

УДК 616.12-005.4:616.34-008.87]-036-08

АРХІЙ Е.Й.¹, ДЕРБАК Я.С.¹, ДЕРБАК С.Е.²

¹Ужгородський національний університет, медичний факультет

²Ужгородська центральна міська клінічна лікарня

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ КИШКОВОГО ДИСБІОЗУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Резюме. У статті наведено результати обстеження та лікування 107 хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні із дисбіозом кишечника. Показано, що домінуючим симптомом кишкового дисбіозу у хворих на ішемічну хворобу серця є запор. Включення до стандартних схем терапії ішемічної хвороби серця засобів корекції мікробіоценозу кишечника сприяє зменшенню вираженості не тільки дисбіотичних змін, але й клінічних симптомів основного захворювання.

Незважаючи на те, що дисбіоз кишечника не входить до переліку основних нозологічних форм і тому, на думку окремих клініцистів, не може верифікуватися як клінічний діагноз, в останні роки все частіше мікроекологічні порушення зараховують до ендогенних станів, що розвиваються в результаті тривалого патогенного впливу мікроорганізмів та супроводжуються пригніченням імунобіологічної реактивності [1]. На сьогодні з'явилися нові факти, що доводять зв'язок кишкового біоценозу із захворюваннями не лише шлунково-кишкового тракту, але і серцево-судинної системи, ожирінням, цукровим діабетом, злоякісними новоутвореннями [2, 3]. Даний взаємозв'язок може бути зумовлений наявністю метаболічних, імунологічних, психологічних та морфофункціональних порушень при зміні мікробіоценозу кишечника.

На сьогоднішній день одним із найважливіших завдань державної політики у галузі охорони здоров'я залишається боротьба із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Смертність, пов'язана із ССЗ, залишається в нашій державі найвищою і становить 66,6 % у структурі загальної смертності. Однією з основних причин кардіологічної смертності в Україні, як і в країнах Європи та США, є ішемічна хвороба серця (ІХС) [4]. Відомо, що значна кількість хворих з ІХС — це особи похилого віку, хоча має місце «омолодження» даної патології.

У природних умовах у міру старіння організму змінюється і мікробний пейзаж кишечника. Це проявляється збільшенням числа мікробів у кожній нестерильній порожнині організму, збільшенням грампозитивної флори, появою великої кількості гемолітичних форм та зміною властивостей кишко-

вої палички. Таке трактування дисбіозу в осіб похилого віку знайшло своє відображення у класифікації дисбактеріозів за О.І. Панчишин, С.Ф. Олійник (1983) [5], які окремо виділяють віковий дисбіоз.

Доведено антихолестеринемічний ефект нормофлори, який порушується при дисбіозі кишечника, оскільки ферменти облігатної мікрофлори беруть участь у біосинтезі жовчних кислот. Під впливом біфідобактерій і лактобацил утворюються вторинні жовчні кислоти — дезоксихолева та літохолева, а також відбувається трансформація холестерину у копростанол, який не абсорбується в кишечнику і виводиться з організму з фекаліями. Таким чином, дисбіоз кишки призводить до зміни ліпідного спектра крові та є одним із факторів, що сприяє розвитку атеросклерозу. Також встановлено, що біфідобактерії, лактобацили та ентерококи знижують активність тканинного ангіотензин-1-конвертуючого ферменту. Результати плацебо-контрольованого дослідження показали вірогідне зниження як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску в осіб з гіпертонічною хворобою при вживанні кислого молока, ферментованого *L.helveticus* і *S.cerevisiae* [6].

Також у літературі є дані щодо виникнення дисбіозу кишечника у хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН), що часто супроводжує ІХС. Так, D. Nasper і колеги [7] довели, що при наростанні серцевої недостатності, появі застійних явищ у великому колі кровообігу виникає набряк слизової оболонки кишечника з порушенням її структури, ве-

© Архій Е.Й., Дербак Я.С., Дербак С.Е., 2013

© «Гастроентерологія», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

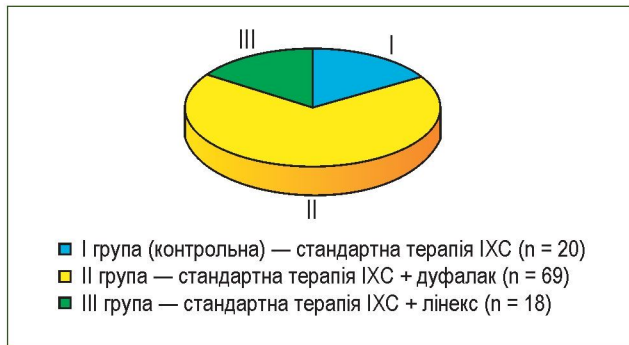


Рисунок 1 — Розподіл хворих за групами

нозний застій з підвищенням проникності кишкової стінки, знижується моторно-евакуаторна функція кишечника, розвивається дисфункція баугінієвої заглибини. Дані фактори призводять до зміни кількісного та якісного складу мікробіоценозу кишечника із заселенням факультативної грамнегативної флори, що активно продукує ендотоксини. Отже, виникають дисбіотичні явища, що супроводжуються дисбалансом про- та протизапальних цитокінів.

Макрофаги кишкової стінки фагоцитують бактерії та ендотоксин. Через регіональні лімфатичні вузли активовані макрофаги, фрагменти ДНК бактерій проникають у кровотік, стимулюючи масове вироблення прозапальних цитокінів і, отже, системну цитокінемію, системне запалення [8].

Існують літературні дані, які доводять зв'язок кишкового біоценозу із захворюваннями не лише шлунково-кишкового тракту, але й інших систем. На сьогодні ці механізми не до кінця розкриті та зрозумілі з точки зору існуючих уявлень про патогенетичні механізми розвитку захворювань та потребують додаткових досліджень, подальшого накопичення даних і їх ретельного аналізу. Зокрема, недостатньо висвітлені особливості розвитку дисбіозу кишечника у хворих на ІХС, не уточнені клінічні прояви дисбіозу на тлі поліморбідності та його вплив на основне захворювання. Також залишається невирішеним завдання підбору препаратів, які б не тільки нормалізували мікробний пейзаж кишечника, але й позитивно впливали на перебіг та прогресування серцевої патології. Це зумовлює необхідність удосконалення підходів до корекції дисбіотичних розладів у хворих з ішемічною хворобою серця, що і стало метою наших досліджень.

Мета дослідження. Вивчити особливості клінічного перебігу та можливості корекції кишкового дисбіозу у хворих на ІХС.

Матеріали та методи

У дослідження були включені 107 хворих з ішемічною хворобою серця, які знаходились на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні Центральної міської клінічної лікарні та на амбулаторному лікуванні міської поліклініки № 1 м. Ужгорода. Вік хворих становив від 46 до 70 років. Середній вік пацієнтів становив 62 роки. У до-

слідженні брали участь 59 чоловіків (55,1 %) та 48 жінок (44,9 %) (рис. 1).

Критерії включення в дослідження: хворі з верифікованим діагнозом стабільної стенокардії напруження, які погодилися на дванадцятитижневе спостереження на тлі комплексної фармакотерапії.

Критерії виключення з дослідження: хворі зі значними порушеннями серцевої діяльності — хронічною серцевою недостатністю ПБ—ІІІ стадії, персистуючими або постійними аритміями серця; хворі з патологічними відхиленнями в аналізах крові або сечі, з тяжкими захворюваннями нервової системи, органів дихання, шлунково-кишкового тракту в фазі загострення, цукровим діабетом; з пухлинними процесами будь-якої локалізації, тяжкими декомпенсованими захворюваннями, а також ментальними порушеннями, що перешкоджають проведенню даного дослідження.

З метою встановлення основного діагнозу згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим із серцево-судинними захворюваннями всім пацієнтам проведені загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, електрокардіографія в спокої та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Гемодинамічні зміни у хворих визначалися за допомогою ехокардіографічного обстеження на апараті Alloca-ssd-280 в М-режимі за загальноприйнятою методикою.

Мікробіологічну діагностику проводили методом бактеріологічного посіву випорожнень на середовища Сабуро, Ендо, агар, у результаті чого аналізували кількісний та видовий склад мікрофлори кишки. Під час взяття матеріалу всі хворі не мали гострих інфекційних захворювань, не отримували антибактеріальну, пре- або пробіотичну терапію.

Оцінка значимості вірогідності різниці відносних величин у незалежних вибірках проводилась шляхом перевірки нульової статистичної гіпотези про рівність відносних частот у двох вибірках та за двостороннім точним критерієм Фішера з використанням програми Statistica 8.0 for Windows.

Результати досліджень та їх обговорення

Найбільш складним завданням було виявлення клінічних симптомів, характерних для дисбіозу, тому що на тлі поліморбідності, властивій цьому контингенту хворих, відбуваються нашарування й маскування різних клінічних симптомів, що не дозволяє чітко диференціювати клінічну картину одного конкретного захворювання. Однак, проводячи ретельний збір анамнезу й скарг пацієнтів, нам вдалося виявити деякі найбільш характерні симптоми, які вперше з'явилися у хворих після приєднання нової симптоматики, що дозволило нам розцінити їх як клінічні прояви дисбіозу. При аналізі отриманих даних нами встановлено, що найбільш частими симптомами дисбіозу у хворих були: запор — 79,4 %, зниження апетиту — 61,7 % і метеоризм — 52,3 %. Значна частина пацієнтів відзначала болі в животі — 47,7 %. Трохи рідше хворих турбували діарея — 20,6 %,

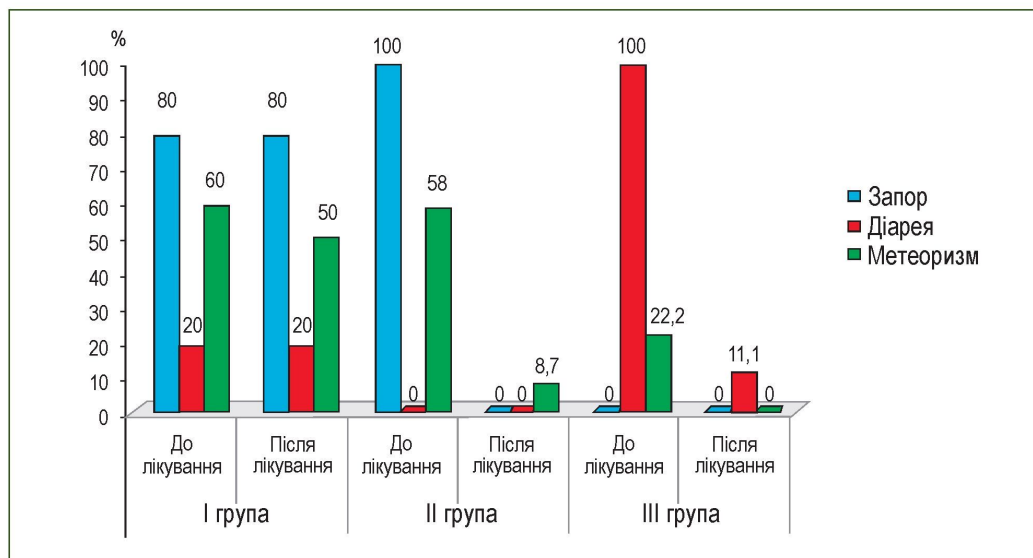


Рисунок 2 — Динаміка основних скарг у процесі лікування

нудота — 19,6 % і відрижка — 10,3 %. За результатами мікробіологічного дослідження випорожнень порушення складу кишкової мікрофлори були виявлені у 97,2 % хворих (рис. 2).

Статистичний аналіз отриманих даних дав трохи несподівані результати: якщо, за численними даними літератури, основним клінічним проявом дисбактеріозу кишечника є діарея, то в нашій категорії хворих провідним клінічним симптомом виявився запор, що турбував 79,4 % пацієнтів. Це більше ніж у 3 рази перевищило число хворих, які пред'являли скарги на діарею. Таке виражене статистично вірогідне домінування дозволяє нам виділити запори як основний, а нерідко і єдиний клінічний прояв дисбактеріозу кишечника у хворих на ІХС.

Інші патологічні прояви, що турбували наших пацієнтів та перераховані вище, відповідали описаним у літературі численними авторами клінічним симптомам дисбактеріозу кишечника. Дані симптоми турбували від 10 до 50 % пацієнтів і не носили ізолюваний характер, поєднуючись із розладом випорожнень, найчастіше у вигляді запорів.

На нашу думку, переважання запорів сприяли не тільки дисбіоз кишечника, але й інші супутні фактори. Більшість хворих вели малорухливий спосіб життя, уникали фізичних навантажень, що знижує перистальтичну активність кишечника та зменшує тонус м'язів живота. Більше половини хворих вказували на погрішності в харчовому раціоні (зменшення об'єму їжі, недостатня кількість рослинної клітковини, змушене обмеження рідини, погане пережовування їжі) у сукупності із психогенними особливостями — страхом перед натушуванням, який може викликати серцебиття чи слабкість та призводити до свідомого пригнічення позиву на дефекацію. Важливим моментом у розвитку запору у хворих кардіологічного профілю є приймання життєво необхідних лікарських препаратів, таких як β-блокатори та інгібітори ангіотензинперетворюючо-

го ферменту. Однак зниження дози або повна відміна препаратів у цих хворих неможливі.

Таким чином, з огляду на вищевикладене нами був підібраний відповідний спосіб корекції дисбіозу. Залежно від завдання та варіантів фармакотерапії всі хворі розділені на декілька груп. Першу групу склали 20 пацієнтів, у яких діагностовано дисбіоз кишечника, але які не вживали пробіотичні препарати, а тільки приймали комплексну терапію ІХС згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим зі стабільною стенокардією напруження. Другу досліджувану групу склали 69 пацієнтів, у яких діагностовано дисбіоз кишечника з переважанням запорів та які на тлі комплексної фармакотерапії ІХС приймали пробіотичний препарат — лактулозу в сиропі від 20 до 50 мл індивідуально двічі на добу протягом 12 тижнів.

Лактулоза здатна сама затримувати воду в просвіті кишки, і тому її прийом не вимагає додаткового введення рідини, що є важливим для даної категорії пацієнтів. Також особливою властивістю лактулози є її здатність знижувати рівні холестерину та не справляти негативної дії на електролітний баланс. Необхідно відзначити, що в терапевтичних дозах лактулоза не взаємодіє з іншими препаратами, що дозволяє призначати її довготривало, і тому вона є найбільш оптимальним пробіотичним засобом із послаблюючим ефектом.

Третю групу склали 18 пацієнтів, у яких діагностовано дисбіоз кишечника з переважанням діареї. Ці хворі отримували комбінований пробіотичний препарат із ліофілізованих життєздатних молочнокислих бактерій *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*, які є складовою нормальної природної мікрофлори кишки (лінекс), у дозі по 2 капсули 3 рази на день протягом 4 тижнів з переходом на підтримуючу дозу по 1 капсулі на день протягом 8 тижнів. Терапевтичний ефект зумовлений широким спектром антагоністичної активності кожної із включених до складу пробіотика культур,

що пригнічують ріст та розвиток патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Продукуючи молочну кислоту та знижуючи рН кишкового вмісту, вони створюють сприятливі умови для всмоктування заліза, кальцію, вітаміну D та підвищують імунну реактивність організму.

Таким чином, дослідні групи сформовані з хворих на ішемічну хворобу серця залежно від обраної схеми лікування.

У результаті проведеної терапії у хворих другої групи позитивна динаміка відзначалася на 5-й день лікування. Вона полягала у регресії клінічних симптомів дисбіозу. Запори зберігалися в 61,5 % хворих, що вірогідно відрізняється ($p < 0,05$) від показників у контрольній групі — 80 % осіб, які залишалися без динаміки. Також значно зменшилась кількість хворих з метеоризмом та зниженням апетиту. До кінця лікування терапевтичний ефект отримано у 58 хворих (84,05 %).

Аналогічна тенденція прослідковувалася при порівнянні динаміки клінічних симптомів третьої групи. У результаті проведеного лікування відбулись наступні зміни: діарея залишилася лише у 2 хворих із 18 (11,1 %) порівнянно з 20,0 % у контрольній групі; болі в животі турбували 3 пацієнтів (16,6 %), у той час як у контрольній групі цей показник склав 55,0 %. Значно зменшилась кількість хворих, які відзначали метеоризм, нудоту, відрижку, зниження апетиту, неприємні відчуття в роті. Зменшення всіх цих показників вірогідно відрізняється ($p < 0,05$) від динаміки в групі контролю. До кінця лікування терапевтичний ефект отримано у 17 хворих (94,4 %) цієї групи. При аналізі динаміки скарг із боку серцево-судинної системи у досліджуваних хворих відзначалася позитивна клінічна динаміка проявів ішемічної хвороби серця в усіх групах. Але більш суттєве зменшення болювого синдрому, задухи та відчуття серцебиття відзначалося в пацієнтів другої та третьої груп, що дає підставу говорити про позитивний вплив запропонованої пре- та пробіотичної терапії на перебіг ІХС.

Висновки

1. Домінуючим симптомом кишкового дисбіозу у хворих на ІХС є запор.

2. Включення до стандартних схем терапії ІХС засобів корекції мікробіоценозу кишечника сприяє не тільки зменшенню вираженості дисбіотичних змін, але й зменшенню клінічних симптомів ІХС.

Список літератури

1. Reuteri is Essential for the Inhibitory Effect on Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Interleukin-8 Expression / Ma Donglai, P. Forsythe, J. Bienenstock, L. Live // *Infection and Immunity*. — 2004. — Vol. 72, № 9. — P. 5308-5314.
2. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала : пособие для врачей / М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин, Н.С. Иконников. — М., 2004. — 42 с.
3. Statins in liver disease: A molehill, an iceberg, or neither? / C. Argo, P. Loria, S.H. Caldwell, A. Lonardo // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 48. — P. 662-669.
4. Сучасна кардіологія: кваліфікований підхід до хворих на всіх етапах медичної допомоги (підсумки роботи XII Національного конгресу кардіологів 21–23 вересня 2011 р., Київ) / [авт. тексту В. Фазлєєва] // *Ліки України*. — 2011. — № 9 (155). — С. 109-110.
5. Панчишина А.И. Дисбактериоз кишечника / А.И. Панчишина, С.Ф. Олейник. — К.: Здоров'я, 1983. — 120 с.
6. A placebo-controlled study of the effect of sour milk on blood pressure in hypertensive subject / Y. Hata, M. Yamamoto, M. Ohni [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1996. — V. 64, №5. — P. 767-771.
7. Systemic inflammation in patients with heart failure / D. Hasper, M. Hummel, E.X. Kleber [et al.] // *Eur. Heart J.* — 1998. — V. 19, № 5. — P. 761-765.
8. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум / Г.П. Арутюнов, Л.И. Кафарская, В.К. Власенко [и др.] // *Сердечная недостаточность*. — 2008. — Т. 5, № 5. — С. 224-229.

Отримано 30.04.13 □

Архив Е.И.¹, Дербак Я.С.¹, Дербак С.Е.²

¹Ужгородский национальный университет, медицинский факультет

²Ужгородская центральная городская клиническая больница

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ КИШЕЧНОГО ДИСБИОЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Резюме. В статье приведены результаты обследования и лечения 107 больных ишемической болезнью сердца в сочетании с дисбиозом кишечника. Показано, что доминирующим симптомом кишечного дисбиоза у больных ишемической болезнью сердца является запор. Включение в стандартные схемы терапии ишемической болезни сердца средств коррекции микробиоценоза кишечника способствует уменьшению выраженности не только дисбиотических изменений, но и клинических симптомов основного заболевания.

Arkhiy E.Y.¹, Derbak Ya.S.¹, Derbak S.E.²

¹Uzhgorod National University, Medical Faculty

²Uzhgorod Central City Clinical Hospital, Uzhgorod, Ukraine

PECULIARITIES AND POSSIBLE CORRECTION OF INTESTINAL DYSBIOSIS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Summary. Article presents the results of examination and treatment of 107 patients with coronary heart disease combined with intestine dysbiosis. It is shown that the dominant symptom of intestinal dysbiosis in patients with coronary heart disease is constipation. Inclusion of agents for intestine microbiocenosis correction in standard treatment regimen of coronary heart disease contributes to reduction of severity not only dysbiotic changes, but also clinical symptoms of the underlying disease.