

УДК 616.379 – 008.64+616.36.003.826 – 08 – 039.57

ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ МІКРОЕКОЛОГІЇ КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

К.О. Кондратюк,¹ П.М. Боднар,¹ Д.С. Янковський,² Т.О. Лисяна,³
І.Г. Пономарьова³

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

²Науково-виробнича компанія «Пролісок», м. Київ, Україна

³ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

У статті представлені результати застосування гепатопротектора Глутаргін та мультипробиотика Симбітер у лікуванні хворих на цукровий діабет 2 типу та неалкогольну жирову хворобу печінки. Застосування запропонованої методики сприяє нормалізації дисбалансу проліферативної активності кишкової мікробіоти. Бактеріологічна ефективність застосованого комплексу терапії проявилась у відновленні рівня кислomолочних бактерій, а також елімінації з кишечника патогенетичної грамнегативної та грампозитивної мікрофлори.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, мікробіота, лікування.

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МИКРОЭКОЛОГИИ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Е.А. Кондратюк,¹ П.Н. Боднар,¹ Д.С. Янковский,² Т.А. Лысяная,³
И.Г. Пономарёва³

¹ Национальный медицинский университет им. О.О. Богомольца, г. Киев, Украина

² Научно-производственная компания «ПРОЛИСОК», г. Киев, Украина

³ ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

В статье представлены результаты применения гепатопротектора Глутаргин и мультипробиотика Симбитер в лечении больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени. Применение предложенной методики способствует нормализации дисбаланса пролиферативной активности кишечной микробиоты. Бактериологическая эффективность примененного

комплекса терапії проявилась в відновленні рівня кисломолочних бактерій, а також елімінації із кишечника патогенетическої грамотрицательної і грампозитивної мікрофлори.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, микробиота, лечение.

THE TREATMENT OF DISORDERS OF THE MICROECOLOGY OF THE INTESTINE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

K.O. Kondratiuk,¹ P.M. Bodnar,¹ D.S. Yankovskyj,² T.O. Lysiana,³ I.G. Ponomareva³

¹ O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Scientific Production Company "Prolisok"

³ Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine

The article presents the results of applying diabetes hepatoprotector Glutargin and multiprobiotic Symbiter in patients with type 2 diabetes and NAFLD. The application of the proposed technique helps to normalize the imbalance of intestinal microbiota proliferative activity. Bacteriological efficacy of the applied complex therapy manifested in the restoration of dairy bacteria, and elimination of intestinal pathogenic gram-negative and gram-positive organisms.

Key words: type 2 diabetes, nonalcoholic fatty liver disease, microbiota, treatment.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – інтегральне та багатофакторне ускладнення ЦД2. Відомими чинниками ризику НАЖХП при ЦД2 є: висока потреба в інсуліні, поліорганний характер ускладнень та тяжкий перебіг хвороби. Частота НАЖХП в загальній популяції складає 10-24%, при ожирінні – 30-100%, при ЦД2 – 10-75% випадків [1-4].

Печінка та мікрофлора кишечника є основними складовими процесів детоксикації організму. Порушення взаємодії цих систем ініціює їх функціональні та структурні зміни. Сучасні наукові дані свідчать про наявність

причинно-наслідкових зв'язків між НАЖХП та порушеннями мікробіоценозу кишечника [5-7].

Все вищенаведене обумовлює необхідність наукових досліджень спрямованих на патогенетично обґрунтоване доповнення базового лікування ЦД2 та НАЖХП.

Вітчизняний препарат Глутаргін (ООО Фармацевтична компанія «Здоров'я», Харків) є сполученням L-аргініну та глутамінової кислоти, які відіграють важливу роль у забезпеченні біохімічних процесів нейтралізації і виведення з організму аміаку. Глутаргін також знижує інтенсивність

перекисного окислення ліпідів, виявляє антиоксидантні, антигіпоксичні та мембраностабілізуючі властивості, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення у гепатоцитах [8-10].

Корекція дисбіотичних розладів кишечника полягає у пригніченні росту того чи іншого умовно-патогенного мікроорганізму, заселенні та стимуляції розмноження нормальної мікрофлори. Для селективної деконтамінації умовно-патогенних бактерій використовують кишкові антисептики, які вибірково пригнічують розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів, і, тим самим, сприяють росту і розмноженню облігатної мікрофлори. Застосування пробіотичних препаратів обумовлює імунomodуючий ефект за рахунок зниження продукції прозапального фактора некрозу пухлини- α , підвищення системної секреції інтерферону- γ та стимуляції продукції Ig A. Ці процеси забезпечують локальний захист та підвищують імунний бар'єр слизової оболонки кишечника [11].

Мультипробіотик Симбітер ацидофільний (ТОВ фірма «О. Д. Пролісок») містить біомасу живих клітин 14 штамів пробіотичних бактерій (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactococcus lactis*, *Propionibacterium acidipropionicum*) та оцтовокислих бактерій з концентрацією живих клітин не менше 1×10^9 у флаконі. Згідно літературним даним, препарат нормалізує мікрофлору кишечника, має антидіарейні властивості та імунomodуючу

дію. Властивості препарату обумовлені спільною дією живих клітин багатостамової симбіотичної культури, що сприяє ефективному відновленню складу нормальної мікрофлори, нормалізує травну функцію, руйнує молекули токсинів та алергенів [12, 13].

Враховуючи вищевикладене метою нашого дослідження була оцінка зміни показників мікробіоценозу кишечника у хворих ЦД2 та НАЖХП під впливом проведеного лікування.

Матеріали та методи. Обстежено 64 хворих ЦД2 та НАЖХП, які отримували пероральну цукрознижуючу терапію. Всі хворі були розподілені на дві групи: 32 хворих застосовували гепатопротектор Глутаргін (група А) та інших 32 хворих (група Б) – гепатопротектор Глутаргін з мультипробіотиком Симбітер. Контрольну групу склали 25 здорових обстежених. Рекомендовані дози: гепатопротектор Глутаргін – 0,75 г тричі на добу, мультипробіотик Симбітер – 10 г двічі на добу; тривалість лікування – 30 днів.

Стан мікробіоти кишечника оцінювали на підставі результатів бактеріологічного дослідження випорожнень. Визначали вміст основних представників облігатної мікрофлори (біфідо- і лактобактерії, кишкові палички з незміненими біологічними властивостями, фекальні стрептококи), а також спектр умовно-патогенних мікроорганізмів та різних видів грибів р. *Candida*.

Для ідентифікації дріжджоподібних грибів застосовували харчове середовище Сабуро. Чашки з посівами інкубували в термостаті при темпера-

турі (37 ± 1) °C протягом трьох днів, а потім проводили мікроскопіювання в 40% розчині їдкою натрію. Для подальшої ідентифікації виділених дріжджоподібних грибів використовували набори МІКРОЛА-ТЕСТ «Кандідатест 22» (Erba Lachema s.r.o.; Чехія).

Для визначення ступеня дисбактеріозу кишечника проводили кількісний облік колоній, що виростили на 5% кров'яному агарі, харчових середовищах Ендо, Сабуро, Сіменса, MRS, жовточно-сольовому агарі.

Реєстрували ступені тяжкості кишкового дисбактеріозу: I ступінь – компенсований (латентний дисбіоз), характеризується зміною кількісного складу аеробних мікроорганізмів (збільшення чи зменшення кількості ешерихій) при нормальному співвідношенні біфідо- та лактобактерій; II ступінь – субкомпенсований (локалізована форма), поряд із зниженням якісного і кількісного складу ешерихій, проявляється у помітному зменшенні вмісту біфідобактерій з одночасним підвищенням кількості умовно-патогенних мікроорганізмів; III ступінь (декомпенсований) – суттєві зміни вмісту кишкової палички в поєднанні зі зменшенням кількості біфідобактерій і деяким зниженням кількості лактобацил, вираженим зростанням умовно-патогенної флори.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою статистичних пакетів MedCalc 14.12.0 (MedCalc Software, 1993–2014) та MedStat.

Результати та їх обговорення. У більшості пацієнтів ЦД2 з НАЖХП

zareєстровано глибокі зміни якісного та кількісного складу мікрофлори, які переважно відповідали дисбактеріозу III ступеню, який виявлено у 46 (71,9%) хворих I групи, а дисбактеріоз II ступеня – у 18 (28,1%) випадків.

Якісний аналіз показників біоценозу у хворих ЦД2 з НАЖХП свідчить про високу частоту висівання з випорожнень різних видів стафілококу, що мають патогенні властивості (*S. aureus* – 22 (34,4%), *S. epidermidis* (гем+) – 21 (32,8%)). Ці результати свідчать про суттєве зростання в мікробіоценозі кишечника хворих ЦД2 з НАЖХП вмісту грампозитивної кокової мікрофлори, що має патогенні властивості.

У хворих ЦД 2 з НАЖХП відмічено також підвищення частоти висіву ентеробактерій: *E.coli* (гем+) – 15 (23,4%), *E.coli* лактозонегативна – 8 (12,5%), *Klebsiella* spp. – 21 (32,8%), *Proteus* spp. – 10 (15,6%), *Enterobacter* spp. – 14 (21,9%).

Частота висіву грибів р. *Candida* досягала значних показників та складала 31 (48,4%). Гриби *C.albicans* виявлено у 19 (29,7%) хворих. До складу грибів *Candida non albicans* входили види: *C.glabrata* (7,8%), *C.krusei* (4,7%), *C.parapsilosis* (6,3%) (рис.1). Відомо, що гриби р. *Candida* продукують фактори агресії (ендотоксини, глікопротеїди, ферменти), а також протеолітичні та ліполітичні ферменти, що викликають значні патологічні зміни в тканинах кишечника [14].

Аналіз нормальної мікрофлори кишечника у хворих ЦД2 з НАЖХП дозволив виявити, у більшості обстежених, суттєве зниження її кількісного

рівня: *Biphidobacterium* spp. – $\lg 5,4 \pm 0,4$ та *Lactobacillus* spp. – $\lg 6,0 \pm 0,2$ КУО/г ($p < 0,05$).

Кількісні показники висіву з випорожнень *Lactobacillus* spp. складала $\lg 5,8 \pm 0,2$ КУО/г, *Biphidobacterium* spp. $\lg 6,2 \pm 0,4$ КУО/г ($p < 0,05$). Ці показники статистично вірогідно відрізнялись від даних, одержаних при обстеженні групи контролю. Не досягла норми і концентрація *S. faecalis* – $\lg 4,8 \pm 0,3$ КУО/г ($p < 0,05$).

Вивчення кількісного рівня умовно-патогенної мікрофлори свідчить про активну контамінацію кишечника, насамперед, різними видами ентеробактерій. Концентрація цих мікроорганізмів суттєво перевищувала показники норми та знаходилась на рівні $\lg 6,7 \pm 0,3$ – $7,2 \pm 0,6$ КУО/г ($p < 0,05$).

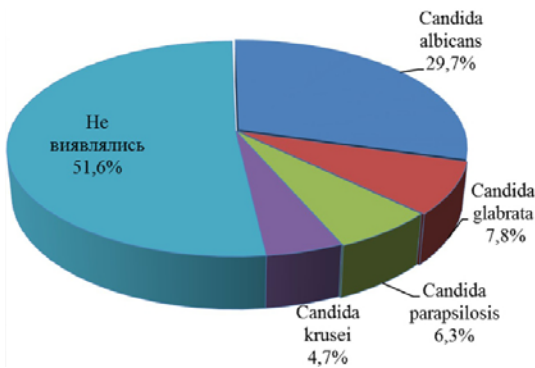


Рисунок 1. Видовий склад грибів роду *Candida* виділених з кишечника хворих на ЦД 2 з НАЖХП.

У хворих ЦД 2 з НАЖХП також виявлено підвищення кількісних показників обсіменіння кишечника умовно-патогенними грам-позитивними коками: *S. aureus* – $\lg 5,03 \pm 0,2$ КУО/г, *S. epidermidis* (гем+) – $\lg 5,1 \pm 0,4$ КУО/г ($p < 0,05$). Концентрація гри-

бів роду *Candida* перевищувала показники здорових людей та складала $\lg 6,01 \pm 0,4$ КУО/г ($p < 0,05$). Негативне значення мало підвищення рівня висіву ешеріхій зі зміненими біологічними властивостями: (*E.coli* (гем+) – $\lg 7,0 \pm 0,2$ КУО/г, *E.coli* лактозонегативна – $\lg 7,2 \pm 0,3$ КУО/г ($p < 0,05$)).

У всіх обстежених хворих ЦД2 з НАЖХП виявлено асоціативні форми бактеріальної контамінації кишечника. Зареєстровано різні варіанти асоціацій, які формувались на тлі дефіциту або відсутності нормальної мікрофлори. Реєструвались переважно трьох-чотирих-компонентні асоціації стафілококів з слабоферментуючою кишковою паличкою та грибами р. *Candida* або асоціації гемолітичних біоварів кишкової палички з різними видами ентеробактерій та грибів р. *Candida*.

Мікробні асоціації можуть мати високу токсигенність, тоді як окремі види мікробів, що входять до складу цих асоціацій, самі по собі таких властивостей не мають. Доведено, що *Proteus* в асоціації з іншими мікробами посилює патогенні та токсичні властивості симбіонтів: стафілококів, ентерококів. Дріжджоподібні гриби сприяють розмноженню стафілококів та посиленню їх патогенних властивостей, внаслідок чого можуть появлятися важкі форми ураження кишечника, що супроводжуються некротичними змінами [15].

Процес колонізації кишечника умовно-патогенними бактеріями супроводжується пошкодженням епітелію, набряком, інфільтрацією слизової оболонки, появою, необхідних для живлення,

бактерій речовин (комплекси протеїнів, клітинні субстрати), біохімічними та молекулярними змінами клітинних мембран та їх рецепторів, зниженням системного та місцевого імунітету [16].

Результати проведеного бактеріологічного дослідження випорожнень кишечника групи контролю свідчить про низьку частоту виявлення умовно-патогенних ентеробактерій та стафілококів. *Enterobacter* spp. та *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями висівались у 8% обстежених, *Klebsiella* spp. – у 12% випадків. *Proteus* spp. та *E.coli* (гем+) в групі контролю не реєструвались (табл. 2, стор. 49).

Кількісний рівень обсіменіння кишечника обстежених групи контролю умовно-патогенними ентеробактеріями склав $\lg 3,0 \pm 0,2$ КУО/г – $\lg 4,0 \pm 0,2$ КУО/г. Стафілококи з патогенними властивостями виявлялись також в малій кількості ($3,0 \pm 0,4$ КУО/г), гриби роду *Candida* контамінували кишечник здорових людей лише у 12,0% випадків в низьких концентраціях – $\lg 3,1 \pm 0,2$ КУО/г і були представлені лише грибами *Candida albicans* та *C.glabrata*.

Якісний аналіз показників біоценозу кишечника обстежених групи контролю свідчить про високу частоту висівання з випорожнень представників нормальної мікрофлори. Так, *Lactobacillus* spp. та *Biphidobacterium* були виявлені у 100,0% обстежених в значних концентраціях (*Biphidobacterium* spp. – $\lg 10,2 \pm 0,3$ КУО/г, *Lactobacillus* spp. – $\lg 8,0 \pm 0,4$ КУО/г).

Отже, в результаті проведених досліджень нами виявлені значні пору-

шення мікробіоценозу кишечника у хворих цукровим діабетом 2 типу з неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки, що вказує на необхідність своєчасного виявлення та корекції дисбіотичних порушень кишечника.

Проведене мікробіологічне дослідження випорожнень 32 хворих на цукровий діабет 2 в сполученні з НАЖХП, в комплексі лікування яких застосовували гепатопротектор Глутаргін (група I A) свідчить про тенденцію до зниження частоти виявлення умовно-патогенних бактерій. Це, насамперед, мало прояв у зниженні частоти реєстрації *S. aureus* та *S. epidermidis* (гем+) (табл.1).

Після проведеної терапії із застосуванням Глутаргіну частота реєстрації ентеробактерій в кишечнику також дещо знизилась – *Klebsiella* spp. – 7 (21,9%), *Citrobacter* spp. – 2 (6,3%), *Enterobacter* spp. – 4 (12,5%). Знизилась частота виявлення *E.coli* (гем+) – 4 (12,5%). Встановлено збереження високої частоти обсіменіння кишечника іншими представниками умовно-патогенної мікрофлори.

Так, частота висіву грибів роду *Candida* становила 12 (37,5%). Гриби *C.albicans* виявлено у 7 (21,8%) хворих. До складу грибів *Candida non albicans* входили види: *C.glabrata* (6,3%), *C.parapsilosis* (6,3%), *C.krusei* (3,1%). Асоціації різних видів умовно-патогенних бактерій (стафілококи та гриби роду *Candida* або стафілокок та ентеробактерії) реєструвались у хворих групи А після проведеної терапії також з високою частотою – 21 (65,6%).

Важливе значення мають показники контамінації кишечника *Lactobacillus* spp. та *Biphidobacterium* spp. після лі-

кування. Так, частота та концентрація цих видів нормальної мікрофлори мала тенденцію до збільшення, але не досягла рівня, що виявлявся у здорових людей та становила: *Bifidobacterium* spp. – 30 (93,8%), lg 7,0±0,4 КУО/г (p<0,05), *Lactobacillus* spp. – 31 (96,9%), lg 6,0±0,2 КУО/г (p<0,05).

Гриби роду *Candida* виявлялись в більш низьких концентраціях – lg 4,0±0,4 КУО/г (p<0,05), ніж до лікування, але перевищували діагностичний рівень. Після лікування рівень обсіменіння кишечника *S. aureus* залишився в діагностично значимих концентраціях (lg 4,2±0,2 КУО/г (p <0,05)).

Серед анаеробних бактерій після лікування у високих концентраціях найчастіше реєструвались *Peptostreptococcus* spp 24 (75,0%), lg 7,5±0,2 КУО/г, *Bacteroides* spp. зустрічались лише у 7 (21,9%), lg 5,4±0,4 КУО/г. Отримані дані свідчать, що в даній групі хворих після лікування спостерігалась тенденція до нормалізації дисбалансу між бактероїдами та грампозитивними мікроорганізмами.

Після проведеного курсу лікування 32 хворих ЦД2 з НАЖХП, для лікування яких застосовували гепатопротектор Глутаргін та мультипробіотик Симбітер (група Б), нами були виявлені більш значні позитивні зміни в показниках мікроекології кишечника даної групи хворих.

Результати бактеріологічних досліджень вмісту кишечника, проведених на 14-17-й день після закінчення комплексного лікування з використанням препаратів Глутаргін та Симбітер свідчать, що мікробіоценоз кишечника за

компонентами *Bifidobacterium* spp. і *Lactobacillus* spp. хворих нормалізувався у більшості пацієнтів даної групи. Важливо відзначити, що застосування пробіотика дозволило найбільш ефективно знизити якісні показники обсіменіння кишечника умовно-патогенною мікрофлорою. Так, зменшилась частота реєстрації ентеробактерій: *Enterobacter* spp. – до 9,4%, *Klebsiella* spp. – до 6,3%, *Citrobacter* spp. – до 3,1%. *Proteus* spp. не висівався (табл. 1).

Зареєстровано також зниження частоти обсіменіння кишечника у даній групі хворих *S. aureus* (9,4%). Гриби роду *Candida* висівались лише у 9,4% хворих та були представлені грибами *C.albicans* (6,3%) та *C.glabrata* (3,1%).

Відбулася також нормалізація якісного складу *E.coli* у бік зменшення кількості бактерій зі зміненою ферментативною активністю (6,3%) та *E.coli* лактозо-негативних (3,1%), а також елімінація *E.coli* з гемолітичними властивостями. Частота виявлення асоціацій умовно-патогенної флори становила 34,4%.

Після лікування у пацієнтів групи Б зафіксовано зменшення кількості мікробних компонентів у складі асоціацій. До складу асоціацій входило не більше 2-3 видів умовно-патогенних мікроорганізмів у невеликих концентраціях.

Кількісний аналіз присутності нормальної мікрофлори у хворих ЦД2 з НАЖХП, для лікування яких застосовували препарати Глутаргін та Симбітер, свідчить про нормалізацію рівня кисломолочних бактерій: *Lactobacillus* spp. – lg 8,0±0,2 КУО/г (p<0,05), *Bifidobacterium* spp. – lg 10,0±0,4 КУО/г (p<0,05).

Таблиця 2.

**Кількісні та якісні показники біоценозу кишечника
у хворих ЦД2 з НАЖХП після лікування**

Мікроорганізми	Група				Контроль (n=25)	
	А (n=32)		Б (n=32)			
	%	lgКУО/г	%	lgКУО/г	%	lgКУО/г
E.coli	96,9	6,1±0,4*	100	8,0±0,4 [#]	100	8,0±0,6
E.coli зі зміненими ферментативними властивостями	6,3	3,0±0,2*	6,3	3,0±0,2*	8,0	4,5±0,4
E.coli лактозонегативна	9,4	3,0±0,3	3,1	3,0±0,3	8,0	3,0±0,4
E.coli (гем+)	12,5	5,7±0,2*	-	-	-	-
Klebsiella spp.	21,9	6,2±0,2*	6,3	4,5±0,2 [#]	12,0	4,0±0,2
Citrobacter spp.	6,3	3,0±0,2	3,1	3,0±0,2	4,0	3,0±0,2
Proteus spp.	12,5	3,0±0,4*	-	-	-	-
Enterobacter spp.	12,5	4,7±0,3*	9,4	3,0±0,3 [#]	8,0	3,0±0,2
S. aureus	15,6	4,2±0,2*	9,4	3,3±0,2 [#]	8,0	3,0±0,4
S.epidermidis(гем+)	12,5	3,4±0,4	9,4	3,0±0,4	4,0	3,0±0,5
S.epidermidis(гем-)	18,8	3,0±0,5	21,9	3,4±0,5	24,0	3,3±0,3
S. saprophyticus	21,9	3,3±0,2	25,0	3,2±0,2	28,0	3,4±0,4
S. faecalis	65,6	5,1±0,3*	68,8	6,1±0,3 [#]	68,0	6,1±0,3
Гриби роду Candida	37,5	4,0±0,4	9,4	3,1±0,4	12,0	3,1±0,2
Bifidobacterium spp.	93,8	7,0±0,4*	100	10,0±0,4 [#]	100	10,2±0,3
Lactobacillus spp.	96,9	6,0±0,2*	100	8,0±0,2 [#]	100	8,0±0,4
Peptostreptococcus spp.	75,0	7,5±0,2*	43,8	6,2±0,2 [#]	36,0	6,4±0,4
Veilonella spp.	40,6	5,8±0,3*	34,4	7,8±0,3 [#]	32,0	8,0±0,4
Clostridium spp	56,3	3,0±0,5	46,9	3,0±0,5*	52,0	4,8±0,3
Bacteroides spp.	21,9	5,4±0,4*	75,0	10,1±0,3 [#]	76,0	10,2±0,3

Примітки: * – відмінність від групи контролю (множинні порівняння), $p < 0,05$;

[#] – відмінність від групи А (множинні порівняння), $p < 0,05$

У хворих після лікування, значно зменшились кількісні показники висіву грампозитивних коків: *S. aureus* – lg 3,3±0,2 КУО/г ($p < 0,05$), *S.epidermidis* (гем+) – lg 3,0±0,4 КУО/г ($p < 0,05$).

Кількісний аналіз обсіменіння кишечника різними видами ентеробактерій після лікування вказує на суттєве зниження концентрацій *Klebsiella* spp. – lg 4,5±0,2 КУО/г ($p < 0,05$), *Enterobacter* spp. – lg 3,0±0,3 КУО/г ($p < 0,05$), а також *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями – lg 3,0±0,2 КУО/г ($p < 0,05$) та *E.coli* лактозонегативна – lg 3,0±0,3 КУО/г ($p < 0,05$).

Зареєстровано також вірогідне зниження концентрації грибів роду *Candida* – lg 3,1±0,4 КУО/г ($p < 0,05$).

Серед анаеробних бактерій з кишечника хворих ЦД2 з НАЖХП після проведеного лікування висівались *Bacteroides* spp. 24 (75,0%) (lg 10,1±0,3 КУО/г ($p < 0,05$)). *Peptostreptococcus* spp. були зареєстровані у 14 (43,8%) обстежених – (lg 6,2±0,2КУО/г) ($p < 0,05$),

Veilonella spp. – у 11 (34,4%) випадків – ($\lg 7,8 \pm 0,3 \text{ КУО/г}$) ($p < 0,05$)), Clostridium spp. зустрічались у 15 (46,9%) хворих у значно нижчих концентраціях ($\lg 3,0 \pm 0,5 \text{ КУО/г}$ ніж до лікування ($p < 0,05$). Також відновилось співвідношення Bacteroides spp. та грампозитивних мікроорганізмів до показників норми.

Після проведеного лікування в групі А дисбіоз III ступеня спостерігався у 46,8% хворих, дисбіоз II ступеня – у 53,2% випадків. В групі Б, після проведеного лікування, також виявлено статистично значне ($p < 0,01$) зниження ступеню дисбіотичних порушень: так дисбіоз III ступеня після лікування спостерігався лише у 15,6% випадків, дисбіоз II ступеня – у 43,8%, а дисбіоз I ступеня – у 40,6% випадків.

Таким чином, проведене дослідження показало, що включення до базової терапії хворих на ЦД2 з НАЖХП лікувального комплексу гепатопротектора Глутаргін та мультипробіотика Симбітер сприяє елімінації умовно-патогенних ентеробактерій та гемолітичних ешеріхій, зниженню якісних та кількісних показників обсіменіння кишечника стафілококами з патогенними властивостями та грибами роду Candida, відновленню співвідношення між облигатними анаеробними бактеріями (бактероїдами) та грампозитивними бактеріями, а також нормалізації показників контамінації кишечника представниками нормальної мікрофлори, що позитивно вплинуло на клінічний перебіг захворювання та дозволило знизити ризик неефективності лікування в 3 рази ($p = 0,02$; $VP = 0,33$ (95% VI 0,14 – 0,81)).

Висновки:

1. В етіопатогенезі ЦД2 та НАЖХП важливу роль грає дисбаланс проліферативної активності кишкової мікробіоти, що проявляється змінами в системі облигатної анаеробної мікрофлори. У хворих ЦД2 з НАЖХП виявлено зниження вмісту бактероїдів та дефіцит захисної анаеробної мікрофлори (лактобацили, біфідумбактерії) на фоні підвищення контамінації кишечника асоціаціями потенційно патогенних бактерій та грибів.
2. Включення до базової терапії хворих на ЦД2 з НАЖХП лікувального комплексу гепатопротектора Глутаргін та мультипробіотика Симбітер сприяло нормалізації показників мікроекології кишечника.
3. Бактеріологічна ефективність застосованого комплексу терапії проявляється у відновленні рівня кисломолочних бактерій, а також в елімінації з кишечника патогенної грамнегативної та грампозитивної мікрофлори.
4. Застосування запропонованої методики (гепатопротектор Глутаргін з мультипробіотиком Симбітер) дозволило знизити ризик неефективності лікування у 3 рази ($p = 0,02$; 95% VI (0,14 – 0,81)), що вказує на доцільність застосування даного комплексу в клінічній практиці.

Література

1. IDF Diabetes Atlas Sixth edition. IDF, 2013 – p.155
2. Bodnar PM, Mykhalchyshyn GP, Kobyliak NM. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: pathogenesis, diagnosis and treatment. // Endocrinology 2012; Vol. 17(1) – p. 94-101.
3. Dowman J.K. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / J.K. Dowman, J.W. Tomlinson, P.N. Newsome // QJM. – 2010. – Vol. 103. – P. 71–83.
4. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012 – 704 с
5. Caricilli A.M., Saad M.J. The role of gut microbiota on insulin resistance // Nutrients. – 2013. – Vol.5(3) – pp.8298–8251
6. Pessayre D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease //J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22. – pp.20–27.
7. Силиверстов П.В., Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Ситкин С.И. Взаимоотношения печени и кишечника на фоне дисбаланса микрофлоры толстой кишки // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.-2010.№2-3.-С.15-18
8. Глутаргин: применение нового украинского препарата в клинической практике / [О.Я. Бабак, В.М. Фролов, Н.В. Харченко и др]. – К.; Харьков; Луганск: ООО «Элтон-2», 2003. – 200 с.
9. Меркулова Ю.В. Фармакологические исследования препарата глутаргин / Ю.В. Меркулова, О.Н. Гомон, Л.А. Чайка// Глутаргин – нові принципи фармакотерапії захворювань печінки: Науково-практична конференція: Мат. конф. – Харків, 2003. – С. 7-10.
10. Бабак О. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии /О.Я. Бабак //Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 2 (12). – С. 85-89.
11. Ардатская М.Д. Микробиоценоз кишечника и его роль в развитии и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта //Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. – 2010.-№313.-С. 68.
12. Янковский Д.С., Ширококов В.П., Моисеенко Р.А., Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Дымент Г.С. Дисбиозы и современные подходы к их профилактике // Совр. педиатрия. – 2010. – №3 (31).
13. Янковский Д.С., Моисеенко Р.А., Дымент Г.С. Особенности отечественных мультипробиотиков // Современная педиатрия. – 2009. - №3(25). – С. 79-84.
14. Фадеенко Г.Д., Богун Л.В. Дисбиоз кишечника в практике врача-интерниста. //Сучасна гастроентерологія. – 2013. - № 1 (69). – С.89-95.
15. Палій І.Г. Кандидоз кишечника як актуальна проблема гастроентерології/ І.Г. Палій, С.В. Зайка // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - № 4 (42), 2008. - С. 45-49.
16. Тяжка О.В., Починок Т.В., Казакова Л.М. Основні функції мікрофлори кишечника та особливості використання пробіотиків при її порушенні.//Медицина транспорту України.- 2011.-№3.-С.91-95.