

Iefimenko T. I., Misyura K. V.

Abstract. The article presents the results of a comprehensive study of hemodynamic features in 273 middle-aged urban residents – representatives of the Ukrainian population – depending on their body weight and the presence of arterial hypertension. The study included persons who did not receive treatment in the past for hypertension and obesity. Body weight, waist and hip girth were measured in all examined subjects, body mass index and waist/hip girth ratio were determined, systolic and diastolic blood pressure was measured, mean and pulse blood pressure, total peripheral arterial resistance were calculated. Features of central hemodynamics were assessed by the method of integral body rheography according to the method of M.I. Tishchenko, taking into account the recommendations of I.S. Kolesnikov and co-authors. Indicators such as stroke volume (the amount of blood ejected during each heartbeat), cardiac output (the amount of blood ejected by the ventricles per minute), stroke index (ratio of cardiac output to body surface area), cardiac index – ratio of cardiac ejection to body surface area. The total peripheral vascular resistance was estimated, which was calculated as the ratio of mean arterial pressure to cardiac output.

It was found that the development of obesity in this category is accompanied by a probable increase in the systolic function of the heart with the determination of the stroke volume of the heart and cardiac output, an increase in mean arterial pressure and total peripheral vascular resistance with a simultaneous decrease in the cardiac index and stroke index. In the presence of arterial hypertension, these changes are aggravated. A significant difference between obese and non-obese patients with arterial hypertension is an increase in the total peripheral vascular resistance. The leading role of visceral obesity in the development of arterial hypertension in the middle-aged urban population of Ukraine has been proven. The possibility of gluteofemoral fat depot to influence the development of hemodynamic disorders in obese persons has been registered.

The prospect of further research in the direction of detailing the aspects of the pathogenesis of arterial hypertension and obesity in the population of Ukraine, which are the reasons for the increase in the total peripheral vascular resistance in persons with obesity and arterial hypertension, has been substantiated. The data revealed in the course of such work will make it possible to optimize preventive and therapeutic measures regarding this comorbid pathology in the adult population of Ukraine.

Key words: obesity, arterial hypertension, hemodynamics.

*Рецензент – проф. Катеренчук І. П.
Стаття надійшла 03.11.2020 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2020-4-158-131-136

УДК 616.34:616.722-002

Ждан В. М., Кир'ян О. А., Бабаніна М. Ю., Шилкіна Л. М., Катеренчук О. І.

МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ДИСБІОТИЧНИХ ЗМІН ПРИ УРАЖЕННІ СУГЛОБІВ ТА ХРЕБТА У ХВОРИХ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ КИШЕЧНИКА

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

hel_kirjan@i.ua

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів» (№ державної реєстрації: 0118U004461).

Вступ. Неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хвороба Крона (ХК), що є епідеміологічно найбільш дослідженими серед запальних захворювань кишечника (ЗЗК), мають тенденцію до прогресуючого зростання захворюваності та поширеності у всьому світі [1]. Відповідно даних Європейської організації з вивчення хвороби Крона та виразкового коліту (ЕССО) у Європі на ЗЗК хворіють близько 2,2 млн. людей, а у світі близько 5 млн. населення [2]. Особливу насторогу викликає збільшення випадків ЗЗК, що мають важкий перебіг із позакишковими системними проявами та коморбідним розвитком хвороби [3]. Кожен другий випадок захворювання на ЗЗК супроводжується позакишковими проявами, серед яких найбільш часто зустрічаються ураження суглобів та хребта [4].

Не дивлячись на сучасні досягнення в дослідженні патогенетичних механізмів розвитку позакишкових уражень при ЗЗК, погляди науковців досить часто

різняються, щодо причин виникнення даних проявів, що ускладнює ведення пацієнтів із НВК та ХК. Крім того, вплив лікарських препаратів, що застосовуються в лікуванні пацієнтів при ЗЗК, також можуть змінювати клінічні прояви хвороби, ускладнювати перебіг захворювання [5]. Тому своєчасне виявлення позакишкових проявів при ЗЗК та своєчасне призначення лікування, що може впливати на патогенетичні механізми хвороби, допоможуть попередити прогресування захворювань та покращать якість життя пацієнтів.

За даними дослідників, зв'язок між ЗЗК та виникненням ураження кістково-суглобового апарату до кінця не вивчений [6]. Вважається, що пошкодження суглобів та хребта при ЗЗК, які зустрічаються у близько 40% хворих із НВК та ХК [7], спричинені дисбалансом імунних механізмів організму, які виникають внаслідок взаємодії факторів зовнішнього середовища, впливом спадкових факторів та змін в кишковій мікробіоті.

В патогенезі позакишкових уражень опорно-рухового апарату пацієнтів із ЗЗК особлива увага приділяється порушенню мікробіоти кишечника [6]. Давно відомі дослідження, які виявляють зв'язок між такими кишковими інфекціями, як сальмонельоз, ієрсініоз, шигельоз та реактивним артритом,

що підтверджують потенційні патогенетичні шляхи впливу мікробіоти кишечника на появу позакишкового ураження кістково-суглобового апарату. Інші науковці доводять, що у хворих на 33К, збільшення *Ruminococcus gnavus* і роду бактерій *Dialister* та зменшення мікробного різновиду кишкової палички, має позитивну кореляцію із активністю спондилоартриту [6,8,9,10]. Деякі автори виявили, що дисбіотичні порушення при 33К, можуть провокувати розвиток запалення у позакишкових ділянках за рахунок зміни продукції коротколанцюгових жирних кислот. Бактерії *Ruminococcus* у хворих із артритом, при дисбалансі в мікробіоті можуть ініціювати зміни у кишковому бар'єрі, через деградацію муцину [5]. Інші автори, виявили кореляцію дисбіотичних порушень в кишечнику, із збільшенням вмісту *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Bifidobacterium*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* і *Proteus* в калі пацієнтів з позакишковими проявами з боку суглобів та хребта при НВК [5,8,11,12]. Тоді як вміст *Faecalibacterium* та *Roseburia*, а також *Verrucomicrobia* і *Fusobacteria* phyla зменшувався у даних хворих, що могло провокувати розвиток рецидивів захворювання НВК та ХК [13,14,15]. Крім того, зменшувався бактеріальний різновид мікробіоти товстої кишки при 33К та позакишкових ураженнях суглобів [5]. Тому дисбіотичним порушенням відводиться важлива роль у розвитку поза кишкових уражень при 33К.

Існує теорія, яка пояснює пошкодження кістково-суглобового апарату при 33К розширенням імунної відповіді з кишечника. Вважається що дані позакишкові ураження можуть виникати під дією лейкоцитів кишечника, які використовуючи ендотеліальний білок судинної адгезії 1 (VAP-1), можливо зв'язуються із мембраною синовіальних оболонок під впливом неспецифічних молекул адгезії. Т-клітини слизової оболонки кишечника хворих на 33К залучаються до експресії хемокинових рецепторів, таких як CXCR3 та CCR5, які дозволяють їм проникати в інші тканини [5]. Важливе місце також відводиться травмам, механічним пошкодженням та запаленню, в першу чергу говорячи про ураження хребта. Так при спондилоартриті, який виникає при 33К, можуть утворюватися ефекторні клітини, які здатні додатково підсилити запальний процес у пацієнта [16].

Особливе значення дисбіозу в розвитку уражень суглобів і хребта при 33К, що провокує запальні процеси, підтверджують деякі автори, які відмічають важливість ефекту медіаторів запалення, таких як IL-6, TNF α , IFN γ та VEGF. Дані цитокіни активно виробляються не тільки в сироватці пацієнтів, але і в бактеріальній LPS при мікробному дисбіотичному порушенні, що виявляють при 33К, та можуть стимулювати вироблення цитокінів поза кишечником за рахунок активації імунних клітин. Цитокіни, які безпосередньо асоційовані із 33К, такі наприклад, як IL-23, можуть активувати імунні клітини, що знаходяться в синовіальній рідині та викликати виникнення спондилоартропатій [4,17].

Значення кишкового дисбіозу у виникненні уражень суглобів та хребта при 33К підтверджують також генетичні дослідження. Так науковці відмічають ефект поліморфізмів генів, які відповідають за проникність слизового бар'єру кишечника, цитокіно-

ву стабільність в передачі сигналів та функціонування Т-клітин. Авторами виявлено можливості впливу поліморфізму генів на появу позакишкових проявів при 33К, які відповідають за аутофагію, регуляцію передачі сигналів IL-23/Th17 в диференціюванні Т-клітин та за реакцію організму на появу позаклітинних бактеріальних патогенів, дріжджів, що підтверджує роль дисбіотичних змін у перебігу НВК та ХК [5].

Враховуючи значення дисбіотичних порушень у розвитку позакишкового ураження суглобів та хребта при 33К особливо важливо своєчасно нормалізувати функціонування мікрофлори товстої кишки та відновити здоровий склад мікробіоти травного тракту. Таку можливість може надати використання в терапії хворих на 33К пробіотиків. Клінічні дослідження доводять, що використання специфічних про-, пре-, симбіотиків на додаток до стандартної терапії у хворих на 33К, позитивно впливає на лікування та дозволяє з високою ефективністю проводити корекцію та профілактику порушень мікробіоценозу [6]. Пробиотичні бактерії при 33К не тільки сприяють ліквідації ефекту інфекційних елементів на кишечник, але і пригнічують механізми, що відповідають за розвиток та прогресування запалення в слизовій оболонці товстої кишки [18].

Досить важливо в лікуванні хворих на 33К та позакишкові ураження суглобів та хребта, при доведених змінах кишечного епітеліального бар'єру, використовувати пробіотики, які безпечні в застосуванні та мають широкий терапевтичний багатофункціональний вплив на організм людини. Таким критеріям відповідає *Bacillus clausii*, яка має виражений профіль безпеки, що підтверджується відсутністю продукції даними бактеріями будь-яких біологічно активних речовин, які потенційно могли б зашкодити людині [19]. Позитивний вплив *Bacillus clausii* на позакишкові прояви при 33К можна припустити, враховуючи можливість експресії бактерією генів ентероцитів слизової оболонки, які приймають участь у розвитку запалення, трансдукції внутрішньоклітинного сигналу та транскрипції генів, апоптозі, диференціюванні клітин, клітинній адгезії [20]. Доведено, що дані гени приймають участь у розвитку позакишкових уражень кістково-суглобового апарату при 33К, тому використання *Bacillus clausii* є раціональним у таких пацієнтів.

Bacillus clausii також регулює активність синтезу таких цитокінів, як IL-1 β , IL-6, IL-13, IL15 α , TNF та ін., які підсилюють запалення, та впливає на експресію генів, що регулюють роботу паттерн-розпізнаючих рецепторів, які першими реагують на будь-які бактеріальні та вірусні патогени. Науковці виявили вплив *Bacillus clausii* на TLR5 та TLR9, який спонукав до підсилення синтезу протизапальних інтерлейкінів та пригнічення експресії прозапальних цитокінів, та приводив до зменшення тривалості запального процесу, попереджував прогресування і частоту рецидивів [20]. Регулювання *Bacillus clausii* цитокінових змін у хворих на 33К, що мають позакишкові прояви є важливим, так як із даним цитокіновим дисбалансом науковці пов'язують ураження суглобів та хребта при НВК і ХК.

Тому виявлення можливості корекції дисбіотичних порушень у хворих із 33К та позакишковими

ураженнями суглобів та хребта, із застосуванням безпечного пробіотику *Bacillus clausii* дозволить покращити загальний стан пацієнтів, зменшити ризик прогресування захворювання та виникнення рецидивів, покращить імунний статус хворих.

Мета дослідження. Дослідити ефективність застосування пробіотику *Bacillus clausii* в корекції дисбіотичних змін у хворих із ЗЗК, що мають позакишкові ураження суглобів та хребта.

Об'єкт і методи дослідження. В умовах амбулаторного та стаціонарного лікування Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, обстежено та проліковано 56 хворих із ЗЗК (НВК та ХК), що мали ураження суглобів та хребта, як позакишкові прояви ЗЗК. Серед хворих співвідношення чоловіків і жінок виявлено 3:1, середній вік пацієнтів склав $37,4 \pm 5,1$ років. Тривалість захворювання складала не менше 6 місяців. Встановлювався діагноз НВК та ХК у відповідності з рекомендаціями Європейської асоціації вивчення коліту та хвороби Крона (ЕССО) [21,22] та Наказу МОЗ України № 90 від 11.02.2016 року. Ураження кістково-суглобового апарату (КСА) оцінювали відповідно консенсусу ЕССО по вивченню позакишкових проявів при ЗЗК 2018 року [5]. Для досягнення поставленої мети, пацієнти були поділені на 2 групи. Першу групу склали 26 (46,4%) пацієнтів із ЗЗК, що додатково до стандартної схеми медикаментозної терапії отримували пробіотик *Bacillus clausii*, другу групу 30 (53,6%) хворих, які проходили стандартне лікування, яке не включало застосування пробіотиків, пребіотиків та симбіотиків. Активність ЗЗК із позакишковими ураженнями визначали відповідно рівнів неспецифічних маркерів, таких як С-реактивний білок (СРБ), лейкоцитоз, тромбоцитоз, ШОЕ та враховували кількісний вміст кальпротектину. Для визначення ефективності використання пробіотику *Bacillus clausii* при ЗЗК із ураженням суглобів та хребта, вивчали якісний та кількісний склад мікробіоти товстої кишки, згідно методичних рекомендацій «Мікробіологічна діагностика дисбактеріозів», м. Київ, 10.10.1986 р. та проаналізували можливий вплив *Bacillus clausii* на клінічні прояви захворювання (інтенсивність болю в кишечнику та суглобах і хребті, відповідно візуально-аналоговій шкалі (ВАШ), здуття кишечника, порушення дефекації). Для визначення достовірної різниці у досліджених групах, застосували стандартні статистичні аналітичні програми EXCEL, критерії t-Стюдента. Процент можливої похибки визначали використовуючи таблиці Стюдента (значення ймовірності ($p < 0,05$)).

Результати дослідження та їх обговорення. Відповідно результатів нашого дослідження, хворі із ЗЗК, що мали ураження суглобів та хребта не мали достовірної різниці у віці – $38,2 \pm 4,9$ років (1 група), та $36,8 \pm 5,2$ років (2 група) та по статі мали схожий характер. Тривалість хвороби в середньому складала в 1-й групі $7,14 \pm 3,08$ років та $6,85 \pm 2,87$ років в 2-й групі без суттєвої різниці (від 6 місяців до 12 років). НВК виявлено в 1 групі у 21 (80,8%) пацієнта, в 2-й у 23 (76,7%) хворих, ХК у 5 (19,2%) пацієнтів та у 7 (23,3%) хворих 2 групи без достовірної відмінності.

Пацієнти із ЗЗК та ураженням КСА крім типових скарг, на діарею з домішкою слизу та крові, болей у кишечнику, здуття живота, мали клінічні прояви з

боку суглобів та хребта. Больовий синдром з боку КСА виявлено у всіх пацієнтів, який відповідно ВАШ болю в 1 групі склав $3,42 \pm 0,18$ балів, та мав схожі результати з 2 групою $3,58 \pm 0,12$ балів. Крім того, біль в КСА мала мігруючий характер та при огляді суглобів і хребта деструктивні зміни та деформація не виявлялися, з однаковою частотою в обох групах. При аналізі виявлених болей з боку кишечника, в обох групах біль був мінімальної або середньої інтенсивності (за шкалою ВАШ), та складав в 1 групі $2,43 \pm 0,16$ балів (24 (92,3%) хворих) та $2,61 \pm 0,11$ балів у 2 групі (27 (90,0%) хворих), без суттєвої різниці в обох групах (від 1 балу до 7 балів). При аналізі інтенсивності болей з боку кишечника та больового синдрому в КСА, виявлено кореляцію між симптомами ($r = 0,69$) ($p < 0,02$), без достовірної різниці в групах. Крім того, дана залежність виявлялась здебільшого у хворих із ЗЗК, що мали середньої важкості та важкий перебіг захворювання. Скарги на здуття кишечника в 100% випадків виявлено в обох групах, що залежали від впливу дисбіотичних змін на перебіг хвороби. При дослідженні КСА, що проводилось у хворих із ЗЗК згідно міжнародним стандартам ЕССО, в обох групах рентгенологічні зміни не виявлялися 21 (80,8%) хворий в 1 групі, та у 26 (86,7%) хворих 2 групи. Із відхилень з боку КСА при обстеженні виявляли помірний набряк м'яких тканин, рентгенологічно визначався субхондральний остеосклероз, навколосуглобовий остеопороз, з однаковою частотою в обох групах.

Серед обстежених хворих частіше виявляли ураження суглобів периферичного типу – 21 (80,8%) хворий в 1 групі, 23 (76,7%) пацієнти у 2 групі, з домінуванням розладів з боку великих суглобів (кульшових, колінних, гомілкових). Так в першій групі пацієнти, що мали ураження великих суглобів склали 19 (73,1%) випадків, в 2 групі – 21 (70,0%) випадок, переважно виявляли моноартрити нижніх кінцівок – 12 (46,2%) пацієнтів в 1 групі, та 14 (46,7%) хворих в 2 групі. Крім того, при ураженнях більше 3-х суглобів при ЗЗК – 6 (23,1%) хворих 1 групи та 8 (26,7%) хворих 2 групи, пацієнти мали більш важкий перебіг захворювання та тривалість перебігу хвороби. Достовірної різниці в ураженні суглобів обох груп виявлено не було. Достовірно рідше виявляли в обох групах аксіальний тип ураження КСА ($p < 0,02$). Так в 1 групі даний тип ураження виявлено у 5 (19,2%) пацієнтів, серед яких сакроілеїт визначався у 2 (40,0%) хворих, в 2 групі аксіальний тип ураження мали 7 (23,3%) хворих, у 2 (6,7%) пацієнтів також виявили сакроілеїт, без достовірної різниці.

Дані дослідження показали, що хворі із позакишковими проявами ЗЗК у вигляді уражень суглобів та хребта, як в 1-й так і в 2-й групі мали здебільшого середньої важкості та важкий перебіг хвороби, часто на тлі тотального ураження кишечника, що відповідає даним інших дослідників [5] і зустрічались в 1-й групі у 21 (80,8%) хворого і у 25 (83,3%) хворих 2-групи.

При оцінці активності перебігу НВК та ХК, виявлено в обох групах збільшення ШОЕ вище 50 мм/год у більшості хворих. Так в 1-й групі значний підйом показника виявлено у 20 (76,9%) пацієнтів, в 2-й групі у 22 (73,3%) хворих. Крім того, активність захворювання підтверджувалась без достовірної різниці в обох групах виявленням тромбоцитозу

Таблиця – Зміни у порушенні мікробіоти у хворих із 33К та ураженням кістково-суглобового апарату

Вміст	Всього		1-група (Bacillus clausii)		2-група (стандартна терапія)	
	n	%	n	%	n	%
Зниження біфідобактерій	30	53,6	16	61,5	14	46,7
Зниження лактобактерій	32	57,1	12	46,2*	20	66,7
Зниження вмісту E.coli із норм. ферм. властивостями	21	31,5	9	34,6	12	40,0
Збільшення УПМ	30	53,6	8	30,8**	19	63,3
Всього	56	100	26	100	30	100

Примітка. *-p<0,05, ** p<0,01 – порівнюючи пацієнтів із ураженням ОРА та без ПКУ хребта та суглобів.

– $476 \pm 11,9 \times 10^9/\text{л}$ (1-й групі) та $481 \pm 10,3 \times 10^9/\text{л}$ (2-й групі), підйомом СРБ більше ніж у 2 рази – $4,82 \pm 0,36$ мг/л (1-й групі) та $4,95 \pm 0,36$ мг/л (в 2-й групі), які мали пряму кореляцію з проявами активності хвороби ($r=0,65$; $p<0,01$). Також у пацієнтів визначали підйом вмісту кальпротектину в калі обох груп, що характеризувало вираженість активності хвороби. Показники рівня кальпротектину в середньому склали $536,9 \pm 29,4$ мкг/г (1-й групі) та $588,4 \pm 36,2$ мкг/г (2-й групі), що потребувало корекції лікування у хворих на 33К та ураженням суглобів і хребта. Достовірної різниці в обох групах між показниками, відповідно яких оцінювали активністю захворювань не визначалось, що підтверджувало однорідність груп для порівняння ефективності застосування пробіотичної терапії.

Для виявлення дисбіотичних змін у хворих на 33К і позакишкові ураження суглобів і хребта, враховуючи вплив мікробіоти на погіршення перебігу хвороби, підсилення та підтримання тривалості запалення в слизовій оболонці товстої кишки, проаналізовано кількісний та якісний склад мікробіоти товстої кишки в обох групах. Відповідно отриманих даних, визначалось зниження частоти висівання Lactobacillus – в 1-й групі у 23 (88,5%) хворих, в 2-й у 26 (86,7%) пацієнтів. Крім того виявлено в обох групах зниження висівання в калі E.coli із нормальними ферментними властивостями – 24 (92,3%) хворих в 1-й групі, 27 (90,0%) в 2-й групі, без достовірної різниці в обох групах. В досліджуваних групах визначалося збільшене висівання умовно-патогенної мікрофлори (УПМ). Так часто висівалися у збільшеній кількості Enterococcus, Staphylococcus, Klebsiella, Citrobacter. Підвищений вміст у мікробіоті товстої кишки УПМ в 1-й групі виявлено у 22 (84,6%) хворих, в 2-й групі у 26 (86,7%) хворих без достовірної різниці у обох групах. Відмічалось зменшення вмісту біфідобактерій як в 1-й групі – 21 (80,8%) хворий, так і в 2-й групі – 22 (73,3%) пацієнти, без суттєвої різниці. Виявили кількісні зміни вмісту УПМ в мікробіоті товстої кишки в обох групах. Так збільшилась кількість Enterococcus – в 1-й групі до $6,14 \pm 0,84$ lg КУО/г ($6,23 \pm 0,91$ lg КУО/г – в 2-й відповідно), Staphylococcus – в 1-й групі підвищився до $4,81 \pm 0,94$ lg КУО/г (в 2-й групі до $5,01 \pm 0,87$ lg КУО/г), в 1-й групі Klebsiella – $5,14 \pm 0,96$ lg КУО/г (в 2-й групі до $5,24 \pm 0,82$ lg КУО/г), Citrobacter – $6,21 \pm 0,96$ lg КУО/г в 1-й групі (в 2-й групі до $6,28 \pm 0,82$ lg КУО/г) без достовірної різниці в обох групах.

Враховуючи виражені зміни, виявлені в мікробіоті товстої кишки у хворих на 33К та позакишкові прояви ураження суглобів і хребта, нами проаналізовано

можливий вплив Bacillus clausii на клінічні прояви хвороби та можливий ефект, відповідно нормалізації мікрофлори кишечника у даних пацієнтів.

Пацієнти 1-ї групи, на додаток до основного курсу лікування на протязі 28 днів отримували Bacillus clausii 1 флакон на добу, що містив 4×10^9 спор Bacillus clausii. Через 14 днів у хворих 1-ї групи виявлено зменшення здуття у 18 (69,2%) хворих, на відміну від 2-ї групи – 14 (46,7%) хворих ($p<0,05$). Крім того, достовірно рідше хворих турбували болі в кишечнику – 12 (46,2%) хворих в 1-й групі, у 2-й групі – 20 (66,7%) пацієнтів ($p<0,05$). На 28 день лікування, дана різниця зберігалася, і складала – в 1-й групі – 7 (26,9%) хворих, та 14 (46,7%) хворих в 2-й групі, хоча інтенсивність за шкалою ВАШ зменшилась в обох групах без достовірної різниці і складала в 1-й групі $1,53 \pm 0,11$ балів та в 2-й групі $1,68 \pm 0,26$ балів. В обох досліджуваних групах пацієнти мали покращення загального стану без достовірних відмінностей. У змінах клінічних проявів з боку суглобів та хребта в обох групах достовірної різниці не виявлено. Для виявлення порушень в мікрофлорі кишечника та можливого ефекту при застосуванні Bacillus clausii, щодо нормалізації дисбіотичних змін, проаналізовано склад мікрофлори в обох групах після отриманого лікування (табл.).

Відповідно отриманих даних, в обох групах відбувалось покращення вмісту мікрофлори товстої кишки. Однак, в групі хворих, яким додатково до стандартної терапії застосовували Bacillus clausii, виявлено суттєве покращення. Через 28 днів у хворих, що додатково до лікування отримували Bacillus clausii виявили достовірно більш виражене зниження вмісту УПМ (Enterococcus, Staphylococcus, Klebsiella, Citrobacter). Так у пацієнтів 1-ї групи підвищений вміст УПМ виявили лише у 8 (30,8%) хворих, на відміну від 2-ї групи, у якій дані порушення залишалися у 19 (63,3%) пацієнтів ($p<0,01$), що підтверджує позитивний вплив Bacillus clausii на мікробіоту товстої кишки. Виявили достовірну різницю в кількісних змінах вмісту мікробіоти товстої кишки. Так в групі, що отримувала Bacillus clausii достовірно зменшилась кількість Enterococcus – до $3,92 \pm 0,72$ lg КУО/г ($4,98 \pm 0,83$ lg КУО/г – в 2-й групі), Klebsiella – $3,26 \pm 0,82$ lg КУО/г ($4,53 \pm 0,71$ lg КУО/г в 2-й групі відповідно), Citrobacter – $3,84 \pm 0,96$ lg КУО/г (в 2-й групі до $4,95 \pm 0,69$ lg КУО/г) ($p<0,05$) та відповідав показникам здорових осіб. Вміст Staphylococcus зменшився в обох групах без достовірної різниці.

Крім того, у хворих рідше висівали знижений вміст Lactobacillus. Так в 1-й групі знижену кількість лактобацил виявили у 12 (46,2%) хворих, у 2-й групі, що не отримувала додатково пробіотики у 20 (66,7%) пацієнтів ($p<0,05$). Кількість біфідобактерій та E.coli із нормальними ферментними властивостями мала тенденцію до нормалізації з однаковою частотою в обох групах. Достовірне зменшення вмісту УПМ та підвищення кількості лактобактерій на тлі застосування Bacillus clausii у хворих із 33К та ураженням суглобів і хребта, без сумнівів позитивно впливало на перебіг захворювання, спонукаючи до покращення стану хворих, припинення клінічних проявів хвороби, додатково сприяючи зменшенню запалення в сли-

зовий оболонці товстої кишки та негативного ефекту дисбіотичних змін на організм людини.

Висновки

1. У всіх хворих із 33К та ураженням суглобів і хребта визначаються порушення мікробіоти товстої кишки, що негативно впливає на перебіг захворювання, спонукаючи до прогресування хвороби.

2. Застосування безпечного пробіотика *Bacillus clausii* у пацієнтів із 33К та позакишковими ураженнями кістково-суглобового апарату призводить до клінічного покращення хворих, з рахунок зменшення болю та здуття в кишечнику.

3. Отримані дані, які підтверджують достовірне зниження вмісту УПМ та підвищення кількості *Lactobacillus* при додатковому застосуванні *Bacillus clausii* в стандартній терапії хворих на 33К, які мають ураження суглобів і хребта, що дає змогу рекомендувати використання *Bacillus clausii* в лікуванні таких пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. Планається подальше дослідження використання пробіотичної терапії у хворих на 33К, що мають позакишкові прояви захворювання, з метою визначення можливостей впливу на перебіг та прогресування хвороби.

Література

- Kyrian OA. Optymizaciya diagnostychnogo poshuku khvorykh iz nespecyfichnym vyrazkovym kolitom. *Skhidnoyeuropejskyj zhurnal vnutrishnoyi ta simejnoyi medycyny*. 2019;1:109-13. [in Ukrainian].
- Khimion LV, Danyliuk SV, Kicha NV, Budko TM. Nespecyfichnyj vyrazkovyj kolit u praktyci simejnogo likarya. *Simejna medycyna*. 2018;5(79):5-9. [in Ukrainian].
- Stepanov YuM, Skyrda IYu, Petishko OP. Khronichni zapalni zakhvoryuvannya kyshechnyky: osoblyvosti epidemiologiyi v Ukrayini. *Gastroenterologiya*. 2017;51(2):11-9. [in Ukrainian].
- Zhdan VM, Kyrian OA, Babanina MYu, Shylkina LM, Katerenchuk OI. Osoblyvosti pozakyshekovogo urazhennya oporno-rukhevogo aparatu u khvorykh iz zapalnymy zakhvoryuvannamy kyshechnyky. *Visnyk problem biologiyi i medycyny*. 2019;4.1(153):89-93. [in Ukrainian].
- Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis*. 2019 Apr 26;13(5):541-54.
- Salem F, Kindt N, Marchesi JR, Netter P, Lopez A, Kokten T, et al. Gut microbiome in chronic rheumatic and inflammatory bowel diseases: Similarities and differences. *United European Gastroenterol J*. 2019 Oct;7(8):1008-32. DOI: 10.1177/2050640619867555
- Klingberg E, Strid H, Stahl A, Deminger A, Carlsten H, Öhman L, et al. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:PMC5289027.
- Breban M, Tap J, Leboime A, Said-Nahal R, Langella P, Chiochia G, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1614-22. PMID: 28606969.
- Tito RY, Cypers H, Joossens M, Varkas G, Van Praet L, Glorieux E, et al. Brief Report: Dialister as a Microbial Marker of Disease Activity in Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):114-21. PMID: 27390077.
- Stoll ML, Weiss PF, Weiss JE, Nigrovic PA, Edelheit BS, Bridges SL Jr, et al. Age and fecal microbial strain-specific differences in patients with spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2018 Jan 30;20(1):14. PMID: 29382366; PMCID: PMC5791354.
- Dorofeyev AE, Vasilenko IV, Rassokhina OA. Joint extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Dig Dis*. 2009;27:502-10. PMID: 19897966.
- Walujkar SA, Kumbhare SV, Marathe NP, Patangia DV, Lawate PS, Bharadwaj RS, et al. Molecular profiling of mucosal tissue associated microbiota in patients manifesting acute exacerbations and remission stage of ulcerative colitis. *World J Microbiol Biotechnol*. 2018 May 23;34(6):76. DOI: 10.1007/s11274-018-2449-0. PMID: 29796862.
- Hirano A, Umeno J, Okamoto Y, Shibata H, Ogura Y, Moriyama T, et al. Comparison of the microbial community structure between inflamed and non-inflamed sites in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb 20. DOI: 10.1111/jgh.14129. PMID: 29462845.
- Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jan;67(1):128-39. DOI: 10.1002/art.38892. PMID: 25319745; PMCID: PMC4280348.
- Stoll ML, Kumar R, Morrow CD, Lefkowitz EJ, Cui X, Genin A, et al. Altered microbiota associated with abnormal humoral immune responses to commensal organisms in enthesitis-related arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Nov 30;16(6):486. DOI: 10.1186/s13075-014-0486-0. PMID: 25434931; PMCID: PMC4272554.
- Jacques P, Mc Gonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28:703-10.
- Park JH, Peyrin-Biroulet L, Eisenhut M, Shin JI. IBD immunopathogenesis: A comprehensive review of inflammatory molecules. *Autoimmun Rev*. 2017;16:416-26.
- Dargahi N, Johnson J, Donkor O, Vasiljevic T, Apostolopoulos V. Immunomodulatory effects of probiotics: Can they be used to treat allergies and autoimmune diseases? *Maturitas*. 2019 Jan;119:25-38. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.11.002. PMID: 30502748.
- Lopetuso LR, Scaldaferrri F, Franceschi F, Gasbarrini A. *Bacillus clausii* and gut homeostasis: state of the art and future perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Aug;10(8):943-8. DOI: 10.1080/17474124.2016.1200465. PMID: 27291780.
- Abatupov AE, Babych VL. Ymmunotropnoe dejstvie probioticheskykh shtammov *Bacillus clausii*. *Pediatryya. Vostochnaya Evropa*. 2016;4(4):532-41. [in Russian].
- Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019 Feb;13(2):144-64.
- Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019 Mar;13(3):273-84.

МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ДИСБІОТИЧНИХ ЗМІН ПРИ УРАЖЕННІ СУГЛОБІВ ТА ХРЕБТА У ХВОРИХ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ КИШЕЧНИКА

Ждан В. М., Кир'ян О. А., Бабаніна М. Ю., Шилкіна Л. М., Катеренчук О. І.

Резюме. Метою нашого дослідження було вивчення ефективності застосування безпечного пробіотика *Bacillus clausii* в корекції дисбіотичних змін у хворих із запальними захворюваннями кишечника, що мають позакишкові ураження суглобів та хребта. Обстежено та проліковано 56 хворих із запальними захворюваннями кишечника, що мали позакишкові ураження кістково-суглобового апарату, середній вік пацієнтів – 37,4±5,1 років, тривалість захворювання не менше 6 місяців. Для досягнення поставленої мети, пацієнти були поділені на 2 групи. Першу групу склали 26 (46,4%) пацієнтів, що додатково до стандартної схеми медикаментозної терапії отримували пробіотик *Bacillus clausii*, другу групу 30 (53,6%) хворих, які проходили стандартне лікування, яке не включало застосування пробіотиків, пребіотиків та симбіотиків. Активність запальних захворювань ки-

шечника із позакишковими ураженнями оцінювали відповідно рівнів неспецифічних маркерів, таких як С – реактивний білок, лейкоцитозу, тромбоцитозу, швидкості осідання еритроцитів та враховували кількісний вміст кальпротектину. Для визначення ефективності використання у хворих із запальними захворюваннями кишечника та ураженням суглобів і хребта пробіотика *Bacillus clausii*, вивчали якісний та кількісний склад мікробіоти товстої кишки. У обстежених пацієнтів 1-ї та 2-ї групи визначалися дисбіотичні порушення мікрофлори товстої кишки із збільшенням висівання умовно-патогенної мікрофлори та зниженням вмісту *Lactobacillus*. В групі пацієнтів, із запальними захворюваннями кишечника та позакишковими ураженнями кістково-суглобового апарату, у яких в терапії застосовували пробіотик *Bacillus clausii*, виявлено на 28 день лікування достовірне зменшення інтенсивності болю та здуття в кишечнику ($p<0,05$). В 1-й групі хворих після терапії також визначено суттєве зниження вмісту *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Citrobacter* ($p<0,01$) та підвищення кількості *Lactobacillus* ($p<0,05$) в мікрофлорі товстої кишки, що дає змогу рекомендувати використання *Bacillus clausii* в лікуванні таких пацієнтів.

Ключові слова: запальні захворювання кишечника, позакишкові ураження, кістково-суглобовий апарат, мікрофлора товстої кишки.

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПОРАЖЕНИИ СУСТАВОВ И ПОЗВОНОЧНИКА У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Ждан В. Н., Кирьян Е. А., Бабанина М. Ю., Шилкина Л. Н., Катеренчук А. И.

Резюме. Целью нашего исследования было изучение эффективности применения безопасного пробиотика *Bacillus clausii* в коррекции дисбиотических изменений у больных с воспалительными заболеваниями кишечника, имеющих внекишечные поражения суставов и позвоночника. Обследовано и пролечено 56 больных с воспалительными заболеваниями кишечника, у которых выявлено внекишечные поражения суставов и позвоночника, средний возраст пациентов составил $37,4\pm5,1$ лет, длительность заболевания не менее 6 месяцев. Для достижения поставленной цели, пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 26 (46,4%) больных, которые в дополнение к стандартной схеме медикаментозной терапии получали пробиотик *Bacillus clausii*, вторую группу 30 (53,6%) больных, лечение которых включало только стандартную терапию. Активность воспалительных заболеваний кишечника с внекишечными поражениями оценивали в соответствии уровней неспецифических маркеров, таких как С – реактивный белок, лейкоцитоза, тромбоцитоза, скорости оседания эритроцитов и учитывали количественное содержание кальпротектина. Для определения эффективности использования пробиотика *Bacillus clausii* у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и поражением суставов и позвоночника, изучали качественный и количественный состав микробиоты толстой кишки. У пациентов 1-й и 2-й группы определялись дисбиотические нарушения микрофлоры толстой кишки с увеличением количества условно-патогенной микрофлоры и снижения содержания *Lactobacillus*. У больных с воспалительными заболеваниями кишечника и поражением костно-суставного аппарата, которые принимали дополнительно к стандартной терапии пробиотик *Bacillus clausii*, обнаружено достоверное уменьшение интенсивности боли и вздутия в кишечнике ($p<0,05$) на 28 день лечения. В 1-й группе пациентов после терапии также определено существенное снижение содержания *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Citrobacter* ($p<0,01$) и увеличение количества *Lactobacillus* ($p<0,05$) в микрофлоре толстой кишки, что позволяет рекомендовать использование *Bacillus clausii* в лечении таких пациентов.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, внекишечные поражения, костно-суставной аппарат, микрофлора толстой кишки.

POSSIBILITIES OF DYSBIOTIC CHANGES CORRECTION IN PATIENTS WITH JOINTS AND SPINE INJURIES AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Zhdan V. M., Kyrian O. A., Babanina M. Yu., Shilkina L. M., Katerenchuk O. I.

Abstract. The goal of our research was to study the efficiency of safe probiotic *Bacillus clausii* administration in correction of dysbiotic changes in patients with inflammatory bowel diseases when they also have extraintestinal joints and spine injuries. 56 patients with inflammatory bowel diseases who also had extraintestinal injuries of joints and spine were examined and treated. The average age of the patients was $37,4\pm5,1$ years. The duration of the disease was no less than 6 months. The patients were divided into two groups. The first group consisted of 26 (46,4%) patients who were prescribed the *Bacillus clausii* probiotic in addition to the standard medication. There were 30 (53,6%) patients in the second group who underwent the standard drug treatment without probiotics, prebiotics, and symbiotic. The activity of the inflammatory bowel diseases with extraintestinal injuries was evaluated using non-specific markers such as C-reactive protein, leukocytosis, thrombocytosis, erythrocyte sedimentation rate and considering the calprotectin quantitative content. The profile of the colonic microbiota was studied to determine the efficiency of the *Bacillus clausii* probiotic in patients with inflammatory bowel diseases and extraintestinal injuries of joints and spine. All patients of the first and second groups had colonic dysbiosis with an increase of the opportunistic microflora and reduction of *Lactobacillus*. In the first group of patients with inflammatory bowel diseases and extraintestinal joints and spine injuries who received the *Bacillus clausii* probiotic treatment pain intensity and flatulence ($p<0,05$) decrease was detected on the 28 day of treatment. Significant reduction of *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Citrobacter* amount ($p<0,01$) as well as increase of *Lactobacillus* amount ($p<0,05$) in the colonic microflora in the first group of patients was detected. These results give an opportunity to recommend the *Bacillus clausii* probiotic for treatment of patients with inflammatory bowel diseases and extraintestinal joints and spine injuries.

Key words: inflammatory bowel diseases, extraintestinal injuries, colonic microflora, osteoarticular system.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 20.10.2020 року