

УДК 612.017:615.834:615.83+615.34:547:616.25

А.М. Пілецький

**КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ КИШКОВОГО МІКРОБІОЦЕНОЗУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ПОЄДНАНУ ІЗ СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

**Резюме.** Для підвищення ефективності лікування хворих на бронхіальну астму, поєднану із синдромом хронічної втоми, вивчений стан кишкової мікрофлори та розроблений метод диференційованої діагностики корекції

мікробіотичних порушень.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, синдром хронічної втоми, кишкова мікрофлора, мікробіотичні порушення.

**Вступ.** Значний вплив на перебіг бронхіальної астми (БА) та синдрому хронічної втоми (СХВ) має функціональний стан органів травлення, особливо кишечника. Кишечник відіграє важливу роль в імунній системі, метаболізмі, виведенні багатьох токсичних продуктів та алергенів. Особливий вплив на функціональний стан кишечника має кишкова мікрофлора. Дисбактеріоз може проявитися не тільки порушенням видового спектра й чисельності мікробних популяцій, але бути причиною порушення функції слизового бар'єра кишечника. При цьому продукти деградації білків не можуть бути утилізованими мікрофлорою або утилізуються нею не в повному обсязі, що створює сприятливі передумови для підтримання кишкового дисбактеріозу та проникненню невластивих білкових молекул у внутрішнє середовище організму [1,3, 4].

Метаболіти біфідобактерій і лактобацил також перешкоджають мікробному декарбоксілюванню харчового гістидину та підвищеному виробленню гістаміну. Підвищення гістаміну, зміни глутамату, гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) та оксиду азоту, які синтезуються кишковими бактеріями, призводить не тільки до порушень перистальтики, але є причиною алергізації та порушень психоемоційної сфери у хворих на БА у поєднанні із СХВ. Мікроорганізми кишечника чинять модулюючий вплив на загальну і місцеву імунну відповідь. При цьому зростає кількість активних В- і Т-лімфоцитів, виникає дисбаланс у системі цитокінів. На продукцію цитокінів флора впливає, синтезуючи бактеріальні модуліни, які є фізіологічними регуляторами місцевого імунітету слизової оболонки кишечника. При дисбактеріозі продукція бактеріальних модулінів порушується [2, 4, 5, 6, 7].

При кишковому дисбіозі змінюється концентрація регуляторних пептидів та серотоніну. Серотонін впливає не тільки на тонус м'язових клітин товстої кишки, перистальтику, а й моделює первинну і вторинну імунну відповідь. При кишковому дисбіозі має місце незбалансованість вегетативної нервової регуляції, особливий прояв цих змін відбувається на тлі гострого або хронічного стресу. На фоні сприятливих особистих та психологічних особливостей у хворих можливий розвиток індивідуальної реакції на стрес з аномальною

нейрогуморальною відповіддю, що викликає неадекватну судинну відповідь на викид катехоламінів. При цьому розвивається дискоординація товстокишкового пасажу з підвищеним надходженням у клітину алергенів і токсинів, що стимулює синтез регуляторних речовин, зокрема гістаміну й серотоніну [5,6,7].

**Мета дослідження.** Оцінити функціональний стан кишечника та мікробіоценозу, корекція порушень у хворих на БА, поєднану із СХВ.

**Матеріал і методи.** Обстежено 258 хворих на БА в поєднанні із СХВ у віці від 17 до 63 років. Використовували загальноклінічні методи обстеження: опитування, антропометричні, проводили електрокардіографію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, а також лабораторні, біохімічні дослідження. У сироватці крові визначали: вміст загального білка та білкових фракцій, глюкози крові, сечі, ліпідів крові. Під час вивчення скарг увагу приділяли характеру, інтенсивності та локалізації болю, частоті й характеру випорожнення, наявності в ньому патологічних домішок крові, гною, слизу, тенезмів і нічної дефекації. Зверталася увага на характер і режим харчування та зв'язок захворювання з перенесеними кишковими інфекціями, отруєннями, глистними інвазіями. Ретельно збирався алергологічний анамнез, виявлялися харчова, респіраторна, контактна, медикаментозна алергії, частота, тривалість алергічних проявів, методи їх лікування. Визначали наявність супутньої патології.

Усім хворим проводилася фіброгастроудоденоскопія, котра поєднувалася з біопсією та уреазним тестом для визначення *Helicobacter pylori* і ендоскопічне дослідження товстої кишки – колоноскопію або ректосигмоскопію, за показаннями проводилася іригографія. У динаміці досліджувалася копрограма.

Мікробний пейзаж кишечника організму людини досліджували класичним методом шляхом кількісного посіву завісини фекалій в ізотонічному розчині натрію хлориду в розведеннях від  $10^{-2}$  до  $10^{-9}$  на стандартні диференційно-діагностичні та селективні поживні середовища. Для ізоляції ентеробактерій застосовували комерційні поживні середовища ПЛОСКІРЕВА, ЕНДО, ЛЕВІНА вісмут-сульфіт-агар, СТАФІЛОКОКА – жовтково-сольове середовище, а грибової

мікрофлори – середовище Сабуру. Мікроорганізми, що дали ріст у вигляді характерних колоній на живильних середовищах для кишкової групи, відсівалися на середовище Олькініцького (для фіксації здатності бактерій розщеплювати глюкозу, лактозу – з утворенням кислоти чи кислоти і газу-, сечовину), Сімонса (для реєстрації цитратасимільюючих властивостей) та пробірку з м'ясо-пептонним бульйоном для виявлення індолу чи сірководню при розкладі білкового субстрату.

Подальший процес ідентифікації ентеробактерій проводили на основі їх біохімічної активності з допомогою СПП-I і СПП-II та за необхідності – біохімічних ідентифікаційних наборів "Микро-ЛА-Тест" ЭНТЕРО-ТЕСТ 1 і 2 ("LACHEMA" Брно, Чехія). Вид мікроорганізму визначали на основі отриманого біохімічного профілю згідно з визначником Берджі.

Наявність золотистого стафілокока реєстрували за виявленням лецитиназної активності в ковків, виділених на жовтково-сольовому агарі та їх плазмокоагулюючих властивостей, а також за ферментацією маніту в анаеробних умовах. Для обліку гемолітичних форм бактерій використовували кров'яний агар, на який висівали 0,01 мл матеріалу в розведенні  $10^{-5}$ . Ріст ентерококів фіксували на кров'яному агарі на основі їх культуральних та морфологічних властивостей.

До бактерій так званої неферментуючої групи відносили грамнегативні палички, виділені на середовищах для кишкових бактерій та на кров'яному агарі, на основі відсутності гліколітичних та протеолітичних властивостей, що виявляли на середовищі Олькініцького та з допомогою ОКСИ-тесту.

Для виділення біфідобактерій і лактобактерій використовували відповідно напіврідкі агаризовані середовища Блаурока і MRS-4, розлиті в пробірки високим стовпчиком, в які вносили 1 мл зависі фекалій у концентраціях  $10^{-7}$ ,  $10^{-8}$ , і  $10^{-9}$ . Перед посівом вказані середовища регенерували на водяній бані протягом 20 хв. Облік росту біфідо- та лактофлори проводили через 24, 48 і 72 год інкубування в термостаті. Враховували наявність та характер росту і морфологічні властивості клітин при їх мікроскопуванні.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати обстежень показали, що у всіх хворих на БА, поєднану із СХВ, мали місце зміни органів травлення, серед яких домінувала кишкова симптоматика, а саме скарги на порушення випорожнень: у 122 (47,3%) осіб частота яких до 3 разів на день; у 58 (22,5%) осіб скарги на поліфекалію; у 51 (19,8%) пацієнта мали місце запори; у 27 (10,5%) осіб мали місце запори, які в подальшому змінювалися діареєю. Відчуття неповної дефекації спостерігалось у 83 (31,2%) пацієнтів, відчуття здуття живота відмічалось у 196 (76%) хворих, періодичний біль у животі турбував 151 (58,5%) пацієнта, наявність слизу в калі в 107 (41,5%) осіб.

За результатами колоноскопії виявлено відсутність органічної патології кишки в усіх хворих. У 35 (13,6%) пацієнтів виявлені такі зміни кишки, як доліхосигма, спазм кишки.

Вивчення мікробного складу фекалій у хворих на БА поєднану із СХВ виявило різного ступеня вираженості дисбіоз, який проявлявся зниженням частоти та зменшенням кількості *Escherichia*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* та збільшенням частоти висівання та кількості *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Proteus*, *Candida* порівняно зі здоровими.

Отримані дані свідчили про необхідність проведення корекції порушень кишкового мікробіоценозу. З цією метою хворим на кишковий дисбіоз призначали диференційовану дієту з урахуванням характеру випорожнень: при діарейному синдромі на 10-14 днів рекомендували бульйони, рисову кашу, м'ясні тефтелі, чорний чай, сухарі з поступовим розширенням раціону, а також призначали ферментні препарати і пробіотики. За схильності до запорів рекомендували збільшити в харчуванні кількість клітковини за рахунок овочевих та фруктових пюре (гарбузове, кабачкове, морквяне, печені яблука), для покращання функції кишечника до вказаних пюре додавали оливкову олію, що покращувало виділення жовчі та рухову функцію кишечника, а також аспаркам або панангін по 1-2 таблетки на день з метою підвищення м'язового тонусу кишечника та зменшення спазмів. Хворим на БА, поєднану із СХВ, радили уникати переїдання, вилучати або зменшувати метеогенні продукти, такі, як бобові, сухофрукти, житній хліб та інші.

Для корекції кишкового дисбіозу хворим на БА, поєднану із СХВ, призначали про- та пребіотики залежно від ступеня дисбіозу, а також з урахуванням основної терапії. Пацієнтам, яким за показаннями проводилася терапія антибіотиками, призначали пробіотик лаціум, 1 капсула якого містить мікроорганізми, дія яких найбільш ефективна на фоні лікування антибіотиками. До складу лаціуму входять комбінація живих пробіотичних бактерій не менше  $1 \times 10^9$  КУО/г *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*. Для максимального ефекту інтервал між вживанням лаціуму і антибіотиками має складати 3 год. Лаціум призначали на термін 10-14 днів, після чого рекомендували біфіформ-комплекс до складу якого входить пребіотик інтулін 450 мг (із кореня *Cichorium int.*) та пробіотик *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG®) –  $1 \times 10^9$  КОЕ, *Lactobacillus acidophilus* (LA-5®) –  $1 \times 10^8$  КОЕ, *Bifidobacterium lactis* (BB-12®) –  $1 \times 10^9$  КОЕ.

Повторний аналіз мікробного складу фекалій хворих на БА, поєднану із СХВ, через 6 тижнів виявив значне покращення бактеріального складу (табл). Крім цього, відмічені позитивні зсуви кишкової симптоматики. У хворих, яким проводилася корекція кишкового дисбіозу, спостерігалася позитивна динаміка щодо бронхолегеневої системи та психоемоційного стану.

## Висновки

1. У хворих на бронхіальну астму в поєднанні із синдромом хронічної втоми має місце кишковий дисбіоз, який проявляється зменшенням автохтонної облігатної мікрофлори на фоні збільшення факультативних видів мікроорганізмів.

2. Лікування хворих на бронхіальну астму в поєднанні із синдромом хронічної втоми передбачає корекцію кишкового дисбіозу, шляхом призначення диференційованого, повноцінного за основними нутрієнтами харчування, направлено на нормалізацію функціонального стану травного тракту, а також застосування препаратів із про- та пребіотичними властивостями.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати проведених досліджень розширюють можливості вивчення впливу індивідуальної дієтотерапії та пробіотиків на різні механізми розвитку бронхіальної астми та синдрому хронічної втоми.

## Література

1. Ардацкая М.Д. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения / М.Д. Ардацкая, А.В. Дубинин, О.Н. Минушкин // *Терапевт. арх.* - 2001. - № 2. - С. 67-72.
2. Невзорова В. А. Апоптоз и воспаление при бронхальной астме / В.А. Невзорова, Т.Н. Суворенко, Е.Н. Коновалова // *Терапевт. арх.* - 2001. - № 12. - С. 92-96.
3. Ноздрачев А.Д. Участие рецепторов тонкой кишки в механизмах модуляции реакций организма в ответ на внедрение в него патогенных микроорганизмов / А.Д. Ноздрачев, Л.В. Филиппова // *Арх. клин. и эксперим. мед.* - 2003. - Т. 12, № 1 (прилож.). - С. 44.
4. Парфенов А.И. *Энтерология* / А.И. Парфенов. - М.: Триада-Х, 2002. - 744 с.

Таблиця

Родовий склад мікробіоценозу кишечника у хворих на бронхіальну астму в поєднанні із синдромом хронічної втоми

Рід мікроорганізму	Здорові (n=17)	Хворі на БА+СХВ (n=258)	
		До лікування	Після лікування
1 Escherichia, частота (%)	100,0	98,1	100,0
Escherichia (lg КУО/г)	7,79±0,17	6,59±0,21*	7,45±0,18**
2 Bifidobacterium, частота (%)	100,0	99,2	100,0
Кількість (lg КУО/г)	8,57±0,21	6,03±0,17*	7,95±0,28**
3 Lactobacillus, частота (%)	100,0	98,1	100,0
Кількість (lg КУО/г)	6,71±0,11	5,24±0,23*	6,43±0,31
4 Enterococcus, частота (%)	100,0	48,8*	83,3**
Кількість (lg КУО/г)	7,41±0,35	6,15±0,23*	7,59±0,34**
5 Enterobacter, частота (%)	23,5	54,7*	27,1**
Кількість (lg КУО/г)	1,05±0,12	2,93±0,19*	1,29±0,15**
6 Staphylococcus, частота (%)	35,1	52,3*	38,0**
Кількість (lg КУО/г)	3,15±0,21	4,69±0,26*	3,51±0,23**
7 Klebsiella, частота (%)	23,5	46,9*	27,5**
Кількість (lg КУО/г)	0,99±0,12	3,81±0,29*	1,45±0,29**
8 Clostridium, частота (%)	17,6	38,0*	26,4**
Кількість (lg КУО/г)	4,03±0,21	5,35±0,31*	4,12±0,29**
9 Proteus, частота (%)	11,8	39,5*	25,2**
Кількість (lg КУО/г)	0,3±0,07	2,34±0,19*	1,06±0,23*
10 Citobacter, частота (%)	47,1	25,9*	27,1*
Кількість (lg КУО/г)	1,34±0,15	2,37±0,21*	1,51±0,10**
11 Candida, частота (%)	17,6	34,5	6,4
Кількість (lg КУО/г)	3,14±0,23	4,79±0,25*	3,57±0,21**

Примітка. \* – P<0,05 порівняно між хворими і здоровими.  
\*\* – P<0,05 порівняно між хворими до та після лікування

5. Bayless T.M. Advanced therapy of inflammatory bowel disease. / T.M. Bayless, S.B. Hanauer. - Boston: D.C. Decker, 2000. - 400 p.
6. Combination interleukin-2 and interleukin-12 induces severe gastrointestinal toxicity and epithelial cell apoptosis in mice / [H.L. Kaufman, B.G. Swartout, H. Horig, I. Lubensky] // *Cytokine*. - 2002. - Vol. 17, № 1. - P. 43-52.
7. Csef H. *Psychosomatik in der gastroenterologie* / H. Csef, M.R. Kraus - Munchen: Urban & Fischer, 2000. - 280 p.

## КОРРЕКЦІЯ НАРУШЕНЬ КИШЕЧНОГО МІКРОБІОЦЕНОЗА БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

А.М. Пілецький

**Резюме.** С целью повышения эффективности лечения больных бронхиальной астмой в сочетании с синдромом хронической усталости изучено состояние кишечной микрофлоры и разработан метод дифференцированной коррекции микробиотических нарушений.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, синдром хронической усталости, кишечная микрофлора, микробиотические нарушения.

## CORRECTION OF DISTURBANCES OF INTESTINAL MICROBIOCENOSIS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA COMBINED WITH THE SYNDROME OF CHRONIC FATIGUE

A. M. Piletsky

**Abstract.** With the purpose of raising the efficiency of treatment of patients with bronchial asthma in combination with the syndrome of chronic fatigue the state of intestinal microflora has been studied and a method of a differentiated correction of microbiotic disturbances has been worked out.

**Keywords:** bronchial asthma, syndrome of chronic fatigue, intestinal microflora, microbiotic disturbances.

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv)

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, №3 (55). – P.42-44.

Рецензент – проф. І. Й. Сидорчук

Надійшла до редакції 25.05.2010 року