РА (Shinebaum R. et al., 1987; Mansson I., Olhagen B., 1993), висувається гіпотеза про безпосередню участь кишкової флори у виникненні РА (Фризен Б.Н., 1998).

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами вивчено стан мікробіоценозу кишечника у 125 пацієнтів з ревматичними захворюваннями. До 1-ї групи увійшли 70 хворих на РА, які були госпіталізовані до ревматологічного відділення Київської обласної клінічної лікарні у період з 1995 по 1998 р., до 2-ї – 55 хворих з постентероколітичним РеА. Мікробіоценоз кишечника досліджували бактеріологічним методом на кафедрі мікробіології та епідеміології КМАПО за вдосконаленою методикою (Лисенко Г.І. та співавт., 1999). Ступінь ДК встановлювали з урахуванням співвідношень кількості УПМ та нормальної кишкової палички. Для корекції мікробіоценозу кишечника використовували лактобацили, отримані з препарату «Лактобактерин сухий», культивовані на середовищі з додаванням відвару ромашки лікарської. Встановлено (Знаменський В.О. та співавт., 1998; Нікольська О.І., Шелкова Н.Г., 1996), що отримані таким чином культури лактобацил мають виражену активність проти УПМ кишечника та вищу ферментативну активність. Отриману фітосубіотичну композицію призначали по 50–100 мл 3 рази на день за 30 хв до їди протягом 14 днів 10 хворим 1-ї групи та 10 – 2-ї групи з ДК II–IV ступеня та РеА II–III ступеня. До групи порівняння увійшли 10 хворих на РА і 10 – на РеА, які були співставні за активністю артриту, тяжкістю ДК, схемою лікування основної патології.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

ДК різного ступеня виявлено в усіх хворих 2-ї групи і у більшості (88,6%) – 1-ї групи. У хворих обох груп переважали грубі порушення мікрофлори кишечника: ДК III–IV ступеня – у 68,7% пацієнтів 1-ї і у 76,4% – 2-ї груп.

Під час аналізу отриманих даних встановлено, що ДК у всіх обстежених хворих відзначали на фоні значного зменшення або за повної відсутності лактобацил та біфідофлори. У багатьох хворих на РА та РеА (у 23,8 і 36,0% відповідно) виявлено змен-

шення кількості нормальних ешерихій; гемолітичну мікрофлору - у 18,2 та 21,6%; збільшення кількості умовно патогенних ентеробактерій - у 32,2 та 54% (відмінності між групами достовірні), кандидозний ДК - у 19,6 та 30,6% (у більшості - гриби в асоціації з УПМ), *Clostridia perfringens* - у 19,6 та 7,2% (відмінності між групами статистично достовірні), золотистий стафілокок - у 12,6 та 32,4% ($p < 0,05$).

У хворих 2-ї групи перебіг ДК переважно був тяжким через наявність УПМ та їх асоціацій, відмінності між групами статистично достовірні.

З метою виявлення впливу попередньо застосованої медикаментозної терапії на розвиток ДК співставляли результати бактеріологічного дослідження у хворих обох груп, яких лікували нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) протягом 6 тиж і довше, - 1-ша підгрупа; НПЗП в комплексі з метотрексатом (МТ) протягом не менше 6 міс (тижнева доза МТ становила 5,0—7,5 мг) - 2-га підгрупа; НПЗП в комплексі з глюкокортикостероїдами (ГКС) системно протягом 6 тиж і довше - 3-тя підгрупа. До 1-ї підгрупи увійшли 65 пацієнтів (46 - з діагнозом РеА і 19 - РА), до 2-ї - 28 з РА, до 3-ї - 32 (23 - з РА і 9 - РеА).

Виявлено, що тяжкі порушення мікробіоценозу кишечника частіше відзначали у пацієнтів 1-ї та 2-ї підгруп, причому щодо хворих на РА відмінності між 2-ю та 3-ю підгрупами були статистично достовірні (табл. 1).

Таблиця 1

Поширеність ДК III-IV ступеня залежно від попередньо проведеної терапії

Діагноз	Підгрупа хворих (%)			$P_{1,2}$	$P_{1,3}$	$P_{2,3}$
	1-ша	2-га	3-тя			
РА	74,2	82,8	46,8	>0,05	>0,05	<0,05
РеА	79,2	—	55,5	—	>0,05	—

У хворих 1-ї групи РА виявлено деякі відмінності мікробного пейзажу кишечника залежно від попередньо проведеної медикаментозної терапії. Так, відсутність біфідофлори відзначали у хворих 2-ї підгрупи достовірно частіше, ніж у хворих 1-ї та 3-ї підгруп. Крім того, у хворих на РА 2-ї підгрупи виявлено зменшення кількості нормальних ешерихій, збільшення кількості гемолізуючої флори та асоціації УПМ - відмінності статистично достовірні у порівнянні з хворими, яких лікували НПЗП з ГКС (3-тя підгрупа). Для хворих 3-ї підгрупи характерними були порушення мікробіоценозу зі збільшенням кількості грибів роду *Candida* (відмінності між 1-ю та 2-ю підгрупами статистично достовірні).

У хворих на РеА не виявлено статистично достовірних відмінностей частоти тих чи інших порушень мікробіоценозу залежно від попередньо проведеної медикаментозної терапії, за винятком частоти виявлення грибів роду *Candida*, які висівали достовірно частіше у тих, кого лікували із застосуванням пероральних форм ГКС.

Оцінюючи виявлені порушення мікробіоценозу кишечника залежно від активності артриту, встановлено, що у хворих як на РА, так і РеА високого ступеня активності переважали тяжкі порушення мікробіоценозу (ДК III-IV ступеня). У більшості (70,8%) хворих на РА з середнім ступенем актив-

ності також виявлено тяжкі порушення мікробіоценозу кишечника. ДК III-IV ступеня достовірно частіше діагностували у хворих на РА II і III ступеня активності, ніж у хворих на РА I ступеня активності. Частота виявлення ДК тяжкого ступеня у хворих на РеА також була достовірно вищою за умови високого ступеня активності РеА.

Двотижневий курс лікування був достовірно ефективним відносно таких основних симптомів артриту, як біль у суглобах, вираженість ексудативних явищ, вранішня скутість, яку відзначали хворі на РА та РеА як дослідних, так і групи порівняння. Такі показники, як кількість запалених суглобів і суглобовий індекс, також достовірно зменшилися після лікування у хворих обох дослідних груп. У хворих 2-ї групи застосування фітоєубіотика достовірно ефективно впливало на біль у суглобах, динаміку суглобового індексу і вираженості ексудативних явищ. У хворих на РА дослідних груп достовірно позитивною була динаміка вираженості ексудативних явищ у суглобах. За результатами цільового опитування хворих встановлено, що у хворих і на РеА, і на РА, яких лікували із застосуванням фітоєубіотика, значно рідше виникали скарги на кишкові розлади і погану переносимість основної медикаментозної терапії, ніж у пацієнтів групи порівняння.

За даними бактеріологічного дослідження, стан мікробіоценозу кишечника у хворих обох дослідних груп під час лікування фітоєубіотиком достовірно покращився, в групі порівняння відзначали тенденцію до погіршення середньої тяжкості ДК.

Після курсу лікування з додаванням фітоєубіотика у хворих на РеА статистично значуще збільшувались відносна та абсолютна кількість Т-лімфоцитів (Т-л) і Т-хелперів (Т-х), відносна кількість Т-супресорів (Т-с) і знижувався відсоток природних клітин-кілерів (NK), а також рівень IgA, чого не відзначали у хворих, яких лікували за загальною схемою (табл. 2).

Таблиця 2

Зміни імунологічних показників у обстежених хворих

Показник	Дослідні групи		p	Група порівняння		p
	до лікування	після лікування		до лікування	після лікування	
Т-л, %	60,9±2,3	65,1±1,7*	<0,05	62,5±2,08	61,7±1,28	—
В-л, %	14,4±2,7	12,6±1,4	—	15,0±2,8	15,4±2,6	—
Т-х, %	30,8±2,18	35,5±1,8*	<0,05	30,9±2,6	30,4±1,6	—
Т-с, %	28,3±2,6	31,6±1,5*	<0,05	28,6±2,6	28,2±2,4	—
IPI	1,07±0,03	1,13±0,03	—	1,06±0,03	1,08±0,03	—
NK, %	21,3±2,8	18,1±1,4	<0,05	18,0±2,8	17,7±1,8	—
ЦІК, од. опт. щільн.	102±9,1	97,9±2,8	—	95,1±9,8	102,6±3,0	—
IgA, мг/л	2,48±0,15	1,59±0,06*	<0,05	2,35±0,18	2,24±0,1	—
IgM, мг/л	0,86±0,17	1,45±0,12*	—	1,19±0,18	1,10±0,1	—
IgG, мг/л	11,52±0,74	9,98±0,21*	—	11,74±0,89	11,22±0,47	—

Примітки: p — коефіцієнти достовірності відмінностей відносно показників у хворих дослідних груп до і після лікування та групи порівняння до і після лікування; * достовірна відмінність показників після лікування між дослідними і групою порівняння ($p < 0,05$); — відсутність достовірних відмінностей показників до та після лікування ($p > 0,05$); IPI — імунорегуляторний індекс; ЦІК — циркулюючі імунні комплекси. Те ж див. табл. 3.

У хворих на РА дослідних груп також покращились імунологічні показники порівняно з такими у

групі порівняння: достовірні відмінності отримані стосовно відносної кількості Т-л та Т-х, істотно нижчим виявився також відсоток NK і рівень IgA (табл. 3).

Таблиця 3
Деякі показники клініко-лабораторних досліджень у хворих на РА дослідних груп та групи порівняння до і після курсу лікування

Показник	Дослідні групи		р	Група порівняння		р
	до лікування	після лікування		до лікування	після лікування	
Т-л, %	60,3±2,78	61,8±1,44*	—	59,1±2,57	59,8±2,41	—
В-л, %	19,2±2,39	17,7±1,65	—	18,9±2,26	17,3±2,01	—
Т-х, %	29,7±2,18	31,9±1,57	—	29,0±2,63	30,4±2,48	—
Т-с, %	27,0±2,39	29,9±1,49*	<0,05	25,9±2,59	28,4±1,4	<0,05
ІРІ	1,10±0,04	1,17±0,1	—	1,12±0,02	1,07±0,01	—
NK, %	21,1±2,11	19,2±1,61*	—	22,2±2,61	20,8±2,44	—
ЦІК, од. опт. щільн.	145,3±14,6	115,8±9,5	—	141,7±12,1	123,8±9,8	—
IgA, мг/л	2,13±0,13	1,69±0,08*	<0,05	2,07±0,12	2,2±0,06	—
IgM, мг/л	1,08±0,10	1,20±0,04*	—	1,11±0,07	0,95±0,04	—
IgG, мг/л	11,02±0,48	10,2±0,33	—	11,98±0,85	10,27±0,64	—

ВИСНОВКИ

ДК - поширений синдром у хворих на РА та РеА, розвиток якого залежить від активності основного захворювання, а у хворих на РА - від особливостей попередньо проведеної медикаментозної терапії.

Лактобацили, активізовані на фітосередовищі, є ефективним засобом корекції мікробіоценозу у хворих на РА та постентероколітичний РеА. Покращання стану мікробіоценозу кишечника супроводжується підвищенням ефективності та переносимості основного медикаментозного лікування артриту.

ЛІТЕРАТУРА

Знаменський В.О., Волкова В.П., Шелкова Н.Г., Нікольська О.І., Прокопець В.П. (1998) Принцип конструювання лікувально-профілактичної композиції для корекції дисбактеріозів. Повідомлення 2. Лікувальна ефективність при дисбіозах кишечника. Актуальні питання медичної мікробіології та вірусології: Зб. до 100-річчя від дня народження С.С. Дяченка. Київ, с. 54–56.

Лисенко Г.І., Білько І.П., Теслюк Л.В., Нікольська О.І. (1999) Діагностика та лікування дисбактеріозу кишечника у ревматологічних хворих. Метод, рекомендації. Київ, 22 с.

Нікольська О.І., Шелкова Н.Г. (1996) Активність лактобактерину в комплексних фітосорбційних композиціях. Актуальні проблеми мікробіології, епідеміології та профілактики інфекційних хвороб. Праці 13-го з'їзду Наукового товариства мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. К.Д. Заболотного. Київ–Вінниця, 279 с.

Фризен Б.Н. (1998) Концепція прямого участя кишечника в патогенезі ревматоїдного артриту. Терапевт. арх., 5: 24–28.

Шендеров Б.А. (1998) Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. Грант, Москва, 320 с.

Blum S., Alvarez S., Haller D. et al. (1999) Intestinal microflora and the interaction with immunocompetent cells. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 76(1–4): 199–205.

Brandtzaeg P. (1997) Review article: Homing of mucosal immune cells - a possible connection between intestinal and articular inflammation. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 11(Suppl. 3): 24–37.

Cooper R., Fraser S.M., Sturrock R.D., Gemmel C.G. (1988) Raised titres of anti-*Klebsiella* IgA in ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, and inflammatory bowel disease. *Brit. Med. J.*, 296(6634): 1432–1434.

Ebringer A., Cox N.L., Abuljadayel I. et al. (1988) *Klebsiella* antibodies in ankylosing spondylitis and *Proteus* antibodies in rheumatoid arthritis. *Brit. J. Rheumatol.*, 27(Suppl. 2): 72–85.

Khalafpour S., Ebringer A., Abuljadayel I., Corbett M. (1988) Antibodies to *Klebsiella* and *Proteus* microorganisms in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis patients measured by ELISA. *Brit. J. Rheumatol.*, 27(Suppl. 2): 86–89.

Mansson I., Olhagen B. (1993) The abnormal faecal flora of *Clostridium perfringens* in rheumatoid arthritis and other diseases. *Brit. J. Rheumatol.*, 32(10): 939–340.

Sartor R.B. (1989) Importance of intestinal mucosal immunity and luminal bacterial cell wall polymers in aetiology of inflammatory joint diseases. *Bailliers Clin. Rheumatol.*, 3(2): 223–245.

Sartor R.B. (1997) Review article: Role of the enteric microflora in the pathogenesis of intestinal inflammation and arthritis. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 11(Suppl. 3): 17–22.

Severijnen A.J., van Kleef R., Hazenberg M.P., van de Merwe J.P. (1989) Cell wall fragments from major residents of the human intestinal flora induce chronic arthritis in rats. *J. Rheumatol.*, 16(8): 1061–1068.

Shinebaum R., Neumann V.C., Cooke E.M., Wrigth V. (1987) Comparison of faecal floras in patients with rheumatoid arthritis and controls. *Brit. J. Rheumatol.*, 26(5): 323–333.

Trull A., Ebringer A., Panayi G. et al. (1984) HLA-B27 and the immune response to enterobacterial antigens in ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 55(1): 74–80.

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТРИТОМ

Г.И. Лисенко, Л.В. Теслюк, О.И. Никольская

Резюме. Изучено состояние микробиоценоза кишечника у больных с ревматоидным и постэнтероколитическим реактивным артритом. Установлено, что развитие дисбактериоза кишечника у обследованных больных зависело от активности основного заболевания, а у пациентов с РА – от особенностей ранее проведенной медикаментозной терапии. Коррекция выявленных нарушений с помощью лактобацилл, активированных на фитосредах, позволяет повысить эффективность и переносимость основной медикаментозной терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, реактивный артрит, дисбактериоз кишечника, эубиотики.

THE CONDITION OF INTESTINAL MICROFLORA AND ITS CORRECTION IN ARTHRITIS PATIENTS

G.I. Lysenko, L.V. Tesluk, O.I. Nikolska

Summary. The condition of intestinal microbocenosis in patients with rheumatoid and post enterocolitic arthritis was investigated. It was established, that the development of intestinal disbiosis depended on arthritis activity and in patients with RA, from features of drug therapy. Correction of disbiosis with the help of lactobacillus activated on phyto nutrient allows to raise efficiency and safety of the basic drug therapy in arthritis patients.

Key words: rheumatoid arthritis, post enterocolitic arthritis, intestinal microbocenosis, eubiotics.

Адреса для листування:

Лисенко Григорій Іванович
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра клінічної імунології та алергології