

Вибір пробіотику у пацієнтів з діабетичною ентероколопатією



А. Е. Дорофєєв¹, С. М. Ткач², В. А. Гдаль¹, Ю. З. Диня¹

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Останніми роками в Україні, як і у світі загалом, спостерігається збільшення числа пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). Ця патологія характеризується розвитком низки ускладнень і супутніх захворювань, в тому числі і травного тракту [1]. ЦД пов'язаний з більш високою частотою симптомів з боку травного тракту, включаючи біль у животі, діарею і закреп, які відомі як діабетична ентероколопатія (ДЕКП) [2, 3]. За результатами попередніх досліджень встановлено, що ЦД асоціюється не тільки з карциномами травного тракту [4, 5], а й з ушкодженнями його слизової оболонки, такими як виразки шлунка [6, 7]. Крім того, дані клінічних та експериментальних досліджень показали, що ЦД характеризується порушеннями кишкової перистальтики [8] в поєднанні зі змінами мікробіому [9, 10]; підвищеною проникністю слизового бар'єра кишечника [11, 12]; порушеннями мікроциркуляції [13], які можуть бути пов'язані із запаленням слизової оболонки кишечника [9].

Дослідження, проведене в китайській популяції, чітко демонструє помірний ступінь зміни мікробіоти кишечника у пацієнтів із ЦД2 порівняно зі здоровими особами контрольної групи. Також, порівнюючи вищеописані групи, встановлено, що у пацієнтів із ЦД2 значно зменшена кількість бактерій, які продукують бутират (*Clostridiales*, *Faecalibacterium Roseburia*). Варто наголосити, що бактерії, які виробляють бутират, виявляють протизапальні властивості.

Підвищення рівня ліпополісахаридів (LPS) в плазмі крові (мембранний компонент грамнегативних бактерій) є одним з можливих механізмів, які відповідають за зниження ступеня запалення в слизовій оболонці товстого кишечника при ЦД2. В моделях на тваринах підтверджено, що підвищення рівня LPS погіршувало метаболізм глюкози. Результати індійського дослідження підтвердили значне збільшення кількості *Escherichia* та інших грамнегативних бактерій при ЦД2 порівняно з їхніми здоровими аналогами. Це може потенційно стимулювати метаболічну ендотоксемию, яка проявляється підвищенням рівня прозапальних маркерів моноцитарного хемоатрактанта білка-1 та інтерферону гамма у хворих на ЦД2 порівняно зі здоровими особами контрольної групи [14].

ЦД2 часто поєднується з метаболічним синдромом (МС). Його розглядають як хронічне персистувальне запалення, що підвищує ризик розвитку ожиріння, ЦД2, атеросклерозу і неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [15]. На сьогодні є незаперечні докази концепції щодо провідної ролі факультативної мікрофлори у розвитку хронічних захворювань. Вивчають роль кишкової мікробіоти у розвитку ожиріння та інсулінорезистентності (ІР), а також ендотоксину грамнегативних бактерій у розвитку атеросклерозу [15, 16]. Дані останніх досліджень довели важливу роль активації Toll-подібних рецепторів та їхніх сигнальних шляхів у запуску системного імунного запалення.

Дорофєєв Андрій Едуардович, д. мед. н., проф. кафедри терапії. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2631-8733>. E-mail: dorofeyevand@gmail.com; Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф., головний науковий співробітник. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>. E-mail: tkachsergio@yahoo.com; Гдаль Володимир Аркадійович, к. мед. н., доц. кафедри терапії. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7683-6670>. E-mail: volodymyr.hdal@gmail.com; Диня Юлія Зіновівна, аспірант кафедри терапії. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1741-3034>. E-mail: 4823686@gmail.com

Нормальна кишкова мікробіота виконує такі найважливіші функції: метаболічну (можливість змінювати метаболізм і способи отримання поживних речовин та енергії), захисну (зміцнення міжклітинних контактів слизової оболонки кишечника, збільшення продукції муцину і посилення процесів регенерації епітелію), імунну (секреція прозапальних цитокінів, формування імунологічної толерантності), а також запобігає розвитку МС [17]. Порушення кишкового мікробіому в бік переважання умовно-патогенних штамів призводить до структурних змін слизової оболонки, прориву захисного кишкового бар'єра, бактеріємії та ендотоксемії, яка спричиняє зміни в макрофагічній системі печінки, призводячи до пригнічення процесів антиоксидантного захисту, підвищення рівня модифікованих форм ліпопротеїдів у крові, активації гормонів жирової тканини і розвитку МС та ІР [15].

Вибір пробіотика для корекції кишкового дисбіозу у пацієнтів з ЦД2 залишається серйозною проблемою і є важливим для лікування не тільки кишкових розладів, але й захворювання в цілому. Не завжди достатнім буває призначення традиційних пробіотиків, що містять *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* [18].

Вплив пробіотиків і пребіотиків на протизапальні механізми, збільшення маси тіла і метаболізм глюкози у гризунів значною мірою пояснюються виробництвом коротколанцюгових жирних кислот (КЖК), які утворюються шляхом ферментації харчових волокон кишковими бактеріями. Останні взаємодіють з рецепторами, що пов'язані з G-білками в імунних клітинах товстої кишки людини і спричиняють експресію специфічних хемокинів у кишковому епітелії. КЖК впливають на виробництво прозапальних маркерів, таких як ІЛ-2 та ІЛ-10.

Харчові волокна складаються з трьох фракцій: фракції А (30 %) — не ферментується бактеріями і забезпечує нормальну моторику; гелеформівної фракції В (55 %) — частково ферментуюча фракція, яка зв'язує воду і жовчні кислоти (знижує рівень холестерину), послаблює випорожнення, при діарейі виконує закріплювальну дію; С (15 %) — в'язкої і швидко ферментованої кишковими бактеріями фракції. Остання відповідає за сповільнення евакуації зі шлунка (більш раннє відчуття ситості, що впливає на лікування МС), має пребіотичну дію, виступає як субстрат росту нормальної мікрофлори кишечника і розпадається до КЖК. Ферментація даної фракції у товстій кишці супроводжується стимуляцією росту біфідо- і лактобактерій і активним утворенням КЖК,

здебільшого ацетату, пропіонату і бутирату, які є основними джерелами енергії для епітелію товстої кишки. КЖК відіграють важливу роль у фізіологічних процесах кишечника, стимулюють проліферацію кишкового епітелію, утворення слизу і посилюють мікроциркуляцію в слизовій оболонці.

Грамнегативні мікроорганізми сімейства *Bacteroidetes* є основним носієм ліпосахариду ендотоксину [15], який може бути предиктором персистенції хронічного запалення. Доведено, що субклінічні хронічні запальні процеси є головними причинами розвитку ожиріння, ЦД2, НАЖХП і МС у цілому [15]. Вплив на регуляцію кишкової мікробіоти за допомогою пребіотиків може розширити можливості лікування великої кількості захворювань, зокрема МС. Одним з представників пребіотиків є інулін [18] — полісахарид, що складається переважно із залишків D-фруктози, з'єднаних між собою 1,2 глікозидними зв'язками. У природних умовах інулін накопичується як резервна речовина у кореновому цикорії, бульбах топінамбура, жоржині, ріпчастій цибулі, лопуху, артишоку тощо [19].

Протягом останніх десятиліть вчені активно вивчають вплив на організм інуліну і/або олігофруктози з цикорію як єдиних активних інгредієнтів. Результати проведених досліджень підтвердили, що існує тісний зв'язок між наявністю в їжі інуліну і/або олігофруктози і статистично достовірним збільшенням чисельності біфідобактерій у кишечнику людини. На сьогодні інулін і олігофруктоза найбільш вивчені з наявних пребіотичних волокон. Окрім того, підвищення вмісту біфідобактерій справляє позитивний ефект на загальну резистентність людського організму, зменшуючи кількість основних симптомів з боку травного тракту [18, 19].

З огляду на різноспрямованість змін кишкового мікробіому у пацієнтів з ЦД2 потрібно вибрати препарат, який здатен модифікувати не тільки кількість облігатної мікрофлори, але й стимулювати синтез бутирату, а також містити пребіотик (наприклад, інулін). В цьому плані дуже цікавим і багатообіцяючим препаратом є оригінальний комбінований колопротектор, що містить пробіотичні штами біфідобактерій (*Bifidobacterium lactis* і *Bifidobacterium bifidum* $1,02 \cdot 10^9$ КУО), пребіотик інулін (100 мг) і масляну кислоту (кальцію бутират 250 мг).

Мета роботи — порівняти ефективність колопротектора синбіотика і пробіотика у пацієнтів із ЦД2 з функціональними ураженнями кишечника і кишковим дисбіозом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 78 хворих на ЦД2 зі скаргами на здуття, біль або дискомфорт у животі, порушення випорожнення. В дослідження включено пацієнтів віком від 39 до 68 років (середній вік — $(49,3 \pm 12,0)$ років)). За даними колоноскопії у всіх хворих виключено органічну кишкову патологію.

Слід зазначити, що в Україні діагноз ДЕКП не є загальноприйнятим, тому, попри наявність скарг і зв'язок патології кишечника з ЦД2, ми визначали частоту патологічних змін з боку кишечника з точки зору класичних функціональних розладів на підставі класифікації Римських критеріїв IV. Якщо у пацієнта домінував абдомінальний больовий синдром у поєднанні з порушеннями і змінами консистенції випорожнень, ми розглядали це як СПК-подібний тип ДЕКП. За наявності абдомінального дискомфорту, але з переважанням скарг на порушення випорожнень встановлювали діагноз ДЕКП з функціональним запором або діареєю. Діагноз ДЕКП з метеоризмом встановлювали, якщо домінуючою скаргою було здуття. Серед обстежених у 41 (52,6 %) було діагностовано ДЕКП із СПК-подібним перебігом захворювання, у 20 (25,6 %) — ДЕКП із закрепом, в 11 (14,1 %) — ДЕКП з діареєю і у 6 (7,7 %) — ДЕКП з метеоризмом.

Для діагностики кишкового дисбіозу пацієнтів обстежували на наявність синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР). Для цього натще після ретельної підготовки проводили водневий дихальний тест з навантаженням лактулозою. Умови правильної підготовки до тесту включали: відсутність за 4 тиж до дослідження прийому антибактеріальних препаратів і проносних, а також відсутність іригографії та фіброколоноскопії за 1 тиж до дослідження. Також за день до дослідження потрібно було виключити з раціону вершкове масло, олію, маргарин, спеції, каву, чай, солодкі газовані напої і мінеральну воду з газом. Вечеряти дозволяли не пізніше ніж за 12 год до дослідження і вживати тільки відварений рис та курку без спецій. Відмова від пиття, прийому препаратів за 12 год до дослідження, відмова від куріння, використання зубної пасти і жувальної гумки за 2 год до дослідження також були важливими складовими підготовки.

Методика проведення тесту полягала в тому, що пацієнт спочатку одноразово без навантаження, а потім після навантаження 50 г лактулози, розведеної в 200 мл теплої води, повинен видихати повітря в спеціальний пристрій з періодичністю 30 хв упродовж 3,5 год. Критерій позитивного результату тесту

— підвищення рівня водню більше ніж на 20 ppm в повітрі, що видихається, у будь-якій з проб після навантаження лактулозою порівняно з початковим рівнем. Тест проводили до і після терапії.

Усіх пацієнтів за допомогою комп'ютерного методу випадкових чисел розділили на основну (39 хворих) і контрольну 39 здорових осіб групи. Особам контрольної групи на 4 тиж призначили базисну терапію, що включала індивідуальну дієту з обмеженням ферментуючих оліго- і моносахаридів, спазмолітик (мебеверин) і лоперамід (за наявності показань). Крім цього, вони приймали пробіотик, що містить комбінації штамів *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* не менше $1,0 \cdot 10^9$ КУО. Пацієнти основної групи на фоні базисної терапії додатково отримували Зафакол (по 1 таблетці двічі на день впродовж 4 тиж).

Ефективність лікування оцінювали через 4 тиж за кількістю пацієнтів, які відповіли на терапію. За основу були взяті дані для оцінки ефективності терапії пацієнтів з функціональними захворюваннями кишечника, схвалені FDA США. У пацієнтів з ДЕКП із СПК-подібним синдромом і діареєю ефективність лікування визначали як зменшення кількості випадків болю в животі більш ніж на 30 % за тиждень і більше ніж на 50 % зменшення кількості днів за тиждень, в які відзначалися рідкі випорожнення (консистенція випорожнень типу 6 або 7 відповідно до Бристольської шкали) [14].

Для пацієнтів з ДЕКП із СПК-подібним синдромом і запором розглядали аналогічні характеристики зменшення больового синдрому і зменшення на 50 % кількості днів за тиждень, коли характер випорожнень не мав підтипів 1—2 за Бристольською шкалою. У пацієнтів з ДЕКП і функціональними запорами, діареєю зменшення вираженості больового синдрому і дискомфорту в животі не розглядали як головний показник ефективності терапії, а основну увагу приділяли нормалізації випорожнень. У пацієнтів з ДЕКП і функціональним метеоризмом важливим критерієм ефективності лікування було зменшення здуття.

Тривалість ЦД2 у всіх пацієнтів становила від 5 до 18 років. Вони були в стані компенсації і отримували метформін як базисну терапію.

Ефективність лікування оцінювали також за динамікою загального самопочуття, нормалізацією консистенції випорожнень, зменшенням дискомфорту в животі. Крім того, визначали вплив на кишковий мікробіоценоз згідно з даними дихального водневого тесту.

Отримані результати були статистично оброблені на комп'ютері за допомогою програм статистичної обробки даних Excel 2010 (Microsoft) і «Статистика-11.0» (StatSoft). Для оцінки результатів досліджень визначали середньоарифметичні значення, середньоквадратичне відхилення і достовірне розходження результатів (критерій Стьюдента).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У більшості хворих з ДЕКТ на фоні терапії відзначено достовірне поліпшення загального стану. У той же час динаміка позитивних змін відрізнялася в групах пацієнтів, що приймали різні пробіотики. Серед тих, хто приймали колопротектор, виражене поліпшення стану відзначено більш ніж у половини — у 20 (51,2 %), у той час як в контрольній групі — лише у 10 (25,6 %) осіб ($p < 0,05$) (рис. 1). Достовірні відмінності виявлені між групами в кількості хворих, у яких терапія була неефективна. У контрольній групі ефект від лікування був відсутній у кожного третього пацієнта — у 14 (35,9 %), тоді як серед хворих, які отримували колопротектор, — лише у 5 (13,0 %) ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що використання колопротектора давало більш виражений позитивний ефект на окремі симптоми захворювання.

У пацієнтів із ЦД2 застосування колопротектора в комплексній терапії ДЕКТ мало більш виражений позитивний ефект. Достовірне зменшення вираженості симптомів ДЕКТ відзначили 30 (76,9 %) пацієнтів, що приймали колопротектор, і 23 (59,0 %) особи контрольної групи ($p < 0,05$), що свідчить про вираженішу ефективність схеми терапії ДЕКТ із включенням синбіотика порівняно із застосуванням пробіотика (рис. 2).

Зменшення вираженості болю або дискомфорту в животі відзначено у 27 (69,2 %) пацієнтів, що приймали колопротектор, і лише у 20 (51,3 %) осіб контрольної групи ($p < 0,05$). Випорожнення нормалізувались у 29 (74,3 %) пацієнтів, які отримували колопротектор, і тільки у 18 (46,1 %) осіб контрольної групи ($p < 0,01$). Зазначимо, що тенденція до нормалізації випорожнень була більш вираженою у пацієнтів з ДЕКТ і функціональною діареєю, а також із СПК-подібним перебігом ДЕКТ з діареєю або зі змішаним підтипом. У пацієнтів з ДЕКТ і закрепом або із СПК-подібним перебігом ДЕКТ із закрепом нормалізація випорожнень відзначалася в 1,7 разу рідше, ніж у пацієнтів з діарейним синдромом, і така тенденція спостерігалася як в контрольній, так і в дослідній групі. Зменшення інтенсивності здуття відзначено більш ніж у половини пацієнтів як основної,

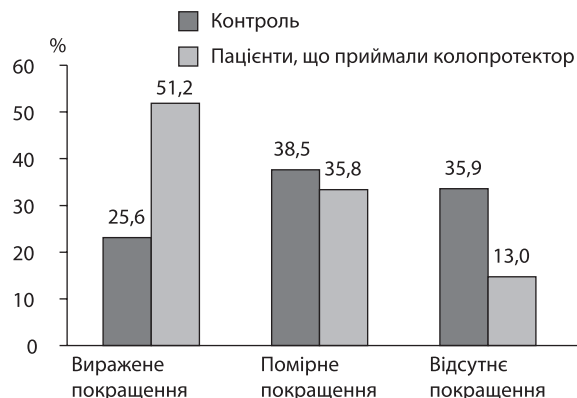


Рис. 1. Ефективність лікування хворих з ДЕКТ

так і контрольної групи — 22 (56,4 %) і 24 (61,5 %) відповідно ($p < 0,5$).

Відмінності в ефективності запропонованих терапевтичних схем багато в чому пояснюються впливом лікування на зміни кишкового мікробіому, тому оцінка СНБР до і після терапії є досить об'єктивною і відображає тенденцію до нормалізації мікробного пейзажу на фоні терапії у хворих з ДЕКТ (таблиця).

До початку терапії інтенсивність СНБР за даними дихального водневого тесту з лактулозою в підгрупах ДЕКТ практично не відрізнялася. Після проведеного лікування у пацієнтів, що приймали колопротектор, у всіх підгрупах ДЕКТ достовірно зменшилася інтенсивність СНБР ($p < 0,5$). При цьому в контрольній групі достовірні відмінності показників воднево-

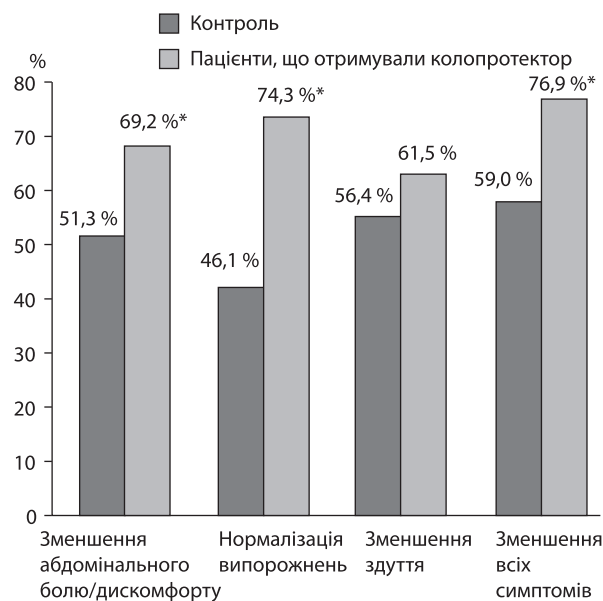


Рис. 2. Вплив терапії на окремі симптоми ДЕКТ

Примітка. * — відмінності між групами достовірні ($p < 0,05$).

Оцінка СНБР до і після терапії у пацієнтів з різними формами ДЕКТ

| Форма ДЕКТ | До терапії, ppm | Після терапії, ppm | |
|---------------|-----------------|---------------------------|-------------------------|
| | | Колопротектор | Контроль |
| СПК-подібна | 41,2 ± 4,2 | 16,9 ± 2,3 ^{•,*} | 26,8 ± 3,1 [•] |
| Із закрепом | 28,7 ± 3,1 | 20,3 ± 2,7 [•] | 24,4 ± 2,9 |
| З діареєю | 38,6 ± 3,9 | 18,9 ± 1,9 ^{•,*} | 26,1 ± 3,1 [•] |
| З метеоризмом | 29,4 ± 3,3 | 17,0 ± 1,7 [•] | 21,1 ± 2,4 |

Примітка. • — достовірні відмінності ($p < 0,5$) порівняно з показником у групі до терапії; * — достовірні відмінності ($p < 0,5$) порівняно з показником у контрольній групі після терапії.

го дихального тесту після терапії виявлено лише у хворих із СПК-подібною формою ДЕКТ і у пацієнтів з ДЕКТ і діареєю. Нормалізацію показників водневого дихального тесту відзначено тільки у пацієнтів, що приймали колопротектор, причому незалежно від форми ДЕКТ. У той же час в осіб контрольної групи після лікування показники водню в повітрі, що видихається, після навантаження лактулозою хоча і мали тенденцію до зниження, але залишалися вище норми. Мабуть, цим пояснюється відмінність в ефективності терапії у пацієнтів різних груп. Можливо, це пов'язано з тим, що при ДЕКТ, на відміну від класичних функціональних захворювань, важливу роль відіграють не тільки пробіотичні штами облігатної флори, а й застосування пребіотичних речовин з колопротекторним ефектом, що не тільки поліпшують метаболізм мікрофлори хазяїна, але й впливають на стан слизового бар'єра кишечника, перш за все бутирату.

У пацієнтів із СПК-подібним перебігом ДЕКТ і ДЕКТ з діареєю, які отримували колопротектор, після терапії відзначено кореляцію максимального клінічного ефекту і нормалізації кишкового мікробіому. Показники водневого тесту у них нормалізувалися і були достовірно нижчими, ніж в осіб контрольної групи ($p < 0,5$). У пацієнтів з ДЕКТ і закрепом та ДЕКТ із метеоризмом достовірних відмінностей показника водневого тесту між основною і контрольною групами не виявлено. Однак зазначимо, що у пацієнтів, які отримували колопротектор, показники водневого тесту нормалізувалися. В осіб контрольної групи відповідні показники хоча й знижувалися, але залишалися вищими за норму, що може свідчити про наявність у них СНБР і створення основи для рецидиву захворювання.

Усі хворі обох груп повністю закінчили курс лікування, ні в одному випадку не було зафіксовано виражених побічних ефектів, що потребувало б відміни колопротектора або пробіотика.

ВИСНОВКИ

У хворих із ЦД2 і ДЕКТ в комплекс лікування необхідно включати препарати для корекції кишкового мікробіому.

Застосування оригінального колопротектора синбіотика було більш ефективним в комплексі терапії порівняно з використанням пробіотика з адекватною дозою облігатних бактерій.

Проведене дослідження показало, що колопротектор, який містить пробіотичні штами біфідобактерій (*Bifidobacterium lactis* і *Bifidobacterium bifidum* 1,02 · 10⁹ КУО), пребіотик інулін (100 мг) і масляну кислоту (кальцію бутират 250 мг), слід розглядати як препарат вибору для терапії хворих на ЦД2 із ДЕКТ.

Застосування оригінального колопротектора синбіотика є ефективним, особливо у пацієнтів із СПК-подібним перебігом ДЕКТ і ДЕКТ з діареєю.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Участь авторів: збір матеріалу — В. А. Гдаль, Ю. З. Диня; обробка матеріалу — А. Е. Дорофєєв, Ю. З. Диня; написання тексту — А. Е. Дорофєєв, В. А. Гдаль, С. М. Ткач, Ю. З. Диня; статистичне опрацювання даних — Ю. З. Диня; редагування тексту — А. Е. Дорофєєв

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tai N, Wong FS, Wen L. The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16:55-65.
2. Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications. *The American Journal of Gastroenterology*. 2002;97(3):604-11. DOI 10.1111/j.1572-0241.2002.05537.x.

3. D'Addio F, La Rosa S, Maestroni A, Jung P, Orsenigo E, Ben Nasr M, et al. Circulating IGF-I and IGFBP3 Levels Control Human Colonic Stem Cell Function and Are Disrupted in Diabetic Enteropathy. *Cell Stem Cell*. 2015;17(4):486–98. DOI 10.1016/j.stem.2015.07.010.
4. Wang M, Hu RY, Wu HB, Pan J, Gong WW, Guo LH, et al. Cancer risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based prospective study in China. *Scientific Reports*. 2015;5:11503. DOI 10.1038/srep11503.
5. Song S, Wang B, Zhang X, Hao L, Hu X, Li Z, et al. Long-Term Diabetes Mellitus Is Associated with an Increased Risk of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *PloS one*. 2015;10(7):e0134321. DOI 10.1371/journal.pone.0134321.
6. Takeuchi K, Takehara K, Tajima K, Kato S, Hirata T. Impaired healing of gastric lesions in streptozotocin-induced diabetic rats: effect of basic fibroblast growth factor. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997;281(1):200–7.
7. Harsch IA, Brzozowski T, Bazela K, Konturek SJ, Kukharsky V, Pawlik T, et al. Impaired gastric ulcer healing in diabetic rats: role of heat shock protein, growth factors, prostaglandins and proinflammatory cytokines. *European Journal of Pharmacology*. 2003;481(2-3):249–60.
8. Rana S, Bhansali A, Bhadada S, Sharma S, Kaur J, Singh K. Orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in type 2 diabetes patients from North India. *Diabetes Technology & therapeutics*. 2011;13(11):1115–20. DOI 10.1089/dia.2011.0078.
9. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(22):9066–71. DOI 10.1073/pnas.1219451110
10. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55–60. DOI 10.1038/nature11450.
11. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*. 2009;58(8):1091–103. DOI 10.1136/gut.2008.165886.
12. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470–81. DOI 10.2337/db07-1403.
13. Yamamoto Y, Yamamoto H. RAGE-Mediated Inflammation, Type 2 Diabetes, and Diabetic Vascular Complication. *Frontiers in Endocrinology*. 2013;4:105 DOI 10.3389/fendo.2013.00105.
14. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(2):104–119.
15. Portela-Cidade J, Borges-Canha M., Ferreira Leite-Moreira A., Pimentel-Nunes P. Systematic review of the relation between intestinal microbiota and Toll-like receptors in the metabolic syndrome: What do we know so far? *GE Portuguese J. Gastroenterol*. 2015;22(6):240–258.
16. Jin C, Henao-Mejia J, Flavell RA. Innate immune receptors key regulators of metabolic disease progression. *Cell. Metab*. 2013;17:873–882.
17. Backhed E, Ding H, Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004;101:15718–15723.
18. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterol*. 2012;143:913–916 e917.
19. Coxam V. Inulin-type fructans and bone health: state of the art and perspectives in the management of osteoporosis. *British Journal of Nutrition*. 2005;93(1):S111–S123.

РЕЗЮМЕ

Вибір пробіотику у пацієнтів з діабетичною ентероколопатією**А. Е. Дорофєєв¹, С. М. Ткач², В. А. Гдаль¹, Ю. З. Диня¹**¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Мета роботи — порівняти ефективність колопротектора синбіотику і пробіотику у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) з функціональними ураженнями кишечника і кишковим дисбіозом.

Матеріали та методи. Обстежено 78 хворих на ЦД2 і скаргами на здуття, біль або дискомфорт у животі, порушення випорожнення. Вік пацієнтів становив від 39 до 68 років (середній вік — (49,3 ± 12,0) років)). За даними колоноскопії у всіх хворих було виключено органічну кишкову патологію. У 41 (52,6 %) пацієнта діагностовано діабетичну ентероколопатію (ДЕКП) із СПК-подібним перебігом

захворювання, у 20 (25,6 %) — ДЕКП із закрепом, в 11 (14,1 %) — ДЕКП з діареєю і у 6 (7,7 %) — ДЕКП з метеоризмом. Пацієнтів розділили на основну (39 хворих) і контрольну (39) групи. Особам контрольної групи призначали базисну терапію, а також пробіотик, що містить комбінації штамів *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* не менше $1,0 \cdot 10^9$ КУО. Пацієнти основної групи на фоні базисної терапії додатково отримували колопротектор (по 1 таблетці двічі на день упродовж 4 тиж).

Результати та обговорення. У комплексі терапії застосування колопротектора синбіотика було більш ефективним порівняно з використанням пробіотика з адекватною дозою облигатних бактерій. Тому у хворих на ЦД2 і ДЕКП в комплекс лікування необхідно включати препарати для корекції кишкового мікріобіому. Застосування колопротектора є ефективним, особливо у пацієнтів із СПК-подібним перебігом ДЕКП і ДЕКП з діареєю.

Висновки. Проведене дослідження показало, що колопротектор синбіотика слід розглядати як препарат вибору для терапії хворих на ЦД2 із ДЕКП.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, діабетична ентероколіпатія, пробіотики.

РЕЗЮМЕ

Выбор пробиотика у пациентов с диабетической энтерокопатией

А. Э. Дорофеев¹, С. М. Ткач², В. А. Гдаль¹, Ю. З. Диня¹

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, Київ

Цель работы — сравнить эффективность колопротектора синбиотика и пробиотика у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) с функциональными поражениями кишечника и кишечным дисбиозом.

Материалы и методы. Обследованы 78 больных с СД2 и жалобами на вздутие, боль или дискомфорт в животе, нарушение стула. Возраст пациентов составил от 39 до 68 лет (средний возраст — $49,3 \pm 12,0$ лет)). По данным колоноскопии у всех больных была исключена органическая кишечная патология. У 41 (52,6 %) пациента диагностирована диабетическая энтерокопатия (ДЕКП) с СПК-подобным течением заболевания, у 20 (25,6 %) — ДЭКП с запором, у 11 (14,1 %) — ДЭКП с диареей и у 6 (7,7 %) — ДЭКП

с метеоризмом. Всех обследованных разделили на основную (39 больных) и контрольную (39) группы. Лицам контрольной группы назначили базисную терапию, а также пробиотик, содержащий комбинации штаммов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* не менее $1,0 \cdot 10^9$ КОЕ. Пациенты основной группы на фоне базисной терапии дополнительно получали колопротектор (по 1 таблетке 2 раза в день в течение 4 нед).

Результаты и обсуждение. В комплексе терапии применение колопротектора синбиотика было более эффективным по сравнению с использованием пробиотика с адекватной дозой облигатных бактерий. Применение колопротектора является эффективным, особенно у пациентов с СПК-подобным течением ДЭКП и ДЭКП с диареей. Поэтому у больных с СД2 и ДЭКП в комплекс лечения необходимо включать препараты для коррекции кишечного микробиома.

Выводы. Проведенное исследование показало, что колопротектор синбиотика следует рассматривать как препарат выбора для терапии больных СД2 с ДЭКП. Применение колопротектора синбиотика является эффективным, особенно у пациентов с СПК-подобным течением ДЭКП и ДЭКП с диареей.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая энтерокопатия, пробиотики.

SUMMARY

Probiotic choice in patients with diabetic enterocolopathy

A. E. Dorofeyev¹, S. M. Tkach², V. A. Gdal¹, Yu. Z. Dinya¹

¹ National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupik, Kyiv

² Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Objective — to evaluate the comparative efficacy of the use of the coloproctector-synbiotic the probiotic in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with functional bowel disorders and intestinal dysbiosis.

Materials and methods. 78 patients with T2DM and bloating, abdominal pain or abdominal discomfort, and stool disturbance were examined. The study included patients in the age group of 39 to 68 years (mean 49.3 ± 12.0 years). In all patients, organic intestinal pathology was excluded during colonoscopy. Among the examined patients, patients with diabetic enterocolopathy (DECP) with IBS-like course of the

disease prevailed — 41 (52.6 %), the second highest in number were patients with DECP with constipation 20 (25.6 %); in 11 (14.1 %) patients, DECD with diarrhea was diagnosed and in 6 (7.7 %) patients, DECD with flatulence was detected. All patients were randomized to the main (39 patients) and control (39) groups. In the control group, in addition to standard therapy, patients received a probiotic containing combination of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* strains of at least $1,0 \cdot 10^9$ CFU. In the main group, patients on the background of standard therapy additionally received coloprotector-synbiotic (1 tablet BID for 4 weeks).

Results and discussion. In the complex therapy, the use of coloprotector-synbiotic was more effective compared with the use of a probiotic with an adequate dose of obligate bacteria. The use of coloprotector-synbiotic was especially effective in patients with IBS-like DECP and DECP with diarrhea.

Conclusions. The study shows the use coloprotector-synbiotic in the complex therapy of patients with T2DM with DECD is beneficial for correction of gut microbiome.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetic enterocolopathy, probiotics.

Дата надходження до редакції 18.01.2020 р.