

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.34-008.87:615.276

ОСОБЛИВОСТІ КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ
У ПАЦІЄНТІВ З ТРИВАЛИМ ПРИЙОМОМ
НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Антоненко Антоніна,
tonyaant@yandex.ru

Антоненко А.В.¹, Берегова Т.В.²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

Ключові слова: протизапальні препарати, гастропатія, мікрофлора, пробіотики, дисбіоз.

Вступ. Дослідження останніх десятиріч встановило надзвичайно важливу роль симбіотичної мікрофлори у функціонуванні організму. Мікробіоценоз тіла людини ототожнюють з унікальним та невід’ємним регуляторним органом, що складається з великої кількості мікробних клітин, концентрація яких на 1–3 порядки перевищує число власних клітин людини [1]. Беручи до уваги, що найбільшим резервуаром мікробіоти людини є товста кишка, тому саме цей орган привертає найбільшу увагу дослідників в ракурсі вивчення впливу симбіотичних бактерій на організм [2]. За характером метаболізму мікрофлора товстої кишки ділиться на дві основні групи: цукролітичні та протеолітичні мікроорганізми. Цукролітичні мікроорганізми (біфідобактерії, лактобацили, лактококи, пропіоновокислі бактерії та ін.) направляють свій метаболізм на ферментацію вуглеводів, які поступають в кишечник з їжею, та олігосахаридів слизу (муцинів), які синтезуються бокаловидними епітеліоцитами кишківника. Коротколанцюгові жирні кислоти (КЛДЖК), переважно оцтова, молочна, пропіонова, масляна, є фізіологічними для організму людини, зміцнюють кишковий бар’єр, підтримують на оптимальному рівні баланс різних таксонів мікробіоти, знезаражують кишкове середовище, модулюють імунну систему, попереджують канцерогенез тощо [3].

В залежності від характеру локалізації нормальна мікрофлора поділяється на мукозну, пристінкову та просвітну (порожнинну). Мукозна мікрофлора міцно зв’язана з муриновим шаром слизових оболонок. До пристінкової мікрофлори належать мікроорганізми, які слабо пов’язані з мукозним шаром, а просвітна мікрофлора зовсім не фіксується в біотопі [1]. Саме тому, просвітна мікрофлора є найбільш варіабельною і чутливою до різноманітних екзогенних впливів, зокрема прийому

медикаментозних засобів. Довготривалий вплив на просвітну мікрофлору призводить до змін і в складі мукозної та пристінкової мікрофлори.

Слід враховувати, що в будь-якому біоценозі завжди домінують “характерні” групи мікроорганізмів, кількість видів яких є незначною, однак в числовому співвідношенні вони складають основу біоценозу. Це домінантна мікрофлора, яка підтримує симбіоз між організмом людини та мікробіотою [4].

Відповідно до сучасних даних, домінантна мікрофлора товстого кишечника представлена переважно грамположитивними та грамнегативними анаеробними цукролітичними бактеріями (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* та деякими іншими). Серед них найбільш фізіологічними для організму людини симбіонтами є представники *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, а також *Propionibacterium* [5].

До найбільш часто призначуваних лікарських засобів належать нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) завдяки їх вираженому протизапальному та аналгетичному ефектам. Цікаво, що саме в 52% випадків причиною звернення за невідкладною медичною допомогою є біль. Особливо це стосується пацієнтів з остеоартрозом, адже біль у опорно-рухового апараті є найбільш важливою проблемою в сучасній ревматології [6].

У світлі останніх міжнародних рекомендацій кристалізується нова концепція лікування остеоартрозу, що засвідчує суттєву перевагу в ефективності постійного прийому НПЗП: частота рецидивів на місяць – 0,54, порівняно з 0,93 при прийомі “за вимогою” [7]. Питання безпеки довготривалого прийому НПЗП на сьогоднішній день залишається відкритим. Звичайно, за останній час з’явилися препарати, які допомагають в лікуванні ерозивно-виразкових дефектів слизової оболонки шлунка (СОШ), асоційованих з прийомом НПЗП, зокрема інгібітори протонної

помпи (ППП) та блокатори H₂ рецепторів. Деякі інші препарати знаходяться ще на стадії розробки, особлива увага приділяється виробництву комбінованих препаратів (ППП + блокатори H₂ рецепторів, ППП+НПЗП) [8].

Мета роботи – дослідити кількісні показники фекальної мікрофлори у хворих на остеоартроз, які протягом тривалого часу (більше 1 місяця) лікувалися НПЗП, та оцінити ефективність застосування комплексної терапії ППП та мультипробіотика в лікуванні ерозивно-виразкових уражень, асоційованих із застосуванням НПЗП.

Матеріали та методи. Нами було обстежено 75 пацієнтів (*Helicobacter pylori*-негативних) з остеоартрозом віком від 55 до 79 років, які перебували на лікуванні в Республіканській клінічній лікарні МОЗ України. Верифікація клінічного діагнозу проводилась за оцінкою скарг, анамнестичних даних, клінічної картини, лабораторних показників (загальноклінічних), інструментальних методів дослідження (фіброгастроуденоскопія (ФГДС)), гістологічних досліджень. ФГДС проводили в ранкові години, натще. В протоколі дослідження детально характеризували стан стравоходу і шлунка: наявність дуодено-гастрального рефлюкса, стан слизової оболонки, характер вмісту. Під час проведення ФГДС за допомогою біопсії отримували матеріал з тіла й антрального відділу шлунка. Морфологічні зміни СОШ досліджували в біоптатах за допомогою гістологічного методу. Шматочки фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Препарати зафарбовували гематоксиліном-еозином. Кольорові мікрофотографії отримували за допомогою цифрової фотокамери Olympus C-5050 Zoom та мікроскопа Olympus BX-41 (Olympus Europe GmbH, Японія). Для діагностики інфікованості *H. pylori* використовувалися серологічний та біохімічний методи. Серологічну діагностику було проведено із застосуванням імуоферментного аналізу (ELISA).

Для кількісного аналізу кишкової мікрофлори з 1 г фекалій, доставлених без консервантів, готували робоче розведення (1:10), з якого робили ряд серійних розведень (10⁻³ – 10⁻¹¹). Кількісний аналіз кишкової мікрофлори вивчали шляхом висіву 1 см³ з кожного серійного розведення на диференційно-діагностичні середовища:

- Сабуро та жовтково-сольовий агар для визначення грибів роду *Candida* та стафілококів,

- Ендо та Сіменса для визначення кишкової палички та умовно-патогенних ентеробактерій,
- на 5% кров'яний агар та на середовище ЕДДС для визначення ентерококів,
- регеноване середовище Блаурока для визначення біфідумбактерій,
- MRS для лактобактерій.

З робочого розведення 1:10 робили висів на щільні поживні середовища (Плоскірева, вісмут-сульфіт-агар) для виявлення патогенних ентеробактерій. Кількісні показники росту бактерій перераховували в десятковий логарифми.

Отримані у процесі дослідження числові дані обробляли методами математичної статистики з розрахунком середніх величин (M), та стандартного відхилення (SD). Для аналізу виду розподілу даних був використаний критерій Шапіро-Уїлка. Оскільки отримані дані мали нормальний розподіл, нами були використані параметричні методи оцінки вірогідності різниці між показниками вибіркової сукупностей. Отримані дані піддавали варіаційному статистичному аналізу з використанням параметричного t-критерія Ст'юдента. Відмінності вважали достовірними при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед 75 пацієнтів, які приймали НПЗП, ерозивно-виразкові ураження були діагностовані у 60 пацієнтів (80%). Зміни в аналізі калу на дисбактеріоз відмічалися в усіх пацієнтів, які приймали НПЗП, однак в групі з НПЗП-гастропатіями відмічалися більш виражені зміни кишкової мікрофлори, на відміну від пацієнтів без ерозивних змін в СОШ (Рис. 1, Рис. 2).

Нами була проаналізована залежність вираженості дисбіозу від віку у таких пацієнтів (Табл. 1, 2).

Відповідно до результатів, наведених в таблиці, концентрація *Bifidobacterium* залежить від віку ($r = -0.45^* - p = 0,004$).

Відповідно до результатів, наведених в таблиці, концентрація *Lactobacillus* не залежить від віку ($r = -0,20, p > 0,05$).

Пацієнти з НПЗП-гастропатіями (60 осіб) були рандомізовано поділені на дві рівні групи. Пацієнти першої (контрольної) групи впродовж 28 днів для лікування використовували препарат пантопразол у дозі 20 мг 2 рази на добу щоденно ("KRKA", Словенія). Пацієнти другої гру-

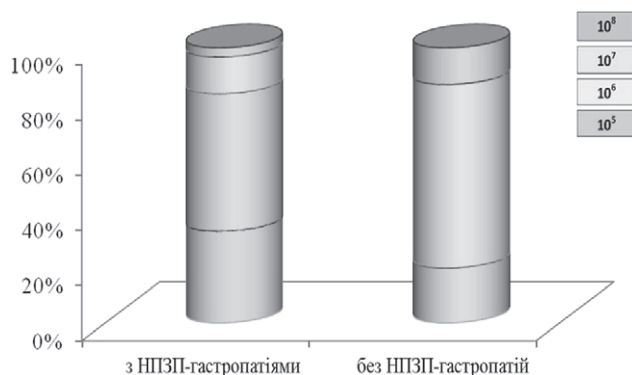


Рис. 1. Рівень *Lactobacillus* у пацієнтів з остеоартрозом, які приймали НПЗП більше 1 місяця.

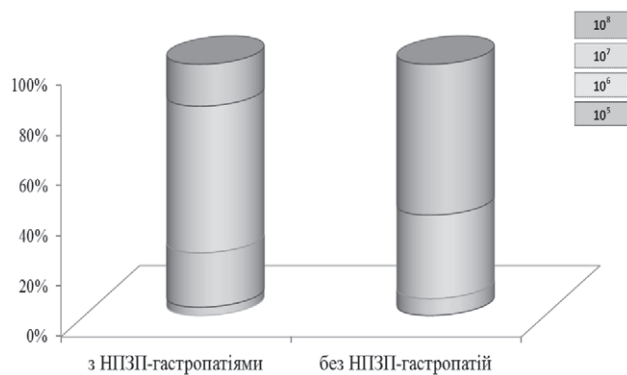


Рис. 2. Рівень *Bifidobacterium* у пацієнтів з остеоартрозом, які приймали НПЗП більше 1 місяця.

Таблиця 1

Статистичне співвідношення між концентрацією *Bifidobacterium* та віком пацієнтів, які регулярно приймали НПЗП більше 1 місяця

Вік пацієнтів	Концентрація <i>Bifidobacterium</i>			
	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷	≥10 ⁸
<60	0	1	13	13
61-70	0	8	16	12
>70	2	4	5	1

r = - 0.45 * - p-value = 0,004

пи (основної) одночасно з пантопрозолем 20 мг 2 рази на добу щоденно вживали мультипробіотик “Симбітер® ацидофільний концентрований” (ТОВ фірма “О.Д. Пролісок”) у дозі 0,14 мл/кг на добу протягом 20 днів. За результатами останніх досліджень було продемонстровано більшу ефективність мультиштамних пробіотиків порівняно з моноштамними [9]. Головною відмінністю мультипробіотиків групи “Симбітер®” від препаратів попередніх поколінь є наближеність їх складу і властивостей до фізіологічного комплексу анаеробно-цукролітичних бактерій справжніх мікробних ценозів відносно відкритих біологічних систем людини, які, як відомо відрізняються полікомпонентністю, широким спектром видів біологічної активності та мутуалістичними міжпопуляційними відносинами [10]. Враховуючи, що у пацієнтів з довготривалим прийомом НПЗП відмічалось порушення концентрації як *Lactobacillus*, так і *Bifidobacterium*, то саме призначення мультипробіотика є патогенетично обумовленим.

Через 1 місяць пацієнтам з НПЗП-гастропатіями було проведено повторно ФГДС й аналіз калу на дисбактеріоз. Отримані дані показали, що в контрольній групі ерозії спостерігалися у 46,7% пацієнтів, в той час як в основній групі ерозії були відсутні у всіх пацієнтів. Цікаво, що в контрольній групі спостерігалось посилення дисбіозу, на відміну від основної групи.

Аналізуючи літературні дані, присвячені впливу пробіотичних штамів на гастропротективні властивості слизової оболонки шлунка, серед основних механізмів можна виділити: посилення синтезу простагландину E₂, експресії HSP70, фактора росту ендотелію судин (VEGF), орнітин-декарбоксілази та Vcl-2 білку. Виявлено також, що пригнічення капсаїцин-чутливих волокон капсаїцином зменшувало гастропротекторні властивості *Escherichia coli* штаму Nissle 1917, що свідчить про залучення даних сенсорних нервів у захисні механізми даного пробіотика. Внаслідок зазначених молекулярних змін було зареєстровано зменшення апоптозу та активація ангиогенезу в СОШ, що створює сприятливі умови для відновлення порушеного гомеостазу [11].

Висновки

Дослідження останніх десятиріч встановило надзвичайно важливу роль симбіотичної мікрофлори у функціонуванні організму. Довготривалий прийом нестероїдних протизапальних препаратів у пацієнтів з остеоартрозом призводить до порушення мікрофлори в товстому кишечнику. Незалежно від наявності чи відсутності ерозивно-виразкових уражень, у всіх пацієнтів в аналізі

Таблиця 2

Статистичне співвідношення між концентрацією *Lactobacillus* та віком пацієнтів, які регулярно приймали НПЗП більше 1 місяця

Вік пацієнтів	Концентрація <i>Lactobacillus</i>			
	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷	≥10 ⁸
<60	1	8	15	3
61-70	3	6	23	5
>70	1	6	4	0

r = - 0,20, p-value > 0,05

калу на дисбактеріоз спостерігалися кількісні зміни *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*, які є найбільш фізіологічними для організму симбіонтами домінантної мікрофлори. У пацієнтів з НПЗП-гастропатіями відмічався більш виражений дисбіоз, що свідчить про вплив мікрофлори на захисні властивості слизової оболонки шлунка до впливу несприятливих факторів. Призначення мультипробіотика в комбінації з ІПП є патогенетично обумовленим, враховуючи зміни в мікрофлорі. За даними останніх досліджень пробіотичні штами посилюють синтез простагландину E₂, експресію HSP70, фактора росту ендотелію судин (VEGF), орнітин-декарбоксілази та Vcl-2 білку, пришвидшуючи загоєння ерозивно-виразкових уражень у пацієнтів з НПЗП-гастропатіями.

Рецензент: д.мед.н., професор Свінціцький А.С.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ширококов В.П. Микробы в биогеохимических процессах, эволюции биосферы и существования человечества / Ширококов В.П., Янковский Д.С., Дымент Г.С. // ФООП Верес О.И., Киев. – 2014. – 464 с.
2. Павлова Н.В. Колонизационная резистентность симбиотной микрофлоры / Н.В. Павлова, А.Г. Меркулов, Е.А. Гулик // Ветеринария. – 2007. – №5: 12-16.
3. Берегова Т.В. Значения короткоцепочечных жирных кислот и лактата в регуляции шлунковой секреции / Т.В. Берегова, Т.М. Фалалеева // Физиологический журнал. – 2006. – №52(3): 41-50.
4. Ширококов В.П. Новые стратегии в области создания и клинического использования пробиотиков / В.П. Ширококов, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Вісник фармакології та фармацевції. – 2010. – №2: 18-30.
5. Salminen S. Gut flora in normal and disordered states / S. Salminen, E. Isolauri, T. Onnela // Chemotherapy. – 1995. – № 41: 5-15.
6. Свінціцький А.С. Больвовий синдром при ревматичних захворюваннях і його лікування в амбулаторних умовах / А.С. Свінціцький // Практикуючий лікар. – 2012. – №1: 5-11.
7. Zhang W. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines / W. Zhang, R.W. Moskowitz, G. Nuki, S. Abramson, R.D. Altman, N. Arden, S. Bierma-Zeinstra, K.D. Brandt, P. Croft, M. Doherty, M. Dougados, M. Hochberg, D.J. Hunter, K. Kwok, L.S. Lohmander P. Tugwell // Osteoarthritis and Cartilage. – 2008. – №16: 137-162.
8. Wallace J.L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies / J.L. Wallace // Brit J Pharmacol. – 2012. – №165: 67-74.
9. Wang Z.K. Upper gastrointestinal microbiota and digestive diseases / Z.K. Wang, Y.S. Yang // World J Gastroenterol. – 2013. – № 19(10): 1541-1550.
10. Вірченко О.В. Дослідження лікувально-профілактичного впливу мультипробіотика “Симбітер” при розвитку гострих уражень в слизовій оболонці шлунка щурів / О.В. Вірченко, Т.В. Берегова // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – №1: 41-46.
11. Янковский Д.С. Особенности отечественных мультипробиотиков / Д.С. Янковский, Р.А. Моисеенко, Г.С. Дымент // Современная педиатрия. – 2009. – №3(25): 79-84.

**ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ
У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ПРИЕМОМ
НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ**

Антоненко А.В.¹, Береговая Т.В.²

¹Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Киевский национальный университет
имени Тараса Шевченка, г. Киев, Украина

Резюме. Нарушение микрофлоры кишечника характеризуется исчезновением или снижением числа облигатных ее представителей, с одной стороны, и увеличением популяционного уровня условно-патогенных микробов (энтеробактерий, стафилококков, грибов рода *Candida* и др.), которые отсутствуют или встречаются в небольших количествах в норме, с другой. Ведущая роль в формировании дисбактериоза принадлежит нарушению уровня популяции анаэробов, в частности бифидо- и лактобактерий.

Нами было обследовано 75 пациентов, (*Helicobacter pylori*-негативных) с остеоартрозом в возрасте от 55 до 79 лет, которые находились на лечении в Республиканской клинической больнице МЗ Украины. Верификация клинического диагноза проводилась по оценке жалоб, анамнестических данных, клинической картины, лабораторных показателей, фиброгастродуоденоскопия, гистологических исследований. Среди 75 пациентов, принимавших НПВП, эрозивно-язвенные поражения были диагностированы у 60 пациентов (80%). Изменения в анализе кала на дисбактериоз отмечались у всех пациентов, принимавших НПВП, однако в группе с НПВП-гастропатии отмечались более выраженные изменения в микрофлоре кишечника, в отличие от пациентов без эрозивных изменений в слизистой оболочке желудка. Для повышения эффективности лечения пациентов с НПВП-гастропатии в комплексном лечении с ингибиторами протонной помпы был использован мультипробиотик "Симбитер® ацидофильный концентрированный" (ООО фирма "О.Д. Пролисок") в дозе 0,14 мл / кг в сутки в течение 20 дней. Через 1 месяц пациентам с НПВП-гастропатии были повторно проведены ФГДС и анализ кала на дисбактериоз. Полученные данные показали, что в контрольной группе эрозии наблюдались у 46,7% пациентов, в то время как в основной группе эрозии отсутствовали у всех пациентов. После проведенного лечения в контрольной группе наблюдалось усиление дисбиоза, в отличие от основной группы.

Ключевые слова: противовоспалительные препараты, гастропатия, микрофлора, пробиотики, дисбиоз.

**PECULIARITIES OF INTESTINAL MICROFLORA
IN PATIENTS WITH LONG-TERM USE
OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY
DRUGS**

A.V. Antonenko¹, T.V. Beregova²

¹Bogomolets National Medical University,
Kyiv, Ukraine

²Taras Shevchenko National University of Kyiv,
Ukraine

Summary. Violation of the intestinal microflora is characterized by the disappearance or reduction of the number of obligate its representatives, on the one hand, and an increase in the population level of opportunistic bacteria (*Enterobacteriaceae*, staphylococci, *Candida* fungi, etc.), that are absent or are observed in small amounts in normal microflora, on the other hand. Leading role in the formation of dysbiosis belongs to the violation of the level of population of anaerobes, particularly *Bifidobacteria* and *Lactobacilli*.

We examined 75 patients, (*Helicobacter pylori*-negative) with osteoarthritis between the ages of 55 to 79 years who were treated at the Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Ukraine. Verification of clinical diagnosis was performed with the assessment of the complaints, medical history, clinical presentation, laboratory parameters, fibrogastroduodenoscopy, histological studies. Among 75 patients treated with NSAIDs, erosive and ulcerative lesions were diagnosed in 60 patients (80%). Changes in the analysis of fecal bacteria overgrowth were observed in all patients taking NSAIDs, but in the group with NSAID-gastropathy were diagnosed more pronounced changes in the intestinal microflora, in contrast to patients without erosive changes in the gastric mucosa. To increase the effectiveness of treatment of patients with NSAID-gastropathy to the proton pump inhibitor multiprobiotic "Simbiter® acidophilic concentrated" (Ltd "OD Snowdrop") at a dose of 0,14 mL/kg per day for 20 days was admitted. In a month in patients with NSAID-gastropathy fibrogastroduodenoscopy and fecal bacteria overgrowth analysis were performed. The data show that in the control group erosions were observed in 46,7% of patients, while in the main group erosions were absent in all patients. After treatment in the control group dysbiosis was increased, unlike the main group.

Key words: anti-inflammatory drugs, gastropathy, microflora, probiotics, dysbiosis.