

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ТАРАСЕНКО ОКСАНА МИХАЙЛІВНА

УДК: 616.72 – 002.78

ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ПОДАГРИ
ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШКІВНИКА

галузі знань 22: Охорона здоров'я
спеціальності 222: Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктор філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О.М. Тарасенко
(підпис)

Науковий керівник:
Кондратюк Віталій Євгенович,
д. мед. н., професор

Київ-2021

АНОТАЦІЯ

Тарасенко О.М. Особливості клінічного перебігу та лікування подагри залежно від стану мікробіоценозу кишківника. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина» – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2021.

Актуальність. Незважаючи на сучасний розвиток медичних технологій та прогрес фармацевтичної галузі, питання ефективного лікування та попередження ускладнень подагри лишаються досить актуальними. Так, за останні 20 років захворюваність на подагру в світі зросла більш ніж в 2 рази [29]. Згідно сучасних даних, в світі на подагру хворіють до 1-4% населення, а гіперурикемію виявляють у 4-20% [19, 75]. В Україні розповсюдженість подагричного артриту складає 5-28 випадків на 1000 чоловіків та 1-6 випадків на 1000 жінок, а поширеність гіперурикемії в популяції становить 15-20% [10, 11].

В основі патогенезу подагри лежить порушення пуринового метаболізму, що обумовлює збільшення кількості сечової кислоти (СК) в крові. Інтестинальний шлях виведення уратів складає до 25-30 % від загальної добової екскреції [27, 96, 147, 172]. Таким чином, вивчення даного механізму екскреції СК та шляхів впливу на його обсяг і ефективність дозволить розширити спектр можливостей уратзнижувальної терапії та, відповідно, позитивно вплинути на результати лікування первинної подагри.

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування хворих на подагру шляхом застосування у комплексній терапії полікомпонентного синбіотика на основі вивчення патогенетичного взаємозв'язку між станом мікробіоценозу товстої кишки та уратним гомеостазом.

Для вирішення поставленої мети сформульовані наступні *задачі*:

1. Вивчити кількісні та якісні показники фекальної мікрофлори у хворих на первинну подагру.
2. Дослідити особливості імунологічних порушень на фоні дисбіотичних змін кишківника (ДЗК) у хворих на подагру.
3. Вивчити мікробіологічну ефективність застосування полікомпонентного синбіотика у хворих на подагру з ДЗК.
4. Дослідити клінічну та лабораторну ефективність застосування полікомпонентного синбіотика у хворих на подагру з ДЗК.
5. Оцінити вплив додавання полікомпонентного синбіотика до уратзнижувальної терапії алопуринолом на якість життя пацієнтів з подагрою.
6. Розробити алгоритм лікування хворих на подагру з ДЗК.

В ході роботи застосовані наступні *методи дослідження*:

1. *Загальноклінічні* – опитування, збір скарг, анамнезу захворювання та життя, фізикальне обстеження пацієнтів, розрахунок індексу маси тіла, анкетування за адаптованою та валідизованою шкалою SF-36.
1. *Інструментальні* – відеогастроскопія, відеоколоноскопія, ЕКГ, дихальні водневі тести з навантаженням лактулозою та лактозою, рентгенологічні методи дослідження суглобів та ОГК.
2. *Мікробіологічні* – бактеріологічне дослідження калу.
3. *Лабораторні* – загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові (рівень сечової кислоти, креатиніну, білірубину та його фракцій, аспартат- та аланінтрансаміназ, глюкози, ліпідного спектру, С-реактивного білку), розрахунок швидкості клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ, біохімічний аналіз сечі на виявлення концентрації сечової кислоти.
4. *Імунологічні* – імуноферментний метод визначення ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , ІЛ-10 у сироватці периферичної крові, імунохроматографічний скринінговий тест якісного визначення в фекаліях кальпротектину.

5. *Статистичні* - пакет програм Microsoft Office Excel 2010 та IBM Statistics Spss 22.

Наукова новизна отриманих результатів та їх теоретичне значення.

Наведено наукове обґрунтування та нове вирішення наукової задачі в області внутрішніх хвороб щодо уратзнижувальної терапії у хворих на хронічний подагричний артрит з наявними ДЗК.

Доповнено існуючі наукові дані стосовно кількісного та якісного складу мікробіоти товстої кишки у хворих на подагру та дана оцінка виявлених змін у порівнянні з практично здоровими особами.

Вперше досліджено взаємозв'язок між ДЗК, уратним гомеостазом та клініко-лабораторними змінами у хворих на первинну подагру.

Уточнено наукові дані стосовно імунологічних порушень у пацієнтів на хронічний подагричний артрит та наявними ДЗК з проведенням порівняльного аналізу динаміки виявлених змін.

Удосконалено лікувальну тактику щодо хворих на подагру з ДЗК шляхом додавання до стандартної уратзнижувальної терапії полікомпонентного синбіотика (Патент на корисну модель № UA132887) з патогенетичним обґрунтуванням та доведенням її клініко-лабораторної ефективності.

Для оцінки ефективності застосування розробленої лікувальної тактики досліджувані пацієнти на первинну подагру (діагноз встановлений відповідно до критеріїв ACR, EULAR 2016) у стадії ремісії розділені на 2 рандомізовані групи. До основної групи увійшли 68 хворих (середній вік - 55,5 (47,00;61,5), тривалість подагри - 6,0 (3;8) років), група порівняння складала 62 пацієнти хворих (середній вік - 57,0 (48,0;63,0), тривалість подагри - 6,0 (3;10) років). Вся когорта хворих до початку дослідження (візиту день 0) проходила курс 6-тижневої терапії алопуринолом, не досягнувши при цьому цільового рівня урикемії 360 мкмоль/л. В подальшому, пацієнти основної групи продовжили приймати алопуринол у дозі 300 мг на добу з титрацією дози в бік підвищення на 100 мг щомісячно в разі

недосягнення цільового рівня сечової кислоти в крові та додатково приймали полікомпонентний синбіотик по 1 капсулі 3 рази на добу. Максимальна добова доза алопуринолу на 3-му місяці складала 600 мг на добу. Хворі групи порівняння після візиту день 0 продовжили отримувати монотерапію алопуринолом за аналогічною схемою. Ефективність застосованих схем лікування оцінювалась через 3 місяці (візит місяць 3) спостереження за пацієнтами, а також через 9 місяців від візиту місяць 3 з метою оцінки кількості загострень за попередній рік. Контрольну групу склали 25 практично здорових волонтерів відповідного віку та статі без попереднього в анамнезі артриту будь-якого генезу. Усі досліджувані пацієнти протягом терміну дослідження і періоду спостереження дотримувались дієти з низьким вмістом пуринів.

В ході мікробіологічного визначення якісного та кількісного складу мікробіоти товстої кишки у досліджуваних хворих на візиті день 0 виявлені ДЗК II ст. - у 41,4%, III ст. - у 58,6%, що характеризувались заміщенням домінуючих в нормі лактобактерій, які висівались на 3,1% рідше ніж у практично здорових осіб, умовно-патогенними аеробними мікроорганізмами та облігатними анаеробами (*Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veilonella* spp.) на фоні значного зростання висіву представників грамнегативної паличкової мікрофлори: *Citrobacter* spp. – на 7,5%, *Klebsiella* spp. – на 12,6% та *Proteus* spp. – на 6,1% порівняно з групою контролю. Кількість нормальної кишкової палички (*E. coli*) на 1,5% не досягала рівня здорових людей, а в спектрі ешеріхій на 24,6% був збільшений кількісний вміст мікроорганізмів зі зміненими біологічними властивостями. Співвідношення *Bacteroidetes/Firmicutes* в досліджуваній групі на візиті день 0 дорівнювало 0,58. На відміну від цього, у практично здорових осіб домінувала відсутність ДЗК, лише у 2 осіб (8%) було виявлено ДЗК легкого ступеня за рахунок зниження лакто- і біфідобактерій та активізації умовно-патогенної флори. Співвідношення *Bacteroidetes/Firmicutes* в групі контролю становило 0,32.

При дослідженні цитокінового профілю встановлено високодостовірне перевищення значень всіх показників у хворих на подагру над когортою практично здорових людей, а саме: IL-1 β – в 5,6 разів, IL-6 – в 9,7, IL-8 – в 1,8, TNF- α – в 4,8 та IL-10 – в 3,1 (усі $p < 0,05$). Найбільш суттєве підвищення рівнів прозапальних цитокінів IL-1 β та IL-6 може характеризувати останні, як маркери тяжкості та агресивності перебігу захворювання. Виявлений слабкий прямий кореляційний зв'язок в когорті досліджуваних хворих ($n=130$) на візиті день 0 між IL-1 β та рівнем урикемії ($r=0,1807$; $p=0,0395$), між рівнем IL-1 β та *Fusobacterium* spp. ($r=0,325$; $p < 0,05$) та між рівнем сечової кислоти і кількістю *Fusobacterium* spp ($r=0,359$; $p < 0,05$).

На тлі 3-х місячної терапії з додаванням полікомпонентного синбіотика спостерігалось, у порівнянні з контрольною групою, відновлення показників захисної мікрофлори товстої кишки - лактобацил до значень здорових осіб, тенденція до нормалізації рівня контамінації кишківника біфідобактеріями, зменшення висіву грампозитивних умовно-патогенних мікроорганізмів, які відносяться до Firmicutes, зменшення контамінації грибами роду *Candida* до рівня контрольної групи, досягнення рівня здорових осіб представників факультативної мікрофлори, що зумовило зменшення кількості хворих з ДЗК III ст. до 13,2%, II ст. мав місце у 39,7%, I ст. - у 47,1%. Співвідношення досліджуваних представників філумів Bacteroidetes до Firmicutes зменшилось до 0,36.

Виявлена наступна динаміка нормалізації рівнів СК крові в досліджуваних групах хворих: з 455 (398,5;531) до 370 (314,5;429) мкмоль/л у основній проти 465,5 (406;546) до 403,5 (368;475) мкмоль/л у групі порівняння з коефіцієнтом статистичної значимості різниці на візиті місяць 3, $p < 0,05$. При цьому, цільових рівнів СК крові на візиті місяць 3 у основній групі досягли 27 пацієнтів (39,7%), натомість в групі порівняння лише 13 (21,0%) з коефіцієнтом статистичної значимості різниці $p < 0,05$.

Оцінюючи рівні СРБ, виявлено наступну динаміку зниження показника: з 12,0 (6,0;24,6) до 3,0 (1,0;12,0) мг/л у основній групі проти 8,4 (6;16) та 6,0 (2,8;11,1) мг/л у групі порівняння з коефіцієнтом статистичної значимості різниці на візиті місяць 3 $p < 0,05$.

Порівнюючи динаміку показників ліпідного спектру в досліджуваних групах отримали зниження рівня загального холестерину з 5,77 (4,89;6,42) до 4,94 (4,2;5,5) ммоль/л у основній групі проти 5,5 (4,9;6,01) та 5,2 (4,8;5,88) ммоль/л у групі порівняння з коефіцієнтом статистичної значимості різниці на візиті місяць 3 $p < 0,05$ в першу чергу за рахунок ЛПДНЩ, а саме: з 0,88 (0,61;1,18) до 0,76 (0,49;1,04) ммоль/л в основній групі проти 0,9 (0,8;1,38) до 0,81 (0,72;1,35) ммоль/л у групі порівняння з коефіцієнтом статистичної значимості різниці на візиті місяць 3 $p < 0,05$.

В основній групі на фоні лікування спостерігалась більш швидка, по відношенню до групи порівняння, динаміка зниження рівнів ІЛ-1 β : з 128 (117;139) до 120 (111;129) пг/мл проти 128 (118;139) до 127 (114;138) пг/мл у групі порівняння з коефіцієнтом статистичної значимості різниці на візиті місяць 3 $p < 0,05$ та ІЛ-6 в основній групі з 214 (202;225) до 172 (156;197) пг/мл проти 214 (203;225) та 212 (201;227) пг/мл у групі порівняння з коефіцієнтом статистичної значимості різниці на візиті місяць 3 $p < 0,05$. Натомість статистично значущої різниці у рівнях ІЛ-8 ($p = 0,080$), TNF- α ($p = 0,098$) та ІЛ-10 ($p = 0,106$) на фоні терапії отримано не було.

За результатами анкетування за шкалою SF-36, запропонована лікувальна тактика в основній групі на візиті місяць 3 дозволила покращити, в співставленні з групою порівняння, показники фізичної компоненти здоров'я (PH) ($p < 0,01$), в тому числі: фізичного функціонування (PF) ($p < 0,01$), рольового функціонування (RP) ($p < 0,05$), інтенсивності болю (BP) ($p < 0,01$) та психологічної компоненти здоров'я (MH) ($p < 0,01$), в тому числі: життєздатності (VT) ($p < 0,01$), соціального функціонування (SF) ($p < 0,01$), рольового функціонування (RE) ($p < 0,05$),

психологічного здоров'я (mh) ($p < 0,01$). На візиті спостереження, що був проведений через 12 міс від початку запропонованої терапії, в основній групі у 12 чоловіків було відмічено 1 загострення, у 2-х - 2 загострення за рік, натомість у пацієнтів групи порівняння – у 23 мало місце 1 загострення та 3 чоловіки перенесли 2 гострі атаки подагричного артриту за вказаний період, що свідчить про покращення якості життя у хворих на подагру, що додатково до стандартної уратзнижувальної терапії отримували полікомпонентний синбіотик.

Практичне значення одержаних результатів. Удосконалено існуючі підходи до оцінки загальних патологічних змін у пацієнтів на хронічний подагричний артрит. Хворим на подагру рекомендована оцінка та моніторинг якісного та кількісного складу кишкового мікробіоценозу незалежно від наявності чи відсутності клінічних проявів ДЗК. Розроблений протокол лікування хворих на хронічний подагричний артрит та наявними ДЗК з включенням в останній полікомпонентного синбіотика (Патент на корисну модель № UA132887). Для оцінки клінічної ефективності лікувального протоколу у хворих на подагру в короткотривалі терміни рекомендовано проведення анкетування за адаптованою шкалою SF-36. Результати дослідження можуть бути використані в навчальному процесі на кафедрах внутрішніх хвороб додипломної та післядипломної освіти, в практиці лікарів закладів охорони здоров'я різного рівня підпорядкованості.

Ключові слова: подагра, хронічний подагричний артрит, кишкова мікробіота, дисбіотичні зміни кишківника, сечова кислота, С-реактивний білок, цитокіновий профіль, синбіотик.

SUMMARY

Tarasenko O.M. Features of the clinical course and treatment of gout depending on the state of the intestinal microbiocenosis. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy in the field of knowledge 22 "Health care", on a specialty 222 - "Medicine" - National medical university named after O.O. Bogomolets, Kyiv, 2021.

Topicality. Despite the modern development of medical technologies and the progress of the pharmaceutical industry, the issues of effective treatment and prevention of gout complications remain quite relevant. Thus, over the past 20 years, the incidence of gout in the world has more than doubled [29]. According to current data, up to 1-4% of the world's population suffers from gout, and hyperuricemia is found in 4-20% [19,75]. In Ukraine, the prevalence of gouty arthritis is 5-28 cases per 1000 men and 1-6 cases per 1000 women, and the prevalence of hyperuricemia in the population is 15-20% [10,11]. The pathogenesis of gout is based on a violation of purine metabolism, which causes an increase in the amount of uric acid (SC) in the blood. The intestinal route of urate excretion is up to 25-30% of the total daily excretion [27, 96,147,172]. Thus, the study of this mechanism of excretion of SC and ways of influencing its volume and effectiveness will expand the range of urate-lowering therapy and, accordingly, have a positive effect on the results of gout treatment.

The aim of the study was to increase the effectiveness of treatment of patients with gout by using synbiotics in complex therapy based on the study of the pathogenetic relationship between the state of the microbiocenosis of the colon and urate homeostasis.

To solve this goal, the following tasks are formulated:

1. To study the quantitative and qualitative indicators of fecal microflora in patients with primary gout.
2. To study the features of immunological disorders on the background of dysbiotic changes of the intestine (DCI) in patients with gout.
3. To study the microbiological efficacy of the use of synbiotics in patients with gout with DCI.
4. To study the clinical and laboratory efficacy of the use of synbiotics in patients with gout with DCI.
5. To evaluate the effect of adding a synbiotic to urate-lowering therapy with allopurinol on quality of life patients with gout.
6. Develop an algorithm for the treatment of patients with gout and DCI.

In the course of work the following research methods are applied:

1. *General clinical* - surveys, collection of complaints, medical history and life, physical examination of patients, calculation of body mass index, questionnaires on adapted and validated scale SF-36.
2. *Instrumental* - videogastroscopy, videocolonoscopy, ECG, respiratory hydrogen tests with lactulose and lactose loading, radiological methods of examination of joints and lung X-ray.
3. *Microbiological* - bacteriological examination of feces.
4. *Laboratory* - general clinical tests of blood and urine, biochemical analysis of blood (level of uric acid, creatinine, bilirubin and its fractions, aspartate and alanine transaminases, glucose, lipid spectrum, CRP level), calculation of glomerular filter rate (CKD-EPI), biochemical analysis of urine to detect uric acid concentration.

5. *Immunological* - enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-10 in peripheral blood serum, immunochromatographic screening test for qualitative determination in feces of calprotectin.

5. *Statistical* - Microsoft Office Excel 2010 and IBM Statistics Spss 22 software package.

Scientific novelty of the obtained results and their theoretical significance.

The scientific substantiation and the new decision of a scientific problem in the field of internal diseases concerning urate-lowering therapy in patients with chronic gouty arthritis and available DCH are resulted.

The existing scientific data on the quantitative and qualitative composition of the microbiota of the colon in patients with gout have been supplemented and an assessment of the detected changes in comparison with relatively healthy people has been given.

The influence of DCH on urate homeostasis and clinical and laboratory course of gout was studied for the first time.

Scientific data on immunological disorders in patients with chronic gouty arthritis and the presence of DCH with a comparative analysis of the dynamics of the detected changes. For the first time, the treatment tactics for patients with gout with DCH were improved by adding a synbiotic to the standard urate-lowering therapy (Patent for utility model № UA132887) with pathogenetic substantiation and proving the clinical and laboratory efficacy of the latter.

To assess the effectiveness of the developed treatment tactics, the studied patients with primary gout in remission were divided into 2 randomized groups. Thus, the main group included 68 patients, the comparison group consisted of 62 patients. The entire cohort of patients before the study (visit day 0) underwent a course of 6-week therapy with

allopurinol, without reaching the target level of uricemia 360 $\mu\text{mol/l}$. Subsequently, patients in the main group continued to take allopurinol at a dose of 300 mg per day with a dose titration of 100 mg per month in case of failure to reach the target level of uric acid in the blood and additionally took the synbiotic. The maximum daily dose of allopurinol in the 3rd month was 600 mg per day. Patients in the comparison group after the visit on day 0 continued to receive allopurinol monotherapy according to a similar scheme. The effectiveness of the applied treatment regimens was evaluated after 3 months (visit month 3) of observation of patients, as well as after 9 months from the visit month 3 to assess the number of exacerbations in the previous year. The control group consisted of 25 healthy volunteers of the appropriate age and sex without a previous history of arthritis of any origin. All study patients followed a low purine diet during the study period and follow-up period. During the microbiological determination of the qualitative and quantitative composition of the microbiota of the colon in the studied patients on the visit on day 0, DCH of the II stage were revealed in 41.4%, III stage in 58.6%, characterized by the replacement of normally dominant lactobacilli, which were shown 3.1% less often than in practically healthy individuals, opportunistic aerobic microorganisms and obligate anaerobes (*Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veilonella* spp.) against the background of a significant increase in seeding of gram-negative rod microflora: *Citrobacter* spp. - by 7.5%, *Klebsiella* spp. - by 12.6% and *Proteus* spp. - by 6.1% compared to the control group. The amount of *Escherichia coli* (*E. coli*) by 1.5% did not reach the level of healthy people, and in the spectrum of *Escherichia* by 24.6% was increased the quantitative content of microorganisms with altered biological properties. In contrast, in almost healthy individuals, the absence of DCH dominated, only 2 people were found to have mild DCH due to the reduction of lacto- and bifidobacteria and the activation of opportunistic flora. In the study of the cytokine profile found a highly reliable excess of all values in patients with gout over a cohort of almost healthy people, namely: IL-1 β - 5.6 times ($p < 0.01$), IL-6 - 9.7 ($p < 0.01$), IL-8 in 1.8 ($p < 0.01$), TNF- α in 4.8 ($p < 0.01$) and IL-10 in 3.1 ($p < 0.01$). A significant

increase in levels of proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-6 characterizes them as markers of severity and aggressiveness of the disease. Weak direct correlation was found between IL-1 β and the level of uricemia in the cohort of study patients (n = 130) at visit day 0 (r = 0.1807; p = 0.0395).

Against the background of 3-month therapy with the addition of synbiotics was observed, compared with the control group, the restoration of the protective microflora of the colon - lactobacilli to healthy individuals (p = 0.376), the tendency to normalize intestinal contamination with bifidobacteria, reducing seeding of gram-positive conditionally microorganisms belonging to Firmicutes, reduction of contamination by fungi of the genus *Candida* to the level in the control group (p = 0.125), reaching the level in healthy individuals of the facultative microflora, which generally allowed to reduce the number of patients with DCH III stage to 13.2%, II st. took place in 39.7%, I stage in 47.1%. Instead, in the control group DCH I stage occurred in only 8% of patients.

The following dynamics of normalization of blood SC levels in the studied groups of patients: from 455(398.5; 531) to 370(314.5; 429) in the main against 465.5(406; 546) and 403.5(368; 475) in the comparison group with the coefficient of statistical significance of the difference at the visit month 3, p<0,05. At the same time, the target levels of blood SC at visit month 3 in the main group reached 27 patients (39.7%), while in the comparison group only 13 (21.0%) with a coefficient of statistical significance of the difference p<0,05. Assessing the levels of CRP, the following dynamics of the indicator was revealed: from 12.0(6.0; 24.6) to 3.0(1.0; 12.0) in the main group against 8.4(6;16) and 6.0(2.8;11.1) in the comparison group with the coefficient of statistical significance of the difference at the visit month 3 p<0,05. Comparing the dynamics of the lipid spectrum in the studied groups received a decrease in total cholesterol from 5.7(4.89; 6.42) to 4.94(4.2; 5.5) in the main group against 5,5(4.9;6.01) and 5.2(4.8; 5.88) in the comparison group with the coefficient of statistical significance of the

difference at the visit of the month 3 $p < 0,05$, primarily due to VLDL: from 0.88(0,61;1.18) to 0.76(0.49; 1.04) in the main group against 0.9(0.8;1.38) and 0.8(0.72;1.35) in comparison group with the coefficient of statistical significance of the difference at the visit month 3 $p < 0,05$.

Also, in the main group against the background of treatment there was a faster, compared to the comparison group, the dynamics of reducing IL-1 β levels, namely: from 128(117;139) to 120(111;129) against 128(118;139) and 127 (114;138) in the comparison group with the coefficient of statistical significance of the difference in visit month 3 $p < 0,05$ and IL-6 in the main group from 214 (202; 225) to 172 (156; 197) against 214(203;225) and 212(201;227) in the comparison group with the coefficient of statistical significance of the difference at the visit month 3 $p < 0,05$. In contrast, there was no statistically significant difference in the levels of IL-8 ($p = 0.080$), TNF- α ($p = 0.098$) and IL-10 ($p = 0.106$) on the background of therapy. In general, according to the results of the SF-36 scale questionnaire, the proposed treatment tactics in the main group on the visit month 3 allowed to improve, compared with the comparison group, the indicators of the physical component of health (PH) ($p < 0,01$), including: physical functioning (PF) ($p < 0,01$), role functioning (RP) ($p < 0,05$), pain intensity (BP) ($p < 0,01$) and psychological component of health (MH) ($p < 0,01$), including : viability (VT) ($p < 0,01$), social functioning (SF) ($p < 0,01$), role functioning (RE) ($p < 0,05$), mental health (mh) ($p < 0,01$). At the follow-up visit 12 months after the start of the proposed therapy, 1 exacerbation was observed in the main group of 12 men, 2 exacerbations per year in 3 patients and 1 exacerbation in 23 patients of the comparison group and 2 acute attacks of gouty arthritis during this period.

Key words: gout, chronic gouty arthritis, intestinal microbiota, dysbiotic changes of the intestine, uric acid, C-reactive protein, cytokine profile, synbiotic.

Список публікацій здобувача:

1. Kondratiuk Vitalii E., Tarasenko Oksana M., Karmazina Olena M., Taranchuk Valentin V. Impact of the Synbiotics and Urate-Lowering Therapy on Gut Microbiota and Cytokine Profile in Patients with Chronic Gouty Arthritis. *Journal of medicine and life*. - 2020. – Vol. 13. – P. 480-498.
2. Тарасенко О.М., Кондратюк В.Е, Таранчук В.В., Кармазіна Е.М., Кармазін Я.М. Влияние комплексной уратснижающей терапии с добавлением синбиотика на динамику клинико-лабораторных показателей у больных с хроническим подагрическим полиартритом // *Georgian Medical News*. -2020.- № 7-8.- С. 48-56.
3. Кондратюк В.Є., Тарасенко О.М. Якість життя як критерій клінічної ефективності лікування хворих на подагру в період ремісії // *The scientific heritage*. – 2020. - Vol2.- № 56.- P 63-71.
4. Кондратюк В.Є., Тарасенко О.М. Гіперурикемія та подагра: сучасний стан проблеми // *Український ревматологічний журнал*. – 2016. — № 3 (65). — С. 30-37.
5. Кондратюк В.Є., Тарасенко О.М. Сучасний погляд на патогенетичні аспекти подагри (огляд літератури) // *Український ревматологічний журнал*. – 2018. — № 4 (74). — С. 32-37.
6. Кондратюк В.Є., Тарасенко О.М., Синиця Ю.П. Особливості харчування хворих на подагру // *Проблеми харчування*. – 2016. — № 1 (44). — С. 37-42.
7. Кондратюк В. Є., Тарасенко О.М., Натрус Л.В., Пономарьова І.Г. Гіпоурекемічна ефективність синбіотика в комплексному лікуванні хворих на подагру // *Український терапевтичний журнал*. – 2019. — № 1. — С. 75-84.
8. Кондратюк В. Є., Тарасенко О.М., Шепетько І.С. Особливості мікробіоти кишківника у хворих на подагру та її роль у патогенезі захворювання / *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю*

- «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». — м. Вінниця, 25 квітня 2019. — С. 23-25
9. Кондратюк В. Є., Тарасенко О.М., Шепетько І.С. Зміни якості життя у хворих на подагру як один із критеріїв ефективності терапії / Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів». — Івано-Франківськ, 26-27 квітня 2018. — С. 26-28.
 10. Деклараційний патент на корисну модель №132887 UA, C07D 311/30. Спосіб лікування хворих на подагру у поєднанні з дисбіотичними порушеннями кишечника/ В.Є. Кондратюк, О.М. Тарасенко: заявник та володар патенту Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. – № u201810727, 2018; заявл. 30.10.2018; опубл. 11.03.2019, Бюл. № 5.
 11. Кондратюк В.Є., Тарасенко О.М.; Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. «Спосіб лікування хворих на подагру у поєднанні з дисбіотичними порушеннями кишечника» впроваджено в практичну сферу охорони здоров'я. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я: №156-2019.- 2019.

ЗМІСТ

	стор
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПОДАГРИЧНОГО АРТРИТУ (огляд літератури)	27
1.1 Подагра та патогенетичні аспекти порушення уратного гомеостазу людини.....	27
1.2 Мікробіом кишківника як повноправний метаболічний орган людини.....	38
1.3 Сучасний погляд на комплексну терапію подагри.....	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	52
2.1 Дизайн дослідження	52
2.2 Клініко-лабораторна характеристика хворих.....	57
2.3 Методи дослідження.....	65
2.3.1. Методи лабораторної діагностики.....	66
2.3.2. Інструментальні методи дослідження	75
2.3.3. Методи статистичної обробки даних.....	79
РОЗДІЛ 3. ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ДИСБІОТИЧНИХ ЗМІН МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА ТА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПОДАГРИЧНИЙ АРТРИТ	81
3.1 Особливості мікробіоценозу кишківника у пацієнтів з подагрою	81

3.2	Зміни цитокінового профілю у пацієнтів з подагрою та дисбіотичними змінами кишківника.....	90
РОЗДІЛ 4.	КОРЕКЦІЯ ДИСБІОТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ КИШКІВНИКА ЯК ФАКТОР ВПЛИВУ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ПОДАГРИ.....	94
РОЗДІЛ 5.	КЛІНІКО - ЛАБОРАТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІКОМПОНЕНТНОГО СИНБІОТКА В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ПОДАГРИЧНОГО АРТРИТУ.....	105
5.1.	Динаміка лабораторних показників у хворих на подагру на фоні комплексної терапії із застосуванням полікомпонентного синбіотика.....	105
5.2.	Ефективність синбіотика на шляху корекції імунологічних порушень у хворих на хронічний подагричний артрит.....	126
5.3.	Вплив полікомпонентного синбіотика на клінічний перебіг подагри.....	134
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	142
	ВИСНОВКИ	151
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	153
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	154

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВСА** - вісмут – сульфід агар
- ГУ** – гіперурикемія
- ДЗК** – дисбіотичні зміни кишківника
- ЖСА** - жовточно-сольовий агар
- ІЛ** – інттерлейкіни
- ІФА** – імуноферментний аналіз
- ІХС** – ішемічна хвороба серця
- МУН** – моноурат натрію
- НПЗЗ** – нестероїдні протизапальні засоби
- РКД** – рандомізоване клінічне дослідження
- СНБР** – синдром надлишкового бактеріального росту
- СК** – сечова кислота
- СРБ** – С-реактивний білок
- ССЗ** – серцево-судинні захворювання
- УМП** – умовно-патогенні мікроорганізми
- ФЕУ** - фракційна екскреція уратів
- ШКТ** – шлунково-кишковий тракт
- ШКФ** – швидкість клубочкової фільтрації
- ШОЕ** – швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Актуальність теми. Подагра – це метаболічне захворювання, яке характеризується відкладанням кристалів СК в різних тканинах і розвитком, у зв'язку з цим, запалення [29].

Сучасні епідеміологічні дані свідчать про істинне зростання захворюваності на подагричний артрит, що не зумовлене покращенням якості діагностики чи збільшенням кількості хворих, які приймають діуретики [19]. З іншого боку, збільшення вживання білків в їжу в багатьох популяціях людей за минуле десятиліття призвело до значного зростання кількості випадків даного захворювання в усьому світі [19]. За останні 20 років захворюваність на подагру в світі зросла більш ніж у 2 рази [29]. Згідно даних Силантьєвої Т.С. та співат., 2015 і Jansen T.L. et al, 2017 на подагру в світі хворіють до 1-4% населення, а гіперурикемію виявляють у 4-20% [19,75]. Щороку на амбулаторне лікування подагри бюджет США витрачає близько 1 млрд доларів [123,134,136]. В Україні розповсюдженість подагричного артриту складає 5-28 випадків на 1000 чоловіків та 1-6 випадків на 1000 жінок, а поширеність гіперурикемії в популяції становить 15-20% [10, 11].

Отже, подагра складає велику соціальну та економічну проблему для суспільства, призводить до зниження та втрати працездатності, обмеження професійної діяльності, тим самим погіршуючи якість життя хворих [9, 63].

В основі патогенезу подагри лежить порушення пуринового метаболізму, що обумовлює збільшення кількості СК в крові. СК є кінцевим продуктом деградації пуринів. Як наслідок, слаботорозчинні в рідинах організму кристали натрієвої солі сечової кислоти (урати) відкладаються в тканинах опорно-рухового апарату, нирках та інших органах з індукцією вторинних реактивних запальних змін [19].

Золотим стандартом уратзнижувальної терапії при подагрі залишається інгібітор ксантинооксидази - алопуринол, терапію яким розпочинають з дози 100

мг на добу, за умови відсутності ниркової недостатності, і підвищують дозу кожна 2-4 тижні на 100 мг до досягнення цільового рівня СК в крові – 300 і 360 мкмоль/л, у хворих на тофусну подагру і безтофусну подагру, відповідно [3,7, 84,150].

Враховуючи той факт, що ГУ при подагрі потребує тривалої уратзнижувальної терапії, лікування вищевказаними препаратами, особливо високими дозами, супроводжується високим ризиком появи побічних ефектів, тому тривають пошуки нових фармакологічних засобів, що мають уратзнижувальний ефект, зокрема, враховуючи механізми синтезу та екскреції уратів в організмі людини.

Гомеостаз обміну уратів залежить від балансу між ланцюгами процесів секреції і екскреції нирковими каналцями та виведенням через шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Згідно даних Шуби Н.М., 2015 р. близько 70% (400 – 600 мг) СК виводиться нирками, кишківником 15-20% (100-365 мг), шкіра, волосся, нігті беруть на себе залишковий об'єм [27,147,172].

Урати надходять з крові у кишківник шляхом секреції, а також як компонент жовчі, слини, шлункового соку. В нормі, СК не виводиться в чистому вигляді з калом, оскільки кишкова мікробіота має уриказну активність, внаслідок чого СК в кишківнику розпадається до CO_2 та алантоїну [21, 73, 96, 147].

Кишківник є основним місцем уриколізу (деградації СК). В субстраті культур *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes* та *Paracolonobacterrum*, виділених з людських фекалій та вмісту кишківника у щурів, спостерігали зниження СК. У товстій кишці СК піддається дії великої кількості бактерій, які можуть використовувати СК як метаболічний субстрат. Зазначені результати були вперше встановлені під час експериментальних досліджень на птахів в 1989 р. [46]. Крім цього, дослідження останніх років показали, що деякі штами пробіотиків, особливо ті, що містять лактобактерії, можуть сприяти деградації інозинату та гуанозину, тим самим пригнічуючи синтез СК [93,101,177,180].

Таким чином, використавши гіпоурикемічні властивості пробіотиків, у комплексній терапії хронічного подагричного артриту прогнозовано можна отримати більш швидке досягнення цільового рівня урикемії, не підвищуючи дози урикозуричних препаратів, що зменшує ризик виникнення побічних реакцій на останні. Саме тому, перспективність даного напрямку потребує подальших ретельних досліджень.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри д.мед.н., професор В.Є. Кондратюк) та є фрагментом теми «Подагра, гіперурикемія та асоційована коморбідність: клініка, діагностика, нові підходи до лікування» (держреєстраційний номер 0116U000125).

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на подагру шляхом застосування в комплексній терапії полікомпонентного синбіотика на основі вивчення патогенетичного взаємозв'язку між станом мікробіоценозу товстої кишки та уратним гомеостазом.

Основні завдання дослідження:

1. Вивчити кількісні та якісні показники фекальної мікрофлори у хворих на первинну подагру.
2. Дослідити особливості імунологічних порушень на фоні дисбіотичних змін кишківника (ДЗК) у хворих на подагру.
3. Вивчити мікробіологічну ефективність застосування полікомпонентного синбіотика у хворих на подагру з ДЗК.
4. Дослідити клінічну та лабораторну ефективність застосування полікомпонентного синбіотика у хворих на подагру з ДЗК.
5. Оцінити вплив додавання полікомпонентного синбіотика до уратзнижувальної терапії алопуринолом на якість життя пацієнтів з подагрою.

6. Розробити алгоритм лікування хворих на подагру з ДЗК.

Об'єкт дослідження – первинна подагра у фазі ремісії, мікробіота товстої кишки.

Предмет дослідження – якісний та кількісний склад фекальної мікрофлори у хворих на подагру, клінічні прояви захворювання, загально-клінічні лабораторні та імунологічні показники, ефективність застосування полікомпонентного синобіотика в лікуванні хворих на хронічний подагричний артрит.

Методи дослідження:

1. *Загальноклінічні* – опитування, збір скарг, анамнезу захворювання та життя, фізикальне обстеження пацієнтів, розрахунок індексу маси тіла, анкетування за адаптованою та валідизованою шкалою SF-36.
2. *Інструментальні* – відеогастроскопія, відеоколоноскопія, ЕКГ, дихальні водневі тести з навантаженням лактулозою та лактозою, рентгенологічні методи дослідження суглобів та ОГК.
3. *Мікробіологічні* – бактеріологічне дослідження калу.
4. *Лабораторні* – загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові (рівень СК, креатиніну, білірубіну, аспартату- та аланінтрансаміназ, глюкози, ліпідограма, С-реактивний білок), розрахунок швидкості клубочкової фільтрації за формулою СКD-EPI, біохімічний аналіз сечі на виявлення концентрації СК.
5. *Імунологічні* – імуноферментний метод визначення ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , ІЛ-10 в сироватці периферичної крові, імунохроматографічний скринінговий тест якісного визначення в фекаліях кальпротектину.
6. *Статистичні* - пакет програм Microsoft Office Excel 2010 та IBM Statistics Spss 22.

Наукова новизна отриманих результатів та їх теоретичне значення.

Наведено наукове обґрунтування та нове вирішення наукової задачі в області внутрішніх хвороб щодо урикозуричної терапії у хворих з хронічним подагричним артритом та наявними ДЗК.

Доповнено існуючі наукові дані стосовно кількісного та якісного складу мікробіоти товстої кишки у хворих на подагру та дана оцінка виявлених змін у порівнянні з відносно здоровими людьми.

Вперше досліджено вплив ДЗК на уратний гомеостаз та клініко-лабораторний перебіг подагри.

Уточнено наукові дані стосовно імунологічних порушень у пацієнтів з хронічним подагричним артритом та наявними ДЗК з проведенням порівняльного аналізу динаміки виявлених змін.

Вперше удосконалено лікувальну тактику щодо хворих на подагру з ДЗК шляхом додавання до стандартної уратзнижувальної терапії полікомпонентного синбіотика з патогенетичним обґрунтуванням та доведенням клініко-лабораторної ефективності останньої.

Практичне значення одержаних результатів.

Отримані в ході клінічного дослідження дані дають підґрунтя для удосконалення діагностичного алгоритму та патогенетичного лікування хворих на подагру в поєднанні з ДЗК.

Удосконалено існуючі підходи до оцінки загальних патологічних змін у пацієнтів на хронічний подагричний артрит.

Хворим на подагру рекомендована оцінка та моніторинг якісного та кількісного складу кишкового мікробіоценозу незалежно від наявності чи відсутності клінічних проявів ДЗК.

Розроблений протокол лікування хворих на хронічний подагричний артрит та наявними ДЗК з включенням в останній полікомпонентного синбіотика (Патент на корисну модель № UA132887).

Для оцінки клінічної ефективності лікувального протоколу у хворих на подагру в короткотривалі терміни рекомендовано проведення анкетування за адаптованою шкалою SF-36.

Результати дослідження можуть бути використані в навчальному процесі на кафедрах внутрішніх хвороб додипломної та післядипломної освіти, в практиці лікарів закладів охорони здоров'я різного рівня підпорядкованості.

Впровадження результатів дослідження в практику. Розроблено та впроваджено в практичну сферу охорони здоров'я «Спосіб лікування хворих на подагру у поєднанні з дисбіотичними порушеннями кишківника», автори: д.мед.н., проф. Кондратюк В.Є., Тарасенко О.М (Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я: №156-2019).

Розроблена в ході виконання дослідження лікувально-діагностична тактика щодо хворих на хронічний подагричний артрит впроваджена в практичну роботу ревматологічного, терапевтичного та кардіологічного відділень КНПП «Київська міська клінічна лікарня №3», терапевтичного та кардіологічного відділень КНПП «Київська міська клінічна лікарня №11», основні положення дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри д.мед.н., професор В.Є.Кондратюк).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувачки. Автором разом з науковим керівником обрано тему дисертаційної роботи. Здобувачкою самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, опрацьовано наукову літературу за темою роботи та доведено її актуальність. Разом з науковим керівником розроблено дизайн дослідження. Дисертант самостійно виконала набір хворих, сформуvala групи досліджень, провела комплексне клінічне обстеження та лікування з подальшим

впровадженням результатів у роботу кардіологічного та ревматологічного відділення КНП «Київська міська клінічна лікарня №3», лікарем якого вона є. Здобувачка приймала активну участь у лабораторно-інструментальних методах обстеження хворих. Самостійно провела математичний аналіз та статистичне опрацювання отриманих результатів. Є автором та співавтором наукових праць, що розкривають суть та висвітлюють результати дослідження. Усі розділи дисертаційної роботи написано здобувачкою особисто. Дисертант не використовувала наукових ідей та розробок інших авторів наукових праць.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи були представлені та обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (Івано-Франківськ, 2018) та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 2019).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, з них: 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 3 статті в іноземних часописах, одна з яких у виданні, що індексоване в міжнародній наукометричній базі Scopus, 2 тези наукових конференцій. Отримано патент України на корисну модель та опубліковано Інформаційний лист.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 173 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, що складається з 182 наукових праць, серед яких 152 - іноземних джерела. Робота ілюстрована 25 таблицями та 36 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПОДАГРИЧНОГО АРТРИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Подагра та патогенетичні аспекти порушення уратного гомеостазу людини.

Подагра - системне захворювання, що характеризується появою запальної реакції в місцях відкладання кристалів моноурату натрію у людей з гіперурикемією (ГУ), яка зумовлена зовнішніми чинниками і (або) генетичними факторами [27]. За визначенням Яременко О.Б., 2015 р., подагра – метаболічне захворювання, яке характеризується відкладанням кристалів сечової кислоти (СК) в різних тканинах і розвитком, у зв'язку з цим, запалення [29]. Під подагрою, з одного боку, патофізіологічно, розуміють аутозапальний синдром, внаслідок активації інфламасом, з іншого – метаболічне порушення, що характеризується накопиченням уратів, як наслідок ГУ, з їх артикулярною та екстраартикулярною кристалізацією та хронічним запаленням [75]. Подагру не можна ототожнювати з ГУ, оскільки безсимптомна ГУ прогресує до клінічних проявів у 1 з 30 осіб в загальній популяції [19], а ризик розвитку подагри збільшується по мірі збільшення рівня урикемії: при нормальному рівні СК ризик складає 5 на 1000, а при рівні $> 0,6$ ммоль/л – 305 на 1000 чоловік. ГУ є біохімічним проявом некомпенсованого порушення пуринового обміну.

Сучасні епідеміологічні дані свідчать про істинне зростання захворюваності на подагричний артрит, що не зумовлене покращенням якості діагностики чи збільшенням кількості хворих, що приймають діуретики [19, 89]. З іншого боку, збільшення вживання білків в їжу в багатьох популяціях людей за минуле десятиліття призвело до значного зростання кількості випадків даного захворювання в усьому світі [2, 19, 20, 21, 92].

За останні 20 років захворюваність на подагру в світі зросла більш ніж у 2 рази [29]. Згідно сучасних даних, на подагру в світі хворіють від 1 до 4% населення, ГУ виявляють у 4 - 20% [2, 19, 75]. У 2011 році поширеність подагричного артриту серед населення старше 20-ти років у США складала 3,9%, а ГУ, як предиктор подагри, була діагностована у 21% населення. Щороку на амбулаторне лікування подагри бюджет США витрачає близько 1 млрд доларів [134, 136]. Подагра є досить поширеним захворюванням в Європі. В розвинутих країнах її розповсюдженість складає від 0,9% до 2,5%. В Англії частота виявлення подагри у 2012 році в загальній популяції склала 2,5%, яка зросла у порівнянні з 1997 роком на 63,9%. У Німеччині даною патологією страждає 1,4% населення, натомість у Франції – 0,9%, у Новій Зеландії та Китаї, де подагра раніше зустрічалась досить рідко, кількість її випадків на 2010 рік сягнула 75-ти мільйонів людей [36, 58, 67, 91, 108, 159]. За даними Kim K.Y. et al., поширеність подагри в світі становить від 0,06 до 3 % дорослого населення, а поширеність ГУ — від 2 до 20 % [87]. При цьому виявлено регіони з найбільш високою частотою ГУ — 60 % (Філіппіни, Нова Зеландія, острови Тихого океану) [136, 137, 139]. За даними С.М. Harris подагру діагностують у 1,64% чоловіків та у 0,29% жінок, частота якої зростає з віком і досягає піку в осіб віком понад 75 років (5,3% чоловіків та 2,8% жінок відповідно) [105]. В Україні розповсюдженість подагричного артриту становить 5-28 випадків на 1000 чоловіків та 1-6 випадків на 1000 жінок, а поширеність ГУ в популяції 15-20% [10,11]. В деяких регіонах України поширеність подагри сягає більш ніж 400 на 100 тис. населення (Житомирська, Харківська, Хмельницька, Черкаська) [19]. Серед дорослого населення подагрична артропатія в структурі усіх сольових артропатій складає 56,3%, а серед працездатного населення – 64,5% [15,28]. Яременко О.Б., 2015 та Singh J.A., 2013 наголошують, що ГУ частіше зустрічається у представників негроїдної раси та чоловіків [29, 149]. Співвідношення хворих чоловіків до хворих жінок складає 20:1 [30], а згідно даних Reginato A.M.et al. [134,136]

поширеність подагри у жінок та чоловіків складає 2% та 5,9% відповідно. Пік захворюваності припадає на 40 – 50 років - у чоловіків та на вік старше 60 років - у жінок, що пояснюється наявністю в останніх у репродуктивному періоді естрогенів, які впливають на канальцеву екскрецію і тим самим мають уратзнижувальний ефект [20,29,30,161,166]. Згідно даних Михайліва Л.М., 2016 та Neogi T. et al., 2015 навіть після настання менопаузи у здорових жінок рівень СК в крові в середньому на 1 мг/дл нижчий, ніж у чоловіків [15, 105]. Тільки у 3-6 % пацієнтів симптоми подагри з'являються у віці молодше 25 років, при цьому в таких випадках подагричний артрит має зазвичай важкий перебіг та несприятливий прогноз [15].

В той же час подагра є мультиморбідним захворюванням: у 89% пацієнтів подагра супроводжується артеріальною гіпертензією, 63% мають гіперліпідемію, 47% - хронічне захворювання нирок, 37% ішемічну хворобу серця, 28,9% цукровий діабет [8, 108, 115, 177]. Враховуючи вищевказане, своєчасне виявлення та адекватне лікування подагри є важливим чинником попередження розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи та виникнення ниркової недостатності.

Отже, подагра складає велику соціальну та економічну проблему для суспільства, призводить до зниження та втрати працездатності, обмеження професійної діяльності, тим самим погіршуючи якість життя пацієнтів [9, 63, 115, 164, 173].

Запалення при подагричному артриті індукується відкладанням кристалів МУН в суглобах та інших тканинах. Це викликає запальний каскад, який спричиняє гіперсекрецію декількох прозапальних цитокінів і транслокацію нейтрофілів в уражений суглоб [63]. Баланс уратів в організмі людини підтримується урівноваженням процесів їх біосинтезу, виведення та дієтичними факторами. Їх гіперпродукція або недостатній нирковий кліренс призводить до хронічної ГУ [52, 94, 129]. Виражене підвищення концентрації уратів у плазмі

крові, що виникає під час хронічної ГУ, може призвести до перенасичення, а при концентрації $> 6,8$ мг/дл виникає осадження кристалів МУН [41]. Кристали МУН, що відклались, потрапляють в порожнину суглоба та запускають каскад запальних змін. Однак, не у всіх людей, які мають високий вміст СК в крові, розвивається подагричний артрит [107]. Останні дослідження показали, що ІЛ-1 β є ключовим медіатором запалення при подагрі, який синтезується макрофагами та моноцитами [27, 63, 158]. Кристали МУН індукують відповідь неспецифічної ланки вродженого імунітету подібно до мікробного процесу [63,158]. Ініціюють процес запалення макрофаги, що надходять в порожнину суглобу та фагоцитують кристали МУН. Далі макрофаги створюють каркас для формування специфічних білків, так званих “інфламасом” в цитоплазмі макрофага. Інфламасоми є високомолекулярним білковим комплексом, який запускає механізми трансформації неактивного про-ІЛ1 β в біологічно активний ІЛ1 β , який згодом і вивільняється з клітини [27, 148]. Важливим фактом є те, що наявність лише кристалів МУН не достатньо для вивільнення та активації ІЛ-1 β з макрофагів, даний процес вимагає стимуляції вільними жирними кислотами або ліпополісахаридами [77, 112, 175]. Тому споживання алкоголю або великої кількості їжі може призвести до збільшення концентрації вільних жирних кислот, які є тригерами механізмів вивільнення ІЛ-1 β , що є важливим фактором в запуску гострого подагричного артриту [63, 78]. ІЛ-1 β є основним медіатором запалення, який регулює проліферацію клітин, диференціювання та апоптоз при подагричному артриті [63]. Саме цей прозапальний цитокін може викликати вивільнення широкого спектру медіаторів запалення, які безпосередньо відповідають за приплив нейтрофілів до синовії, зокрема ФНП- α [31, 55, 87, 94, 142]. Активація ІЛ-1 рецепторів на ендотеліальних клітинах ІЛ-1 β є ключовим етапом розвитку запалення, що індукується кристалами МУН. Активація рецепторів ІЛ-1 полегшує транскрипцію інших прозапальних цитокінів і хемокінів, які приймають участь у наступних стадіях розвитку запального

процесу. Приплив нейтрофілів призводить до подальшого фагоцитозу кристалів МУН та продовження вивільнення як $IL-1\beta$, так і пов'язаних з ним прозапальних медіаторів ($IL-6$, $IL-8$, ФНП – α), а також простагландинів, кінінів, токсичних оксигенних радикалів, активізації фактора Хагемана та системи комплементу, що в свою чергу сприяє підвищенню проникності судинної стінки та міграції нейтрофілів [27, 94]. Відомо, що існує прямий кореляційний зв'язок між рівнем СК у крові та вмістом інтерлейкінів (ФНП – α , TGF- β , PAF) та інших біологічно активних речовин [15,153]. Гострий запальний процес, що супроводжує напади гострого подагричного артрити, призводить до ушкодження суглобу. Тривале накопичення кристалів МУН сприяє утворенню тофусів, що складаються з кристалів МУН в матриці ліпідів, білків та мукополісахаридів [143, 153]. Ферменти, такі як матричні металопротеїнази та кістково - резорбтивні остеокласти, що виробляються локально в межах тофусів, призводять до прогресуючої ерозії кісток [143]. Підвищений рівень прозапальних цитокінів, якій виникає під час спалахів подагричного артрити, також може сприяти пошкодженню кістки. $IL-1$ є ключовою молекулою в процесі пошкодження кісток і хрящів і відіграє вирішальну роль у формуванні остеобластів [27, 63].

У основі патогенезу подагри лежить порушення пуринового метаболізму, що обумовлює збільшення кількості СК крові. СК є кінцевим продуктом деградації пуринів. Як наслідок, слаботорозчинні в рідині організму кристали натрієвої солі СК (урати) відкладаються в тканинах опорно-рухового апарату, нирках та інших органах з індукцією вторинних реактивних запальних змін [19].

Сечова кислота (2,6,8 – триоксипурин) – є органічною молекулою, що синтезується та розчеплюється в печінці та жировій тканині за участю ферменту ксантиноксидоредуктази [96]. Біосинтез уратів каталізується ксантиоксидазою або її ізоформою ксантиндегідрогеназою. У людини ксантиоксидаза в найбільшій кількості знайдена в печінці, в меншій - в слизовій кишківника і

м'язях. Тому, синтез уратів - практично повністю печінковий процес. Урати утворюються як наслідок ендогенного метаболізму (80%) так і шляхом надходження пуринів ззовні з їжею (20%). Загалом, в організмі здорової людини міститься біля 1100 мг СК. За добу відбувається обмін 50-70% від загальної кількості СК (400-600 мг) [21]. У тварин пурини трансформуються за участю ферменту урикази, який у людини відсутній. Тому, спровокувати подагру у тварин в експерименті не є можливим. Враховуючи це, рівні СК в крові людини є вищими (240 -360 мкмоль/л) ніж у ссавців (5-50 мкмоль/л) [110]. Такий рівень СК в сироватці крові людини відібраний еволюцією, оскільки вона має важливі антиоксидантні та імуномодулюючі властивості [120].

Концентрація СК в сироватці крові залежить від віку та статі. В нормі верхній рівень СК в крові чоловіків дещо вищий (до 7 мг/дл), ніж у жінок репродуктивного віку (до 6 мг/дл). ГУ вважають рівень СК в сироватці крові вище за 6,8 мг/дл, коли розчинність моноурату натрію *in vitro* обмежується [73]. Згідно даних Susic D. et Frohlich E.D., 2015 розчинність МУН обмежена вже при його рівнях 6,4 мг/дл. У період постменопаузи даний показник у жінок сягає 7 мг/дл [154].

СК в організмі людини в умовах фізіологічних значень рН знаходиться у вигляді МУН. Концентрація її насиченого розчину при температурі 37° складає 7 мг/дл, а підвищення даного порогу призводить до виникнення умов, що сприяють кристалізації МУН. Зв'язування СК з білками крові посилює її розчинність у сироватці. Розчинність СК в сечі залежить від рівня рН. При рівні рН 5 розчинність її в сечі складає 6-15 мг/дл, а при рН 7 сягає 158-200 мг/дл [16]. Тому, змінюючи рН сечі в лужну сторону, можна посилити розчинність уратів, що попереджує процес уролітіазу [16]. Отже, в залежності від зовнішніх чинників та фізіологічних змін, рівень СК коливається практично щоденно. Синтез СК має циркадні біоритми. Максимальний синтез СК відбуває з 6 до 10 години ранку (рівень урикемії при цьому в середньому збільшується на 25-30 мкмоль/л), а

мінімальний уночі. Ці коливання зумовлюють посилений розпад нуклеотидів з підвищеним виробленням СК і одночасним збільшенням реабсорбції уратів у ниркових каналцях [11,21].

Гомеостаз обміну уратів залежить від балансу між комплексом процесів секреції та екскреції нирковими каналцями та виведенням через шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Згідно отриманих даних, близько 70% (400 – 600 мг) СК виводиться нирками, кишківником - 15-20% (100-365 мг), шкіра, волосся, нігті беруть на себе залишковий об'єм [21,27,57,147,172]. Враховуючи дані Maiuolo J. et al., 2016 нирками екскретується 65-75% уратів, а кишківником 25-35% [96]. Добова екскреція при звичайному харчуванні складає 500 - 1000 мг та 420 ± 75 мг при низькопуриновій дієті [14]. В кишківнику відбувається бактеріальний уриколіз СК до алантоїну та вуглекислого газу [20,21,73,96,147].

Загальна кількість уратів, які виділяються за хвилину, є результатом балансу загального кліренсу та концентрації СК [96]. Загальний кліренс уратів – це сума ренального та екстраренального кліренсу. Для підтримки стабільного рівня СК в крові потрібно, щоб її кількість, що продукується, дорівнювала кількості, що елімінується [96, 152]. Нирки відповідають за 70 – 80% денної елімінації СК [96,147]. Її кліренс складає в нормі – 10% від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), що в середньому дорівнює $8,7 \pm 2,5$ мл/хв. [14, 96]. Урати крові добре фільтруються в нирках гломерулярним апаратом. Урати, що фільтруються, переважно більшістю реабсорбуються в проксимальних відділах клубочків. Також відбувається і секреція уратів. Обидва процеси відбуваються за рахунок мембранних уратних транспортерів. Тільки 3-10% відфільтрованих уратів екскретуються з сечею, інша частина реабсорбується в проксимальних відділах ниркових каналців. Фракційна екскреція уратів (ФЕУ) визначає ефективність реабсорбції уратів нирками. ФЕУ визначається як відсоток фільтрованих уратів, які в кінці кінців екскретуються. $ФЕУ = \frac{\text{екскретовані урати}}{\text{фільтровані урати}}$. ФЕУ може бути підрахована шляхом визначення

концентрації уратів в крові та сечі, та концентрації креатиніну в крові та в сечі, використовуючи наступну формулу: $FEUA = uUA/uCr * sCr/sUA$, де FEUA (ФЕУ) – фракційна екскреція уратів, uUA – концентрація уратів в сечі, uCr – концентрація креатиніну в сечі, sCr – концентрація креатиніну в крові, sUA – концентрація уратів в крові. В той час, як ГУ може бути наслідком гіперпродукції уратів та зниженням виведення СК через ШКТ, зниження ренальної екскреції або низького рівня ФЕУ, що є предикором ГУ. Рівень ФЕУ здорової людини в середньому складає 6-8%, в той час як пацієнти з подагрою мають рівень ФЕУ 3-5% [73, 96]. Розподіл уратів складається з продукції, що дорівнює 1100 мг на добу, інтестинального кліренсу – 6 мл/хв. Після фільтрації гломерулярним апаратом, урати потрапляють в проксимальний відділ ниркових каналців, де більшість (98-100%) відфільтрованих уратів реабсорбуються, значно менша частина уратів декретується (близько 50% від реабсорбованих). Проте ступінь і локалізація тубулярної секреції є предметом дискусій. Впродовж багатьох років підтримувалась модель розподілу уратів, що складалась з 4-х компонентів. Ця модель складалась з 4-х послідовних кроків: гломерулярна фільтрація, майже повна реабсорбція, значна секреція, і потім реабсорбція секретованих уратів [73]. На даний час зрозуміло, що після гломерулярної фільтрації, 90-97% уратів реабсорбуються в проксимальних відділах ниркових каналців. Тубулярна секреція уратів відбувається, однак досі не є зрозумілим, чи секреція відбувається одночасно з реабсорбцією і (або) є постреабсорбтивна секреція в межах каналців. Таким чином, молекула СК може проходити через нирки багато разів, перед тим як екскретуватись [63].

Не існує жодного методу, який би дозволяв виміряти ступінь реабсорбції уратів нирками. Враховуючи, що екскретованих уратів менше 10% від відфільтрованих, немає жодних заперечень того факту, що реабсорбція уратів нирками відіграє важливу роль в перерозподілі уратів. Існує багато уратних транспортерів, ключовими з яких є: URAT1/SLC22A12, GLUT9/SLC2A9 та

ABCG2/BCRP2. Саме вони відіграють головну роль в регуляції концентрації СК у крові [73, 96]. Відомо, що частина пацієнтів з подагрою екскретують лише 40% СК через нирки [71,73]. Отже, у деяких хворих, наприклад, у тих, які мають хронічну хворобу нирок, зростає роль позаниркового шляху виведення СК.

Серед 65 пацієнтів з ГУ, у яких вивчали метаболізм СК, у 9,2% помічено надлишкову продукцію, 80,0% мали недостатню екскрецію та у 10,8% змішаний тип ГУ [113].

У кишківник урати надходять з крові шляхом секреції, а також як компонент жовчі, слини, шлункового соку. В нормі СК не виводиться в чистому вигляді з калом, оскільки кишкова мікробіота має уриказну активність, внаслідок чого СК в кишківнику розпадається до CO_2 та алантоїну [21, 32,73]. Вперше роль кишківника в екскреції СК була описана досить давно. Hosomi et al., 2012 зазначають, що пряма інтестинальна секреція є одним з компонентів системи екскреції уратів і важливим шляхом їх виведення у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, а в деяких з них є основним альтернативним шляхом виведення оксалатів з організму [71]. Однак, й досі є мало досліджень, які пояснюють механізми інтестинального уриколізу, що потребує подальшого вивчення. Аналогічно до уратних транспортерів, що існують в нирках, в кишківнику теж є транспортери, які відповідають за виведення уратів. Загалом у кишківнику людини відкрито більше 5000 транспортерів, що переносять більше ніж 3700 молекул [146]. Відомості про кишкові транспортери з'явилися ще раніше ніж ниркові [172], однак вивчені менше, ніж останні. Переносчик ксенобіотиків ABCG2 вперше був знайдений в тканині плаценти. На даний час відомо, що він експресується на апікальній мембрані тканин нирок, печінки та кишківника [74] і є важливим інтестинальним переносчиком СК та відіграє вирішальну роль в підтримці гомеостазу уратів в організмі як за рахунок виведення СК нирковим, так і позанирковим шляхом. ABCG2 опосередковано впливає на ренальну екскрецію уратів [74]. Дисфункція цієї молекули веде до

зниження ренальної екскреції уратів. Однак, дослідження Ichida K. et al., 2012 показали, що дисфункція ABCG2 навпаки посилює ренальну екскрецію уратів, ці парадоксальні результати пояснюються двома фактами: даний ген експресується не лише в нирках та 1/3 уратів екскретується у людини екстраренальним шляхом, в основному через ШКТ [74]. У клітинах Caco-2 помічено поляризований рух СК від базолатеральної до апікальної сторони, і цей рух майже повністю припиняється при наявності інгібітора ABCG2 [71]. В дослідженнях на мишах пригніченням ABCG2 показали зменшення кишкової екскреції СК та збільшену її концентрацію в плазмі [74]. Ichida K. et al. [74] у дослідженнях на мишах показали, що частою причиною ГУ є зниження саме екстраренального шляху виведення уратів внаслідок дисфункції VSG2. Тому, даний ген має бути мішенню для розробки в майбутньому нових уратзнижувальних препаратів, що дозволить уникати таких побічних ефектів, як уролітіаз при традиційній терапії подагри. В іншому дослідженні у 5 з 6 шурів з хронічною нирковою недостатністю після нефректомії, рівень СК в сироватці не збільшився, в той же час, рівень ABCG2 в кишківнику значно зріс [180]. Підвищення рівня СК в сироватці у пацієнтів з дисфункцією ABCG2 можна пояснити зменшеним виділенням СК через ШКТ [34, 157]. До 88,2 % пацієнтів з легкою та важкою дисфункцією ABCG2 мають ризик раннього розвитку подагри [99]. Результати цих досліджень дозволили припустити, що зниження кишкової екскреції СК спричиненою дисфункцією ABCG2 є поширеним механізмом ГУ [172]. MRPс форми 1-6 присутні в епітеліальних клітинах кишківника [64]. MRP 2 та 4 є органічними аніонними транспортерами, що також приймають участь в транспортуванні СК через стінку кишківника, що було показано в досліді на птахів Hilgendorf et al. ще в 2007 р. [69]. Спочатку GLUT9 було ідентифіковано як транспортер глюкози, однак на даний час, відомо, що ймовірно, GLUT 9, ідентифікували за подібністю послідовності з транспортером глюкози. На відміну від інших GLUT, GLUT9, ймовірно, не бере участь у транспортуванні глюкози та / або фруктози [103]. Не

так давно було вивчено зв'язок між GLUT9 та СК. Не зважаючи на постійно зростаючий перелік гіперурикемічних генів, варіація в SLC2A9, що кодує переносчик GLUT9, залишається основним єдиним генетичним детермінантом СК в сироватці крові, однак також важлива роль належить і варіації гена ABCG2 [97]. У досліджах на мишах з системним пригніченням GLUT9 було виявлено помірну ГУ, масивну гіперурикозурию та легкого ступеню ниркову недостатність [121].

Ко-транспортери Na⁺ / фосфат (NPTs), родина білків SLC17, які спочатку характеризувалися як носії фосфатів, пов'язують з транспортування органічних аніонів. Три члени родини SLC17, які пов'язані з концентрацією СК в сироватці крові, були ідентифіковані за допомогою геномічного аналізу та позначені як NPT1 (SLC17A1), NPT4 (SLC17A3) та NPT (SLC17A4).

Переносник фосфату натрію 4 людини (hNPT4) локалізується на апікальному боці ниркових каналців. Ймовірно, він відіграє важливу роль при ГУ, що викликана діуретиками [80]. NPT4 присутній і в тонкій кишці [131].

Білок SLC17A4 був виділений з слизової оболонки кишечника людини. Послідовність амінокислот має схожість на 48% з білком ниркового NPT1. Білок SLC17A4 кодує переносник СК в кишківнику - NPT5 [156].

Підсеме́йство OAT (SLC22A) становить приблизно половину сімейства транспортерів SLC22. Переважно переносчики OAT знаходяться в нирках. Загалом їх ідентифіковано дев'ять OAT (OAT1-7, Oatv1 та URAT1). Деякі з них мають високу селективність до СК [34, 106]. Органічний аніонний транспортер людини (hOAT10) більш виражений у нирках і слабкіше у кишківнику. В дослідженні з циклоспорин А-індукованої ГУ, hOAT10 був ідентифікований як новий транспортер СК [34,106].

Кишківник є основним місцем уриколізу (деградації СК). В субстраті культур *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes* та *Paracolonobacterrum*, виділених з людських фекалій та вмісту кишок у щурів, спостерігали зниження СК. У товстій

кишці СК піддається дії великої кількості бактерій, які використовують її як метаболічний субстрат. Дані результати були виявлені під час досліджень на птахів ще в 1989 р. [46]. В 1953 р. під час проведення дослідів, коли людині інтравенозно вводили СК, 80% її виділялось через нирки, в той час як при пероральному введенні СК, остання розщеплювалась та виводилась через кишківник [171]. Нараховується близько 2000 бактеріальних переносчиків родини NAT / NCS2, однак експериментальну характеристику отримали лише 15. Останні дослідження *in vitro* показали наявність у *E.coli* бактеріального транспортера СК YgfU [116].

Отже, інтестинальні тарспортери були відкриті ще задовго до ниркових, однак лишається незрозумілим і потребує подальшого вивчення чи подібні механізми транспорту СК в кишківнику та нирках. Враховуючи, що інтестинальний шлях виведення уратів за деякими даними складає до 30-35%, вивчення даного механізму екскреції СК є важливою задачею [95]. Таким чином, досконале вивчення всіх механізмів виведення з організму СК дозволить розширити можливості уратзнижувальної терапії і підвищити ефективність лікування подагри.

1.2. Мікробіом кишківника як повноправний метаболічний орган людини.

Організм людини нараховує триліони мікроорганізмів, загальна кількість яких більш ніж у 10 разів перевищує число його власних клітин, при цьому загальна кількість мікробіоти людини складає від 1 до 3% маси його тіла (близько 2,5 кг) [23].

Різноманіття видів мікроорганізмів нараховує більше 1000, а сукупність кількості їх генів (мікробіом) нараховує близько 3,3 млн генів, що перевищує кількість генів людини в 150 разів.

Серед біотопів організму людини кишківник має особливе значення, оскільки саме його слизова оболонка виконує обмінні процеси, і в товстій кишці мешкає 70% усіх мікроорганізмів людини [22].

Мікробіота кишківника виконує в організмі людини ряд функцій, найголовніші з яких: метаболічна, захистна і трофічна. Взаємодія мікробіоти та організму (лат. *mutulis* – взаємний, *mutuari* – позичати), відображає форму симбіозу, при якій користь отримує як організм людини, так і мікробіота кишківника [38]. Людина отримує від мікробів кишківника цілий ряд метаболітів, які не тільки підтримують його енергетичний баланс, але й активно приймають участь в експресії генів, нейротрансмісії, імунорегуляції [22, 23].

Мікробіота шлунково-кишкового тракту є складною саморегульованою мікробною екосистемою, в складі якої нараховують до 10^{12} мікроорганізмів. Кількість мікробних клітин та видовий різновид різних відділів ШКТ суттєво відрізняються. Бактерії (*Bacteria*) при цьому складають більше 99% прокариотичної частини мікробіоти, археї (*Archaea*) – менше 1% (0,04–0,8%) [23].

В шлунку представлені бактерії, які добре переносять кисле середовище - фірмікути (*Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Veillonella*), деякі актинобактерії, бактероїди (*Prevotella*), протеобактерії (*Helicobacter*) та фузобактерії [23]. У кислому середовищі, (принаймні, при $\text{pH} < 4$) кількість мікроорганізмів, як правило, не перевищує 10^3 г^{-1} (КУО/мл). У тих людей, у яких значення pH у шлунку вище 4, число бактерій може досягати 10^{12} – 10^{16} г^{-1} [23]. По видовому різномаяттю пристінкова та просвітня флора в цілому схожі, виключенням є лише *Helicobacter pylori*, специфічний саме для слизової оболонки шлунку [22].

В тонкій кишці, особливо в її дистальних відділах, де pH досягає нейтральних та слаболужних значень, кількість мікроорганізмів може досягати 10^7 і навіть 10^8 – 10^9 г^{-1} . Мікробіота тонкої кишки представлена, в переважній більшості фірмікутами (представники родів *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, в тому числі *E. faecalis* та *E. gallinarum*, *Veillonella*), актинобактеріями,

бактероїдами, протеобактеріями (*Escherichia coli*). До складу просвітної мікробіоти входять переважно факультативні анаероби – стрептококи, ентерококи, *E. coli*, в той час як облігатні анаероби – *Bacteroides* spp. (наприклад, *B. vulgatus*), *Clostridium* spp., *Collinsella aerofaciens*, *Peptostreptococcus* та інші види (*Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*) – асоційовані зі слизовою оболонкою тонкої кишки [22,160].

Найбільша кількість мікроорганізмів живе в товстій кишці - до 10^{11} – 10^{12} г⁻¹ [22,23,25,126]. Мікробіота кишківника представлена 10-ма основними типами бактерій – Actinobacteria, Bacteroidetes, Cyanobacteria, Firmicutes, Fusobacteria, Lentisphaerae, Proteobacteria, Spirochaetes, Synergistetes и Verrucomicrobia, а також одним типом домену Archaea – Euryarchaeota [23,25]. При цьому Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria та Proteobacteria є домінуючими бактеріальними групами, які відповідають за склад 80-99% мікробіоти кишківника здорової людини [22,126]. Вся мікробіота кишківника поділяється на облігатну, факультативну та транзиторну [22,23]. Облігатна мікрофлора складає основну частину мікробіоти кишківника та представлена в основному анаеробними сахаролітичними бактеріями: бактероїдами, біфідо- та лактобактеріями, еубактеріями, пропіонобактеріями, ешеріхіями, ентерококами, пептострептококами, фузобактеріями [23]. Вага супутньої, або факультативної мікрофлори, не перевищує 5-10%. До супутньої флори відносяться: пептококи (неферментуючі грам позитивні коки, які приймають участь в підтримці рН товстої кишки, синтезують оцтову та молочну кислоту (10^5 - 10^6 КУО на 1 г фекалій), негемолітичний стафілокок (10^3 - 10^4 КУО на 1 г фекалій), бацили аероби - *Bacillus subtilis*, *B. pumilis*, *B. cereus*, а також анаероби – *Clostridium difficile*, *Cl. perfringens*, *Cl. histolyticum*, *Cl. Tetanus*, умовно-патогенні ентеробактерії – *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia*, *Proteus*, *Citrobacter*, неферментуючі бактерії. *Bacillus subtilis* та інші аероби здатні утилізувати кисень, створюючи тим самим сприятливі умови для росту і розвитку нормальної сахаролітичної

анаеробної флори. Факультативна флора є умовно – патогенною, збільшення її відсоткової концентрації в мікробіоценозі може викликати розвиток інфекційних процесів [22,23].

Транзиторна мікрофлора надходить із зовнішнього середовища. Типовими її представниками є умовно-патогенні дріждеподібні гриби роду *Candida*: *C. albicans*, *C. stellatoidea*, *C. pseudotropicalis*; *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, бурхольдерії та плісняві гриби.

Всю нормофлору по характеру метаболізму можна розділити на сахаролітичну (біфідобактерії, лактобацили, пропіонобактерії та ін.), які ферментують вуглеводи з виділенням коротколанцюгових жирних кислот. Дана флора в основному розташована в дистальних відділах товстого кишківника. Протеолітичну (протей, ешеріхії, деякі види клостридій, фузобактерії, аеробні спорові бацили та інші), які метаболізують білки та амінокислоти з утворенням великої кількості аміака, амінів та інших токсичних речовин [95].

За локалізацією в кишківнику виділяють наступні види мікрофлори:

- 1) мукозну – щільно пов'язану з муцином, який покриває кишковий епітелій і є важливим компонентом в формуванні біоплівки. Саме через неї здійснюється постійний обмін продуктами метаболізму і генетичним матеріалом між нормофлорою та організмом хазяїна;
- 2) пристінкову, яка не щільно пов'язана зі стінкою кишківника;
- 3) просвітню – розташована в просвіті кишківника та не пов'язану зі стінками кишківника.

Власне постійний склад нормофлори кишківника або колонізаційна резистентність здійснюється переважно за рахунок наявності достатньої кількості власної гармпозитивної анаеробної флори, яка попереджає заселенню чужорідною флорою. Біфідобактерії та лактобацили здатні синтезувати ряд антибіотикоподібних речовин, які подавляють ріст і розмноження патогенної та умовно-патогенної мікрофлори (стрептококів, клостридій, стафілококів, лістерій

і т.д.), а саме: органічних кислот, перекисню водню, мурамідаци, бактеріоцинів, мікроцинів. Біфідобактерії є анаеробами, натомість лактобактерії – факультативні аероби [25]. Саме тому, біфідобактерії у здорових людей колонізують в переважній більшості тільки товсту кишку, де домінує анаеробна флора, а середовищем існування лактобактерій є весь шлунково – кишковий тракт, від ротової порожнини до шлунка, де можуть існувати тільки аероби, і закінчуючи товстою кишкою, де переважають анаероби [25].

Мікрофлора кишківника виконує ряд позитивних функцій для організму: захисну, оскільки утворює так звану біоплівку, яка є своєрідним бар'єром на шляху проникнення патогенної та умовно-патогенної мікрофлори; забезпечує стабільний постійний склад мікрофлори відкритих порожнин організму за рахунок міжмікробного антагонізму та активації імунної системи; має детоксикаційну функцію шляхом гідролізу продуктів метаболізму, білків, ліпідів, вуглеводів; приймає участь в синтезі амінокислот, вітамінів групи В, РР, К, біотину, гормонів, антибіотиків та інших речовин; посилює всмоктування заліза, кальцію, вітаміну D; активує пристінкове перетравлення в кишківнику; нормалізує артеріальний тиск; попереджує розвиток колоректального раку. Також мікрофлора кишківника має атихолістеринемічний ефект, оскільки ферменти облігатної мікрофлори приймають участь в біосинтезі жовчних кислот. Під дією біфідобактерій утворюються вторинні жовчні кислоти: дезоксихолієва та ліпохолієва, а також відбувається трансформація холестерину в копростанол, який не піддається абсорбції в кишківнику і виводиться із організму з фекаліями. Власне тому, дисбіоз кишківника призводить до порушень метаболізму холестерину та є одним з факторів, який сприяє розвитку атеросклерозу. Так, встановлено, що біфідобактерії, лактобацили та ентерококи знижують активність тканьового ангіотензину-I - конвертуючого фермента і концентрацію холестерину в крові [22,23].

Дисбіоз кишківника – це зміна кількісного та якісного складу і популяційного рівня симбіотичної мікрофлори кишківника [22,23,25]. В міжнародній класифікації хвороб даний термін відсутній (МКХ-10), оскільки дисбіоз товстої кишки є не захворюванням, а клініко – лабораторним синдромом, який розвивається на фоні широкого спектру патологічних станів, а не лише як наслідок прийому антибіотиків або гастроентерологічних захворювань. Порушення мікробіоценозу товстої кишки досліджувалось при хронічній нирковій недостатності, атеросклерозі, бронхіальній астмі, алергічних станах та новоутвореннях, вірусних гепатитах, артеріальній гіпертензії, ожирінні, цукровому діабеті та інших ендокринних порушень. В ревматології – при анкілозуючому спондилоартриті, системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті [67]. Дисбіотичні зміни мікробіому кишківника зараз активно досліджуються, зокрема, і при подагрі. Термін “дисбіоз кишківника” в світовій літературі замінюють на наступні його альтернативні визначення – “патологічний дисбаланс кишкової мікрофлори” або “зміни гомеостазу кишкової мікробіоти” (48% визначень), “експансія Протеобактерій та зниження кількості Фірмікут” (23% визначень), “зміни нормофлори кишківника” або “зміни мікробних композицій” (21% визначень) та інші (до 8% визначень) [70].

В нашій країні і досі для ідентифікації товстокишкового дис- та еубіозу застосовується метод посіву калу. За допомогою даного методу висівається до 25 видів бактерій з 400 - 500, які колонізують товсту кишку [25]. Враховуючи фізіологію товстої кишки, калові маси формуються на всьому її протязі. Епітелій товстої кишки безперервно оновлюється (повна його заміна відбувається кожні 2-4 доби). Відторгнуті колоноцити з фіксованими на їх поверхні мікроколоніями пристінкових бактерій потрапляють у порожнину кишківника (до 220-250 г/добу) і виділяються з каловими масами, які на 35–55 % складаються з мікробних тіл [25]. Таким чином, мікрофлора, яка визначається у фекаліях, є інтегральним відображенням всієї просвітньої та пристінкової мікрофлори товстої кишки, а не

лише її дистальних відділів [25]. Основний мікробний пейзаж товстої кишки формують 15-20 асоціацій домінуючих анаеробних, аеробних та факультативно – аеробних видів бактерій – представників роду бактероїдів, біфідобактерій, єубактерій, фузобактерій, протей, клостридій, лактобацил, пептострептококів, стафіло та стрептококів, ентерококів та ін. Інші види бактерій зустрічаються рідко та в невеликій кількості. Враховуючи даний факт, немає підґрунтя визначати сотні бактерій, а головне визначити наявність 18-20 домінуючих видів та їх кількість [25].

На відміну від товстокишкового дисбіозу, існує поняття тонкокишкового дисбіозу або синдрому надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці (СНБР), який відзеркалює дисбаланс тонкокишкової мікрофлори і проявляється широким спектром клінічних симптомів. СНБР традиційно визначається як наявність мікроорганізмів в кількості не менше 10^5 колоніє утворюючих одиниць (КУО) на 1 мілілітр єюнального аспірату, тому золотим стандартом діагностики тонкокишкового дисбіозу є прямий метод, а саме – аспірація тонкокишкового вмісту під час фіброгастроскопії та подальше бактеріологічне дослідження аспірату. Непрямим методом дослідження СНБР – є дихальні водневі тести, особливо його модифікація з навантаженням лактулозою. Дихальні водневі тести - це неінвазивний метод виявлення концентрації продуктів бактеріального метаболізму у плазмі крові, видихуваному повітрі або сечі, які дозволяють виявити не лише наявність СНБР, але й визначити час ороцекального транзиту, непереносимість деяких харчових продуктів [22,25]. Таким чином, при вивченні мікробного складу фекалій визначають видовий склад бактерій, що колонізують товсту кишку, в той же час вивчення аспірату тонкої кишки відображає саме його мікробний склад, зокрема і пристінкову флору [25].

Існує і інший прямий метод вивчення мікробіоценозу товстої та тонкої кишки, який відрізняється більшою достовірністю: ланцюгова полімеразна реакція (ПЛР), яка ґрунтується на ампліфікації (багатократному копіюванні

ДНК мікроорганізмів за допомогою ферменту ДНК – полімерази) [22,23,25]. Даний метод є високоінформативним та точним, однак за його допомогою можна визначити лише обмежену кількість мікроорганізмів. Також розроблено ряд методів дослідження тонко- і товстокишкової флори, які базуються на визначенні таких метаболітів мікрофлори кишківника, як індикан, фенол, аміак та інші. Вони є більш простими і доступними, однак мають невисоку чутливість та специфічність (25-90 та 50-90 % відповідно) [25].

1.3. Сучасний погляд на комплексну терапію подагри.

В лікуванні подагри є два ключові напрямки: купування гострого подагричного нападу та зниження урикемії до досягнення цільових рівнів СК або розсмоктування тофусів [3,4,5,6]. Факторами ризику розвитку подагри вважають надлишкову вагу або ожиріння, гіпертензію, вживання алкоголю, застосування діуретиків, вживання в їжу великої кількості м'яса, морепродуктів, їжі або напоїв, збагаченої фруктозою, зниження видільної функції нирок [84,85,118,123].

Менеджемент подагри включає фармакологічні та нефармакологічні методи. Нефармакологічні методи фокусуються на дієтичних рекомендаціях (низькопуриновій дієті) та зміні способу життя, що включає зниження ваги та виконання фізичних вправ. Фармакологічні методи базуються на уратзнижувальній фармакотерапії та НПЗЗ [123,133,163]. Основою ведення хворих з подагрою є систематична та тривала уратзнижувальна терапія [5,6,37,47,84,85,123,125,133,163].

Згідно рекомендацій EULAR (European League Against Rheumatism) від 2012 року та ACR (American College of Rheumatology) від 2016 року цільовим рівнем СК для пацієнтів на безтофусну форму подагри слід вважати < 360 мкмоль/л (6 мг/дл) та < 300 мкмоль/л (5 мг/дл) для пацієнтів, які мають важкий перебіг та тофусну форму захворювання [3,37,73,82,84,85,133,135]. Рівень

урикемії вище 6,0 мг/дл асоціюється з підвищенням ризику розвитку подагри у чоловіків - у 4 рази, а у жінок - у 17 разів [6,7,19,29].

Уратзнижувальна терапія при подагрі має досягається трьома різними шляхами: зниження синтезу СК (аллопуринол, фебуксостат – інгібітори ксантиноксидази); підвищення екскреції уратів нирками (пробенецид, бензобромарон – урикозуретики) та перетворення кристалів СК на водорозчинний алантоїн (рекомбінантна уриказа: пеглотиказа, расбуриказа). Ефективність терапії оцінюють на підставі визначення рівня СК в крові нижче цільового, зменшення частоти нападів артриту та зменшення тофусів у разі тофусної подагри.

Золотим стандартом уратзнижувальної терапії при подагрі залишається інгібітор ксантиноксидази - алопуринол, терапію яким розпочинають з дози 100 мг на добу, за умови відсутності ниркової недостатності, і підвищують дозу кожна 2-4 тижні на 100 мг до досягнення цільового рівня СК в крові – 360 мкмоль/л і 300 мкмоль/л у хворих на тофусну подагру [4,5,24,82,83,84,85,150,163]. Асимптомні пацієнти з ГУ не потребують призначення уратзнижувальної терапії, натомість при подагрі урикозурична терапія ініціюється, згідно останніх рекомендацій EULAR та ACR, при наявності мінімум двох нападів гострого подагричного артриту на рік, хронічної подагричної артропатії, нефролітіазу, наявності коморбідної патології. Стандартною дозою вважають дозу 300 мг на добу, яка забезпечує зниження СК в крові у майже 50% хворих до цільового рівня [5,6,40,44,47,135]. Середня доза алопуринолу, якою досягають рівень урикемії менше 360 мкмоль/л і нижче у більше ніж 90% пацієнтів є 400 мг на добу [24,40,44,90,91,109, 128]. При неможливості досягнути цільового рівня СК в крові або побічних ефектах, алопуринол замінюють на фебуксостат [54,57,163]. Пацієнтам з нирковою недостатністю дози алопуринолу корегують в залежності від функції нирок (рівня ШКФ) і при недосягненні ними цільового рівня урикемії, вони мають бути

переведені на лікування фебуксостатом чи бензбромароном або їхню комбінацію з або без алопуринолу (виключення складають пацієнти з ШКФ нижче за 30 мл/хв/1.73 м³).

Другою лінією терапії серед інгібіторів ксантиноксидази є фебуксостат [33,39,60,86,140], який метаболізується в печінці і може застосовуватись у пацієнтів з нирковою недостатністю. Стартовою дозою є 80 мг на добу, і через 4 тижні, при необхідності, доза може бути підвищена до 120 мг на добу для досягнення цільового рівня урикемії. Згідно даних дослідження FACIT за 2005 р. [3,33,42,163] фебуксостат є більш ефективним і в дозі 80 мг дозволяє досягнути цільового рівня СК в крові у 47-66% хворих, на відміну від алопуринолу в стандартній дозі 300 мг на добу – лише у 13% пацієнтів. Також, за рік лікування фебуксостатом на 50-80% зменшуються тофуси, за 2 роки відбувається їх повна резорбція, а половина пацієнтів досягає цільового рівня СК в крові (менше 300 мкмоль/л).

При резистентності або непереносимості алопуринолу призначають препарати другої лінії, а саме урикозуретики – пробенецид, бензобромарон та сульфінпіразон [109]. Бензобромарон в дозі 50 - 200 мг на добу може застосовуватись у пацієнтів з ураженням нирок середнього ступеню тяжкості (ШКФ більше 30 мл/хв/1,74 м³). Дані препарати протипоказані при наявності уролітіазу та ураження нирок важкого ступеню тяжкості [84,85]. В рандомізованих клінічних дослідженнях [132] у пацієнтів, які не досягнули цільового рівня СК в крові на стандартній дозі алопуринолу 300 мг на добу, бензобромарон показав більшу ефективність та переносимість в дозі 200 мг на добу, ніж пробенецид в дозі 1-2 г на добу. В той же час ефективність бензобромарону в дозі 200 мг на добу по ефективності зниження відповідає такій самій як алопуринол в дозі 600 мг на добу [132]. Бензобромарон має добру переносимість, але високу гепатотоксичність, тому потребує ретельного моніторингу функції печінки. Згідно рекомендацій EULAR 2016 р., що

ґрунтуються на даних обсерваційних досліджень, при неспроможності досягнути цільового рівня урикемії за допомогою стандартних доз алопуринолу, до терапії в комбінації з алопуринолом додають бензобромарон [3,122,123] або пробенецид [122]. На теперішній час на ринку з'явився новий урикозуричний препарат лізенурад, який рекомендований в якості комбінованого препарату пацієнтам з ГУ, що асоційована з подагрою, які не досягнули цільового рівня СК в крові лише інгібітором ксантиноксидази. В одному плацебо – контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні III фази було показано, що додавання лізенураду 200 мг на добу до стандартної терапії алопуринолом 300 мг на добу, було безпечним і ефективним та дозволило досягнути цільового рівня урикемії у 55% пацієнтів, в той же час дози вище 200 мг на добу не рекомендовані по причині високої ймовірності ураження нирок [36,109].

До препаратів третьої лінії належить препарат пеглотіказа (уриказа), одобрений FDA в 2010 р., діюча речовина якого продукується генетично модифікованим штамом *E.coli* [68,109]. Його дія полягає в перетворенні уратів на водорозчинний алантоїн. Даний препарат згідно рекомендацій EULAR призначається у випадку важкої хронічної тофусної подагри, що значно погіршила якість життя пацієнтів, та які не досягнули цільового рівня СК в крові на інгібіторах ксантиноксидази або їх комбінації з іншими уратзнижувальними препаратами в максимальних дозах [109].

Серед інших фармакологічних засобів, які мають уратзнижувальний ефект, є антигіпертензивний препарат лозартан, інгібітор ангіотензину II та інгібітор кальцієвих каналів амлодипін. Серед ліпідзнижувальних препаратів урикозуричні ефекти мають фенофібрат, а серед статинів - аторвастатин та розувастатин, до призначення яких згідно рекомендацій EULAR 2016 р. мають схилитися при лікуванні АГ та гіперліпідемії у пацієнтів з подагрою [18,53,109,111]. Згідно результатів дослідження, в якому пацієнтам з подагрою на стандартній терапії алопуринолом або бензобромароном та супутньою терапією

лозартаном 50 мг в день та фенофібратом 300 мг на добу, доведено додатковий урикозуричний ефект [84,85,109].

Враховуючи той факт, що ГУ при подагрі потребує тривалої уратзнижувальної терапії, лікування вищевказаними препаратами супроводжується високим ризиком появи побічних ефектів, тому тривають пошуки нових фармакологічних засобів, що мають уратзнижувальний ефект, зокрема, враховуючи механізми синтезу та екскреції уратів в організмі людини. Дані різних досліджень свідчать про позитивний вплив про- та пребіотиків на рівень урикемії. Пребіотики є харчовими волокнами, що не перетравлюються і селективно стимулюють ріст та (або) активність селективних груп бактерій та синтез корисних метаболітів [66,151]. Інгрідієнти пребіотиків мають властивості поліпшувати функції імунної системи, впливаючи на цитокіновий профіль [61,62,98,144,168], полегшувати прояви, перебіг та тривалість різних інфекційних процесів, лікувати діарею [155], редукувати запалення та симптоми, що супроводжують синдром подразненої товстої кишки [61,65,66], попереджувати рак товстої кишки [127], поліпшувати біодоступність та захват корисних мінералів, таких як кальцій, магній, залізо [145], зменшувати фактори ризику ССЗ [151], сприяти зниженню ваги шляхом вгамовування апетиту [48,49]. Деякі складові пребіотиків, наприклад інулін цикорія, мають також властивості інгібувати активність ксантинооксидази, тим самим знижуючи рівень СК в крові, що було підтверджено в експериментальному дослідженні на перепелах. Крім того, інулін має властивості знижувати рівень загального холестерину та покращувати глікемічний профіль крові [49,62,93]. Всі ці функції описані в численних обсерваційних дослідженнях *in vitro* та показують незалежний вплив пребіотиків на рівень СК крові та вираженість запалення при метаболічних порушеннях [45,52,79,81,144,151,179,180,181]. Таким чином, вплив пребіотиків на рівень урикемії отримав підтвердження в багатьох дослідженнях, однак

механізми зниження рівня урикемії пребіотиками на даний час ще й досі не зрозумілі і потребують подальшого вивчення [119,178,179].

Пробіотики є штамами живих мікроорганізмів, головним чином, лакто- та біфідобактерій [66]. Деякі дослідження показали, що інкапсульовані бактерії пробіотиків сприяли виведенню метаболітів, асоційованих з уремією у пацієнтів з нирковою недостатністю [120]. Ці продукти включали амоній, креатинін, фосфати, СК, магній, калій, хлориди, натрій, а також холестерин. Відомо, що *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* сприяли редукції запалення та гіперурикемії, що показано в досліджах на мишах [35,51,61,62,101,165,176,180,181]. На теперішній час механізми редукції СК в крові пробіотиками зрозумілі не достатньо і надалі вивчаються [119]. Деякі дослідники вважають, що пробіотики захвачують деякі сполуки необхідні для синтезу СК. Синтез СК є наслідком деградації пуринових нуклеотидів. Якщо зменшити кількість пуринових нуклеотидів, синтез СК значно знизиться. Під час деградації пуринів утворюються їх проміжні форми гуанозин та інозин. Дослідження останніх років показали, що деякі штами пробіотиків, особливо ті, що містять лактобактерії, можуть сприяти деградації інозину та гуанозину, тим самим пригнічуючи синтез СК. Тому, можна припустити, що дані властивості пробіотиків можуть застосовуватись для комплексної терапії ГУ [48,101,165,176,180]. В одному з експериментальних досліджень було створено генно модифіковану *Escherichia coli* DH5, що містила уреазний ген і в капсульній формі видавалась щурам [116,120]. За результатами дослідження було показано, що рівень СК в крові щурів в групі, що отримувала пробіотик суттєво знизився, на відміну від контрольної групи. Іншими дослідниками, також, були показані властивості пробіотиків знижувати рівень СК в крові при ГУ, що супроводжує інші стани, зокрема при неалкогольному стеатогепатозі печінки [43]. В одному з досліджень застосовувалась капсульна форма пробіотика, що містила штам *L. fermentum* ATCC 11976, який має властивості редукувати СК. Дослідження, проведене Vieira et al., 2015 [165], в якому пацієнтам давали пробіотик, що

містить *Bifidobacterium longum* 51A, показало, що дані пробіотики сприяли зменшенню активності запалення.

Отже, ґрунтуючись на огляді проведених досліджень, можна зробити висновок, що пробіотики можуть широко використовуватись не лише при лікуванні таких захворювань, як антибіотикасоційована діарея у дорослих та дітей [77], синдрому подразненої товстої кишки [141], інфекціях, спричинених *Clostridium difficile* [100], порушеннях вагінальної мікрофлори [130], але й таких неінфекційних захворювань, як цукровий діабет, ожиріння, артеріальна гіпертензія, рак кишківника [120,182]. Зміни в мікробіоті кишківника є одним з факторів, що сприяє запуску каскаду запалення та метаболічних порушень [72]. ДЗК сприяють ожирінню, β -клітинній дисфункції, метаболічній ендотоксимії, системному запаленню та оксидативному стресу, які часто супроводжують найпоширеніші неінфекційні захворювання [93,102,119].

Таким чином, використавши гіпоурикемічні властивості пре- та пробіотиків в комплексній терапії хронічного подагричного артриту, можливо можна більш швидко досягнути цільовий рівень урикемії та не підвищувати дози урикозуричних препаратів, що дає можливість зменшити ризик виникнення побічних реакцій, але це потребує подальших досліджень [50,179].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Дослідження проводилося із дотриманням сучасних норм біоетики і доказової медицини та у повній відповідності до принципів належної клінічної практики і вимог конфіденційності.

Пацієнти взяті в дослідження за наступними **критеріями включення**: вік 18 - 75 років, діагноз подагри встановлений відповідно до критеріїв ACR 2016 р. у фазі ремісії, наявність ДЗК, спроможність розуміти і підписати інформовану згоду та виконувати вимоги протоколу дослідження.

Критерії невключення: захворювання, що призводять до вторинної ГУ та такі, що є причиною підвищення рівня інтерлейкінів (ІЛ) у крові, як то мієлопроліферативні захворювання, гемолітична анемія, псоріаз, саркоїдоз, гостра та хронічна ниркова недостатність, цукровий діабет 1 та 2 типу, гіпо- та гіперпаратиреоз, онкологічні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ), пептична виразка шлунку та дванадцятипалої кишки, наявність ДЗК 4 ст., тонкокишкового дисбіозу – синдрому надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці (СНБР), запальні захворювання кишківника (неспецифічний виразковий коліт та хвороба Крона), конкурентні інфекції, прийом будь-яких інших, окрім алопуринолу, уратзнижувальних препаратів, глюкокортикоїдів, лікування нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), інгібіторами протонової помпи, антибіотиками, проносними засобами, іншими пре- та пробіотиками; всі інші артрити, окрім подагричного; зловживання алкоголем та (або) наркотичними речовинами, психічні захворювання, неможливість дотримання всіх процедур протоколу дослідження, участь в інших клінічних дослідженнях.

Клінічне дослідження проведене відповідно до етичних принципів Хельсінської декларації (протокол експертного висновку комісії з питань етики

НМУ імені О.О. Богомольця № 84 від 22. 12. 2018). Усі пацієнти надали інформовану згоду до початку проведення дослідження.

В дослідження включені 130 хворих на подагру чоловічої статі, які перебували на стаціонарному лікуванні та постгоспітальному спостереженні у відділеннях ревматології та терапії Київської міської клінічної лікарні № 3 протягом 2016-2019 років. Всі пацієнти жителі м. Києва та Київської області. Вся когорта досліджуваних хворих до початку дослідження (візиту день 0) проходила курс 6-тижневої терапії алопуринолом, не досягнувши при цьому цільового рівня урикемії (нижче 360 мкмоль/л).

Для оцінки ефективності застосування запропонованої схеми лікування досліджувані пацієнти розділені на 2 рандомізовані групи. До основної групи увійшли 68 хворих, група порівняння склала 62 пацієнти. В подальшому пацієнти основної групи продовжили приймати алопуринол у дозі 300 мг на добу з титрацією дози в бік підвищення на 100 мг щомісячно в разі недосягнення цільового рівня СК крові та додатково приймали полікомпонентний синбіотик. Максимальна добова доза алопуринолу на 3-му місяці складала 600 мг на добу. В якості синбіотика був застосований “Ротабіотик”, що містить ліофілізовані бактерії $2,5 \times 10^9$ КУО. Так, концентрація *Lactobacillus bulgaricus* в одній капсулі становить $0,5 \times 10^9$ КУО, *Streptococcus thermophilus* - $0,8 \times 10^9$ КУО, *Lactobacillus acidophilus* - $0,8 \times 10^9$ КУО, *Bifidobacterium* ssp. (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*) - $0,4 \times 10^9$ КУО, відповідно. Крім цього, до складу «Ротабіотик» входить 150,0 мг інуліну в одній твердій капсулі [17].

Вибір даного синбіотика не був випадковий і враховував уже доведені переваги його застосування. Так, лактобактерії, що входять до складу ротабіотику розщеплюють вуглеводи з утворенням молочної кислоти. Створене при цьому кисле середовище сприяє росту біфідобактерій, які складають 85-95% кишкової мікрофлори організму людини. Культури *Lactobacillus bulgaricus* та *Streptococcus thermophilus* утворюють симбіоз, компенсуючи метаболізм один одного та стимулюючи взаємний ріст. Лактобактерії, через їхню здатність колонізувати кишечник, вважаються природними конкурентами за місце в

мікробіоценозі і за харчовий субстрат і, як наслідок, пасивно витісняють патогенні бактерії та відновлюють нормальний баланс мікрофлори. Лакто- та біфідобактерії підвищують неспецифічну резистентність організму, чинять імуномодельюючу дію. Бактерії нормальної мікрофлори, що входять до складу ротабіотику, активують пристінкове травлення, беруть участь у ферментативному розщепленні білків, жирів, вуглеводів, а також у процесах метаболізму жовчних кислот та холестерину. Лакто- та біфідобактерії стимулюють епітеліальну продукцію муцину, підсилюють кишкову бар'єрну функцію, синтезують амінокислоти, пантотенову кислоту, вітаміни групи К та В, сприяють всмоктуванню заліза, кальцію, вітаміну D. Відбувається нормалізація рівня прозапальних цитокінів, підвищення продукції IgA, як місцево, так і системно, активація локальних макрофагів, сприяння толерантності до харчових алергенів [138, 153].

Інулін – це пребіотик, рослинний полісахарид, полімер D-фруктози, попередник фруктоолігосахаридів. Він збільшує всмоктування кальцію і магнію, сприяє нормалізації ліпідного та вуглеводного обміну, знижує концентрацію холестерину та глюкози в крові. Особливу цінність полісахарид має для хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типу. Інулін позитивно впливає на кишкову флору та стимулює ріст біфідобактерій. Фруктоолігосахариди, що утворюються з інуліну, споживаються тільки молочнокислими бактеріями. Саме тому, фруктоолігосахариди є селективними стимуляторами росту для біфідобактерій та лактобацил. Крім того, інулін чинить прокінетичну дію (стимулює перистальтику кишечника), нормалізує випорожнення (зменшує їх щільність та збільшує кількість), зменшує частоту кольок, зригувань. Позитивно взаємодіє з рецепторами клітин імуногенезу (дендритними клітинами, Т- та В-лімфоцитами пейєрових бляшок), посилює синтез протизапальних цитокінів (IL10, секреторного IgA, P_g E2), впливає на активність натуральних кілерів,

фагоцитарну активність макрофагів, γ -інтерферону, фактору некрозу пухлин, стимулює Th1 імунної відповіді.

Щодо метаболічних ефектів інуліну, слід відмітити стимуляцію продукції коротколанцюгових жирних кислот, абсорбцію іонів — Ca, Fe, Mg та вітаміну D3, посилення мінералізації кісткової тканини, її щільності, росту, резорбції та ремоделювання. Інулін сприяє зниженню вмісту холестерину, глюкози крові та відкладення жиру, знижує рівень ліпопротеїдів у крові, покращує психічне здоров'я, когнітивний розвиток за рахунок впливу метаболітів на функцію головного мозку. Завдяки поліпшенню обміну речовин та оздоровленню лімфоїдної тканини інулін зміцнює імунну систему, підвищує опірність організму до патогенних мікроорганізмів та вірусів [138,142,144,153,158].

Синбіотик пацієнти приймали по 1 капсулі тричі на добу після їди. Хворі групи порівняння після візиту день 0 продовжили отримувати монотерапію алопуринолом за аналогічною схемою. Ефективність застосованих схем лікування в досліджуваних групах оцінювалась через 3 місяці (візит місяць 3) спостереження за пацієнтами, а також через 9 місяців від візиту місяць 3 з метою оцінки кількості загострень за попередній рік.

Контрольну групу склали 25 практично здорових чоловіків волонтерів, співставлених за віком, без попереднього в анамнезі артриту будь-якого генезу, за умови відсутності ожиріння, гіпертонічної хвороби, онкологічних захворювань, запальних захворювань кишківника, ниркової недостатності, цукрового діабету.

Оцінка ефективності запропонованої схеми лікування проводилась шляхом порівняння динаміки клінічних та лабораторних показників між хворими основної групи та групи порівняння після 3-х місяців лікування (візит день 0 та місяць 3) та в ході подальшого спостереження на протязі 9 місяців після візиту місяць 3.

Серед лабораторних показників, в першу чергу акцентували увагу на динаміці рівнів СРБ, урикемії та цитокінового профілю. Вивчення якісних та кількісних показників просвітньої мікробіоти кишківника у хворих на подагру

проводили шляхом бактеріологічного посіву калу на візитах день 0 та міс 3 за стандартною методикою. Зміни імунологічного статусу у досліджуваних хворих оцінювали за концентраціями про- та антизапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ФНП α , що визначались у сироватці крові імуноферментним методом.

Серед пацієнтів досліджуваної групи, які мали супутню АГ (77,7%, 101 чол), 72 хворих продовжували протягом усього дослідження приймати лозартан 100 мг/добу та амлодипін у дозі 5 мг/добу, а 29 хворих – лозартан 100 мг/добу та амлодипін у дозі 10 мг/добу. Дана антигіпертензивна терапія обрана з урахуванням того, що саме лозартан та амлодипін мають додаткові уратзнижувальні властивості.

Всі пацієнти протягом терміну дослідження і періоду спостереження дотримувались низькопуринової дієти. Остання мала на увазі наступні принципи: виключення продуктів, збагачених пуринами (м'ясо молодих тварин та птахів, свинина, м'ясні бульйони, ковбаси, консерви, морепродукти та жирні сорти риби, рибні консерви, молюски, ікра, солоні на гострі сири, прянощі, спиртні напої, солодкі газовані та фруктозовмісні напої, деякі фрукти (малина, інжир, виноград). Рекомендовані до вживання молочні продукти не високої жирності, вишні, овочі в будь-якій кількості, в тому числі багаті пуринами, рясне лужне пиття.

Основні клінічні та анамнестичні дані були отримані шляхом збору анамнезу та анкетування пацієнтів із застосуванням стандартизованого та валідизованого опитувальника (шкала SF-36), аналізу попередньої медичної документації, загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Ключовими кінцевими точками дослідження були: оцінка динаміки та кінцеві показники зниження рівнів урикемії, гострофазових показників крові (ШОЕ, СРБ), динаміка зміни цитокінового профілю, нівеляція або зниження ступеню ДЗК, а також покращення якості життя у хворих основної групи та групи порівняння.

Схематичне зображення дизайну дослідження наведено на рис. 2.1.

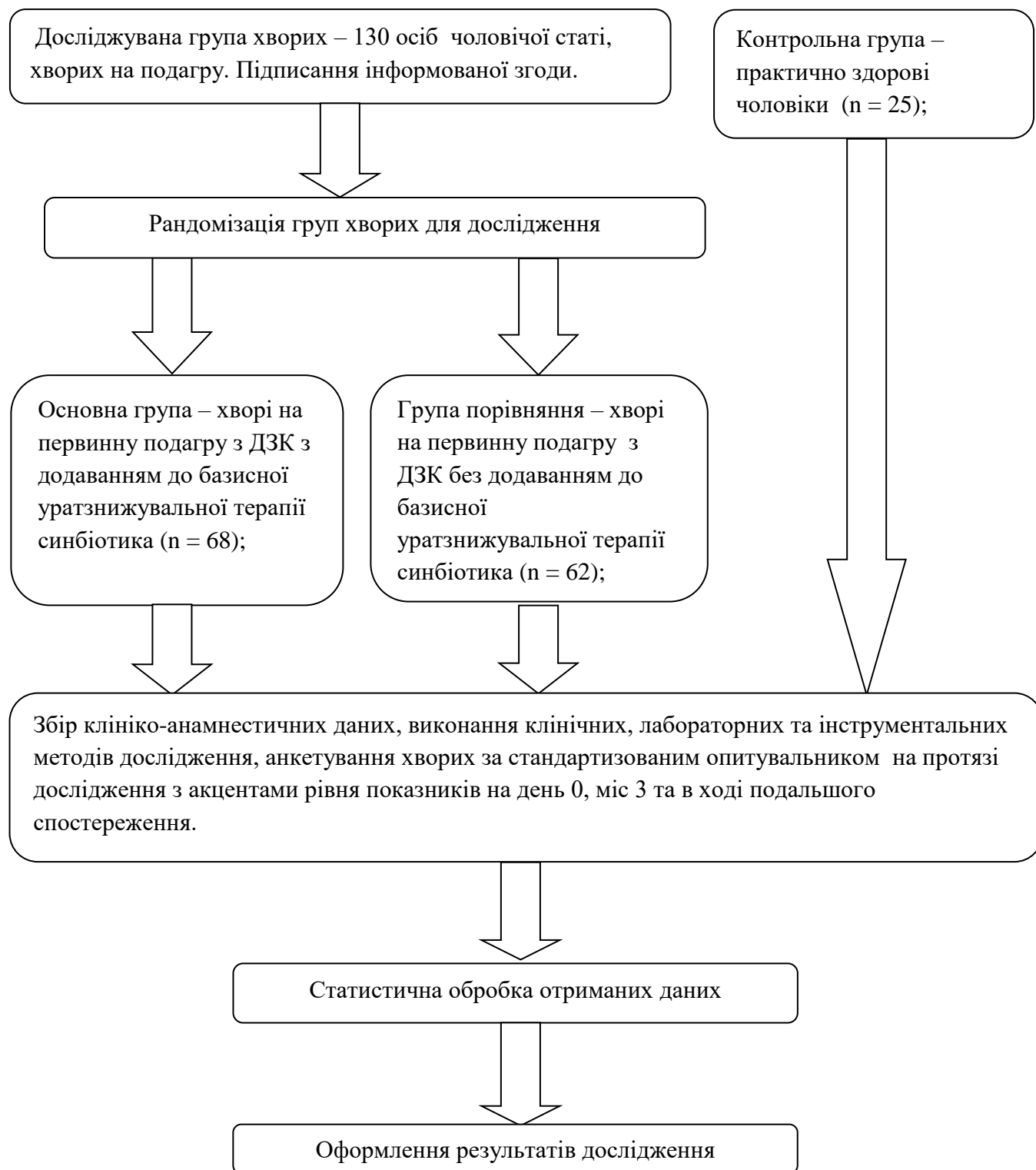


Рис. 2.1. Дизайн виконаного дослідження

2.2. Клініко-лабораторна характеристика досліджуваних груп хворих.

В основу роботи покладена діагностична та лікувальна тактика стосовно хворих на хронічний подагричний артрит, яка розроблена і застосовується в клініці з 2016 року. Остання має на меті застосування в комплексному лікуванні зазначеної категорії пацієнтів засобів, що впливають на екстраренальні шляхи виведення СК.

Так, за період 2016-2019 роки в терапевтичній клініці кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 НМУ ім. О.О. Богомольця проходили лікування та постгоспітальне спостереження 648 хворих на хронічний подагричний артрит. Для визначення пріоритетних напрямків удосконалення базисної уратзнижувальної терапії проведений аналіз незадовільних результатів лікування зазначеної категорії пацієнтів. Так, факторами, що принципово впливали на результати лікування встановлені:

- ❖ Комплайентність до терапії урикозуричним засобом.
- ❖ Недотримання низькопуринової дієти.
- ❖ Неадекватність дози з причини поліморбідності, високий ризик множинної взаємодії препаратів зі збільшенням їх токсичності та рівня урикемії.
- ❖ Наявність ДЗК (низький вміст лакто та біфідобактерій сприяє індукції запалення та підвищенню рівня урикемії).

Аналізуючи отримані дані, слід зазначити, що частина із вказаних факторів, які впливають на результати лікування є суб'єктивними, а відповідно, вплинути на них можна лише впливом на самосвідомість зазначених хворих. Однак, аналіз об'єктивних факторів незадовільного лікування хворих на подагру дає підґрунтя для пошуку додаткових засобів зниження рівня урикемії, але шляхом впливу саме на екстраренальні шляхи виведення СК, одним з яких є уриколіз СК у просвіті товстої кишки. Таким чином, на нашу думку, застосування засобів, що мають вплив на кишковий шлях виведення СК дасть можливість покращити результати лікування хворих на хронічний подагричний артрит у цілому.

Для визначення ефективності та виявлення статистичної достовірності результатів застосування розробленої лікувальної тактики, в дослідження включені 130 хворих на хронічний подагричний артрит, що проходили лікування

та постгоспітальне спостереження в клініці на протязі 2016-2019 років. Усі хворі були ознайомлені з дизайном дослідження та підписали інформовані згоди, що дає підґрунтя для нівелювання суб'єктивних факторів впливу на результати лікування. Загальна характеристика досліджуваної групи хворих (130 пацієнтів) наведена на рис. 2.2-2.7

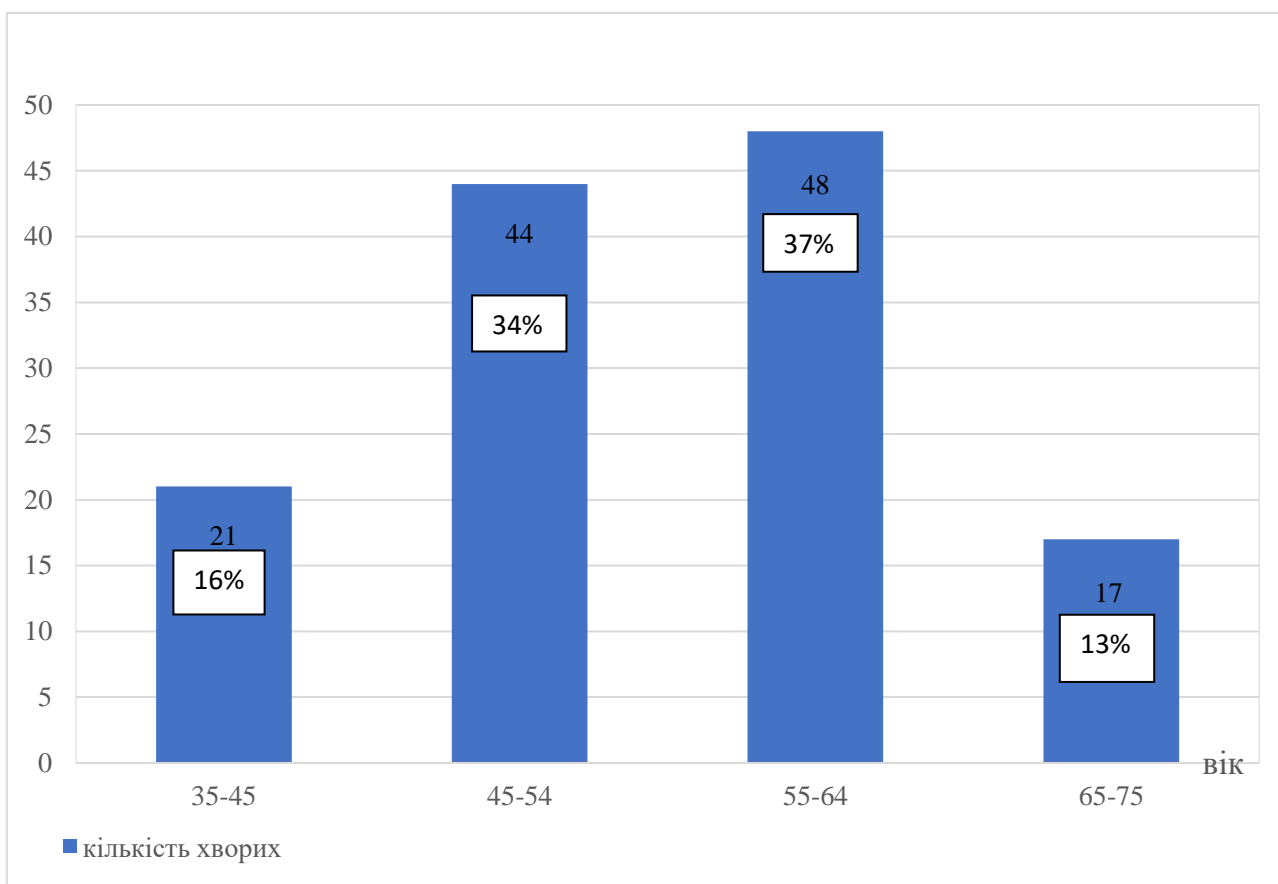


Рис. 2.2 Розподіл досліджуваних хворих за віком, (n=130)

Аналізуючи наведені дані, слід зазначити, що переважна кількість пацієнтів на хронічний подагричний артрит це люди працездатного віку, а саме 34% хворих були у віці 45-54 роки, 37% - 55-64 роки. Вищевказане лише зайвий раз підкреслює соціальну значущість проблеми ефективного лікування зазначеною патологією.

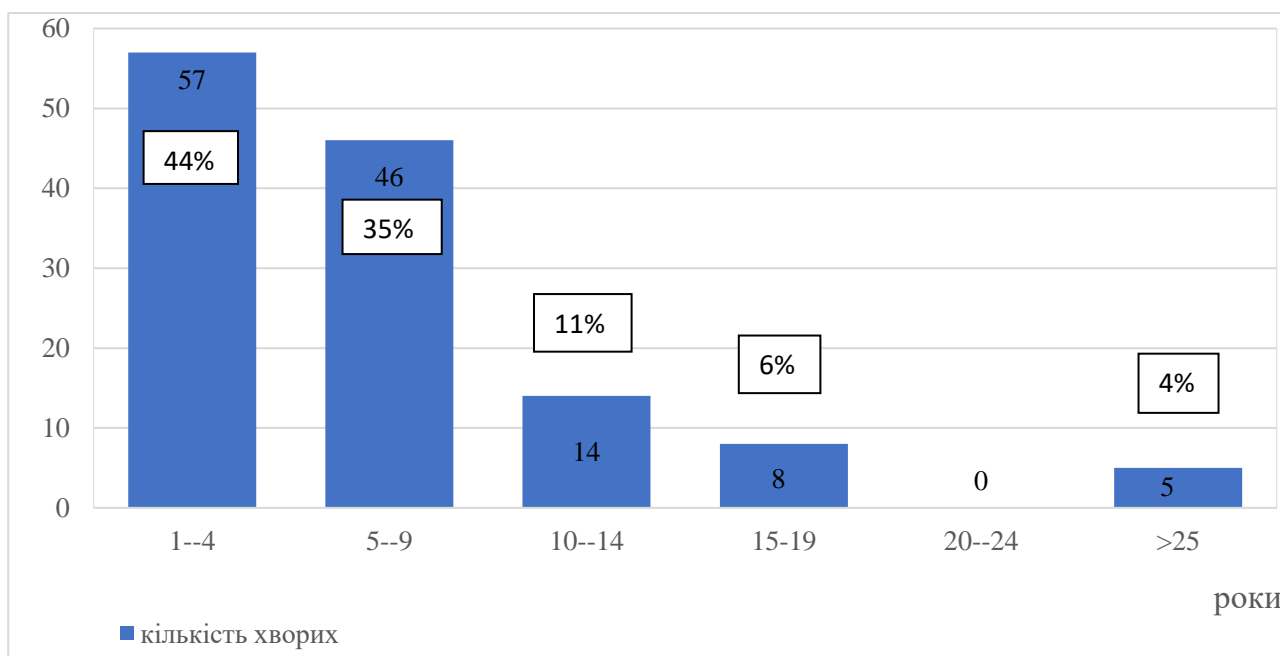


Рис. 2.3 Розподіл досліджуваних хворих за тривалістю перебігу подагри (n=130)

У переважної більшості хворих тривалість подагричного артриту складала від 1 до 9 років (1-4 роки подагра тривала у 44% досліджуваних, а 5-9 років – у 35%).

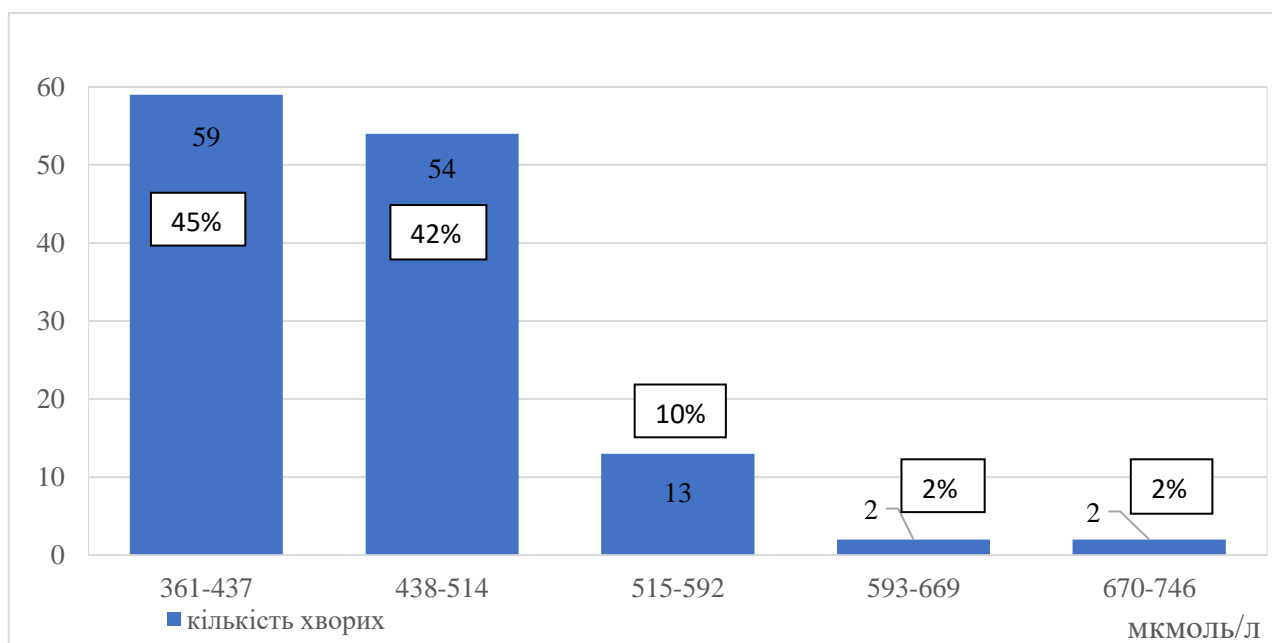


Рис. 2.4 Розподіл досліджуваних хворих за рівнем СК крові, (n=130)

Рівень урикемії в діапазоні 361-437 мкмоль/л мав місце у 59 чоловіків (45%), а 438-514 мкмоль/л – у 54 чоловіків (42%).

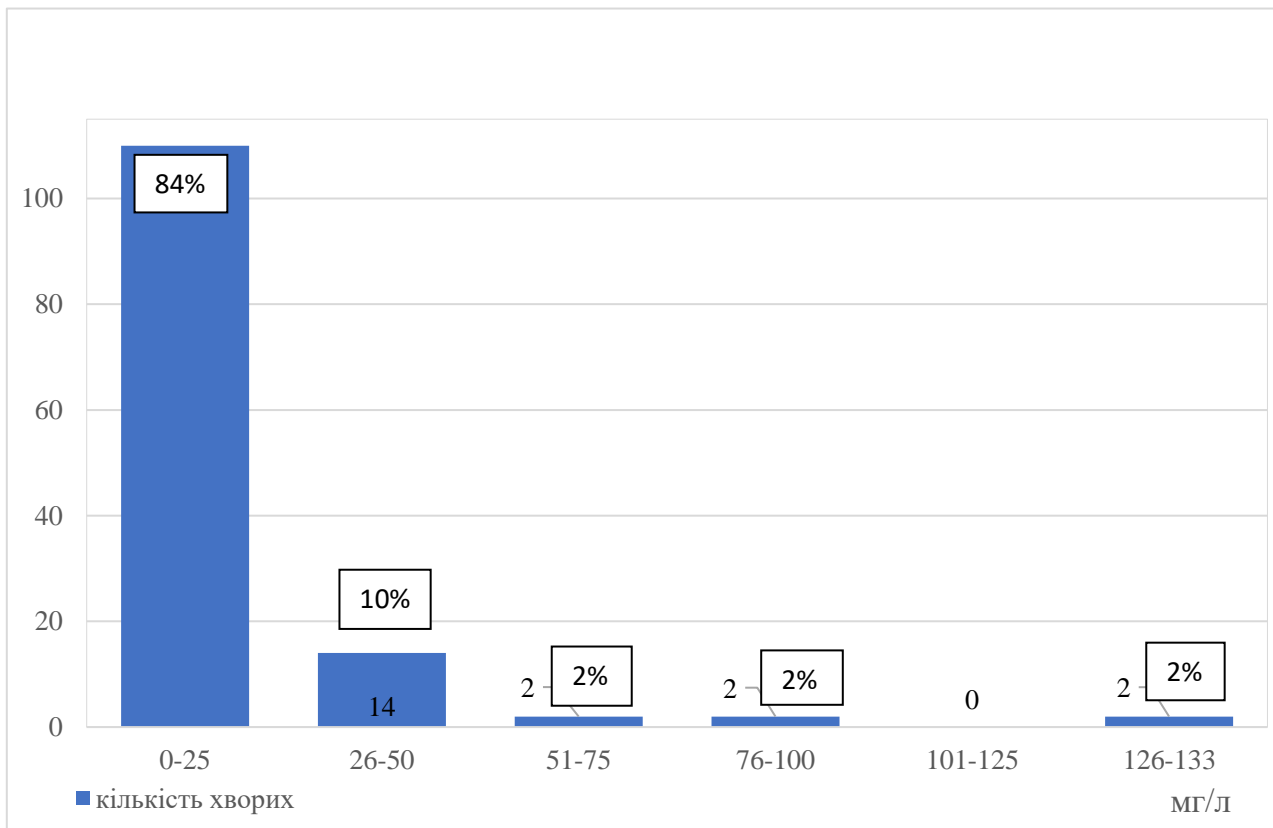


Рис. 2.5 Розподіл досліджуваних хворих за рівнем СРБ крові, (n=130)

Також в досліджуваній групі у переважної більшості хворих рівень гострофазового показника крові (СРБ) складав 0-25 мг/л (110 чоловіків – 84%).

За рентгенологічною стадією: у хворих досліджуваної групи превалювало ураження суглобів, а саме: рентгенологічна стадія I мала місце у 61 хворого (47%), рентгенологічна стадія II – 44 хворих (34%). При цьому, 9% досліджуваних пацієнтів вже мали III та IV рентгенологічні стадії, що вже свідчить про суттєві місцеві зміни на фоні тривалого персистуючого перебігу захворювання.

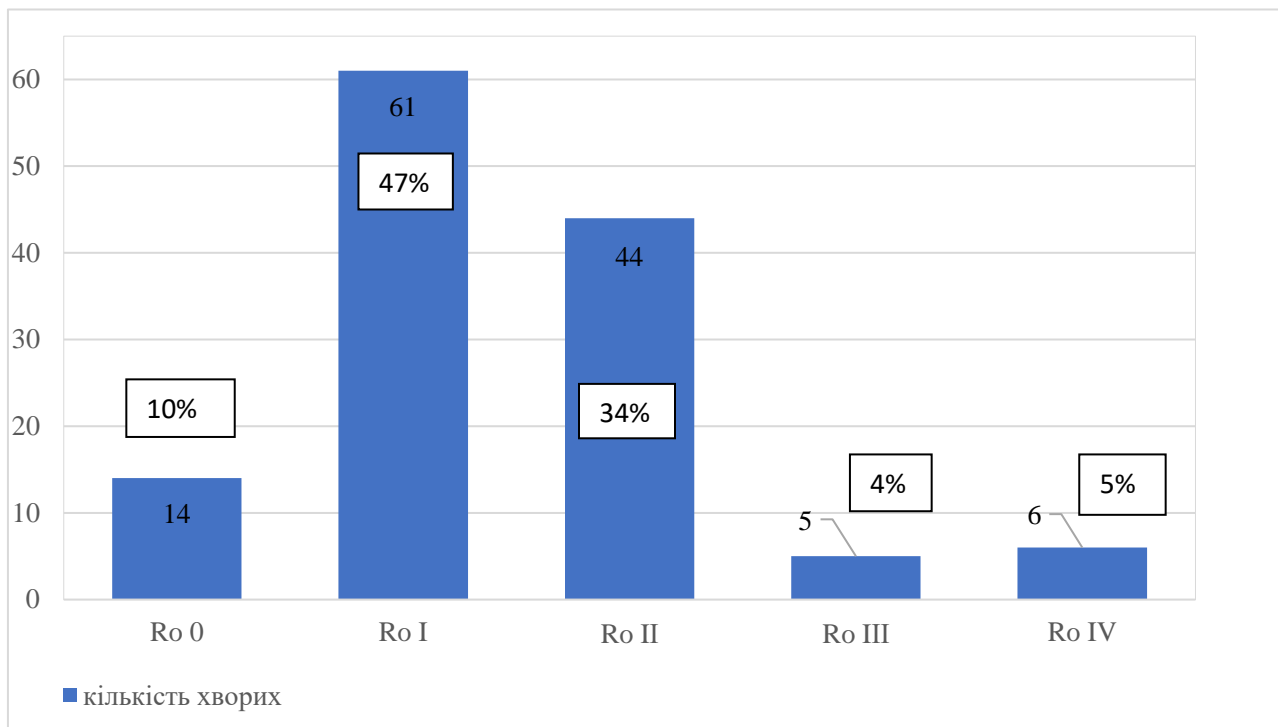


Рис. 2.6 Розподіл досліджуваних хворих за рентгенологічною стадією (n=130)

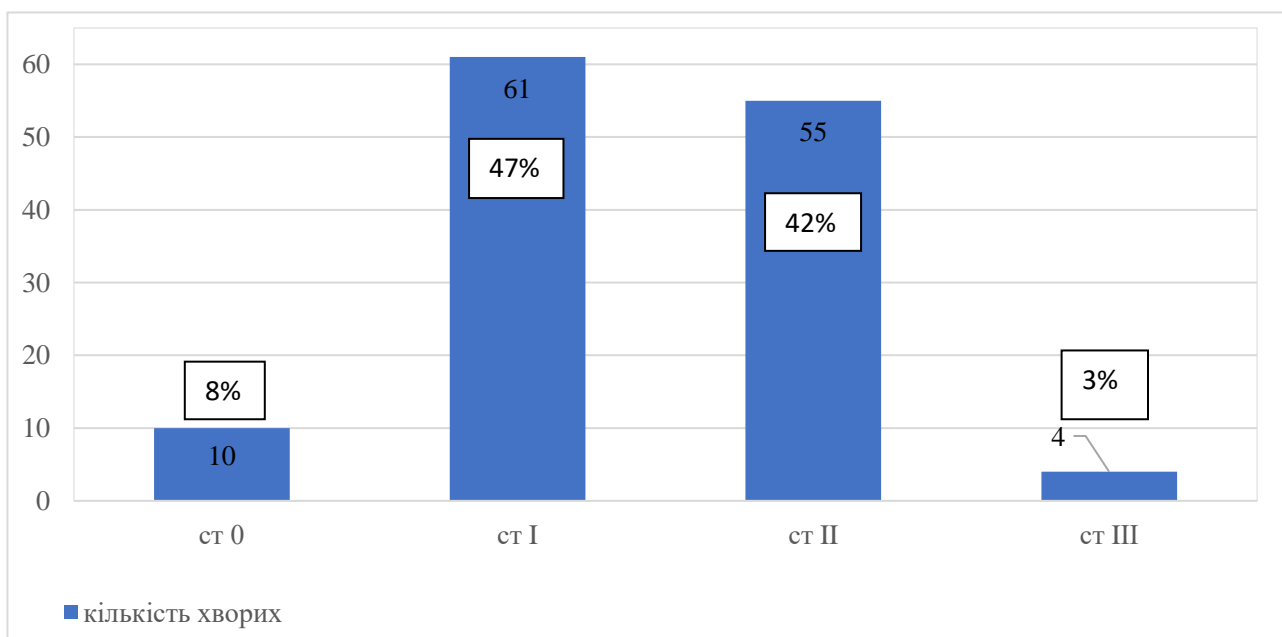


Рис. 2.7 Розподіл досліджуваних хворих за ФНС (n=130)

Аналогічно ФНС 1 ст мала місце у 61 пацієнта (47%), а ФНС 2 ст мала місце у 55 пацієнта (42%). Представлені дані вказують на те, що більшість хворих працездатного віку, що страждають на хронічний подагричний артрит вже мають патологічні рентгенологічні зміни з боку суглобів і, відповідно, функціональну недостатність останніх. Все це зайвий раз підкреслює соціальну значимість та актуальність проблеми ефективного лікування даної патології та важливість наукового пошуку в напрямку її удосконалення.

Щодо виявленої у досліджуваних хворих супутньої патології, слід зазначити, що остання спостерігалась у 56,9% пацієнтів, при цьому у 32,5% хворих мала місце поліморбідність. За поширеністю превалювали артеріальна гіпертензія, аліментарно-конституційне ожиріння та хронічна ниркова недостатність, що наочно представлено на рис. 2.8.

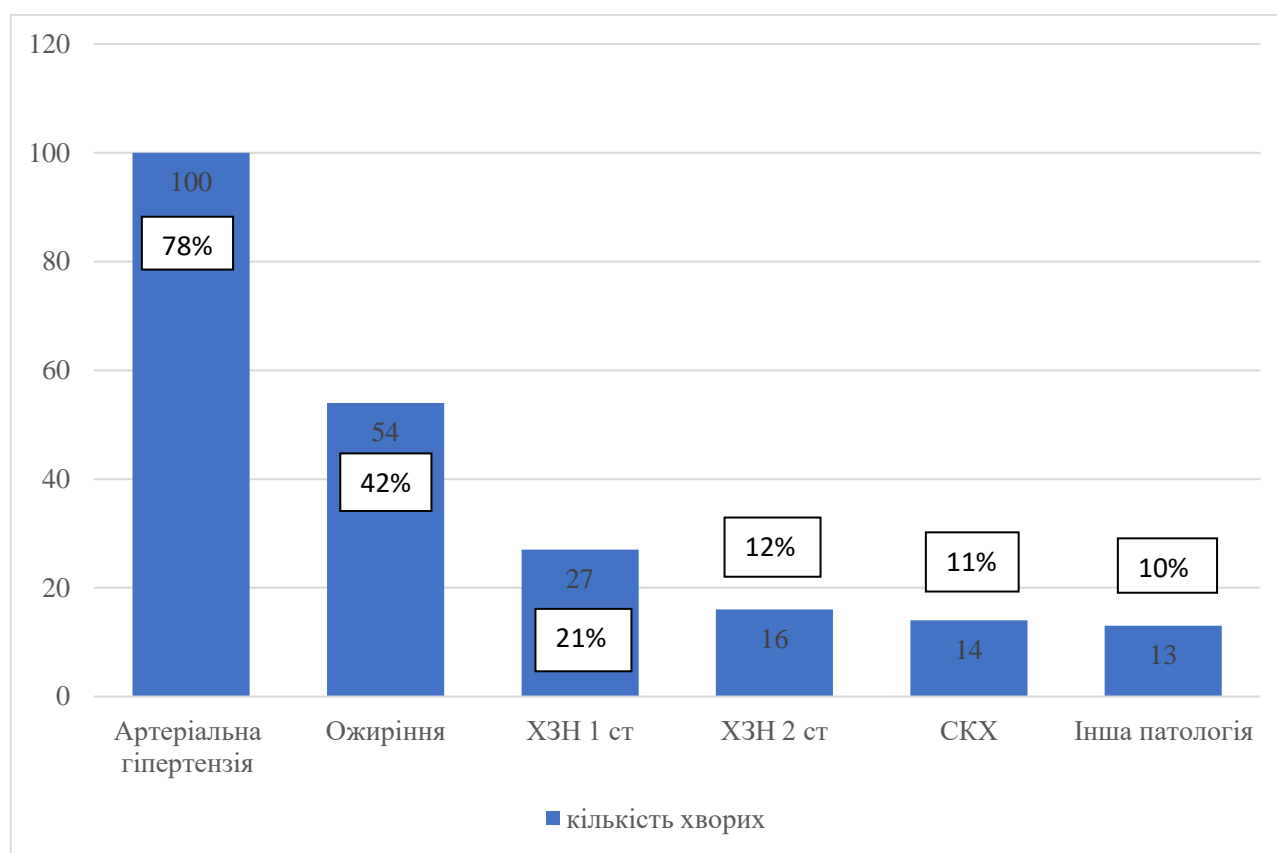


Рис. 2.8 Структура супутньої патології у досліджуваних пацієнтів, (n=130)

До групи інша патологія віднесені виявлені у пацієнтів жовчно-кам'яна хвороба, патологія щитоподібної залози, ІХС, стенокардія, фібриляція передсердь, церебральний атеросклероз та дисциркуляторна енцефалопатія. Великий відсоток пацієнтів з поліморбідним станом підкреслює з одного боку необхідність всебічного обстеження пацієнтів на подагру, а з іншого - важливість комплексного підходу до лікування зазначеної категорії хворих з урахування всієї виявленої патології.

Всі пацієнти були розподілені на дві рандомізовані групи: основна (n=68) та група порівняння (n=62). Рандомізація включала розподіл хворих по групах з співставленням пацієнтів за віком, тривалістю перебігу подагри, характером рентгенологічних змін, рівнями СК та СРБ крові, наявною супутньою патологією. В ході статистичної обробки даних отримані результати про відсутність статистичної достовірності різниці показників, що лягли в основу рандомізації, між групами хворих ($p > 0,05$).

Загальна характеристика обраних груп наведена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Загальна характеристика досліджуваних груп хворих

Показник	Група хворих		P*
	основна (n = 68)	порівняння (n = 62)	
Середній вік, років	55,5 (47,00;61,5)	57,00 (48,0;63,0)	$p > 0,05$
Тривалість подагри, років	6,0 (3;8)	6,0 (3;10)	$p > 0,05$
СК крові, мкмоль/л	455,00 (398,50;531,0)	465,5(406,00;546,0)	$p > 0,05$
СРБ крові, мкмоль/л	12,0(6,0;24,6)	8,14(6,0;16,0)	$p > 0,05$
ІМТ, кг/м ²	29,45 (27,45;32,0)	30,55 (27,40;33,80)	$p > 0,05$
Ro ст. I, абс. (%)	9 (13,2)	11 (17,7)	$p > 0,05$
Ro ст. II, абс. (%)	34 (50)	27 (43,5)	$p > 0,05$
Ro ст. III, абс. (%)	23 (33,8)	21 (33,9)	$p > 0,05$
Ro ст. IV, абс. (%)	2 (2,9)	3 (4,8)	$p > 0,05$
ФНС 0 ст., абс. (%)	3 (4,4)	7 (11,3)	$p > 0,05$

ФНС I ст., абс. (%)	30 (44,1)	31 (50,0)	p>0,05
ФНС II ст., абс. (%)	33 (48,5)	22 (35,5)	p>0,05
ФНС III ст., абс. (%)	2 (2,9)	2 (3,2)	p>0,05

Примітка: Р*-коефіцієнт значимості різниці показників між групами хворих.

Вказаний розподіл, на нашу думку, дає підстави стверджувати про репрезентативність груп для порівняння, а відповідно, достовірність отриманих кінцевих результатів дослідження.

2.3. Методи дослідження.

Усі хворі протягом дослідження регулярно проходили обстеження за єдиною стандартизованою схемою, що включала загальноклінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. При цьому акценти робились на контрольні показники в динаміці на візитах день 0 та міс. 3.

Клінічне обстеження хворих включало: збір скарг, анамнезу захворювання та життя, фізикальні методи обстеження. Останні мали на увазі огляд, пальпацію, перкусію, аускультацию, вимірювання антропометричних параметрів - зріст, вага, визначення індексу маси тіла (ІМТ = маса тіла (кг)/на квадрат зросту (м²)). Оцінювали стан суглобового апарату. Згідно класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я отримані результати ІМТ розподілені наступним чином: до 18,5 кг/м² – дефіцит маси тіла; 18,5 – 24,9 кг/м² – нормальна маса тіла; 25,0 – 29,9 кг/м² – надлишкова маса тіла; 30,0 – 34,9 кг/м² – ожиріння I ступеня; 35,0 – 39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня; понад 40,0 кг/м² – ожиріння III ступеня.

Для об'єктивної оцінки впливу запропонованої лікувальної тактики на клінічний перебіг подагри була застосована шкала оцінки якості життя SF-36. Опитувальник SF-36 є одним з найбільш розповсюджених неспецифічних опитувальників для оцінки якості життя, який пройшов процес валідації, культурної та мовної адаптації на теренах пострадянського простору [26,114,166]. Даний опитувальник включає в себе 36 запитань, об'єднаних у 8

шкал, які відображають різні сфери життя людини: фізичне функціонування - PF, рольове фізичне функціонування – RF, біль – BP, загальне здоров'я – GH, життєздатність – VT, соціальне функціонування – SF, рольове емоційне функціонування – RE, психологічне здоров'я - mh. Всі шкали формують два показника: фізичну компоненту здоров'я (PH) та психологічну компоненту здоров'я (MH). Показники кожної шкали знаходяться в діапазоні між 0 та 100, де 100 – має на увазі повне здоров'я. Таким чином, більш висока оцінка (кількість балів) вказує на більш високий рівень якості життя пацієнта.

2.3.1. Методи лабораторної діагностики.

Лабораторні методи діагностики включали в себе дослідження загального аналізу крові з лейкоцитарною формулою, ШОЕ, визначення СК у сечі, ліпідного спектру, показників біохімічного аналізу крові (загальний білірубін з фракціями, АСТ, АЛТ, загальний білок з фракціями, креатинін, сечовина, сечова кислота, С-реактивний білок, глюкоза крові), визначення рівня цитокінів крові (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , ІЛ-10), дослідження рівня фекального кальпротектину з метою виключення інтенсивного запалення кишківника та мікробіоценозу кишківника з визначенням ступеню ДЗК на основі бакпосіву фекалій.

Всі лабораторні загальноклінічні методи дослідження проведені за стандартними методиками в клінічній лабораторії КНП «Київська міська клінічна лікарня №3» за участю зав. лабораторією Романець Л.М. Забір крові здійснювали натщесерце (не раніше ніж через 8 годин після останнього прийому їжі), з 8.00 до 9.30 після 15-хвилинного відпочинку хворого. Кров забирали з ліктьової вени в об'ємі 20 мл.

Загальний аналіз крові виконували на гематологічному автоматичному аналізаторі MicroCC-20Plus (США), С-реактивний білок методом латексної аглютинації, визначення концентрації СК у крові та сечі, ліпідного спектру крові, біохімічних показників крові проводилося з використанням набору реактивів

«Diagnosticum Zrt» (Угорщина) на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі SINNOWA BS-3000M (КНР).

Цитокіновий профіль (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , ІЛ-10) визначали в сироватці периферичної крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням наборів «Вектор-Бест» (Росія) на аналізаторі «PR2100 Sanofi diagnostic pasteus», Франція в лабораторії Інституту гематології та трансфузіології НАМН України. Після забору крові пробірки, обкладені хладогенами, протягом 60 хв. транспортувались в лабораторію або зберігались в морозильній камері при температурі -30°C. Дослідження проводилось за участю кандидата біологічних наук Осадчої О.І. (ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»).

Методика визначення включала наступне: з кожною серією досліджуваних матеріалів встановлювалися калібрувальні проби з відомим вмістом цитокінів (пг/мл). Приклад конфігурації серії аналізів наведений в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2.

Приклад конфігурації серії аналізів

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0	0	A2	A2	A10	A10	A18	A18	A26	A26	A34	A34
B	30	30	A3	A3	A11	A11	A19	A19	A27	A27	A35	A35
C	60	60	A4	A4	A12	A12	A20	A20	A28	A28	A36	A36
D	125	125	A5	A5	A13	A13	A21	A21	A29	A29	A37	A37
E	250	250	A6	A6	A14	A14	A22	A22	A30	A30	A38	A38
F	500	500	A7	A7	A15	A15	A23	A23	A31	A31	A39	A39
G	A0	A0	A8	A8	A16	A16	A24	A24	A32	A32	A40	A40
H	A1	A1	A9	A9	A17	A17	A25	A25	A33	A33	A41	A41

Алгоритм дій в ході проведення ІФА був наступний:

1. З упаковки R1 взяти потрібну кількість стрипів та розмістити їх у рамковому штативі.
2. Внести в лунки підготовлених стрипів по 250 мкл реактиву R2. Після 30 хв експозиції ретельно видалити залишки рідини з лунок.
3. Внести в лунки по 100 мкл робочого реактиву R4.
4. Додати у відповідні лунки до реактиву R4 по 100 мкл калібрувальних та досліджувальних проб.
5. Здійснити інкубацію стрипів при 37°C протягом 2 годин на шейкері.
6. Після інкубації видалити вміст лунок та ретельно тричі промити останні реактивом R3 об'ємом по 250 мкл.
7. Внести в лунки по 100 мкл розчину R8 (кон'югат № 1) у робочій концентрації.
8. Провести інкубацію стрипів на протязі 1 години при 37 °C на шейкері.
9. Після інкубації видалити вміст лунок та здійснити промивання останніх робочим реактивом R3 тричі по 250 мкл.
10. Внести розчин R9 в об'ємі 100 мкл (кон'югат № 2) у робочій концентрації в кожен лунку.
11. Інкубувати стрипи при 37 °C протягом 30 хв на шейкері.
12. Здійснити видалення вмісту лунок та ретельно промити останні робочим реактивом R3 тричі об'ємом по 250 мкл.
13. Внести субстратний розчин R11 в об'ємі 200 мкл до кожної лунки.
14. Витримати стрипи в темряві при кімнатній температурі до зміни забарвлення.
15. Додати в лунки зупиняючий реагент R12 в об'ємі 50 мкл.
16. Протягом 30 хв провести визначення оптичної щільності зразків у лунках фотометром вертикального сканування при довжині хвилі 450 нм.
17. Провести оцінку результатів.

Для проведення інтерпретації отриманих результатів застосовували

калібрувальну криву. Для побудови останньої брали середні значення двох оптичних щільностей з концентрацією, що відома, у пг/мл. При цьому, відношення оптичної щільності калібрувальної проби 500 пг/мл до проби 0 пг/мл повинно бути не більше 15,0, а значення оптичної щільності проби «0» повинно бути не більше 0,200 од. ОЩ.

Застосовуючи калібрувальну криву, визначали середнє значення оптичної щільності для кожного зразка та, відповідно, концентрацію досліджуваного показника. При цьому, середня величина коефіцієнта варіації одного зразка у 20 повторях та при повторних вимірах декількох серій повинна бути в межах 10%.

Стан мікробіоценозу кишківника вивчали шляхом оцінки результатів бактеріологічного дослідження випорожнень за участю кандидата біологічних наук Пономарьової І.Г та кандидата біологічних наук Лисяної Т.О. (ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»).

Кал для бактеріологічного дослідження збирався самим хворим одномоментно вранці в стерильних умовах, після акту дефекації, в контейнери для збору фекалій. За інструкцією, перед дефекацією пацієнт повинен помочитися, для уникнення попадання сечі в аналіз калу. Після акту дефекації хворий за допомогою вмонтованої у кришечку контейнера палички, збирав проби з 5-7 різних ділянок у кожен з 2-х контейнерів. Після цього, протягом 2-х годин, контейнери доставлялися до морозильної камери, де зберігалися до моменту лабораторного аналізу за температури -30°C . Контейнери із пробами доставлялися до лабораторії у термобоксах з хладогенами із дотриманням температурного режиму.

Проводилась оцінка вмісту основних представників облигатної мікрофлори (біфідо- і лактобактерії, кишкові палички з незміненими біологічними властивостями, фекальні стрептококи), а також вивчали спектр умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ) та різних видів грибів р. *Candida*.

Вивчення мікробіоценозу кишківника полягало у визначенні видового та кількісного складу мікрофлори. При визначенні ступенів тяжкості ДЗК дотримувались критеріїв класифікації Куваєва І.Б. та Ладодо К.С., 1991 [25]:

1 – ступінь: компенсований (латентні зміни кишкової мікрофлори) характеризується зміною кількісного складу аеробних мікроорганізмів (збільшенням чи зменшенням кількості *E. Coli*) при нормальному співвідношенні біфідо- і лактобактерій, клінічні ознаки відсутні;

2 – ступінь: субкомпенсований (або локалізована форма порушень мікрофлори кишківника) проявляється зниженням якісного та кількісного складу ешерихій, помірним зменшенням вмісту біфідобактерій з одночасним зростанням УМП, при цьому визначається обмежений запальний процес у слизовій оболонці кишківника (ентерит, коліт);

3 – ступінь: не компенсований, що характеризується суттєвими змінами вмісту кишкової палички в поєднанні зі зменшенням кількості біфідобактерій і деяким зниженням кількості лактобактерій, вираженим зростанням УМП. Клінічно ця стадія ДЗК проявляється різноманітними порушеннями функції кишківника різного ступеня важкості;

4 – ступінь: генералізовані дисбіотичні зміни кишківника. Поряд із значним підвищенням вмісту кишкової палички, спостерігається практично повна відсутність біфідобактерій, зниження кількості молочнокислих бактерій і зростанням рівня умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів. Клінічно ця стадія ДЗК характеризується значною кишковою дисфункцією, бактеріємією, септичними ускладненнями, дистрофічними змінами у внутрішніх органах.

Референтними вважали показники висівання представників мікрофлори кишківника, що наведені в таблицях 2.3 та 2.4.

Таблиця 2.3

Референтні значення спектру факультативних анаеробних бактерій мікрофлорі кишківника

Мікроорганізми	КУО/г
E.coli нормальна	$10^6 - 2 \times 10^8$
E.coli зі зміненими ферментативними властивостями	$<10^6$
E.coli лактозонегативна	$<10^6$ (1-10%)
E.coli (гем+)	0 (0-5%)
Klebsiella spp.	$<10^6$
Citrobacter spp.	$<10^6$
Proteus spp.	$<10^6$
Enterobacter spp.	$<10^6$
S.aureus	$<10^4$
S.epidermidis (гем+)	$<10^4$
S.saprophyticus	$<10^4$
S. faecalis	$<10^4$
Гриби роду Candida	$<10^4$
Lactobacillus spp.	$10^7 - 10^8$

Таблиця 2.4

Референтні значення спектру облигатних анаеробних бактерій в мікрофлорі кишківника

Мікроорганізми	КУО/Г
<i>Bacteroides</i> spp.	$10^9 - 10^{10}$
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	$10^9 - 10^{10}$
<i>Veilonella</i> spp.	$<10^8$
<i>Fusobacterium</i> spp.	$10^7 - 10^{10}$
<i>Eubacterium</i> spp.	$10^9 - 10^{10}$
<i>Bifidobacterium</i> spp.	$10^8 - 10^{10}$

При визначенні кількісного складу кишкової мікробіоти з 1 г біоматеріалу, доставленого без застосування консервантів, робили серію розведень (10^3-10^{11}) з подальшим висівом з кожного розведення по 1 мл матеріалу на диференційно-діагностичні середовища: Ендо, Плоскірева, ВСА (вісмут – сульфід агар) для верифікації патогенних ентеробактерій. Для визначення кількісного складу стафілококів посів робили на середовище ЖСА (жовточно-сольовий агар), для оцінки кількості грибів - середовище Сабуро. Ідентифікацію кишкової палички та умовно-патогенних ентеробактерій здійснювали шляхом посіву матеріалу на середовище Ендо та цитрат Сімонса, ентерококів – середовище ЕДДС. Кількісний склад в досліджуваному матеріалі біфідобактерій визначали за результатами посіву досліджуваного матеріалу на середовище Блаурока, лактобактерій – середовище MRS. Гемолітичну активність бактерій досліджували при посіві матеріалу на агар з 5 % вмістом еритроцитів барана.

Оцінку специфічних тинкторіальних властивостей колоній для подальшого виділення з поверхні середовищ ентеробактерій проводили після 24 годинної інкубації в термостаті при 37°C . З чистих культур виділених мікроорганізмів

готували препарати, які забарвлювали за Грамом. Грамнегативні палички, які мали характерну для ентеробактерій морфологію, ідентифікували до виду за їх ферментативною активністю загальноприйнятими методами.

Облік результатів при посіві на середовищі ЖСА проводили на підставі характерної пігментації колоній та наявності лецитиназної активності. Видову ідентифікацію стафілококів здійснювали на підставі даних про наявність плазмокоагулази після посіву глибинним методом у пробірку з манітом та у пробірку з лужною фосфатазою. Визначення ентерококів проводили на підставі здатності останніх ферментувати сорбіт, сахарозу, рамнозу. Ідентифікацію виявлених мікроорганізмів проводили на автоматичному мікробіологічному аналізаторі BD BBL Crystal (США).

Для ідентифікації дріжджоподібних грибів застосовували середовище Сабуро. Чашки з посівами інкубували в термостаті при температурі $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ протягом трьох днів, потім характерні за морфологією колонії – щільні, непрозорі, молочно-білого кольору мікроскопіювали в 40 % розчині їдкого натру. В мазках дріжджоподібні гриби мають вигляд великих овальних грам-позитивних клітин, розташованих поодинокі, в скупченнях чи ланцюжками. Для подальшої ідентифікації виділених дріжджоподібних грибів використовували набори МІКРОЛА-ТЕСТ «Кандідатест 21» (Erba Lachema s.r.o., Чехія).

Для визначення кількісного складу в розведеннях (10^7 , 10^9 , 10^{11}) досліджуваних зразках біфідобактерій готували препарати з глибини середовища Блаурока після 72 годин культивування в анаеробних умовах при 37°C та забарвлювали останні за Грамом. Анаеробні умови культивування створювались в системі «Анаероскульт» (Merck, Німеччина). До біфідобактерій відносили поліморфні грам-позитивні палички з потовщеними або подвоєними кінцями. В якості контролю використовували препарати, що готували з колоній мікроорганізмів, які виростили на 5 % кров'яному агарі при висіві із тих самих пробірок. Для визначення лактобактерій готували препарати з колоній, які

виросли на середовищі MRS. До лактобактерій відносили грампозитивні кокобацили, з поодиноким або коротколанцюговим розташуванням, неспоріві, нерухливі, каталазонегативні, не здатні редукувати нітрати та нітрити.

Визначення анаеробних мікроорганізмів здійснювали згідно з методичними рекомендаціями «Лабораторная диагностика гнойно-воспалительных заболеваний, обусловленных аспорогенными анаэробными микроорганизмами» [13]. Для виділення та ідентифікації анаеробних мікроорганізмів суворо дотримувались відповідної техніки. Матеріал, що був одержаний без доступу кисню, засівали на щільні поживні середовища з наступним розсівом, потім матеріал занурювали на дно пробірки з середовищем для накопичування. Для дослідження ідентифікації анаеробних мікроорганізмів використовували тверді та рідкі поживні середовища (тіогліколове середовище, кров'яний агар з глюкозою, печінковий бульйон, середовище Кітта-Тароцці). Всі посіви ставили в анаеростат при 37° на 7 діб. Паралельно посіви вирощування в аеробних умовах. Для створення анаеробних умов використовували систему «Анаероскулт» (Merck, Німеччина). За появи ознак росту бактерій робили мазки, забарвлювали їх за Грамом та мікроскопіювали. Для подальшої ідентифікації виділених анаеробних мікроорганізмів використовували набори MIKROLA-TEST «Анаеротест 23» (Erba Lachema s.r.o., Чехія).

Для з'ясування ступеню ДЗК проводили кількісний підрахунок колоній, що виросли на щільних поживних середовищах. При визначенні кількісного складу мікроорганізмів в 1 г фекалій застосовували формулу: $S = n \times a \times b$, де S – кількість мікроорганізмів в 1 г фекалій; n – кількість колоній, що виросли на чашці; a – коефіцієнт посівної дози (при посіві 1,0 мл – 1; 0,1 мл – 10; 0,05 мл – 20); b – ступінь розведення матеріалу. Показником кількісного вмісту біфідо- та лактобактерій була кратність розведення фекалій, при якій ще виявлявся ріст даних мікроорганізмів. Ідентифікацію мікроорганізмів, що висівались, проводили згідно класифікації Берджі. Вміст УМП в досліджуваному матеріалі

виражали кількістю колонієутворюючих одиниць в 1 г (КУО/г) біологічного матеріалу.

З метою виключення запальних захворювань кишківника (неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона) усім хворим проведений скринінговий тест (СІТО TEST) для якісного визначення в фекаліях кальпротектину. Методика тесту полягала у наступному: зразки фекалій збирались в стерильний контейнер для калу, після чого зразок ретельно гомогенізувався. Тест виконувався відразу при температурі зовнішнього середовища 15-30° С з використанням планшетки з реагентом. В ході дослідження використовувались тест-смужки ТОВ “Фармаско” (Україна). Методика базується на імунохроматографічному аналізі. Результати враховувались через 10 хв. Пороговий рівень тесту для визначення кальпротектину в калі складав – 50 мкг/г. Чутливість методики > 94%, специфічність – 93%. У всіх досліджуваних хворих вказаний тест був негативним.

2.3.2. Інструментальні методи дослідження.

Усім пацієнтам з метою виключення синдрому надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці (СНБР) проводили водневий дихальний тест з навантаженням лактулозою, а з метою виявлення непереносимості лактози – дихальний водневий тест з навантаженням лактозою. Дані тести були проведені на апараті Gastro+Gastrolyzer Breath hydrogen [H₂] monitor виробництва Bedfont Scientific Limited (UK) (Свідоцтво про державну реєстрацію № 9455/2010 від 25.06.2010 р.) за нижченаведеними методиками.

Усі пацієнти до проведення H₂-дихальних тестів дотримувались наступної підготовки:

1. За 12 год не приймали їжу, пили лише звичайну не газовану воду. За день до тесту не приймали молоко і (або) фруктові соки.
2. Останній прийом їжі до проведення тесту не був об’ємним та не містив

харчових волокон.

3. За день до тесту хворі уникали вживання таких продуктів, як цибуля, часник, капуста, бобові, будь-які солені овочі.
4. За 12 год до тесту пацієнти не курили, не жували жувальну гумку, вживали їх постійні базові ліки (це не стосувалось лише вітамінів, проносних засобів та антибіотиків), запивши їх звичайною водою.
5. Власники зубних протезів не використовували адгезивні засоби для протезів в день тестування.
6. Всі пацієнти чистили зуби вранці в день проведення тесту, і це не було заборонено.
7. У всіх пацієнтів, яким заплановано провести дихальний тест було заборонено застосовувати імодіум або пептобісмол (препарат вісмуту), пре та пробіотики, інгібітори протонової помпи, H₂-інгібітори.
8. За три доби до проведення даного тесту всі пацієнти дотримувались наступної дієти:

Продуктами, які потрібно було уникати або виключити:

- Молоко та молочні продукти;
- Зернові та злакові;
- Фрукти;
- Овочі;
- Горіхи, бобові, насіння;
- Будь-яка їжа, що містить фруктозний сироп або продукти, які не містять цукру, а також кетчупи, мед, майонез, гірчицю.

Продукти, які дозволялось вживати:

- Риба або індичка з малою кількістю солі;
- Яйця;
- Вода;
- Білий рис, зварений на пару.

Даної дієти всі досліджувані хворі притримувались мінімум 24 години до проведення тесту для тих пацієнтів, у яких мають місце закрепи та за 2-3 доби до тесту для тих хворих, які мають сповільнений час кишкового транзиту

Протипоказами до проведення зазначених тестів (жоден хворий їх не мав, а ті, які мали були відсіяні) були відома або підозрювана непереносимість фруктози, відома або підозрювана постпрандіальна гіпоглікемія, ендоскопічні методи дослідження ШКТ (ФЕГДС, ФКС) проведені за 4 тижні до тестування, застосування антибіотиків та проносних засобів за 4 тижні до проведення тесту.

Пацієнт 5 хв. до та весь час проведення тесту перебував у стані спокою. Фізична активність, стрес, розмова по мобільному телефону були виключені, оскільки могли призвести до гіпервентиляції.

Методика проведення тесту з навантаженням лактулозою наступна:

Лактулоза – синтетичний дисахарид, що складається з фруктози та галактози. Пацієнту перед тестуванням давали випити від 10 до 20 гр лактулози (що відповідає близько 5 чайних ложок Laevolac). 1 столова ложка Laevolac (15 мл=20 гр) відповідає 10 г лактулози, а 1 чайна ложка Laevolac відповідає 3.3г лактулози. Зазвичай використовується середня доза лактулози, що відповідає 16.5 г лактулози (5 чайних ложок Laevolac). Синтетичний дисахарид лактулоза не може розпадатись будь-де і обов'язково ферментується. Якщо лактулоза не розщеплюється і тому не відбувається підвищення рівня H_2 у видихуваному повітрі, тоді ми маємо справу з так званими “непродуцентами H_2 ”, що може сприяти не вірній інтерпретації даного тесту. Спочатку визначали базальний рівень H_2 у видихуваному повітрі, а після дачі лактулози перорально, визначали рівні H_2 на 15,30,60,90 та 120 хв (тест займав всього 3 години часу). Всі хворі відмічали свої відчуття або появу певних симптомів (нудота, бурчання або біль у животі, позиви на дефекацію).

Інтерпретація тесту проходила наступним чином:

1. Якщо протягом 3-х годин проведення тесту рівень H₂ не підвищується, ми маємо справу з так званими “не продуцентами H₂”.
2. В нормі, лактулоза досягає товстої кишки в проміжку між 70-ю та 90-ю хвилиною. Це означає, що рівень H₂ у видихуваному повітрі більше 20 ppm від вихідного рівня повинен мати місце десь на 90-й хвилині. Тривалий час ороцекального транзиту відмічається в основному у пацієнтів, які страждають на “повільно – транзитну констипацію”, що означає порушення рухливості кишківника.
3. При підвищенні рівня H₂ вище за 20 ppm від вихідного рівня в перші 30 хв – діагноз СНБР не виставляється. Підвищення H₂ вище 20 ppm в проміжку часу між 70 та 90 хв є нормою. СНБР має місце при підвищенні H₂ від 5 до 12 ppm в проміжку часу від 30 до 60 хв і є підтвердженням даного діагнозу. Показник H₂ вище за 20 ppm на 90 хв і пізніше означає сповільнений ороцекальний транзит і зустрічається частіше у людей, які страждають на констипаційний синдром.

Всі пацієнти перед включенням в дослідження пройшли дихальний тест на розщеплення лактулози і було підтверджено відсутність у них СНБР в тонкій кишці. Слід зазначити, що 12 хворих не були взяті в подальше дослідження у зв'язку з невиконанням тесту по різним причинам: не можливість до кінця провести тестування, що триває 3 год, пацієнт є “H₂ не продуцентом”, виникнення діарейного синдрому під час проведення тесту.

Методика проведення тесту з навантаженням лактозою:

Ензим лактаза відповідає за ферментацію лактози до моносахаридів – глюкози та галактози, оскільки сама лактоза всмоктуватись в кишківнику не може. На даний час золотим стандартом діагностики толерантності до лактози або порушення всмоктування лактози є водневий тест з навантаженням лактозою. Методика проведення даного тесту полягає в наступному. Всім пацієнтам після описаної вище підготовки вимірювали базальний рівень H₂ у видихуваному повітрі натще, який мав бути 5 ppm, зазвичай близько 10 ppm. Далі пацієнту

давали випити 25 г лактози, розчиненої в 250 мл теплої води і далі рівень H₂ вимірювали на 0,15,30,60,90,120 хвилині після дачі субстрату. Всі пацієнти, як і в попередньому тесті, записували свої відчуття або появу певних симптомів (нудота, бурчання або біль у животі, позиви на дефекацію). Підвищення H₂ на від 10 до 20 ppm від базального рівня вважалось за норму.

Всім хворим з метою виключення онкологічних захворювань ШКТ, пептичної виразки шлунку або дванадцятипалої кишки та НЗК перед включенням в дослідження після виконання дихальних водневих тестів у ендоскопічному відділенні були проведені за стандартною методикою ВКС та ВЕГДС на відеоендоскопічній системі OLYMPUS OPTERA CV170, апаратами GIF-N170 та CF-N170L.

Усім пацієнтам була проведена електрокардіографія на апараті Юкард-200 за стандартною методикою, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та нирок на апараті Canon Xario-200 за стандартною методикою, рентгенографію суглобів виконано за стандартною методикою на рентгенологічній установці GMM Opera RT20.

2.3.3. Методи статистичної обробки результатів.

Статистична обробка отриманих результатів дослідження проводилась за допомогою пакету програм Microsoft Office Excel 2010 та IBM Statistics Spss 22.

Так, в ході статистичної обробки даних, за результатами тесту Шапіро-Уїлки визначали тип розподілу досліджуваного показника у виборці. Параметричні статистичні методи обробки даних застосовували при наявності нормального розподілу досліджуваної ознаки. В такому випадку для описової статистики розраховували середнє значення величини (M), стандартне відхилення показника (CV, SD), стандартну похибку (СП, SE) та 95% довірчий інтервал для середнього значення величини (95% ДІ). Для порівняльного статистичного аналізу різниці показників у двох вибірках застосовували t-

критерій Ст'юдента, а для виявлення лінійних зв'язків – кореляційний метод Пірсона. В разі розподілу досліджуваного показника у виборці відмінному від нормального, для описової статистики розраховували такі непараметричні показники, як медіана (Me) та верхній і нижній квартилі (Q1;Q3). Порівняння статистичних показників у двох групах, в такому випадку, здійснювали із застосуванням методу Манна-Уїтні. В разі потреби проведення статистичного порівняльного аналізу груп за якісними бінарними даними застосовували точний критерій Фішера та χ^2 -тест Пірсона, а у разі наявності числа випадків у групі менше 10 поправку Єтса для χ^2 -тесту Пірсона. Оцінку зв'язків якісних ознак проводили із застосуванням кореляційного аналізу Спірмена. В ході визначення наявності та статистичної сили зв'язку між обраними ознаками розраховували коефіцієнт рангової кореляції – r. Отримані результати вважали статистично достовірними при величині коефіцієнта статистичної значимості $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ДИСБІОТИЧНИХ ЗМІН МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА ТА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПОДАГРИЧНИЙ АРТРИТ

3.1. Особливості мікробіоценозу кишківника у пацієнтів з подагрою.

Як вже зазначалось вище, експериментально доведеним фактом є участь кишкової мікробіоти в ланцюговому процесі розщеплення СК до метаболітів в просвіті товстої кишки, а відповідно, таким чином здатність кишкової флори впливати на рівень урикемії. З іншого боку, не піддається сумніву факт впливу різних хворобливих станів на якісний та кількісний склад мікробіоценозу кишківника. Патологічні зміни останнього, на нашу думку, зменшують гіпоурикемічний ефект кишкової флори. З'ясування всіх ключових особливостей порушення кишкової мікробіоти на фоні перебігу хронічного подагричного артриту є підґрунтям для вибору способу її корекції, що, як наслідок, дасть можливість вплинути на рівень урикемії.

На початку дослідження (день 0) було проведено мікробіологічне визначення якісного та кількісного складу просвітньої мікробіоти кишківника у хворих на хронічний подагричний артрит у досліджуваній групі пацієнтів та контрольній групі практично здорових людей. В усіх пацієнтів у досліджуваній групі мали місце ДЗК II та III ступеню, при цьому з перевагою саме останнього, що наочно видно на рис. 3.1. На відміну від цього у практично здорових осіб домінує відсутність ДЗК, лише у 2 (8%) осіб було виявлено ДЗК легкого ступеня за рахунок зниження лакто- і біфідобактерій та активізації умовно-патогенної флори.

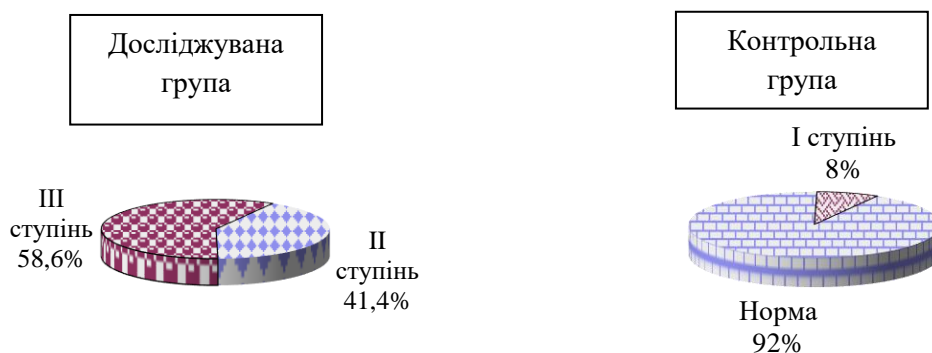


Рис. 3.1 Структура ДЗК у хворих досліджуваної (n=130) та контрольної груп (n=25).

Отримані дані про спектр виявлених змін просвітньої мікробіоти кишківника у пацієнтів досліджуваної групи представлені у таблицях 3.1 та 3.2. Виявлені дисбіотичні порушення характеризувались заміщенням домінуючих у нормі лактобактерій умовно-патогенними аеробними мікроорганізмами та облигатними анаеробами (*Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veilonella* spp.). Ці представники анаеробної мікрофлори постійно у незначній кількості контамінують слизову оболонку товстої кишки у здорових людей, але в умовах метаболічних розладів спостерігається їх активна проліферація. У хворих досліджуваної групи вірогідно частіше висівались штами *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp. і рідше *Eubacterium* spp. у порівнянні з групою контролю (відповідно, на 7,8%, 4,8% і 20,6%). Мікроорганізми роду *Bacteroides* і *Peptostreptococcus* зброджують пуринові сполуки до ксантину, який далі руйнується з утворенням аміаку, диоксиду вуглецю, формиату та ацетату, що частково може пояснити збільшення урикемії при вищезгаданих дисбіотичних зрушеннях. Слід зазначити, що хоча частота виявлення біфідобактерій в обох групах домінувала, у хворих на подагричний артрит цей штам висівався на 3,1% рідше, ніж у практично здорових осіб. Аналіз величин КУО/г калу показав, що у

хворих на подагру, порівняно з практично здоровими людьми, виявлялась достовірно більша кількість *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veilonella* spp., *Fusobacterium* spp. та достовірно менша кількість сприятливих біфідобактерій і *Eubacterium* spp.

Таблиця 3.1

Спектр облигатних анаеробних бактерій в мікрофлорі кишківника у хворих досліджуваної та контрольної груп (% висівання у хворих, Ig КУО/г, Me(Q1;Q3)).

Мікроорганізми	Досліджувана група (n=130), день 0		Контрольна група (n=25)		P
	%	Ig КУО/г	%	Ig КУО/г	
<i>Bacteroides</i> spp.	83,8	12 (12;12)	76	9 (9;9)	p<0,01
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	40,8	8 (7;8)	36	6 (6;6)	p<0,05
<i>Veilonella</i> spp.	32,3	10 (10;12)	28	9 (8;9)	p<0,05
<i>Fusobacterium</i> spp.	32,3	9 (10;12)	32	8 (8;8)	p<0,05
<i>Eubacterium</i> spp.	15,4	8 (6;10)	36	10 (10;11)	p<0,05
<i>Bifidobacterium</i> spp.	96,9	6 (6;6)	100	11 (9;11)	p<0,01

Примітка. P - статистична значимість різниці між показниками флори досліджуваної та контрольної групи.

Якісні та кількісні зміни спостерігались як серед мікроорганізмів, які відносяться до роду Firmicutes, так і серед Proteobacteria. До Proteobacteria належать такі грамнегативні умовно-патогенні бактерії як *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp. Кількість нормальної кишкової палички (*E.coli*) у хворих не досягала рівня здорових людей, а відсоток висівання меншим на 1,5%. Серед спектру ешеріхій мав місце збільшений кількісний вміст

мікроорганізмів зі зміненими біологічними властивостями. Негативне значення має значне збільшення у хворих на подагру частоти та кількісних показників висіву кишкової палички з гемолітичними властивостями, яка у здорових людей не виявлялась. Концентрація *E.coli* (гем+) у пацієнтів суттєво перевищувала діагностичний рівень (на 24,6%). Визначення кількості гемолізуючих і лактозонегативних кишкових паличок є важливим критерієм для оцінки ступеня тяжкості ДЗК. Такі представники транзиторної флори, як *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp. і *Proteus* spp. висівались нами вірогідно частіше в групі хворих на подагру, порівняно зі здоровими, (відповідно на 7,5%, 12,6% і 6,1%,), а останній штам у контролі взагалі не висівався.

Таблиця 3.2

Спектр факультативних анаеробних бактерій кишківника у хворих досліджуваної та контрольної груп (% висівання у хворих, Ig КУО/г, Me(Q1;Q3)).

Мікроорганізми	Досліджуван а група (n=130)		Контрольна група (n=25)		P
	%	IgКУО/г	%	IgКУО/г	
<i>E.coli</i> нормальна	98,5	6 (6;7)	100	8 (8;8)	p<0,05
<i>E.coli</i> зі зміненими ферментативними властивостями	7,7	6 (6;6)	8	4,5 (3;6)	p>0,05
<i>E.coli</i> лактозонегативна	6,1	6,5 (6;7)	8	3 (3;3)	p>0,05
<i>E.coli</i> (гем+)	24,6	7 (7;7)	-	-	1,000
<i>Klebsiella</i> spp.	24,6	7 (6;7)	12	3 (3;6)	p<0,05
<i>Citrobacter</i> spp.	11,5	7 (7;7)	4	3 (3;3)	p<0,05
<i>Proteus</i> spp.	6,1	6,5 (6;7)	-	-	1,000

Enterobacter spp.	21,5	7 (6;7)	8	3 (3;3)	p<0,05
S.aureus	23,8	5 (5;5)	8	3,6 (3,2;4)	p<0,05
S.epidermidis (гем+)	24,6	5 (5;5)	3	3 (3;3)	p<0,05
S.saprophyticus	11,5	3 (3;3)	28	3 (3;4)	p>0,05
S. faecalis	39,2	5 (5;5)	68	6 (5;7)	p<0,05
Гриби роду Candida	40,8	5 (5;5)	12	3 (3;3,3)	p<0,05
Lactobacillus spp.	83,1	5 (5;6)	100	8 (8;8)	p<0,05

Примітки: P - статистична значимість різниці між показниками флори досліджуваної та контрольної групи.

Погіршення стану мікробіоценозу кишківника у хворих на подагру характеризувалося значним зростанням висіву представників грамнегативної паличкової мікрофлори: *Citrobacter* spp. та *Proteus* spp. При превалюванні *Proteobacteria* в мікробіомі кишківника спостерігається блокування процесу окиснення жирних кислот, що призводить до енергодефіциту в епітеліоцитах, стимуляції продукції прозапальних цитокінів, пригнічення фагоцитозу і лізису бактеріальних клітин.

При обстеженні хворих на подагру виявлено підвищення кількісних показників висіву стафілококів, стрептококів, що належать до *Firmicutes*. Зокрема, встановлено вірогідне збільшення концентрації в кишківнику грампозитивних коків (*S.aureus*, *S.epidermidis* (гем+), *Streptococcus* spp.).

Зі значною частотою до складу бактеріальних асоціацій кишківника входили гриби р. *Candida*. Контамінація кишківника грибами р. *Candida* на 28,8% перевищувала значення у здорової популяції, що мало своє підтвердження і в одиниці калу.

Зміни кишкової мікробіоти у пацієнтів досліджуваної групи характеризувались значним вірогідним зниженням частки висівання захисної мікрофлори кишківника: *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. (на 16,9% та 3,1%

відповідно). Виявлено зниження кількісного рівня висіву лактобацил у порівнянні з контрольною групою ($p=0,011$). Представники кишкової мікробіоти здатні приймати участь в метаболізмі СК, а відповідно дефіцит даних видів індигенної мікрофлори в поєднанні з активною проліферацією *Bacteroides* spp. та гемолітичних форм транзиторної мікрофлори слід розглядати як один із факторів, що впливає на уратний гомеостаз людини.

Згідно сучасних поглядів на склад мікробіоти шлунково-кишкового тракту, в товстій кишці виділяють 4 основні філума бактерій, а саме: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* та *Proteobacteria*. При цьому, більш ніж 90% мікрофлори дистальних відділів товстої кишки складають мікроорганізми філумів *Bacteroidetes* та *Firmicutes*. *Firmicutes* включають більш 200 видів грампозитивних бактерій, зокрема, різні види *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*. Філум *Bacteroidetes* представлений грамнегативними бактеріями, такими як *Bacteroides*, *Prevotella*.

Результати досліджень останніх років доводять що, з одного боку, зміни якісного та кількісного складу кишкової мікробіоти є одним із факторів, який призводить до формування різної патології. З іншого боку, сам факт наявності певного патологічного процесу у пацієнта є причиною порушення складу мікрофлори кишківника, що є тригером каскаду патологічних змін в організмі хворого.

Незважаючи на те, що більшість досліджень в даному напрямку мають описовий характер, дослідники виявили маркери захворювань як на токсеномічному, так і на функціональному рівні. Однак, отримані дані мають суперечливий характер, а деякі патологічні стани, наприклад, характер порушень видового та кількісного складу мікробіоти товстої кишки у хворих на подагру, є взагалі малодослідженим.

Багато авторів в ході оцінки отриманих результатів досліджень щодо порушення кишкової мікробіоти при різній патології роблять акценти не тільки

на динаміці змін видового і кількісного складу флори, а й на співвідношенні ключових філумів бактерій, в першу чергу Bacteroidetes та Firmicutes, що також є ключовим відображенням загальних процесів і тенденцій щодо змін кишкової флори.

Так, в ході мікробіологічного дослідження було виявлено, що у хворих на подагру (досліджувана група, $n = 130$) в порівнянні з групою контролю мало місце значне зростання висіву як Bacteroidetes, так і в цілому філуму Firmicutes з коефіцієнтом статистичної значущості різниці в обох випадках $p < 0,01$. При цьому, якщо співвідношення Bacteroidetes/Firmicutes в контрольній групі становило 0,32, в досліджуваній групі ($n=130$) на візиті день 0 вказаний показник дорівнював 0,58 ($p < 0,01$), що свідчить про наявність у хворих на подагру не тільки якісних та кількісних змін мікробіоти товстої кишки, а й порушення співвідношення представників ключової флори в бік домінування саме філуму Bacteroidetes.

Отримані в ході дослідження результати, в контексті даних інших авторів, що стосуються змін мікробіоти кишківника на фоні різної патології, підкреслюють неоднозначність змін типового складу кишкової флори. З іншого боку, вибіркковість дослідження лише певних представників бактеріальних філумів з великого розмаїття видового складу мікробіоти кишківника теж вносить свій відбиток на загальну оцінку отриманих результатів. Зазначене ставить під сумнів можливість адекватно оцінити вплив цілих типів бактерій на виникнення або протікання певної патології і спонукає до пошуку та дослідження ролі саме певних видів мікроорганізмів у перебігу певних захворювань. В даному контексті в роботі проведена спроба знайти взаємозв'язок кількісного складу конкретних видів досліджуваних мікроорганізмів та ключових лабораторних показників, що характеризують тяжкість перебігу подагри. Так, виявлена слабка пряма кореляція ($r=0,359$; $p < 0,05$) між рівнем сечової кислоти в досліджуваній

групі хворих (n=130) на візиті день 0 та кількістю *Fusobacterium* spp. родини *Fusobacteriaceae*, що висівалось, що наочно представлено на рисунку 3.2.

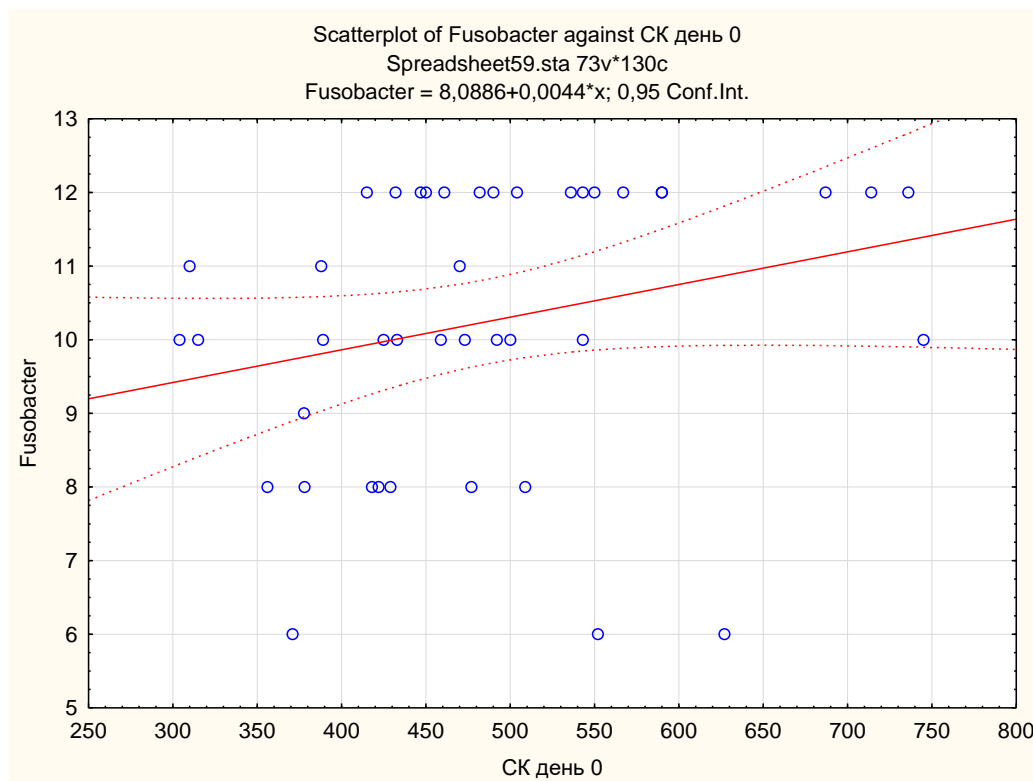


Рисунок 3.2. Кореляційний зв'язок між рівнем СК крові та *Fusobacterium* spp. у хворих досліджуваної групи (n=130) на візиті день 0.

Аналогічний слабкий прямий кореляційний зв'язок ($r=0,325$; $p<0,05$) у хворих досліджуваної групи (n=130) на візиті день 0 був виявлений між рівнем ІЛ-1 β та *Fusobacterium* spp., що наочно представлено на рисунку 3.3.

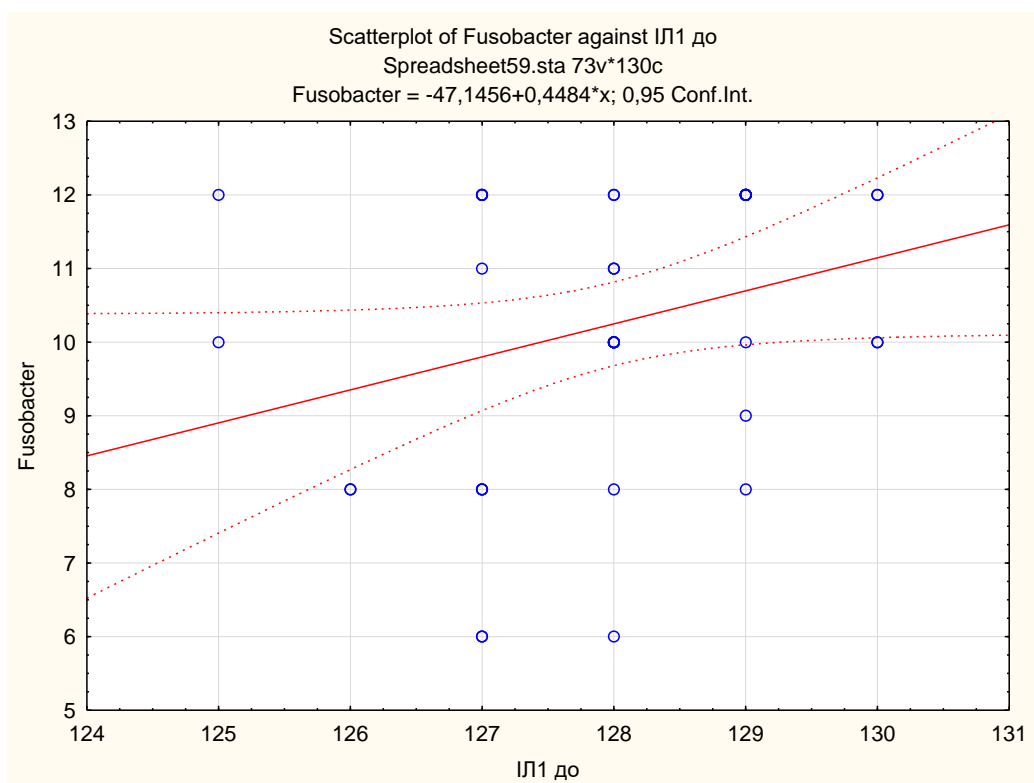


Рисунок 3.3. Кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-1 β та *Fusobacterium* spp. у хворих досліджуваної групи (n=130) на візиті день 0.

Отримані результати дають підстави розглядати саме *Fusobacterium* spp. потенційним мікробіологічним маркером лабораторної тяжкості перебігу подагри.

Підводячи підсумковий аналіз отриманих результатів, слід зазначити, що у всіх пацієнтів з хронічним подагричним артритом мали місце виражені ДЗК. Комплексні порушення мікробіоти кишківника у хворих на подагру характеризувалися поєднанням дефіциту захисної мікрофлори (зниження рівня висіву лактобацил і біфідобактерій) і підвищенням рівня контамінації кишківника облігатними анаеробами, ентеробактеріями зі зміненими біологічними властивостями, грампозитивними коками та грибами роду *Candida*, порушенням співвідношення представників ключової флори *Bacteroidetes/Firmicutes* в бік домінування саме філуму *Bacteroidetes*. Наслідком

таких порушень з одного боку є не просто зниження частки кишкового шляху виведення СК з організму але й можливо, навіть, збільшення рівня урикемії як наслідок активної контамінації просвіту товстої кишки анаеробною флорою. З іншого боку стимуляція продукції прозапальних цитокінів, пригнічення фагоцитозу і лізису бактеріальних клітин створює замкнуте коло патологічних змін у хворих на подагру з ДЗК, що однозначно не покращує перебіг захворювання і має свій негативний вплив на результати лікування зазначеної категорії пацієнтів.

Таким чином, відновлення ДЗК у хворих на хронічний подагричний артрит є не потребою, а необхідністю, що незаперечно знайде своє відображення в результатах терапії цих хворих.

3.2. Зміни цитокінового профілю у пацієнтів з подагрою та дисбіотичними змінами кишківника.

Враховуючи, що хронічний запальний процес при подагрі запускає цілий каскад імунологічних порушень, який відіграє ключову роль у тяжкості перебігу захворювання, а останні лише поглиблюються наявним у даних пацієнтів ДЗК, вивчення як вихідних змін цитокінового профілю так і його динаміки на фоні комплексного лікування є досить важливим фактом визначення ефективності застосованих терапевтичних протоколів.

Беручи до уваги вищевикладене, нами проведено дослідження цитокінового профілю, а саме рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП α) та протизапального ІЛ (ІЛ-10) крові на день 0 у досліджуваній когорті хворих (n=130). Рівні цитокінів у досліджуваній групі пацієнтів на початку дослідження у порівнянні з практично здоровими особами наведено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Порівняльна характеристика цитокинового профілю на день 0 у досліджуваній та контрольній групах (Me(Q1;Q3))

Показник	Досліджувана група (n=130)	Контрольна група (n=25)	P
IL-1 β , пг/мл	128 (115;136)	23 (11;34)	p<0,05
IL-6, пг/мл	214 (201;226)	22 (09;32)	p<0,05
IL-8, пг/мл	43 (32;48)	24 (13;28)	p<0,05
TNF- α , пг/мл	121 (110;133)	25 (14;35)	p<0,05
IL-10, пг/мл	72 (61;83)	23 (08;43)	p<0,05

Примітка. P - статистична значимість різниці між показниками досліджуваної та контрольної групи.

Згідно отриманих результатів відзначається достовірне перевищення значень всіх показників цитокинового профілю у хворих на подагру над когортою практично здорових людей. В першу чергу це стосувалось IL-1 β , IL-6, TNF- α . Вказані результати підтверджують дані інших авторів про ключову роль саме IL-1 β та пов'язаних з ним IL-6, IL-8, TNF- α в індукції запального процесу при подагрі. Враховуючи той факт, що підвищений рівень прозапальних цитокінів, який, згідно даних літератури, має місце під час спалахів подагричного артриту, сприяє пошкодженню кістки. IL-1 є ключовою молекулою в процесі пошкодження кісток і хрящів і відіграє вирішальну роль у формуванні остеобластів. Аналізуючи отримані результати можна стверджувати, що у хворих на хронічний подагричний артрит навіть у фазі ремісії має місце досить високий рівень специфічних запальних змін, що є одним із факторів прогресування місцевих деструктивних змін кісток. Слід зазначити, що на відміну від інших прозапальних цитокінів, саме рівень IL-6 у хворих на первинну подагру перевищував майже у 6 разів значення здорових осіб. Можна припустити, що IL-6 у хворих на хронічний подагричний артрит є маркером тяжкості та агресивності

перебігу захворювання. З іншого боку, як вже було зазначено вище, у всіх пацієнтів досліджуваної групи на день 0 мали місце суттєві ДЗК, а останні в свою чергу виступають теж пусковим механізмом активації каскаду специфічних запальних змін.

Таким чином, високі рівні показників цитокинового профілю у хворих на подагру в стадії ремісії можна пояснити не лише персистенцією хронічного специфічного запального процесу, характерного для даної патології, а й наявністю дисбіотичних порушень у товстій кишці. Вищевикладене, знову ж таки підкреслює необхідність корекції ДЗК у хворих на подагру з метою нормалізації показників цитокинового профілю, а відповідно зменшення впливу інтерлейкінів на ланцюг місцевих деструктивних змін при подагрі.

В ході оцінки отриманих результатів цікавими виявилися дані щодо кореляційних зв'язків. Виявлений слабкий прямий кореляційний зв'язок між ІЛ-1 β та рівнем урикемії у когорті досліджуваних хворих (n=130) на візиті день 0 (r=0,1807; p=0,0395). Зі зростанням рівнів СК в крові зростає ІЛ-1 β (у пацієнтів з вищими СК вищі і ІЛ-1 β), що наочно представлено на рис.3.4

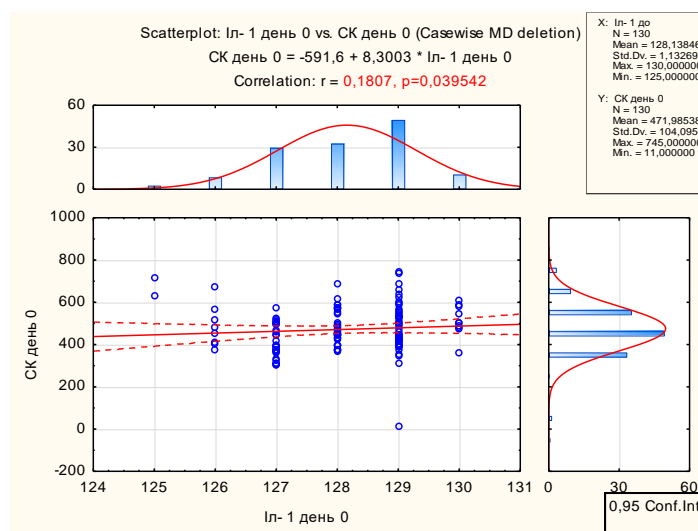


Рис 3.4 Кореляційний зв'язок між рівнем урикемії та ІЛ-1 β у пацієнтів досліджуваної групи (n=130) на візиті день 0.

Виявлена кореляція лише зайвий раз підкреслює наявність зв'язку між підвищенням рівня СК у крові та запуском каскаду специфічних запальних змін, ключову та тригерну роль в якому відіграє саме ІЛ-1 β .

Отже, хворі на хронічний подагричний артрит, навіть у фазі ремісії мають суттєве, достовірне підвищення рівня інтерлейкінів у порівнянні з практично здоровими людьми, що свідчить про високий рівень персистенції хронічного специфічного запального процесу не тільки в період загострення хвороби. ДЗК у пацієнтів з подагрою є індуктором додаткової активації специфічних запальних змін, які є активатором ланцюга місцевих патоморфологічних порушень кісток у даної категорії хворих. Таким чином, хворі на подагру, навіть у фазі ремісії, потребують медикаментозної корекції з урахуванням особливостей патофізіологічного каскаду специфічних запальних змін та ДЗК.

Матеріали публікації представлені в роботі: Кондратюк В. Є., Тарасенко О.М., Шепетько І.С. Особливості мікробіоти кишківника у хворих на подагру та її роль у патогенезі захворювання / Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». — м. Вінниця, 25 квітня 2019. — С. 23-25.

РОЗДІЛ 4

КОРЕКЦІЯ ДИСБІОТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ КИШКІВНИКА ЯК ФАКТОР ВПЛИВУ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ПОДАГРИ

Як вже зазначалось вище, наявні у хворих на хронічний подагричний артрит суттєві ДЗК мають негативний вплив на перебіг подагри, а відповідно, впливають на результати лікування зазначеної категорії пацієнтів. Вказаний факт обґрунтовує необхідність корекції ДЗК шляхом додавання до комплексної терапії даних пацієнтів мультипробіотичних засобів, що здатні нормалізувати мікробіологічні порушення і, таким чином, підвищити ефективність лікування даної категорії пацієнтів.

У дослідженні нами застосований полікомпонентний синбіотик “*Ротабіотик*”. Комбінація лакто- і біфідобактерій та інуліну в ротабіотику виявляє підвищену ефективність у порівнянні із засобами, що містять один вид бактерій. Ротабіотик призначався хворим основної групи по 1 твердій капсулі тричі на добу через 30 хвилин після прийому їжі. Статистичний аналіз отриманих результатів проведений після 3-х місячного терміну застосування даного засобу у вище окреслених дозах. Прийом препарату пацієнти починали після отримання результатів мікробіологічного дослідження калу та відповідно підтвердження даних про наявні ДЗК.

Оцінюючи ефективність додавання полікомпонентного синбіотика до стандартного протоколу лікування хворих на хронічний подагричний артрит, в першу чергу слід торкнутися питання змін мікробіоти товстої кишки, які відбулися на фоні 3-х місячного застосування даної терапевтичної схеми.

Так, на тлі 3-х місячного комплексного лікування з додаванням полікомпонентного синбіотика у хворих на подагру в основній групі відзначалась суттєва трансформація структури кишкової мікробіоти в бік нормалізації її якісного та кількісного складу, що наочно представлено на рисунку 4.1.

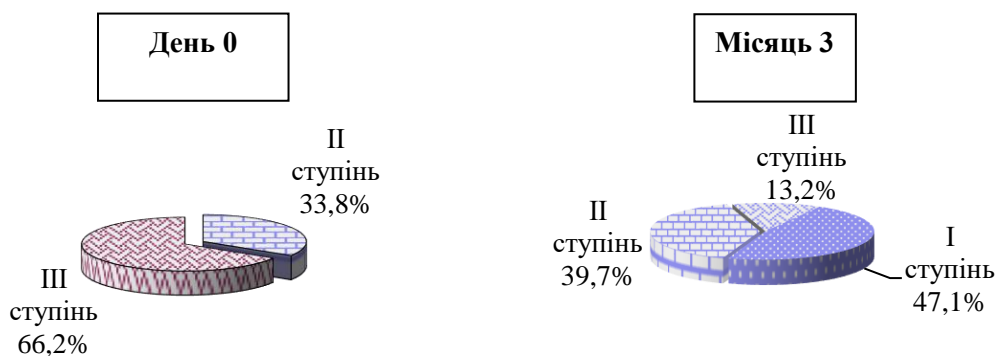


Рис. 4.1. Динаміка зміни структури ДЗК у хворих основної групи (n=68) на візиті день 0 та міс 3.

Якщо до лікування в основній групі домінували ІІІ і ІІ ст. ДЗК., при цьому частота реєстрації дисбіозу ІІІ ст. перевищувала частоту ІІ ст. у 2 рази, то через 3 місяці терапії із застосуванням синбіотика мало місце превалювання легкого ступеня порушень мікробіоти, що мав місце у 47,1% хворих. При цьому частка пацієнтів з ДЗК ІІІ ст зменшилась на 53%. Безпосередні позитивні зміни структури дисбіозу кишківника у хворих на подагру в основній групі можна оцінити аналізуючи зміну мікробіологічного спектру окремих представників мікробіоти товстої кишки після 3-х місячного лікування з додаванням синбіотика. Так, відзначається відновлення показників захисної мікрофлори - лактобацил до значень здорових осіб та тенденцію до нормалізації рівня контамінації кишківника біфідобактеріями, що наочно представлено в таблицях 4.1 та 4.2.

На візиті міс. 3 у хворих основної групи спостерігалась нормалізація показників мікробного спектру за рахунок зменшення висіву грампозитивних умовно-патогенних мікроорганізмів, які відносяться до Firmicutes, достовірно зменшилася контамінація грибами роду *Candida* (на 17,7 %). Представники

факультативної мікрофлори товстої кишки у хворих на подагру, що приймали синбіотик, досягли рівня здорових осіб, за винятком величини КУО/г *E.coli*.

Таблиця 4.1

Динаміка спектру факультативних анаеробних бактерій мікрофлори товстої кишки у хворих основної групи (% висівання у хворих, Iг КУО/г (Me(Q1;Q3))).

Мікроорганізми	Основна група (n=68)					Контрольна група (n=25)		
	День 0		Місяць 3			%	Iг КУО/г	P*
	%	Iг КУО/г	%	Iг КУО/г	p			
<i>E.coli</i>	100	7 (6;7)	100	9 (8;9)	p<0,05	100	8 (8;8)	p<0,05
<i>E.coli</i> зі зміненими ферментативними властивостями	7,4	6 (6;7)	7,4	4 (3;5)	p<0,05	8	4,5 (3;6)	p>0,05
<i>E.coli</i> лактозонегативна	7,4	7 (6;7)	5,9	3 (3;3)	p<0,01	8	3 (3;3)	p>0,05
<i>E.coli</i> (гем+)	26,5	7 (7;7)	-	-	1,000	-	-	1,000
<i>Klebsiella</i> spp.	30,9	7 (7;7)	13,2	3 (3;5)	p<0,01	12	3 (3;6)	p>0,05
<i>Citrobacter</i> spp.	14,7	6 (7;7)	7,4	3 (3;5)	p<0,01	4	3 (3;3)	p>0,05
<i>Proteus</i> spp.	2,9	7 (6;8)	-	-	1,000	-	-	1,000
<i>Enterobacter</i> spp.	16,2	7 (7;7)	8,8	3 (3;3)	p<0,01	8	3 (3;3)	p>0,05
<i>S. aureus</i>	29,4	5 (5;5)	7,4	3 (3;4)	p<0,05	8	3,6 (3,2;4)	p>0,05
<i>S. epidermidis</i> (гем+)	25	5 (5;5)	8,8	3 (3;4)	p<0,01	4	3 (3;3)	p>0,05
<i>S. saprophyticus</i>	8,8	3 (3;3)	27,9	3 (3;3)	p>0,05	28	3 (3;4)	p>0,05
<i>S. faecalis</i>	50	5 (5;5)	67,6	6 (6;6)	p<0,05	68	6 (5;7)	p>0,05
Гриби роду <i>Candida</i>	45,6	5 (5;5)	27,9	4 (3;5)	p<0,05	12	3 (3;3)	p>0,05
<i>Lactobacillus</i> spp.	85,3	5 (5;5)	100	8 (8;8)	p<0,01	100	8 (8;8)	p>0,05

Примітка. P* - статистична значимість різниці між показниками флори основної групи на візиті 3 місяць та групи контролю.

Таблиця 4.2

Динаміка спектру облигатних анаеробних бактерій мікрофлори товстої кишки у хворих основної групи (% висівання у хворих, Lg КУО/г, (Me(Q1;Q3))).

Мікроорганізми	Основна група (n=68)					Контрольна група (n=25)		
	День 0		Місяць 3			%	Lg КУО/г	P*
	%	Lg КУО/г	%	Lg КУО/г	p			
Bacteroides spp.	85,3	12 (12;12)	75	10 (10;11)	p<0,05	76	9 (9;9)	p<0,05
Peptostreptococcus spp.	35,3	7 (6;8)	35,3	6 (6;9)	p>0,05	36	6 (6;6)	p>0,05
Veilonella spp.	27,9	10 (9;12)	27,9	7 (6;10)	p<0,01	28	9 (8;9)	p>0,05
Fusobacterium spp.	22,0	11 (10;12)	13,2	8 (8;9)	p<0,01	32	8 (8;8)	p>0,05
Eubacterium spp.	16,2	8 (7;11)	27,9	9 (9;12)	p>0,05	36	10(10;11)	p>0,05
Bifidobacterium spp.	97,0	6 (6;6)	100	9 (8;10)	p<0,01	100	11 (9;11)	p<0,05

Примітка. P* - статистична значимість різниці між показниками флори основної групи на візиті місяць 3 та групи контролю.

На фоні застосування мультипробіотика в комплексній терапії подагри позитивні зміни спостерігались і в спектрі облигатних анаеробів. Зафіксовано статистично достовірне зменшення рівня висіву Bacteroides spp. і збільшення кількості біфідобактерій із наближенням їх до показників контрольної групи.

Отримані дані свідчать про позитивний вплив терапії з застосуванням синбіотика на стан мікробіоти кишківника у хворих на подагру, що знайшло своє відображення у зменшенні дисбалансу між представниками захисної стабілізуючої мікрофлори та умовно-патогенною аеробною та облигатною анаеробною мікрофлорою кишківника. Однак, слід зазначити, що спектр захисної мікробіоти товстої кишки, зокрема Bifidobacterium spp., у хворих основної групи на тлі 3-х місячної терапії з додаванням синбіотика хоча і має

тенденцію до нормалізації, але не відповідає показникам контрольної групи, що обумовлює потребу більш тривалого застосування даного засобу.

На відміну від хворих на подагру основної групи, у пацієнтів групи порівняння на тлі стандартної уратзнижувальної терапії алопуринолом не виявлено динаміки змін структури мікробіоти кишківника, що наочно представлено на рисунку 4.2.

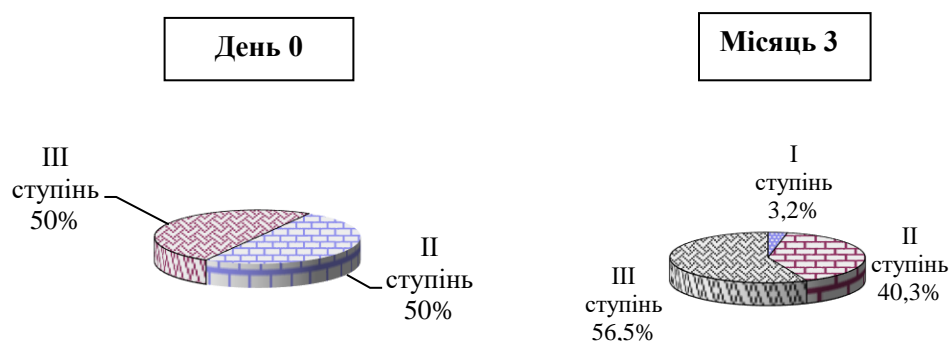


Рис. 4.2. Динаміка змін структури дисбіотичних змін кишківника у хворих групи порівняння (n=62) на візиті день 0 та міс 3.

Так, у хворих групи порівняння не спостерігалась динаміка спектру облигатної та факультативної анаеробної мікрофлори, що висівалась. Результати мікробіологічного дослідження у даної групи пацієнтів наочно представлено в таблицях 4.3 та 4.4.

Таблиця 4.3

Динаміка спектру факультативних анаеробних бактерій мікрофлори товстої кишки у хворих групи порівняння (% висівання у хворих, Ig КУО/г, (Me(Q1;Q3))).

Мікроорганізми	Група порівняння (n=62)					Контрольна група (n=25)		
	День 0		Місяць 3			%	Lg КУО/г	P*
	%	Lg КУО/г	%	Lg КУО/г	p			
E.coli	96,8	6 (6;7)	98,4	6 (6;7)	p>0,05	100	8 (8;8)	p<0,05
E.coli зі зміненими ферментативними властивостями	8,0	6 (6;6)	8,1	6 (3;7)	p>0,05	8	4,5 (3;6)	p>0,05
E.coli лактозонегативна	4,8	6 (3;7)	6,5	7 (5;7)	p>0,05	8	3 (3;3)	p>0,05
E.coli (гем+)	22,6	7 (7;7)	25,8	7 (6;7)	p>0,05	-	-	1,000
Klebsiella spp.	17,7	6 (4;7)	22,6	6 (6;7)	p>0,05	12	3 (3;6)	p<0,05
Citrobacter spp.	8,0	7 (7;7)	9,7	7 (7;7)	p>0,05	4	3 (3;3)	p<0,05
Proteus spp.	9,7	6,5 (6;7)	4,8	6 (6;6)	p>0,05	-	-	1,000
Enterobacter spp.	27,4	6 (6;7)	22,6	6 (6;7)	p>0,05	8	3 (3;3)	p<0,05
S.aureus	17,7	5 (5;6)	22,6	5 (5;5)	p>0,05	8	3,6 (3,2;4)	p<0,05
S.epidermidis (гем+)	24,2	5 (5;5)	25,8	5 (5;5)	p>0,05	4	3 (3;3)	p<0,05
S.saprophyticus	14,5	3 (3;4)	8,1	4 (3;4)	p>0,05	28	3 (3;4)	p>0,05
S.faecalis	27,4	5 (5;6)	33,9	6 (5;6)	p>0,05	68	6 (5;7)	p>0,05
Гриби роду Candida	35,5	5 (5;5)	37,1	5 (5;5)	p>0,05	12	3 (3;3,3)	p<0,05
Lactobacillus spp.	80,6	5 (5;6)	85,5	5 (5;6)	p>0,05	100	8 (8;8)	p<0,01

Примітка. P* - статистична значимість різниці між показниками флори групи порівняння на візиті місяць 3 та групи контролю.

Таблиця 4.4.

Динаміка спектру облигатних анаеробних бактерій мікрофлори товстої кишки у хворих групи порівняння (% висівання у хворих, Lg КУО/г, (Me(Q1;Q3))).

Мікроорганізми	Група порівняння (n=62)					Контрольна група (n=25)		
	День 0		Місяць 3			%	Lg КУО/г	P*
	%	Lg КУО/г	%	Lg КУО/г	p			
Bacteroides spp.	82,2	12(12;12)	85,5	12 (12;12)	p>0,05	76	9 (9;9)	p<0,01
Peptostreptococcus spp.	46,8	8 (8;12)	41,9	8 (8;10)	p>0,05	36	6 (6;6)	p<0,05
Veilonella spp.	29,0	10(10;12)	29	10 (10;10)	p>0,05	28	9 (8;9)	p<0,05
Fusobacterium spp.	43,5	10 (8;12)	33,9	12 (10;12)	p>0,05	32	8 (8;8)	p<0,05
Eubacterium spp.	14,5	8 (6;8)	14,5	8 (8;9)	p>0,05	36	10(10;11)	p<0,05
Bifidobacterium spp.	96,8	6 (6;6)	98,4	6 (6;6)	p>0,05	100	11 (9;11)	p<0,01

Примітка. P* - статистична значимість різниці між показниками флори групи порівняння на візиті місяць 3 та групи контролю.

Таким чином, у хворих групи порівняння на фоні терапії без застосування мультипробіотика не виявлено суттєвого покращення стану мікробіоценозу кишківника. Не спостерігалось відновлення рівня висіву захисної мікрофлори та залишались високими кількісні показники контамінації кишківника умовно-патогенними факультативно анаеробними та облигатними анаеробними мікроорганізмами.

Враховуючи, що в ході дослідження мікробний спектр ні в основній групі хворих, ні в групі порівняння не відповідав спектру у контрольній групі, для доведення ефективності застосування синбіотика в лікуванні ДЗК у хворих на подагру, проведений порівняльний статистичний аналіз отриманих результатів між досліджуваними групами пацієнтів. Проводячи порівняльний аналіз динаміки змін мікробного спектру товстої кишки між досліджуваними групами

хворих на візитах день 0 та місяць 3 отримані прогнозовані результати, що представлені в таблицях 4.5 та 4.6.

Таблиця 4.5

Порівняльний аналіз динаміки спектру факультативних анаеробних бактерій мікрофлори товстої кишки у хворих основної групи та групи порівняння.

Мікроорганізми	p*	p**
E.coli	p>0,05	p<0,05
E.coli зі зміненими ферментативними властивостями	p>0,05	p>0,05
E.coli лактозонегативна	p>0,05	p>0,05
E.coli (гем+)	p>0,05	1,0
Klebsiella spp.	p>0,05	p<0,05
Citrobacter spp.	p>0,05	p<0,05
Proteus spp.	p>0,05	1,0
Enterobacter spp.	p>0,05	p<0,05
S.aureus	p>0,05	p<0,05
S.epidermidis (гем+)	p>0,05	p<0,05
S.saprophyticus	p>0,05	p>0,05
S.faecalis	p>0,05	p>0,05
Гриби роду Candida	p>0,05	p<0,01
Lactobacillus spp.	p>0,05	p<0,01

Примітки: p* - статистична значимість різниці між показниками флори у пацієнтів основної групи та групи порівняння на візиті день 0.

p** - статистична достовірність між показниками флори у пацієнтів основної групи та групи порівняння на візиті місяць 3.

Таблиця 4.6.

Порівняльний аналіз динаміка спектру облигатних анаеробних бактерій мікрофлори товстої кишки у хворих основної групи та групи порівняння.

Мікроорганізми	P*	P**
Bacteroides spp.	p>0,05	p<0,05
Peptostreptococcus spp.	p<0,05	p<0,05
Veilonella spp.	p>0,05	p<0,01
Fusobacterium spp.	p>0,05	p<0,05
Eubacterium spp.	p>0,05	p<0,05
Bifidobacterium spp.	p>0,05	p<0,01

Примітки: p* - статистична значимість різниці між показниками флори у пацієнтів основної групи та групи порівняння на візиті день 0.

p** - статистична достовірність між показниками флори у пацієнтів основної групи та групи порівняння на візиті місяць 3.

Так, з наведених даних видно, що на візиті день 0 різниця показників по всім представникам флори не досягла статистичної значимості. Вказаний результат підтверджує репрезентативність груп для порівняння. Натомість на візиті місяць 3 спостерігалась статистично значима різниця динамік показників по переважній більшості досліджуваних мікроорганізмів.

Як вже зазначалось вище, на фоні 3 місячної терапії подагри з додаванням полікомпонентного синбіотика в основній групі зафіксовано статистично значуще зменшення рівня висіву Bacteroides spp. По відношенню до представників Firmicutes, статистично значуще збільшення на візиті місяць 3 висіву S.faecalis та Lactobacillus spp. на фоні статистично значущого зменшення висіву S.aureus, S.epidermidis(гем+) та Veilonella spp. в цілому дало можливість змінити співвідношення досліджуваних представників філумів Bacteroidetes та Firmicutes з 0,58 до 0,36, з коефіцієнтом статистичної значущості різниці p<0,01.

При цьому, слід зазначити, що співвідношення *Bacteroidetes/Firmicutes* в основній групі на візиті місяць 3 не мало статистично значущої різниці з аналогічним показником групи контролю ($p=0,092$). Натомість, в групі порівняння, на фоні стандартної уратзнижуючої терапії, на візиті місяць 3 не спостерігалась статистично значуща різниця у показниках висівання ні представників філуму *Bacteroidetes* ні *Firmicutes*, що безумовно, знайшло своє відображення і у співвідношенні *Bacteroidetes/Firmicutes*, а саме: 0,59 на день 0 та 0,60 на місяць 3 ($p=0,341$). Порівнюючи співвідношення *Bacteroidetes/Firmicutes* у хворих основної групи та групи порівняння отримані прогнозовані результати, а саме: відсутність статистично значущої різниці на візиті місяць 0 (0,57 і 0,59, відповідно, $p=0,081$) та статистично значуща різниця вище окреслених показників на візиті місяць 3 (0,36 і 0,60, відповідно, $p<0,01$), що зайвий раз доводить ефективність застосування полікомпонентного синбіотика на шляху корекції дисбіотичних змін кишківника.

Аналізуючи результати мікробіологічних досліджень у хворих досліджуваних груп можна зробити наступні висновки. Наявність у пацієнтів на подагру ДЗК є показом до включення до стандартної схеми лікування зазначеної патології синбіотика. Застосування у даної категорії хворих полікомпонентного синбіотика дозволяє навіть на тлі 3-х місячного лікування статистично достовірно покращити спектр флори, що висівається, за рахунок відновлення захисної флори, зменшення дисбалансу між представниками захисної стабілізуючої мікрофлори та умовно-патогенної аеробної і облігатної анаеробної мікрофлори кишківника. Нормалізація бактеріального спектру мікробіоти товстої кишки у хворих на хронічний подагричний артрит дає підстави прогнозувати позитивний вплив синбіотика на результати комплексного лікування даної категорії пацієнтів в цілому.

Матеріали цього розділу роботи представлені в публікаціях:

1. *Kondratiuk Vitalii E., Tarasenko Oksana M., Karmazina Olena M., Taranchuk Valentin V. Impact of the Synbiotics and Urate-Lowering Therapy on Gut Microbiota and Cytokine Profile in Patients with Chronic Gouty Arthritis. Journal of Medicine and Life. – 2020. - Vol. 13, Issue 4. – P. 490–498.*
2. *Кондратюк В. Є., Тарасенко О.М., Натрус Л.В., Пономарьова І.Г. Гіпоурекемічна ефективність синбіотика в комплексному лікуванні хворих на подагру // Український терапевтичний журнал. – 2019. — № 1. — С. 75-84.*

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО - ЛАБОРАТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІКОМПОНЕНТНОГО СИНБІОТИКА В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ПОДАГРИЧНОГО АРТРИТУ

5.1. Динаміка лабораторних показників у хворих на подагру на фоні комплексної терапії із застосуванням полікомпонентного синбіотика.

При оцінці динаміки лабораторних показників на тлі застосування розробленої лікувальної тактики, акценти безумовно робились на показниках, які мають безпосереднє відношення до перебігу даного захворювання. Так, ключовим показником, незаперечно, є рівень СК у крові на контрольних візитах день 0 та місяць 3, що є одним із основних критеріїв ефективності лікування хворих на хронічний подагричний артрит.

При оцінці описових статистичних характеристик рівнів СК в крові на візитах день 0 та місяць 3 в основній групі пацієнтів та групі порівняння визначили тип розподілу даного показника, за нульову прийняли гіпотезу про відповідність розподілу у вибірках Гаусовому (нормальному) розподілу. Тип розподілу показників у групах визначали методом Шапіро-Уїлка, як найбільш потужному та універсальному методу оцінки даних.

Так, в основній групі на візиті день 0 критерій Шапіро-Уїлка складає $W = 0,97$ з показником статистичної значимості $p=0,07$, що говорить про нормальний розподіл показника СК крові в цій групі (Рис. 5.1).

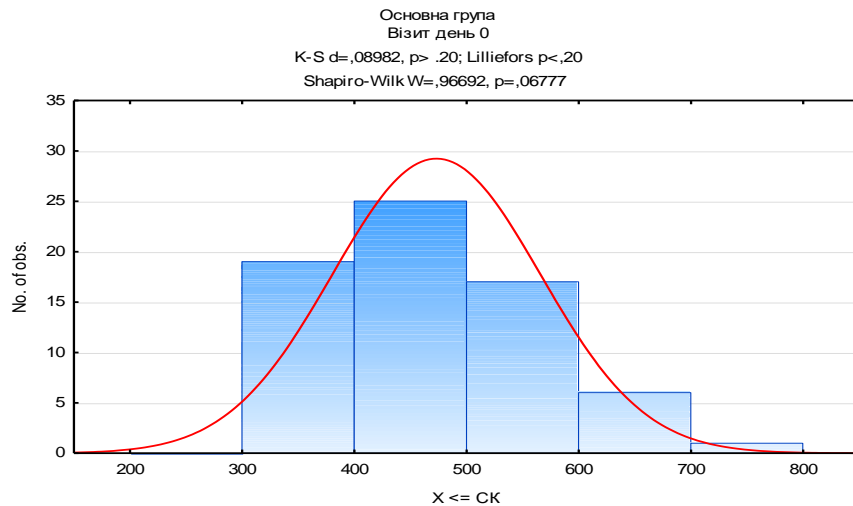


Рисунок 5.1. Розподіл показників СК крові в основній групі на візиті день 0.

На візиті місяць 3 в основній групі критерій Шапіро-Уїлка складає $W=0,97$ з показником статистичної значимості $p=0,09$, що теж говорить про нормальний розподіл показника СК (Рис.5.2).

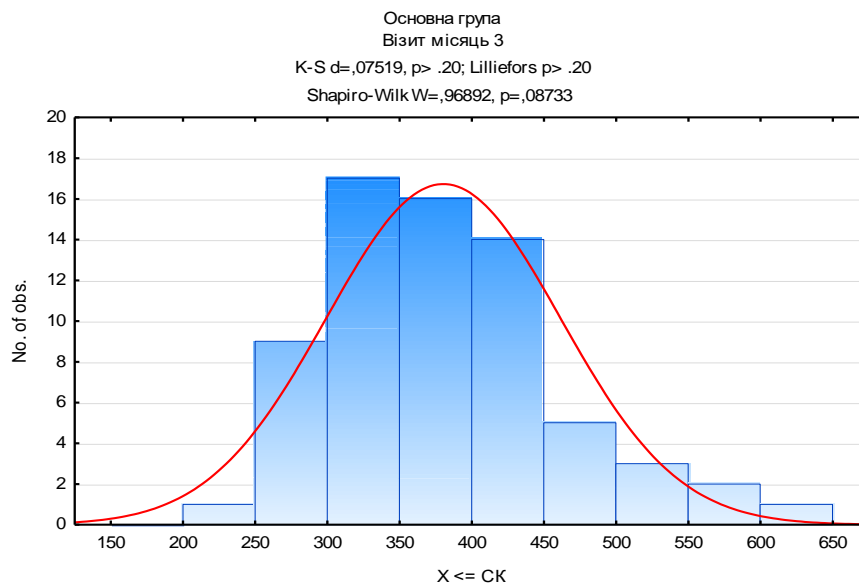


Рисунок 5.2. Розподіл показників СК крові в основній групі на візиті міс. 3.

У групі порівняння на візиті день 0 критерій Шапіро-Уїлка складає $W=0,95$ з показником статистичної значимості $p=0,008$, що вказує на розподіл показника, відмінний від Гаусового (Рис. 5.3).

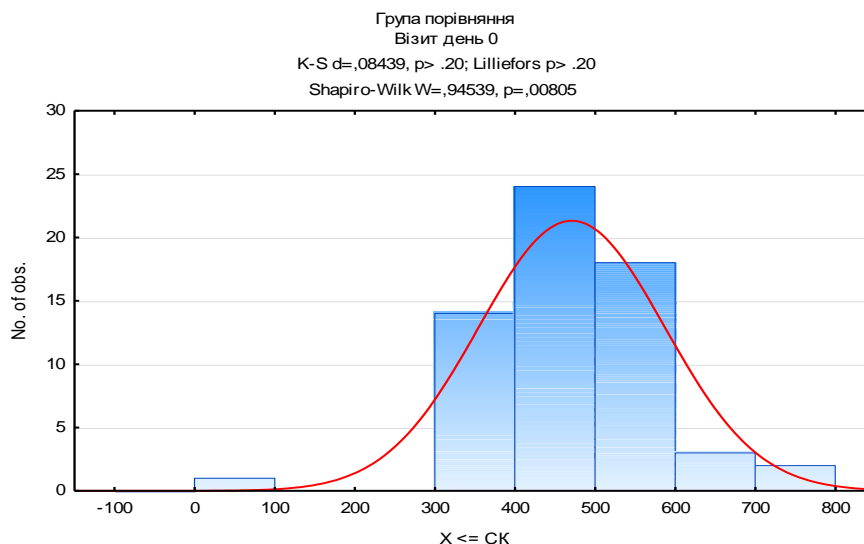


Рисунок 5.3. Розподіл показників СК у крові в групі порівняння на візиті день 0.

На візиті місяць 3 у групі порівняння критерій Шапіро-Уїлка складає $W=0,96$ з показником статистичної значимості $p=0,04$, що теж вказує на розподіл показника, відмінний від нормального (Рис. 5.4).

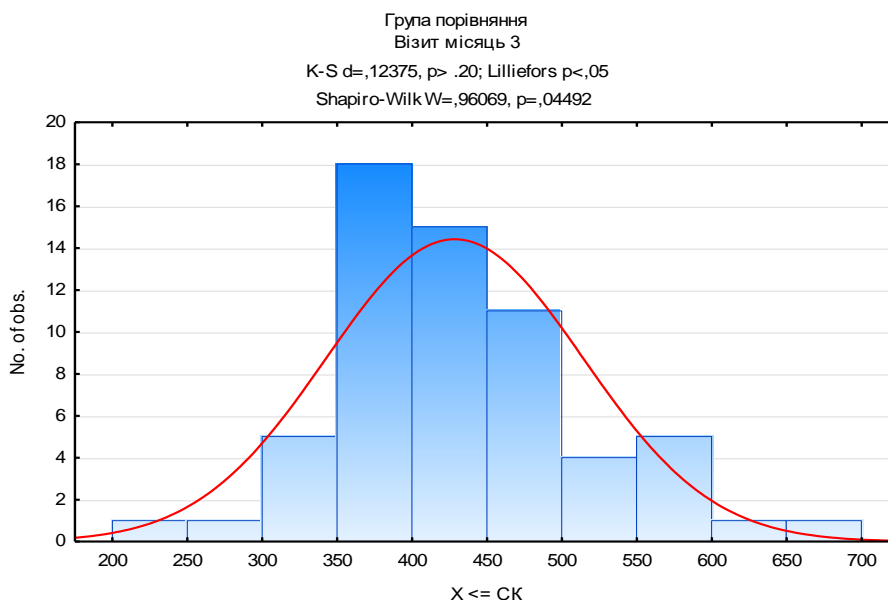


Рисунок 5.4. Розподіл показників СК у крові в групі порівняння на візиті місяць 3.

Оскільки дві з чотирьох порівнюваних груп мають розподіл, що не відповідає нормальному, в подальшому в роботі будуть використані непараметричні методи описової статистики, перевірки гіпотез та, за потреби, прогнозування. Для описової статистики рівнів СК крові в обох досліджуваних групах використовували непараметричні показники (медіана, нижній та верхній квартилі).

Результати статистичної обробки отриманих даних щодо рівня СК в крові пацієнтів основної групи в ході дослідження представлені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

**Динаміка рівнів СК крові в основній групі та групі порівняння
на візитах день 0 та місяць 3**

Група хворих	Рівень СК в крові Me(Q1;Q3)		P*	P**	P***
	День 0	Міс 3			
Основна група (n-68)	455(398,5;531)	370(314,5;429)	p<0,01	p>0,05	p<0,05
Група порівняння (n-62)	465,5(406;546)	403,5(368;475)	p<0,05		

Примітки: P* - достовірність різниці показників в групах хворих.

P** - достовірність різниці показників на день 0 між групами хворих.

P*** - достовірність різниці показників на місяць 3 між групами хворих.

Так, з наведених на рисунку 5.5. даних видно, що на фоні 3-х місячного лікування з додаванням синбіотика в основній групі пацієнтів має місце не тільки зниження медіани на 18,7%, а й величини розсіювання показника у виборці. Слід зазначити, що на візиті місяць 3 медіана рівня СК лише на 2,7% відрізняється від цільового рівня показника проти 20,9% на візиті день 0. При цьому цільових рівнів СК (360 мкмоль/л і нижче) на візиті місяць 3 досягли 27 пацієнтів (40,3%) основної групи.

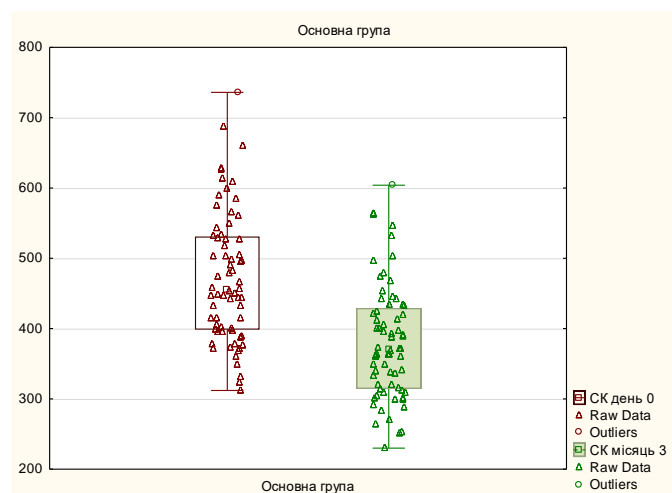


Рисунок 5.5. Статистична динаміка показників рівнів СК в основній групі між візитами день 0 та місяць 3.

Порівнюючи різницю визначених статистичних показників щодо рівнів СК у крові у пацієнтів основної групи на візитах день 0 та місяць 3, отримали результат, що свідчить про статистично значиме зниження рівня урикемії на фоні 3-х місячного лікування з коефіцієнтом статистичної значимості $p < 0,01$, що в цілому свідчить про ефективність застосованої гіпоурикемічної терапії в даній когорті хворих.

Що стосується динаміки рівнів СК у крові у пацієнтів групи порівняння, яка представлена на рисунку 5.6., аналогічно до показників основної групи, простежується тенденція до зниження медіани на 13,3% та зменшення розсіювання показників на фоні 3-х місячного лікування. Слід звернути увагу, що показник медіани СК на візиті місяць 3 в групі порівняння на 16,3% більший від цільового рівня СК, що на 13,6% перевищує аналогічні дані в основній групі. При цьому цільових рівнів СК (360 мкмоль/л і нижче) на візиті місяць 3 в групі порівняння було досягнуто лише у 13 хворих (21%), що майже в 2 рази менше, ніж в основній групі.

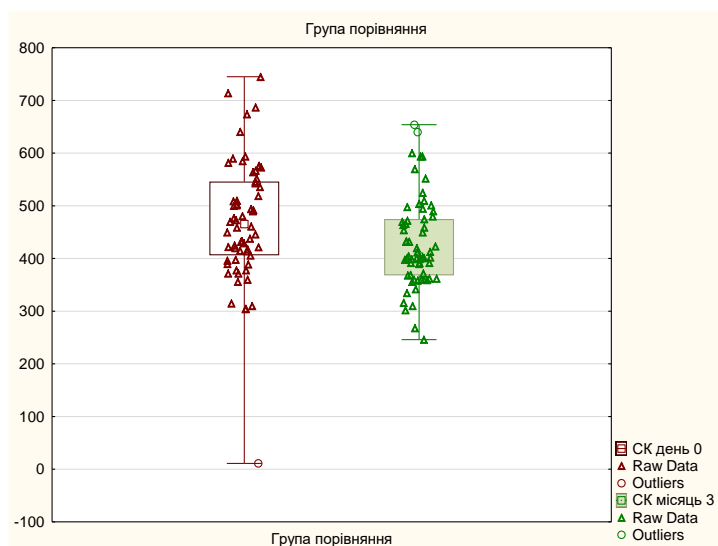


Рисунок 5.6. Статистична динаміка показників рівнів СК в групі порівняння між візитами день 0 та місяць 3.

Оцінюючи статистичну достовірність різниці показників в групі порівняння на візитах день 0 та місяць 3, слід зазначити, що позитивна динаміка рівня СК крові між візитами теж досягла статистичної значимості ($p < 0,05$). Отриманий результат лише зайвий раз доводить ефективність алопуринолу та запроваджених стандартних схем його застосування в терапії пацієнтів на подагру.

Цікавою є оцінка статистичної значимості різниці показників щодо кількості хворих в досліджуваних групах, які досягли цільового рівня СК крові на візиті місяць 3. Так, в основній групі хворих цільових рівнів СК досягли 27 пацієнтів (40,3%), натомість в групі порівняння – 13 (21,0%), що наочно представлено на рисунку 5.7.

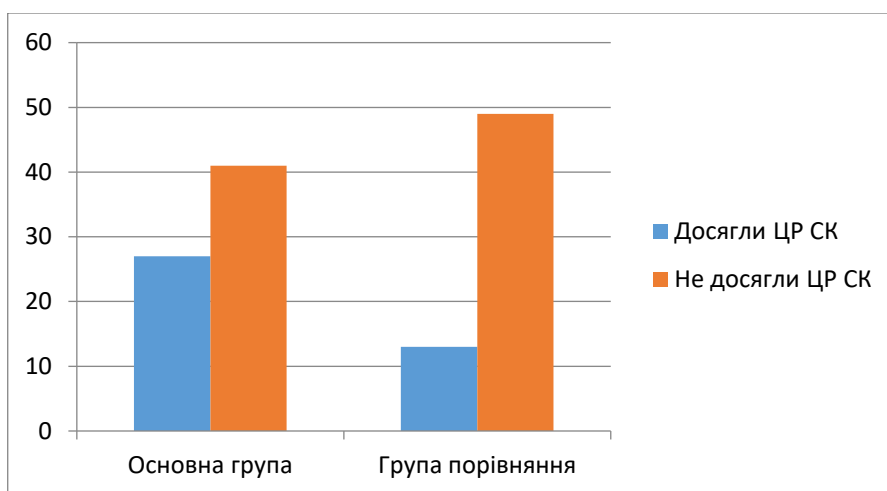


Рисунок 5.7. Кількість хворих в досліджуваних групах, що досягли цільових рівнів СК на візиті місяць 3.

Відповідно до отриманих даних, наявна статистично значима відмінність по частоті досягнення цільових рівнів СК в основній групі та групі порівняння на візиті місяць 3 з коефіцієнтом статистичної значимості $p=0,02$ за критерієм χ^2 Пірсона та $p=0,03$ з поправкою Єтса. Додатково, підтвердженням цього є точний критерій Фішера з $p=0,02$.

Наглядно динаміка рівнів СК крові в досліджуваних групах хворих наведена на рис. 5.8.

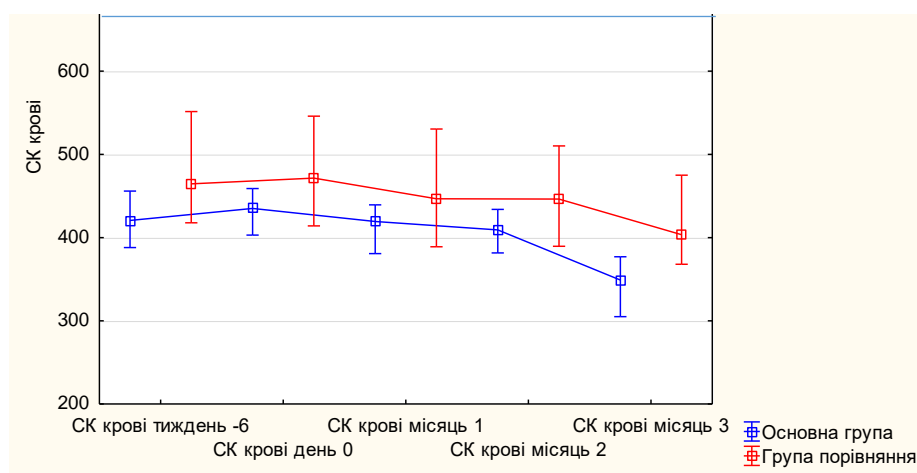


Рис. 5.8. Динаміка медіан рівнів СК в основній групі та групі порівняння на тлі терапії.

При цьому, хочемо відмітити, що в основній групі хворих, на відміну від групи порівняння, на фоні застосованої терапії вже на 2 місяці лікування спостерігалась статистично значима позитивна динаміка зменшення рівня СК в крові з коефіцієнтом статистичної значимості різниці за результатами тесту Манна-Уїтні - 0,026.

Порівнюючи різницю показників СК на візитах день 0 між групами хворих, було з'ясовано, що тест Манна - Уїтні показав статистично не значиму різницю в рівнях даного показника між основною групою та групою порівняння ($p=0,89$), що черговий раз підкреслює репрезентативність груп для порівняння.

Натомість, що стосується різниці показників СК крові в досліджуваних групах хворих на візиті місяць 3, яка представлена на рисунку 5.9., виявлена статистично значима різниця показників ($p=0,014$). Вважаємо даний результат одним із ключових доказів доведення ефективності застосування мультипробіотика в комплексному лікуванні хворих на хронічний подагричний артрит.

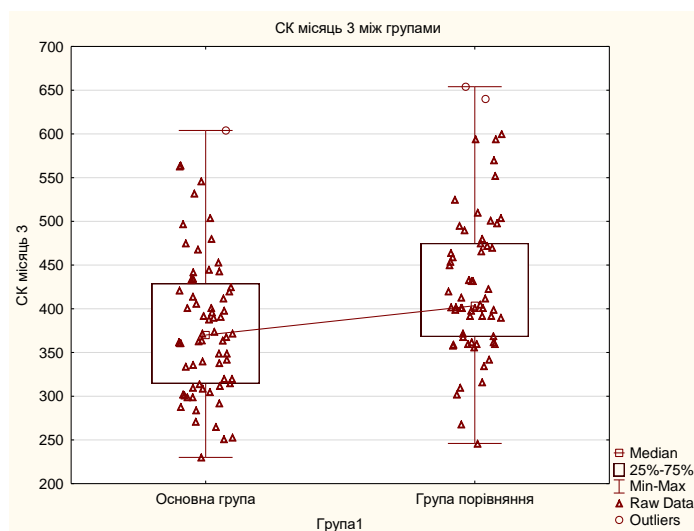


Рисунок 5.9. Статистична різниця рівнів СК між групами хворих на візиті місяць 3.

На підтвердження достовірності отриманих результатів та правильності зроблених висновків хочемо представити динаміку рівнів СК сечі в

досліджуваних групах на фоні проведеного лікування. Отримані результати представлені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2.

Динаміка рівнів СК в сечі в основній групі та групі порівняння на візитах день 0 та місяць 3

Група хворих	Рівень СК в сечі Me(Q1;Q3)		P*	P**	P***
	День 0	Міс 3			
Основна група (n-68)	2144,5 (1523,0;2667,5)	2102,5 (1669,5;2600,5)	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Група порівняння (n-62)	2262,0 (1890,0;2554,0)	2211,5 (1917,0;2445,0)	p>0,05		

Примітки: P* - статистична значимість різниці показників в групах хворих.

P** - статистична значимість різниці показників на день 0 між групами хворих.

P*** - статистична значимість різниці показників на місяць 3 між групами хворих.

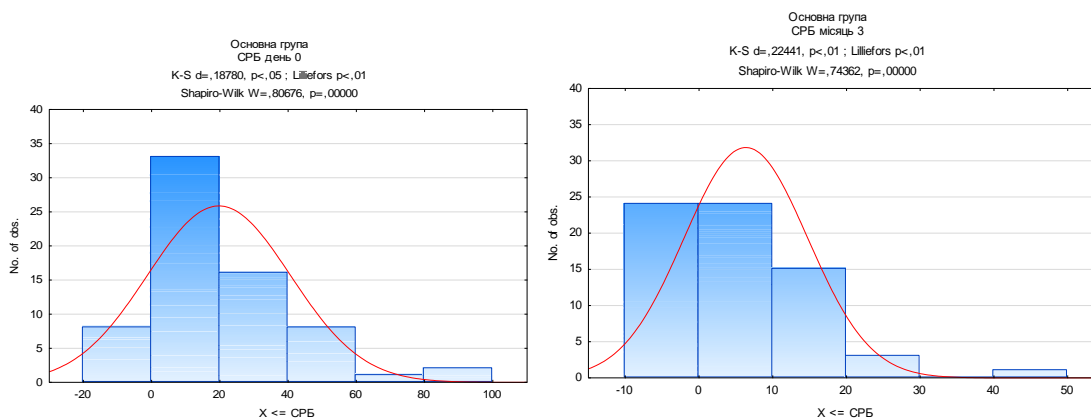
Наведені дані демонструють відсутність суттєвої динаміки показника, який відображає реальний шлях виведення СК, що дає підстави стверджувати про незмінність рівнів виділення через нирки протягом усього дослідження в обох групах хворих. Це є підґрунтям нівелювати вплив змін у нирковому шляху екскреції СК, як наслідок дії ендогенних або екзогенних чинників у ході дослідження, на кінцеві результати рівнів СК у крові у групах хворих та їх трактування.

Таким чином, аналізуючи вплив терапії подагри з включенням в лікувальну схему синбіотика на динаміку СК крові слід відмітити про більш швидку, зі статистичною достовірністю різниці, нормалізацію зазначеного показника в

порівнянні зі стандартними схемами терапії. Вказаний факт, відповідно, з одного боку дозволяє в коротші терміни досягти у пацієнтів цільових рівнів СК крові, а з іншого зменшити дозу гіпоурикемічного препарату та попередити або знизити ризик побічні дії останнього.

Іншим важливим показником, що відображає тяжкість перебігу та активність хронічного подагричного артриту, а динаміка якого, відповідно, з високим ступенем достовірності дає підстави оцінювати ефективність застосування запропонованої лікувальної тактики, є рівень СРБ у хворих досліджуваних груп.

Перед статистичною обробкою отриманих даних за допомогою тесту Шапіро-Уїлка був визначений тип розподілу показників СРБ в досліджуваних групах на візитах день 0 та місяць 3. Результат представлено на рисунку 5.10.



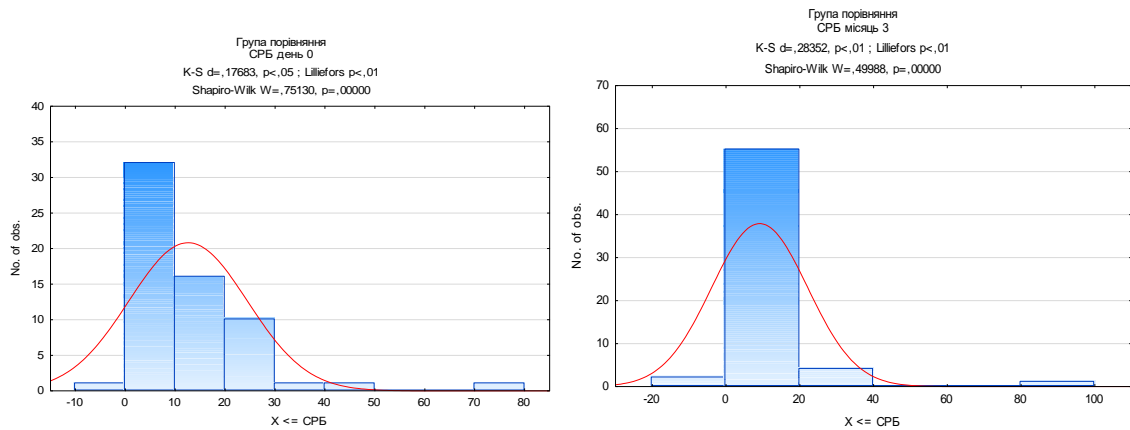


Рисунок 5.10. Розподіл показників СРБ крові в основній групі та групі порівняння на візитах день 0 та місяць 3 згідно тесту Шапіро-Уїлка.

Як видно з діаграм та показників теста Шапіро-Уїлка W , у жодній виборці не спостерігається нормальний розподіл даних.

Таким чином, в подальшому для статистичного аналізу використали непараметричні критерії (медіана, нижній та верхній квантилі).

Результати статистичної обробки даних стосовно рівнів СРБ в групі порівняння представлені в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3.

Динаміка рівнів СРБ крові в основній групі та групі порівняння на візитах день 0 та місяць 3

Група хворих	Рівень СРБ в крові Me(Q1;Q3)		P*	P**	P***
	День 0	Міс 3			
Основна група (n-68)	12,0(6,0;24,6)	3,0(0,0;12,0)	p<0,01	p>0,05	p<0,05
Група порівняння (n-62)	8,4(6,0;)	6,0(2,8;11,1)	p<0,05		

Примітки: P* - статистична значимість різниці показників в групах хворих.

P** - статистична значимість різниці показників на день 0 між групами хворих.

P*** - статистична значимість різниці показників на місяць 3 між групами хворих.

Аналізуючи отримані результати динаміки рівня СРБ у групі порівняння між візитами день 0 та місяць 3, що представлені на рисунку 5.11, виявлено, що мало місце зниження медіани досліджуваного показника на 26,3% зі зменшенням розсіювання останнього. При цьому, медіана на візиті місяць 3 на 16,7% була більше від нормальних значень, натомість на візиті день 0 медіана перевищувала норму на 38,3%.

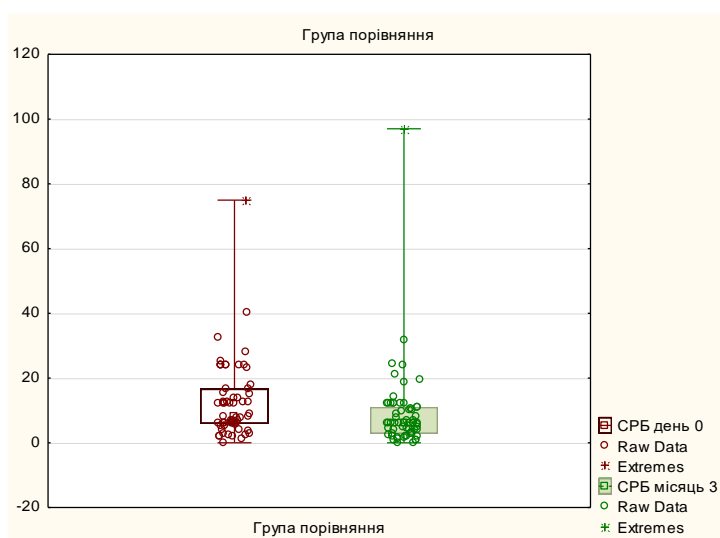


Рисунок 5.11. Статистична динаміка показників рівнів СРБ в групі порівняння між візитами день 0 та місяць 3.

В ході проведення статистичної оцінки різниці показників СРБ в групі порівняння на візитах день 0 та місяць 3 за допомогою тесту Манна-Уїтні, отримано результат, що свідчить про достовірність різниці з коефіцієнтом значимості $p=0,016$. Вказаний факт лише доводить ефективність застосування стандартних схем терапії подагри навіть в 3-х місячні терміни лікування.

Однак, при оцінці результатів рівня СРБ в основній групі пацієнтів на візиті місяць 3, що представлено на рисунку 5.12, виявлено більш суттєве зниження медіани показника по відношенню до відповідного значення на візиті день 0, що у відсотковому еквіваленті становило 75%, знову ж таки з статистичною

достовірністю різниці ($p < 0,01$). При цьому медіана показника на візиті місяць 3 була в межах нормальних значень рівня СРБ крові, на противагу показнику на візиті день 0, що на 58,3% перевищував норму. Безумовно, зазначена динаміка є прогнозованою враховуючи отримані результати у групі порівняння.

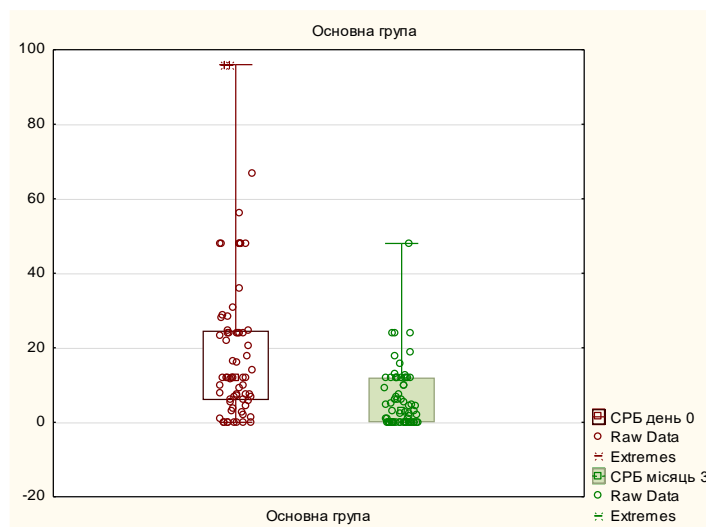


Рисунок 5.12. Статистична динаміка показників рівнів СРБ в основній групі між візитами день 0 та місяць 3.

При оцінці різниці статистичних показників СРБ на візиті день 0 між групами тест Манна-Уїтні показав відсутність статистичної значимості ($p = 0,149$), що знову ж такі доводить репрезентативність досліджуваних груп для порівняння. Оцінюючи різницю динаміки рівнів СРБ між досліджуваними групами хворих на візиті місяць 3, по аналогії з динамікою СК крові, виявлено статистично достовірну різницю показників з коефіцієнтом статистичної значимості $p = 0,026$, що наочно представлено на рисунку 5.13.

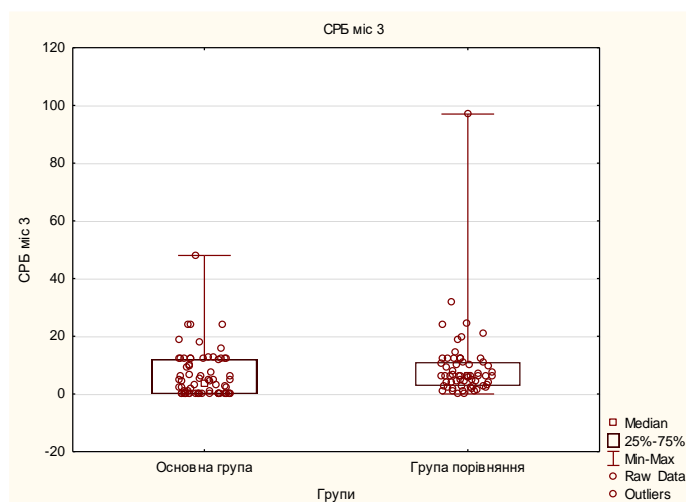


Рисунок 5.13. Статистична різниця рівнів СРБ між групами хворих на візиті місяць 3.

Вказаний факт є ще одним підтвердженням більшої ефективності лікування хронічного подагричного артриту при додаванні до стандартної схеми терапії синбіотика на шляху зниження гострофазних показників специфічної запальної реакції при даній патології.

Наочно динаміка рівнів СРБ в обох досліджуваних групах пацієнтів, що мала місце в ході дослідження, представлена на рисунку 5.14.

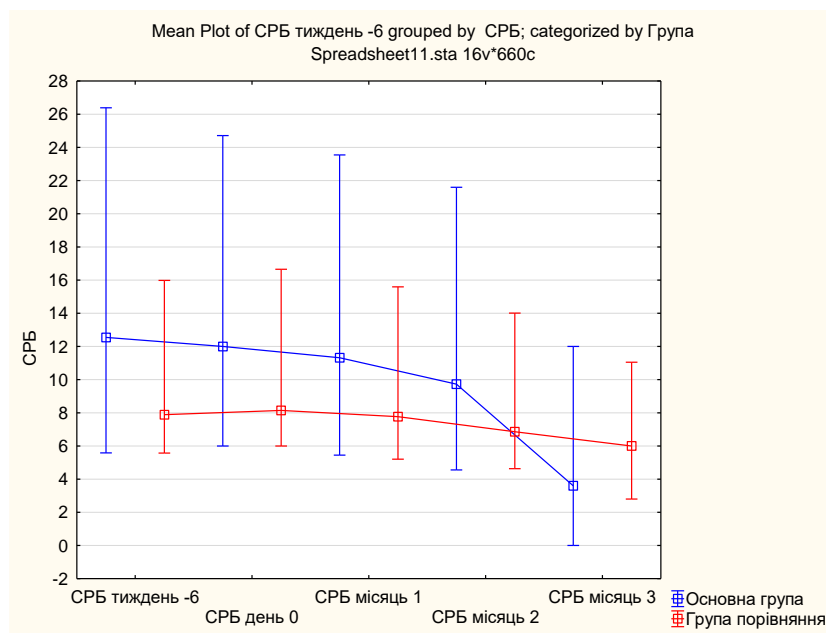


Рисунок 5.14. Динаміка медіан рівнів СРБ в основній групі та групі порівняння на тлі терапії.

Примітки: 1.*- статистична значима різниця в рівнях СРБ крові на візиті день 0 та 3 міс.

2. #- статистична значимість різниця в рівнях СРБ крові на візиті 3 міс. між основною групою та групою порівняння.

Так, з наведених діаграм видно, що в основній групі, на відміну від групи порівняння, вже на другому місяці комплексної терапії подагри з додаванням синбіотика медіана рівня СРБ досягає показників норми. При цьому вже на першому місяці терапії хронічного подагричного артриту з включенням синбіотика, на відміну від групи порівняння, спостерігається статистично значиме зменшення рівня СРБ ($p=0,012$) у порівнянні з показником на візиті день 0. Вказаний факт з одного боку є підтвердженням позитивного впливу синбіотика на динаміку рівня СРБ у хворих на подагру, а з іншого, вказує на більш швидку динаміку змін даного показника у хворих на хронічний подагричний артрит в порівнянні з динамікою СК крові.

В ході аналізу зв'язку рівнів СК та СРБ у хворих на подагру виявлено відсутність кореляції між рівнями даних показників як на візиті день 0 так і місяць 3, що представлено на рисунках 5.15 та 5.16.

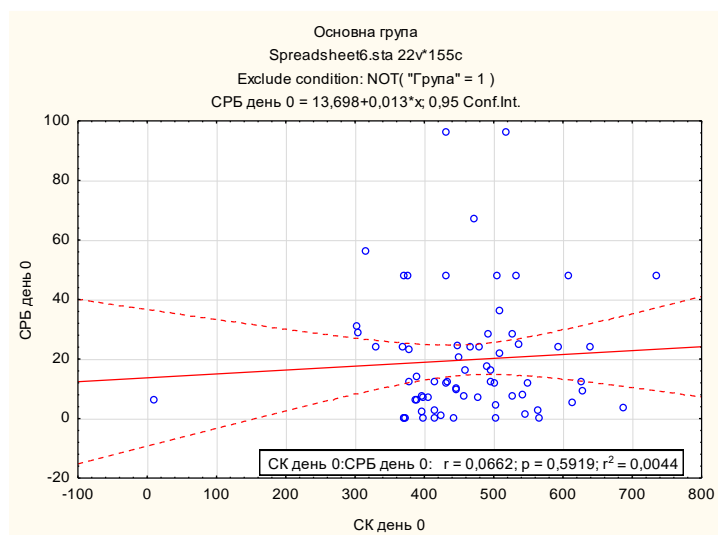


Рисунок 5.15. Характер кореляційного зв'язку між рівнями СК та СРБ у хворих основної групи на візиті день 0.

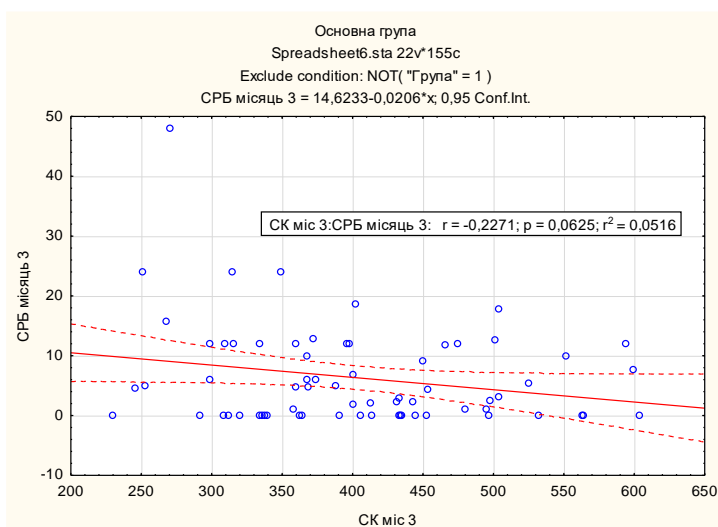


Рисунок 5.16. Характер кореляційного зв'язку між рівнями СК та СРБ у хворих основної групи на візиті місяць 3.

Вказані результати можна трактувати таким чином, що, з одного боку, при подагрі не існує чіткого взаємозв'язку між рівнем СК крові та ступенем вираженості місцевих та загальних патологічних запальних змін. З іншого боку, рівень такого гострофазного показника запалення, яким є СРБ, обумовлений не лише активністю подагричного артриту, але і іншими морбідними станами, зокрема, ДЗК. На підтвердження останнього слід зазначити, що на візиті місяць 3 у порівнянні з днем 0 з'являється тенденція до появи кореляції між СК та СРБ, що можна пояснити нівелюванням ДЗК у хворих на фоні терапії з включенням синбіотика. Підтвердженням останнього є результати дослідження кореляційних зв'язків між рівнем СРБ та ступенем ДЗК у хворих основної групи. Так, на візиті день 0 відсутня кореляція ($r=0,055$; $p>0,05$) між рівнем СРБ та ступенем ДЗК, що знову ж таки можна пояснити впливом на рівень даного гострофазного показника не лише ДЗК, а й безумовно, в першу чергу активності подагричного артриту.

Натомість, на візиті місяць 3, на фоні позитивної динаміки клінічних та нормалізації лабораторних показників, що характеризують перебіг подагри, з'являється слабка пряма статистично значима кореляція ($r=0,2389$; $p<0,05$) між рівнем СРБ та ступенем ДЗК, зважаючи, що характер останніх хоч і має

тенденцію до нормалізації, але не відповідає показникам групи контролю (рис. 5.17).

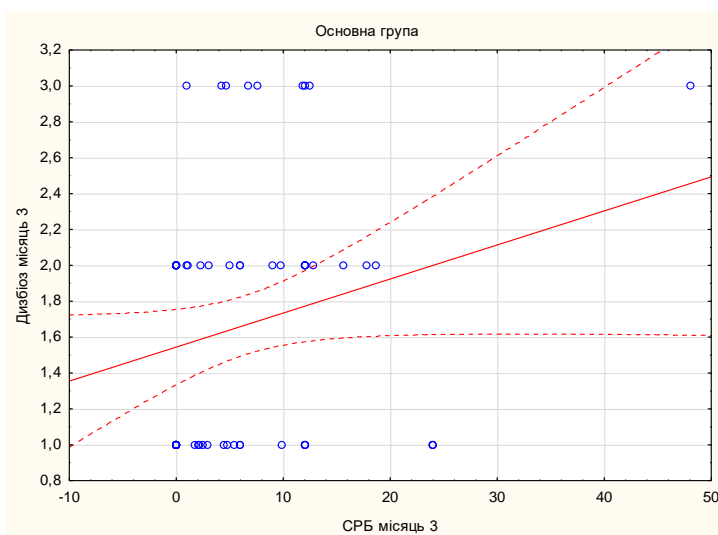


Рисунок 5.17. Характер кореляційного зв'язку між рівнем СРБ та ступенем ДЗК у хворих основної групи на візиті місяць 3.

Таким чином, по результатам оцінки динаміки рівнів СРБ в досліджуваних групах хворих можна говорити про більш виражені позитивні зміни показника у хворих на фоні застосування терапії подагри з додаванням синбіотика. Хоча слід відзначити, що швидкість зниження абсолютних значень гострофазового показника запалення у хворих в обох групах значно випереджала ступінь зниження СК крові.

Враховуючи той факт, що багатьма дослідженнями вже доведена ефективність пробіотиків на шляху корекції показників ліпідного обміну, цікавим є дослідження даного питання саме у хворих на хронічний подагричний артрит. Аналізуючи отримані дані про динаміку показників ліпідного спектру в досліджуваних групах, отримані результати, що представлені в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Порівняльна характеристика показників ліпідного спектру крові у хворих досліджуваних груп. (Me, (Q1; Q3)).

Показник	Основна група (n-68)			Група порівняння (n-62)			p**
	День 0	Міс 3	P*	День 0	Міс 3	P*	
Загальний холестерин, ммоль/л	5.77 (4,89;6,42)	4.94 (4,2;5,5)	p>0,05	5.5 (4,9;6,01)	5.2 (4,8;5,88)	p>0,05	p<0,05
Холестерин (ЛПВЩ), ммоль/л	0.88 (0,69;1,02)	1.02 (0,81;1,20)	p>0,05	0.91 (0,78;1,05)	0.9 (0,78;1,21)	p>0,05	p>0,05
Холестерин (ЛПНЩ), ммоль/л	3.94 (2,88;4,54)	3.2 (2,45;3,92)	p>0,05	3.7 (2,8;4,2)	3.42 (2,54;4,0)	p>0,05	p>0,05
Холестерин (ЛПДНЩ), ммоль/л	0.88 (0,61;1,18)	0.76 (0,49;1,04)	p>0,05	0.9 (0,8;1,38)	0.81 (0,72;1,35)	p>0,05	p<0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1.97 (1,53;2,47)	1.71 (1,26;2,25)	p>0,05	2 (1,77;2,79)	1.8 (1,6;2,8)	p>0,05	p>0,05

Примітки: P* - статистична значимість різниці показників на день 0 та місяць 3 у групах хворих.

P** - статистична значимість різниці показників на місяць 3 між групами хворих.

Так, отримані дані свідчать про позитивні тенденції впливу застосованих схем лікування на показники ліпідного обміну в обох досліджуваних групах хворих, що наочно видно за динамікою відповідних показників. При цьому, в основній групі спостерігалась більш виражена тенденція до зниження у вигляді більшої різниці медіан та зменшенні розсіювання показника у відповідних вибірках, що можна пов'язати саме із застосуванням в комплексній терапії синбіотика. Слід зауважити, що різниця динаміки жодного показника між візитами день 0 місяць 3 ні в одній групі не досягла статистичної значимості. Вказаний факт можна пояснити коротким терміном спостереження за хворими. Однак, порівнюючи різницю показників ліпідного спектру між досліджуваними групами на візиті місяць 3, слід зазначити про статистичну значимість різниці

рівнів загального холестерину ($p=0,022$) і в першу чергу за рахунок більш вираженого зниження рівня ЛПДНЩ ($p=0,029$) у основній групі пацієнтів. Таким чином, показники ліпідограми у хворих основної групи на тлі 3-х місячної терапії мають більш виражену тенденцію до нормалізації в порівнянні з пацієнтами групи порівняння. Отримані дані зайвий раз підкреслюють позитивний вплив синбіотика на показники ліпідного спектру хворих, а, відповідно, доцільність його призначення в комплексній терапії хронічного подагричного артриту.

Крім цього в ході дослідження у хворих визначались у динаміці інші лабораторні показники, а саме: рівні еритроцитів в крові, гемоглобіну, лейкоцитів, лейкоцитарні формули, ШОЕ, загальний білок, загальний білірубін з фракціями, креатинін, сечовина. Отримані результати наведені в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Порівняльна характеристика лабораторних показників у хворих досліджуваних груп. (Me (Q1;Q3)).

Показник	Основна група (n=68)			Група порівняння (n=62)			P**
	День 0	Міс 3	P*	День 0	Міс 3	P*	
Гемоглобін, г/л	142 (130;152)	136 (129;148)	$p>0,05$	142 (132;156)	141 (129;156)	$p>0,05$	$p>0,05$
Еритроцити, $\times 10^{12}$	4,35 (3,95;4,62)	4,18 (3,99;4,58)	$p>0,05$	4,41 (3,89;4,87)	4,27 (3,94;4,78)	$p>0,05$	$p>0,05$
Лейкоцити, $\times 10^9$	7,35 (5,6;9,8)	6,3 (5,2;7,4)	$p<0,05$	7,9 (5,8;9,8)	6,9 (5,2;8,6)	$p<0,05$	$p>0,05$
ШОЕ, мм/год	20,0 (11,5;27,5)	10,5 (6,0;15,0)	$p<0,05$	19 (9;25)	14 (9;18)	$p<0,05$	$p<0,05$
Загальний білок, г/л	79 (75;81)	78 (74;80)	$p>0,05$	77 (74;79)	76 (74;78)	$p>0,05$	$p>0,05$
Креатинін, мкмоль/л	87,5 (71,0;96,5)	87 (77,0;88,5)	$p>0,05$	88 (77;90)	88 (77;88)	$p>0,05$	$p>0,05$
Сечовина, мкмоль/л	5,1 (4,2;6,1)	5,2 (4,3;5,9)	$p>0,05$	5,5 (4,3;6,3)	5,4 (4,2;6,0)	$p>0,05$	$p>0,05$

Примітки: P* - статистична значимість різниці показників на день 0 та місяць 3 в групах хворих.

P** - статистична значимість різниці показників на місяць 3 між групами хворих.

Однак, слід зазначити, що принципової динаміки щодо рівнів гемоглобіну, еритроцитів та загального білку на протязі терміну дослідження у хворих як основної групи так і групи порівняння не було. Що стосується відсутності динаміки таких показників, як сечовина та креатинін, це зайвий раз підкреслює відсутність змін видільної функції нирок, а, відповідно, нівелювання фактору впливу змін у нирковому шляху виділення СК на результати дослідження. Даний факт, певним чином, можна пояснити тим, що критерії включення та виключення при підборі хворих в дослідження дали можливість нівелювати вплив на результати вираженої супутньої патології. Однак, що стосується рівнів лейкоцитів та ШОЕ, як показників, що відображають інтенсивність запального процесу, в обох групах на тлі 3-х місячної терапії спостерігалась виражена тенденція до зниження показників зі значимістю коефіцієнта достовірності різниці. Так, в основній групі медіана рівня лейкоцитів між візитами зменшилась на 14,3% ($p=0,025$), в групі порівняння – на 12,7% ($p=0,030$). Стосовно ШОЕ, в основній групі хворих медіана показника зменшилась на 50% ($p<0,05$), в групі порівняння – на 26,3% ($p<0,05$). При цьому, порівнюючи різницю рівнів лейкоцитів та ШОЕ між групами пацієнтів на візиті місяць 3, отримані результати, що свідчать про відсутність статистичної значимості різниці рівня лейкоцитів ($p=0,302$). Натомість, різниця рівнів ШОЕ між групами на візиті місяць 3 виявилась статистично значимою ($p=0,023$). Аналізуючи вище озвучені результати, з одного боку, безумовно, можна говорити про позитивний вплив як класичної уратзнижуючої терапії так і з додаванням до даної терапії синбіотика на динаміку не тільки клінічних проявів подагри, а й лабораторних показників, що відображають ступінь запальних змін, а саме: рівнів лейкоцитів крові та ШОЕ. Так, у пацієнтів основної групи на візиті день 0 нормальні значення рівня лейкоцитів мали місце у 70,6%, ШОЕ - у 20,6%, в групі порівняння, відповідно, у 53,2% та 30,6%. Натомість, на візиті місяць 3 в основній групі рівень лейкоцитів в межах референтних значень мали 94,2% хворих, ШОЕ – 51,5%, в групі

порівняння, відповідно, 80,6% та 37,0%. Але з іншого боку, вважаємо, що до таких висновків слід відноситись критично, враховуючи, що у переважній більшості хворих досліджуваних груп позитивна динаміка рівнів лейкоцитів крові та ШОЕ відбувалась в проміжку референтних значень відповідних показників, що не дає підстави впевнено казати про ефективний вплив призначеної терапії на позитивну динаміку останніх.

Роблячи проміжні висновки за отриманими результатами лабораторних досліджень в основній групі пацієнтів та групі порівняння, можна зазначити, що включення до комплексної терапії хронічного подагричного артриту синбіотика дозволяє статистично достовірно прискорити динаміку зниження рівнів СК. Це дозволяє більш швидко досягти у пацієнтів цільових рівнів вказаного показника та зменшити в подальшому дозу гіпоурикемічного препарату та попередити побічну дію останнього. Крім цього, на фоні застосування синбіотика спостерігається також більш швидка, статистично значима позитивна динаміка рівня СРБ, яка випереджає відповідну динаміку зниження СК крові у пацієнтів з подагрюю. Додавання до схем лікування хронічного подагричного артриту синбіотика дозволяє позитивно впливати на ліпідний спектр крові у даної категорії пацієнтів у вигляді більш швидкого зниження загального холестерину, в першу чергу за рахунок зниження рівня ЛПДНЩ, у порівнянні зі стандартними схемами лікування зазначеної патології.

5.2. Ефективність синбіотика на шляху корекції імунологічних порушень у хворих на хронічний подагричний артрит.

Торкаючись питання оцінки ефективності застосування розробленої лікувальної тактики щодо хворих на хронічний подагричний артрит не можна не приділити уваги змінам імунологічного профілю на фоні лікування даної когорти пацієнтів. В якості описової статистики використовували непараметричні

величини (медіана, мода, верхній та нижній квантилі), оскільки розподіл даних у вибірках хворих основної групи та групи порівняння відрізняється від нормального. Так, в ході дослідження показників цитокінового профілю у хворих основної групи отримані результати, які представлені в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Порівняльна характеристика рівнів цитокінового профілю в основній групі хворих на візиті день 0 та міс. 3 (Me, (Q1;Q3))

Показник, пг/мл	Основна група (n = 68)			Контрольна група (n=25)	P*
	День 0	Міс 3	p		
IL-1 β	128 (117;139)	120 (111;129)	p<0,05	23 (11;34)	p<0,05
IL-6	214 (202;225)	172 (156;197)	p<0,05	22 (09;32)	p<0,05
IL-8	43 (33;49)	35 (23;42)	p<0,05	24 (13;34)	p<0,05
TNF- α	121 (111;132)	108 (104,5;121)	p<0,05	25 (14;35)	p<0,05
IL-10	72,5 (61;83)	63 (51;82)	p<0,05	23 (11;33)	p<0,05

Примітка. P* - статистична значимість різниці показників основної групи на візиті місяць 3 та групи контролю.

Згідно отриманих даних, найбільший регрес спостерігався у медіани IL-6 – на 19,6 % зі зменшенням розсіювання показника у виборці, медіана IL-1 β , як ключового цитокіну у розвитку специфічних запальних змін при подагрі, регресувала на 6,2%, також аналогічно спостерігалось зменшення розсіювання показника, що наочно представлено на рисунку 5.18.

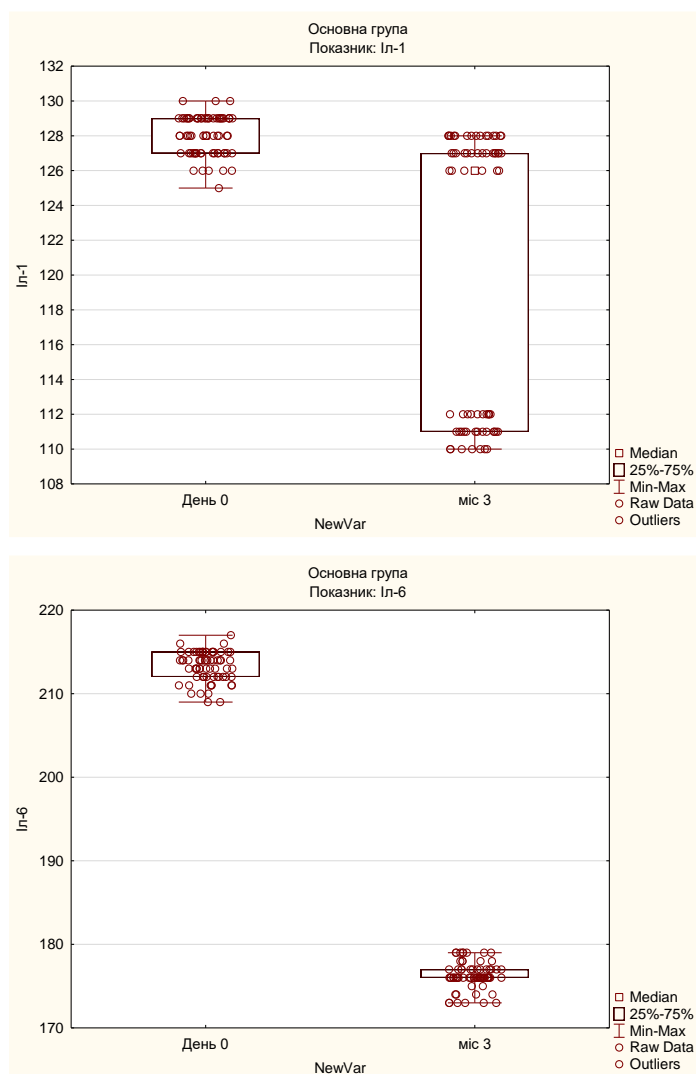


Рисунок 5.18. Динаміка статистичних показників ІЛ1 β та ІЛ 6 в основній групі хворих.

Стосовно динаміки показників TNF- α у хворих основної групи слід відмітити, що на візиті місяць 3 в порівнянні з днем 0 при константі медіани змінилась частота моди, зменшилось розсіювання показника та з'явилися пацієнти зі значно нижчими значеннями рівня TNF- α (рис. 5.19).

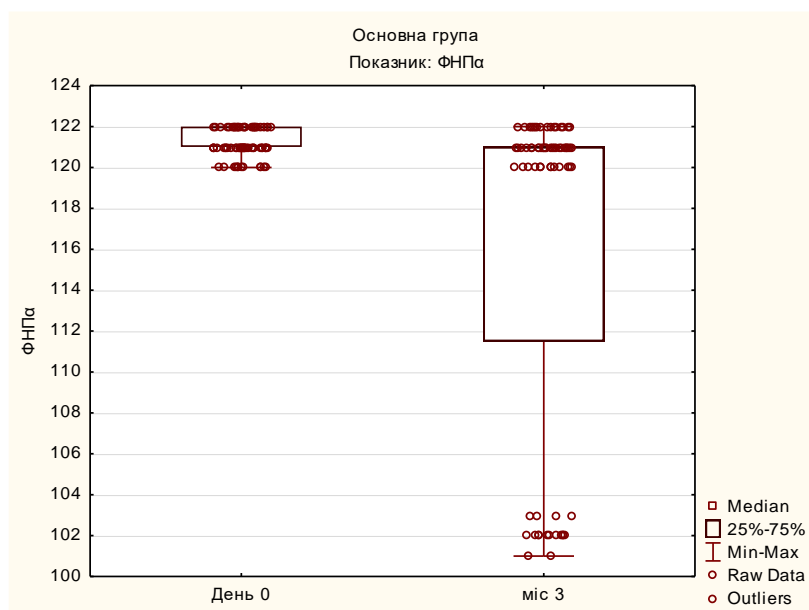


Рисунок 5.19. Динаміка статистичних показників $TNF\alpha$ в основній групі хворих.

При цьому, оцінюючи статистичну достовірність динаміки показників на візиті день 0 та місяць 3, виявлено статистичну значимість різниці показників в основній групі по всіх досліджуваних цитокінах. Але, порівнюючи отримані дані в основній групі з результатами дослідження аналогічних інтерлейкінів в контрольній групі, слід зазначити, що рівень досліджуваних показників в основній групі на візиті місяць 3 не тільки не досягнув значень контрольної групи, а суттєво перевищував нормальні показники. Відповідно, різниця показників в основній групі на візиті місяць 3 та контрольній групі є статистично значущою. Даний факт можна пояснити тим, що не зважаючи на лікування, місцевий хронічний запальний процес при подагрі, який є тригером імунної відповіді, хоча і має тенденцію до регресу на фоні лікування, але зберігається на високому персистуючому рівні навіть при нормалізації показників СК та СРБ.

Натомість у групі порівняння при оцінці значень інтерлейкінів крові на тлі 3-х місячної терапії зниження медіан мало місце лише у інтерлейкінів $IL-6$ – на

1,0% та IL-10 – на 3,8% без суттєвого зменшення розсіювання показника (рис. 5.20).

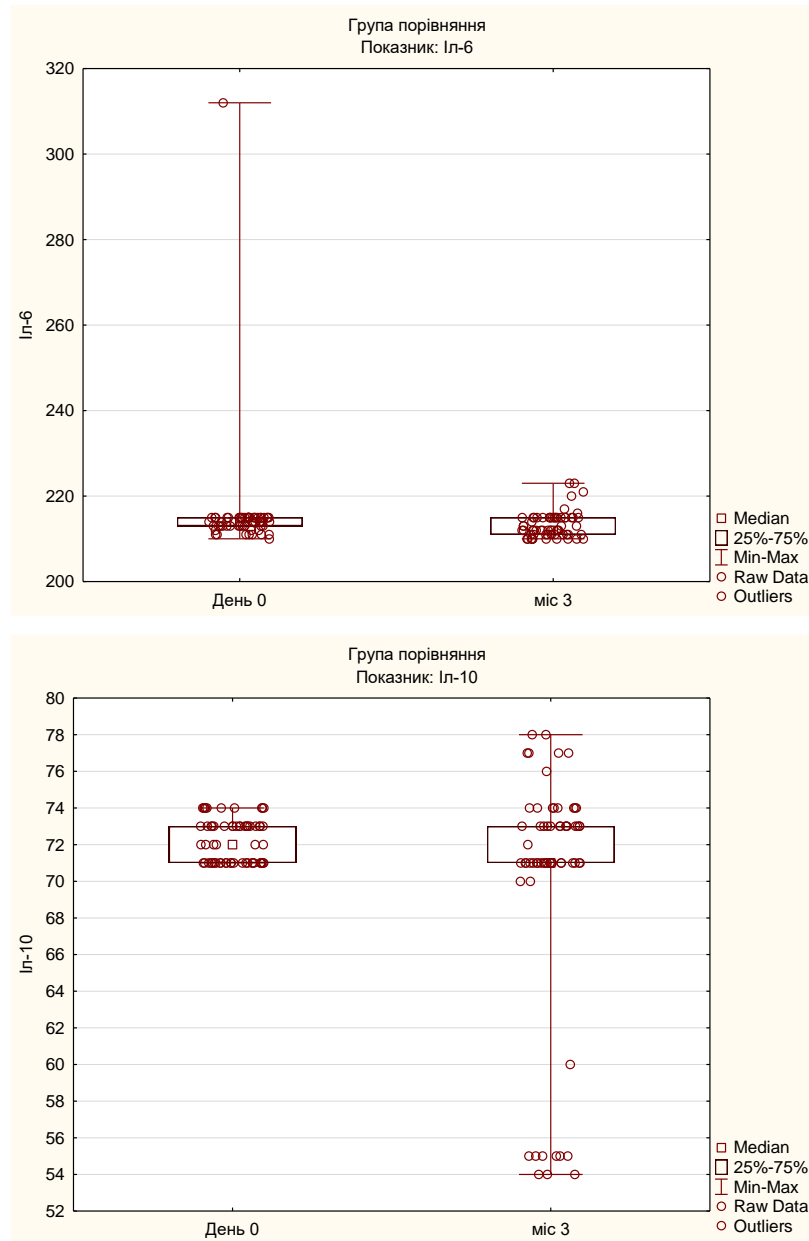


Рисунок 5.20. Динаміка статистичних показників ІЛ-6 та ІЛ-10 в групі порівняння.

Що стосується ІЛ-1 β та ІЛ-10, в динаміці спостерігалась лише зміна частоти моди та незначне зменшення розсіювання показника. Враховуючи вищевикладене, при розрахунку статистичної достовірності динаміки досліджуваних показників непараметричним методом Вілкоксона отримані

прогнозовані результати. Так, відмічалась лише тенденція до зниження величин прозапальних цитокінів IL-1 β , TNF- α та IL-6, без досягнення критеріїв достовірності, що наочно представлено в таблиці 5.7. Динаміка рівнів IL-8 та IL-10 на тлі 3-х місячного лікування не мала суттєвих позитивних змін.

Таблиця 5.7

Порівняльна характеристика рівнів цитокінового профілю в групі порівняння на візиті день 0 та місяць 3 (Me (Q1; Q3))

Показник, пг/мл	Група порівняння (n = 62)			Контрольна група (n=25)	P*
	День 0	Міс 3	p		
IL-1 β	128 (118;139)	127 (114;138)	p>0,05	23 (11;34)	p<0,05
IL-6	214 (203;225)	212 (201;227)	p>0,05	22 (09;32)	p<0,05
IL-8	43 (33;48)	42 (24;51)	p>0,05	24 (13;34)	p<0,05
TNF- α	121 (110;131)	120 (106;131)	p>0,05	25 (14;35)	p<0,05
IL-10	72 (61;82)	70 (60;83)	p>0,05	23 (11;33)	p<0,05

Примітка.: P* - достовірність різниці показників групи порівняння на візиті місяць 3 та групи контролю.

Відповідно, вже прогнозовано, рівні інтерлейкінів на візиті місяць 3 у групі порівняння не досягли значень контрольної групи із високою статистичною значимістю різниці.

Аналізуючи статистичну різницю показників інтерлейкінів хворих основної групи та групи порівняння на візитах день 0 та місяць 3 отримані результати, що представлені в таблиці 5.8. Так, відповідні рівні інтерлейкінів на візиті день 0 в досліджуваних групах не мали статистично значущої різниці по усім показникам. Вказаний факт лише зайвий раз підкреслює репрезентативність груп для порівняння та підкреслює достовірність кінцевих результатів для оцінки ефективності запропонованої лікувальної тактики. В ході порівняльної статистичної обробки даних щодо рівнів досліджуваних інтерлейкінів в основній групі та групі порівняння на візиті місяць 3 отримані результати про достовірну

різницю лише між рівнями ІЛ-1 β та ІЛ-6 (рис.5.21). Різниця показників ІЛ-8, ІЛ-10 та ФНПа не досягла статистичної значущості.

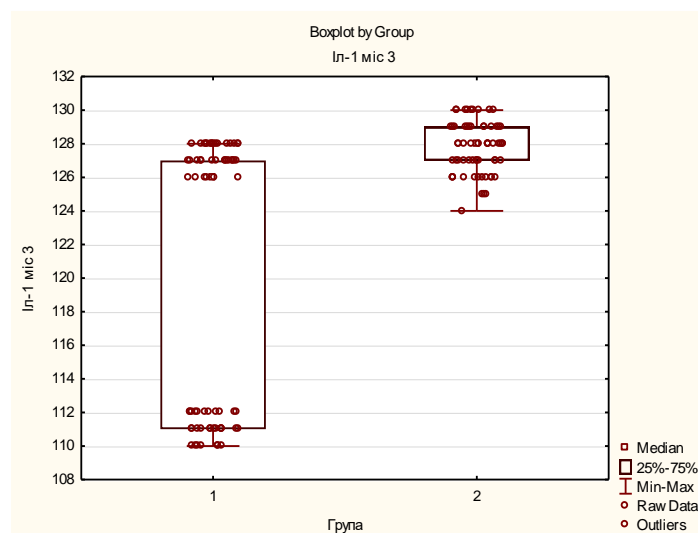
Таблиця 5.8.

Порівняльна характеристика рівнів цитокинового профілю в основній групі та групі порівняння на візиті день 0 та місяць 3

Показник, пг/мл	P*	P**
ІЛ-1 β	p>0,05	p<0,05
ІЛ-6	p>0,05	p<0,05
ІЛ-8	p>0,05	p>0,05
TNF- α	p>0,05	p>0,05
ІЛ-10	p>0,05	p>0,05

Примітки: P* - достовірність різниці показників на день 0 між в основній групі та групі порівняння.

P** - достовірність різниці показників на місяць 3 в основній групі та групі порівняння.



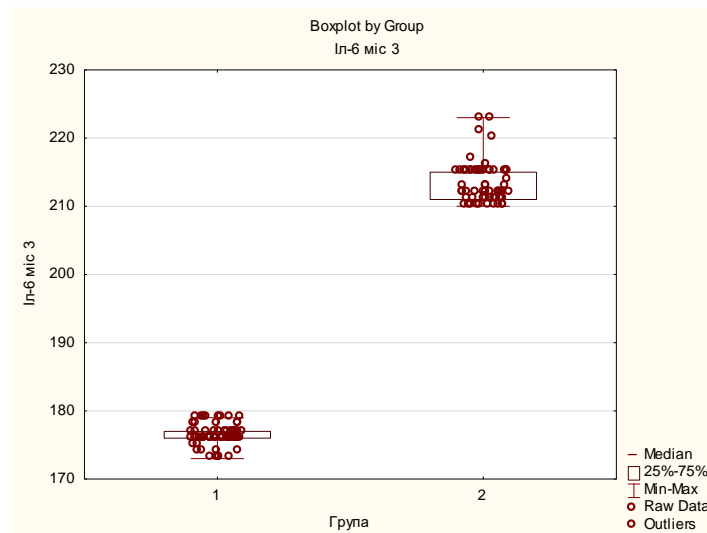


Рисунок 5.21. Порівняльна статистика показників ІЛ-1 β та ІЛ-6 в основній групі та групі порівняння на візиті місяць 3.

В ході оцінки отриманих результатів цікавими виявилися дані щодо кореляційних зв'язків. Так, у хворих основної групи був виявлений тісний прямий кореляційний зв'язок між рівнем урикемії та ІЛ-1 β ($r = 0,241$; $p = 0,047$), що наочно представлено на рисунку 5.22.

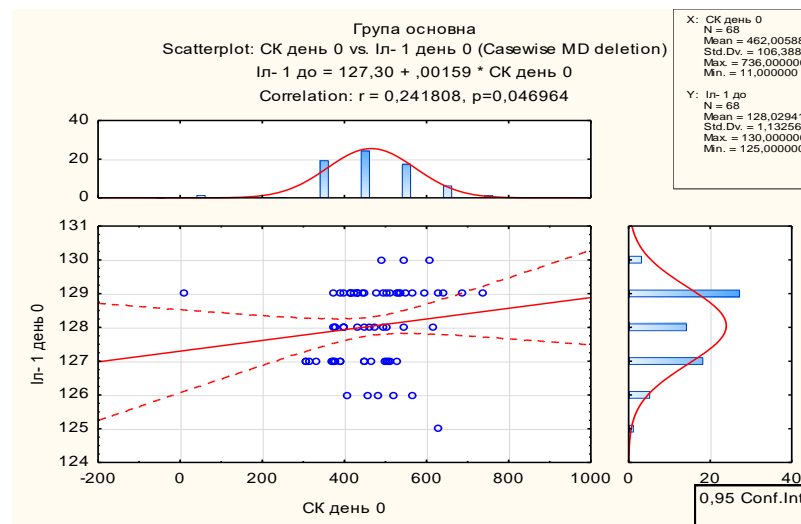


Рисунок 5.22. Кореляційний зв'язок між рівнем урикемії та ІЛ-1 β у пацієнтів основної групи (n=68).

Враховуючи результати багатьох досліджень, що свідчать про ключову роль саме ІЛ-1 β в розвитку специфічних запальних змін у хворих на подагру, отриманий результат лише зайвий раз підкреслює клінічну важливість визначення рівня ІЛ-1 β у хворих на хронічний подагричний артрит щодо з'ясування активності специфічного запального процесу при даній патології, оцінки ефективності застосованої лікувальної тактики та прогнозування наслідків перебігу хвороби.

Натомість, при дослідженні взаємозв'язків між показниками інтерлейкінів та ступенем ДЗК в досліджуваних групах на контрольних візитах не отримано даних про наявність кореляції.

Роблячи проміжні висновки за результатами динаміки інтерлейкінового профілю у пацієнтів досліджуваних груп на фоні застосованих схем лікування можна зазначити наступне. У пацієнтів на первинну подагру виявляється суттєве підвищення концентрації ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 та ФНПа навіть у фазу ремісії, при чому на фоні лікування спостерігається позитивна динаміка показників, однак, все рівно без досягнення значень відносно здорових людей, що свідчить про тривалу персистенцію хронічного специфічного запального процесу при даній патології. Включення до протоколів лікування подагри синбіотика дозволяє досягти більш швидкої динаміки нормалізації показників інтерлейкінового профілю за рахунок з одного боку уратзнижувального ефекту, з іншого – за рахунок нівелювання дизбіотичної складової підвищення рівнів інтерлейкінів крові. Позитивна динаміка зниження інтерлейкінів на фоні лікування відстає в часовому проміжку від динаміки зниження рівнів СК та СРБ у хворих на подагру. Динаміка ІЛ-1 має чіткий прямий кореляційний зв'язок з рівнем СК крові, а відповідно, може виступати імунологічним маркером ефективності уратзнижуючої терапії. Згідно отриманих результатів, найбільш інформативним показником щодо оцінки активності, агресивності перебігу та ефективності

терапії хворих на хронічний подагричний артрит необхідно вважати ІЛ-6, виділення якого, згідно даних літератури, індукується ІЛ-1.

5.3. Вплив полікомпонентного синбіотика на клінічний перебіг подагри.

Оцінка ефективності лікування хворих на подагру повинна проводитись в короткі та довготривалі інтервали часу. У першому випадку оцінка ґрунтується переважно на суб'єктивних відчуттях пацієнта, до яких відносять скарги, тимчасову втрату працездатності, тобто визначення зміни показників, що характеризують якість життя пацієнта. Довготривалі параметри ґрунтуються на частоті госпіталізацій, рентгенологічних ознаках прогресування захворювання, зменшенні частоти загострень, стійкій втраті працездатності та втраті соціальної активності. Однак, при цьому слід зазначити, що критерії довготривалих інтервалів, на відміну від короткотривалих, в переважній більшості ґрунтуються на об'єктивних критеріях. Суб'єктивність оцінки ефективності лікування хворих на подагру за короткий проміжок часу, особливо в період ремісії захворювання на фоні мінімальних змін клінічної картини, спонукає до пошуку критеріїв об'єктивації оцінки стану пацієнта. Одним із шляхів вирішення даної задачі є застосування валідизованих опитувальників, що дозволяють об'єктивізувати суб'єктивні відчуття хворого.

Враховуючи вищевикладене, для оцінки впливу запропонованої лікувальної тактики на клінічний перебіг хронічного подагричного артриту в стадії ремісії на фоні 3-х місячного проведення останньої була застосована шкала оцінки якості життя SF-36.

Пацієнтам обох досліджуваних груп було запропоновано заповнити вказаний опитувальний на візитах день 0 та місяць 3.

Отримані результати оцінки якості життя хворих основної групи представлені у таблиці 5.9.

Таблиця 5.9

**Показники шкали SF-36 в основній групі на візиті день 0 та міс 3
(Me (Q1;Q3))**

Показник шкали	Основна група (n=68), візит день 0	Основна група (n=68), візит міс 3	P
Фізична компонента здоров'я (PH)	36,09 (32,57;41,79)	44,12 (38,46;48,06)	p<0,05
Фізичне функціонування (PF)	70,0 (62,5;80,0)	85,0 (75,0;92,5)	p<0,05
Рольове фізичне функціонування (RP)	25,0 (0,00;62,5)	75,0 (25,0;100,0)	p<0,05
Інтенсивність болю (BP)	41,0 (22,0;41,0)	62,0 (41,0;62,0)	p<0,05
Загальний стан здоров'я (GH)	40,0 (30,0;48,5)	40,0 (30,0;46,0)	p>0,05
Психологічна компонента здоров'я (MH)	41,8 (35,25;46,57)	48,33 (42,33;51,60)	p<0,05
Життєздатність (VT)	45,0 (35,00;55,00)	50,0 (40,00;55,00)	p>0,05
Соціальне функціонування (SF)	50,0 (50,00;62,50)	75,0 (56,25;75,00)	p<0,05
Рольове емоційне функціонування (RE)	33,33(0,00;66,67)	66,67 (33,33;66,67)	p<0,05
Психологічне здоров'я (mh)	60,0 (48,00;68,00)	60,0 (50,00;68,00)	p>0,05

Аналізуючи отримані результати, слід зазначити, що на фоні застосування у комплексній терапії подагри синбіотика спостерігались у цілому позитивні статистично достовірні зміни як у фізичній (PH) так і в психологічній компоненті здоров'я пацієнтів (MH) з коефіцієнтом значимості різниці показників між візитами в обох випадках $p<0,05$. При цьому, по ключовим критеріям, таким, як інтенсивність болю ($p<0,01$), фізичне функціонування ($p<0,05$), соціальне функціонування ($p<0,05$) та рольове емоційне функціонування ($p<0,01$) спостерігалась виражена позитивна динаміка з високим ступенем достовірності.

Так, медіана інтенсивності болю (BP) змінилась в позитивний бік на 51% зі зменшенням розсіювання показника у виборці, фізичного функціонування (PF) – на 21%, соціального функціонування (SF) – на 50% та рольового емоційного функціонування (RE) – на 100%, відповідно, аналогічно зі зменшенням розсіювання показників у відповідних вибірках. Вказані результати свідчать, що ефективний вплив терапевтичних схем на ключові ланки патогенезу подагри знаходять своє відображення у позитивній динаміці провідної симптоматики при даній патології навіть у пацієнтів, що мають захворювання в стадії ремісії.

Хоча, слід зазначити, що по окремим показникам шкали мала місце лише позитивна тенденція до покращення. Так, це стосується загального стану здоров'я, де при константі медіани мало місце лише незначне зменшення розсіювання показника ($p=0,206$) та психологічного здоров'я ($p=0,465$) – де мало місце лише збільшення частоти моди. Стосовно показників, що відображають життєздатність людини (VT), слід відмітити, що спостерігалась дуже виражена тенденція до покращення у вигляді зміни медіани на 11% і зменшенні розсіювання значень, але вказана різниця не досягла статистичної значимості ($p=0,068$). Враховуючи, що вказані показники в цілому характеризують загальний психо-емоційний стан пацієнта, відповідно даний результат логічно можна пояснити коротким терміном дослідження, протягом якого ще не встиг досягти суттєвих змін загальний психо-емоційний статус хворих.

При оцінці аналогічних показників в групі порівняння, отримані результати, що представлені в таблиці 5.10.

Таблиця 5.10

**Показники шкали SF-36 в групі порівняння на візиті день 0 та міс 3
(Me(Q1;Q3))**

Показник шкали	Група порівняння (n=62), візит день 0	Група порівняння (n=62), візит міс 3	P
Фізична компонента здоров'я (PH)	35,13(32,07;40,45)	37,12(32,25;42,97)	p>0,05
Фізичне функціонування (PF)	65,00(40,00;80,00)	75,00(50,00;90,00)	p<0,01
Рольове фізичне функціонування (RP)	12,5(0,00;50,00)	50,00(25,00;75,00)	p<0,05
Інтенсивність болю (BP)	41,00(22,00;51,00)	41,00(41,00;51,00)	p>0,05
Загальний стан здоров'я (GH)	40,0(30,0;50,0)	40,0(35,0;57,0)	p>0,05
Психологічна компонента здоров'я (MH)	40,11(35,33;45,07)	40,18(36,65;47,77)	p>0,05
Життєздатність (VT)	45,00(35,00;60,00)	47,50(40,00;55,00)	p>0,05
Соціальне функціонування (SF)	50,00(50,00;62,50)	62,50(50,00;75,00)	p<0,05
Рольове емоційне функціонування (RE)	33,33(0,00;66,67)	33,33(33,33;66,67)	p>0,05
Психологічне здоров'я (mh)	52,00(48,00;68,00)	60,00(52,00;68,00)	p<0,05

Представлені результати в групі порівняння наочно демонструють наявність лише позитивної тенденції досліджуваних показників в переважній більшості без досягнення статистичної значимості різниці. Однак, по ключовим критеріям, що відображають динаміку клінічних проявів, а саме рольове фізичне функціонування ($p=0,001$), фізичне функціонування ($p=0,017$), соціальне функціонування ($p=0,020$) та психологічне здоров'я ($p=0,048$) динаміка показників є суттєвою з статистичною достовірністю різниці. Хоча, динаміка зміни медіан була не така виражена в порівнянні з основною групою. Так, медіана інтенсивності болю (BP) лишилась незмінною при суттєвому зменшенні розсіювання показника, медіана фізичного функціонування (PF) змінилась на

13,3%. Вказаний факт є беззаперечною ознакою ефективності стандартної уратзнижуючої терапії на шляху нівелювання клінічних проявів подагри.

В ході порівняння результатів лікування між групами хворих, отримані дані, представлені в таблиці 5.11.

Таблиця 5.11

Порівняльна оцінка показників шкали SF-36 у досліджуваних групах хворих на візитах день 0 та місяць 3 (Me(Q1;Q3))

Показник шкали	P*	P**
Фізична компонента здоров'я (PH)	p>0,05	p<0,01
Фізичне функціонування (PF)	p>0,05	p<0,05
Рольове фізичне функціонування (RP)	p>0,05	p<0,05
Інтенсивність болю (BP)	p>0,05	p<0,05
Загальний стан здоров'я (GH)	p>0,05	p>0,05
Психологічна компонента здоров'я (MH)	p>0,05	p<0,05
Життєздатність (VT)	p>0,05	p<0,05
Соціальне функціонування (SF)	p>0,05	p<0,05
Рольове емоційне функціонування (RE)	p>0,05	p<0,05
Психологічне здоров'я (mh)	p>0,05	p<0,05

Примітки: 1. P* - статистична значимість різниці показників основної групи та групи порівняння на візиті на день 0.

2. P** - статистична значимість різниці показників основної групи та групи порівняння на візиті місяць 3.

При порівнянні кінцевих результатів між основною групою та групою порівняння на візиті міс 3 спостерігається статистично значима різниця між показниками усіх субшкал шкали SF-36, окрім субшкали загального стану

здоров'я ($p=0,653$). Вказаний результат частково можна пояснити, знову ж таки, коротким терміном дослідження з урахуванням того факту, що стандартна уратзнижуюча терапія у хворих групи порівняння теж мала незаперечний позитивний ефект в регресі клінічної симптоматики. Відповідно, достовірна різниця показників субшкал шкали SF-36 на візиті міс 3 свідчить про переваги схеми комплексної терапії подагричного артриту з додаванням синбіотика у порівнянні зі стандартною гіпоурикемічною терапією.

Результати порівняння даних опитування хворих досліджуваних груп на візиті місяць 3 з аналогічними показниками опитування за шкалою SF-36 в контрольній групі представлені в таблиці 5.12.

Таблиця 5.12

**Порівняльна оцінка показників шкали SF-36 у
контрольній групі (Me(Q1;Q3))**

Показник шкали	Контрольна група (n=25)	P*	P**
Фізична компонента здоров'я (PH)	62,5(62,5;62,5)	$p<0,05$	$p<0,01$
Фізичне функціонування (PF)	100 (100;100)	$p<0,01$	$p<0,01$
Рольове фізичне функціонування (RP)	100 (100;100)	$p<0,05$	$p<0,05$
Інтенсивність болю (BP)	100 (100;100)	$p<0,01$	$p<0,01$
Загальний стан здоров'я (GH)	100 (100;100)	$p<0,05$	$p<0,05$
Психологічна компонента здоров'я (MH)	63,5 (63,5;63,5)	$p<0,05$	$p<0,01$
Життєздатність (VT)	100 (100;100)	$p<0,05$	$p<0,01$
Соціальне функціонування (SF)	100 (100;100)	$p<0,01$	$p<0,01$
Рольове емоційне функціонування (RE)	100 (100;100)	$p<0,05$	$p<0,05$
Психологічне здоров'я (mh)	100 (100;100)	$p<0,01$	$p<0,01$

Примітки: 1. P* - статистична значимість різниці показників контрольної групи та основної групи хворих на візиті місяць 3.

2. P** - статистична значимість різниці показників контрольної групи та групи порівняння на візиті місяць 3.

Отримані дані наочно демонструють статистично значиму різницю досліджуваних показників між контрольною групою та даними у досліджуваних групах навіть на фоні досягнутого терапевтичного ефекту після 3-х місячного лікування останніх. Таким чином, у пацієнтів з хронічним подагричним артритом, навіть на фоні ефективного лікування в стадії ремісії показники якості життя суттєво відрізняються від здорових людей. Це зайвий раз підкреслює потребу постійної медикаментозної корекції хронічного персистуючого запального процесу у хворих на подагру.

Для оцінки ефективності застосування розробленої лікувальної тактики щодо хворих на подагру в довготривалі терміни, був проведений аналіз кількості загострень захворювання протягом року з початку дослідження. Так, на візиті спостереження, що був проведений через 12 міс. від початку запропонованої терапії, отримані наступні дані: з 68 хворих основної групи у 12 чоловіків було 1 загострення, у 2-х 2 загострення за рік, натомість у пацієнтів групи порівняння з 62 чоловіків у 23 мало місце 1 загострення та 3 чоловіки перенесли 2 гострі атаки подагричного артриту за вказаний період.

Таким чином, стосовно впливу запропонованої лікувальної тактики на клінічний перебіг захворювання у хворих на подагру можна зробити наступні висновки. Застосування ефективної уратзнижуючої терапії у хворих даної категорії навіть в стадії ремісії дозволяє покращити показники якості життя, особливо це стосується таких складових фізичного компоненту здоров'я, як фізичне функціонування та інтенсивність болю. Включення до комплексної терапії хронічного подагричного артриту синбіотика дозволяє досягти більш ефективної позитивної динаміки в регресі клінічних проявів захворювання в порівнянні зі стандартною уратзнижувальною терапією.

Матеріали даного розділу висвітлені в наступних роботах:

- 1. Тарасенко О.М., Кондратюк В.Е, Таранчук В.В., Кармазіна Е.М., Кармазін Я.М. Влияние комплексной уратснижающей терапии с добавлением синбиотика на динамику клинико-лабораторных показателей у больных с хроническим подагрическим полиартритом//Georgian Medical News. - 2020. - № 7-8.- С. 48-56.*
- 2. Кондратюк В.Є., Тарасенко О.П. Якість життя як критерій клінічної ефективності лікування хворі на подагру в період ремісії//The scientific heritage. – 2020. - No 56. – С. 72-76.*

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Під подагрою розуміють системне захворювання, що характеризується появою запальної реакції в місцях відкладання кристалів МУН у людей з ГУ, яка зумовлена зовнішніми чинниками і (або) генетичними факторами [27].

За останні 20 років захворюваність на подагру у світі зросла більше ніж в 2 рази [29]. Згідно сучасних даних на подагру в світі хворіють до 1 - 4% населення, ГУ виявляють до 20% [2,19,75,92]. За даними С.М. Harris подагру діагностують у 1,64% чоловіків та 0,29% жінок, частота якої зростає з віком і досягає піку в осіб віком понад 75 років (5,3% чоловіків та 2,8% жінок відповідно) [105]. В Україні розповсюдженість подагричного артриту складає 5 - 28 випадків на 1000 чоловіків та 1-6 випадків на 1000 жінок, а поширеність ГУ 15 - 20% [10, 11].

Таким чином, подагра, без сумніву, складає велику соціальну та економічну проблему для суспільства, детермінує зниження та втрату працездатності, обмеження професійної діяльності, погіршує якість життя [8, 9, 63, 108].

В той же час подагра є мультиморбідним захворюванням: найчастіше поєднується з АГ (89 %), гіперліпідемію (63 %), хронічним захворюванням нирок (47 %), ішемічною хворобою серця (37 %) і цукровим діабетом (28,9 %) [8,76,79,86,104,108,117,134,177].

Отже, своєчасне виявлення та адекватне лікування подагри є важливим чинником попередження розвитку ускладнень з боку серцево-судинної та видільної системи.

В основі патогенезу подагри лежить порушення пуринового метаболізму, що обумовлює збільшення кількості СК у крові. СК є кінцевим продуктом деградації пуринів. Як наслідок, слабозчинні в рідинах організму кристали натрієвої солі СК (урати) відкладаються в тканинах опорно-рухового апарату, нирках та інших органах з індукцією вторинних реактивних запальних змін [19].

Гомеостаз обміну уратів залежить від балансу між комплексом процесів секреції та екскреції нирковими канальцями та виведенням через шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Згідно отриманих даних близько 70% (400 – 600 мг) СК виводиться нирками, кишківником 15-20% (100-365 мг), шкіра, волосся, нігті беруть на себе залишковий об'єм [21,27,57,147,172]. В кишківнику відбувається бактеріальний уриколіз СК до алантоїну та вуглекислого газу [20,21,73,96,147]. Результати досліджень дозволили припустити, що зниження кишкової екскреції СК є поширеним механізмом ГУ [172].

Кишківник є основним місцем уриколізу (деградації СК). В субстраті культур *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes* та *Paracolobacterrum*, виділених з людських фекалій та вмісту кишок у щурів, спостерігали зниження СК. У товстій кишці СК піддається дії великої кількості бактерій, які можуть використовувати СК як метаболічний субстрат. Однак, й досі є мало досліджень, які пояснюють механізми інтестинального уриколізу, що потребує подальшого вивчення.

Враховуючи, що інтестинальний шлях виведення уратів за деякими даними [96] складає до 30-35%, вивчення даного механізму екскреції СК є важливою задачею. Досконале вивчення усіх механізмів виведення з організму СК можливо дозволить розширити спектр урат знижувальної терапії, тим самим оптимізувати лікування подагри.

Менеджемент подагри включає фармакологічні та нефармакологічні методи. Основою ведення хворих з подагрою є систематична уратзнижувальна терапія [5,6,37,47,84,85,123,125,133,163]. Згідно рекомендацій EULAR (European League Against Rheumatism 2012) та ACR (American College of Rheumatology 2016) цільовим рівнем СК для пацієнтів на безтофусну форму подагри слід вважати < 360 мкмоль/л (6 мг/дл) та < 300 мкмоль/л (5 мг/дл) для пацієнтів, які мають важкий перебіг та тофусну форму захворювання [3,37,73,82,84,85,133,135]. Золотим стандартом уратзнижувальної терапії при подагрі залишається інгібітор ксантиноксидази - алопуринол, терапію яким

розпочинають з дози 50-100 мг на добу, за умови відсутності ниркової недостатності, і підвищують дозу кожні 2-4 тижні на 100 мг до цільового рівня СК у крові – 360 і 300 мкмоль/л (у хворих на тофусну подагру) [4,5,24,82,83,84,85,150,163].

Враховуючи той факт, що ГУ при подагрі потребує тривалої уратзнижувальної терапії, лікування гіпоурикемічними препаратами супроводжується високим ризиком появи побічних ефектів, тому тривають пошуки нових фармакологічних засобів, що мають уратзнижувальний ефект, зокрема, враховуючи механізми синтезу та екскреції уратів в організмі людини. Дані різних досліджень свідчать про позитивний вплив про- та пребіотиків на рівень урикемії. Таким чином, використавши гіпоурикемічні властивості синбіотиків в комплексній терапії хронічного подагричного артриту, можливе більш швидке досягнення цільового рівня урикемія за умови більш щадного підвищення дози урикозуричних препаратів, що потребує подальшого дослідження.

Метою дослідження є підвищення ефективності лікування хворих на подагру шляхом застосування в комплексній терапії полікомпонентного синбіотика на основі вивчення патогенетичного взаємозв'язку стану мікробіоценозу товстої кишки та уратного гомеостазу. У ході виконання роботи об'єктом дослідження були первинна подагра у фазі ремісії ремісії та мікробіота товстої кишки.

У дослідження були включені 130 хворих на подагру чоловічої статі, які перебували на стаціонарному лікуванні та постгоспітальному спостереженні у відділеннях ревматології та терапії НКП «Київської міської клінічної лікарні № 3» протягом 2016-2019 років. Усі пацієнти жителі м. Києва та Київської області. Критеріями включення були вік 18 - 75 років, діагноз подагри відповідно до критеріїв ACR 2016 р. у фазі ремісії, ДЗК, спроможність розуміти і підписати інформовану згоду та виконувати вимоги протоколу дослідження. Критерії

невключення мали на увазі захворювання, що призводять до вторинної ГУ та такі, що є причиною підвищення інтерлейкінів (ІЛ) в крові, такі як мієлопроліферативні захворювання, гемолітична анемія, псоріаз, саркоїдоз, гостра та хронічна ниркова недостатність, цукровий діабет 1 та 2 типу, гіпо- та гіперпаратиреоз, онкологічні захворювання ШКТ, виразка шлунку та дванадцятипалої кишки, наявність тонкокишкового дисбіозу – СНБР у тонкій кишці, запальні захворювання кишківника, конкурентні інфекції, прийом будь-яких інших, окрім алопуринолу, уратзнижувальних препаратів, глюкокортикоїдів, лікування нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), інгібіторами протонної помпи, антибіотиками, проносними засобами, іншими пре та пробіотиками; зловживання алкоголем та (або) наркотичними речовинами, психічні захворювання, неможливість дотримання всіх процедур протоколу дослідження, участь в інших клінічних дослідженнях.

Вся когорта хворих до початку дослідження (візиту день 0) проходила курс 6-тижневої терапії алопуринолом, не досягнувши при цьому цільового рівня урикемії (нижче 360 мкмоль/л). Для оцінки ефективності застосування запропонованої схеми лікування досліджувані пацієнти розділені на 2 рандомізовані групи. До основної групи увійшли 68 хворих, група порівняння складала 62 пацієнти. В подальшому пацієнти основної групи продовжили приймати алопуринол у дозі 300 мг на добу з титрацією дози в бік підвищення на 100 мг щомісячно в разі недосягнення цільового рівня СК крові та додатково приймали синбіотик по 1 капсулі 3 рази на добу. Максимальна добова доза алопуринолу на 3-му місяці складала 600 мг на добу. В якості полікомпонентного синбіотика був застосований “Ротабіотик”. Хворі групи порівняння після візиту день 0 продовжили отримувати монотерапію алопуринолом за аналогічною схемою. Ефективність застосованих схем лікування оцінювалась через 3 місяці (візит місяць 3) спостереження за пацієнтами, а також через 9 місяців від візиту місяць 3 з метою оцінки кількості загострень за попередній рік. Контрольну групу склали

25 практично здорових волонтерів відповідного віку та статі без попереднього в анамнезі артриту будь-якого генезу. Всі досліджувані пацієнти протягом терміну дослідження і періоду спостереження дотримувались низькопуринової дієти.

Оцінка ефективності запропонованої схеми лікування проводилась шляхом порівняння динаміки клінічних та лабораторних показників між хворими основної групи та групи порівняння після 3-х місяців лікування (візит день 0 та місяць 3) та в ході подальшого спостереження. Серед лабораторних показників, в першу чергу акцентували увагу на динаміці рівнів СРБ, урикемії та цитокінового профілю. Вивчення якісних та кількісних показників просвітної мікробіоти кишківника у хворих на подагру проводили шляхом бактеріологічного посіву калу на візитах день 0 та міс 3 за стандартною методикою. Зміни імунологічного статусу у досліджуваних хворих оцінювали за концентраціями цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ФНПа, що визначались у сироватці крові імуноферментним методом.

Переважає кількість досліджуваних пацієнтів на хронічний подагричний артрит це люди працездатного віку, а саме 34% хворих були у віці 45-54 роки, 37% - 55-64 роки. У переважній більшості хворих тривалість подагричного артриту складала від 1 до 9 років (1-4 роки подагра тривала у 4% досліджуваних, а 5-9 років – у 35%). Рівень урикемії в діапазоні 361-437 мкмоль/л мав місце у 59 чоловіків (45%), а 438-514 мкмоль/л – у 54 чоловіків (42%). У досліджуваній групі у переважній більшості хворих рівень гострофазового показника крові (СРБ) складав 0-25 мг/л (110 чоловіків–84%). За рентгенологічною стадією: у хворих досліджуваної групи превалювало ураження суглобів, а саме: рентгенологічна стадія I ст мала місце у 61 хворого (47%), рентгенологічна стадія II – 44 хворих (34%). Аналогічно ФНС 1 ст мала місце у 61 пацієнта (47%), а ФНС 2 ст. мала місце у 55 пацієнта (42%). Представлені дані вказують на те, що більшість хворих працездатного віку, що страждають на хронічний подагричний артрит вже мають патологічні рентгенологічні зміни з боку суглобів і,

відповідно, функціональну недостатність останніх. Щодо виявленої у досліджуваних хворих супутньої патології, слід зазначити, що остання спостерігалась у 56,9% пацієнтів, при цьому у 32,5% хворих мала місце поліморбідність. Все це зайвий раз підкреслює соціальну значимість та актуальність проблеми ефективного лікування даної патології та важливість наукового пошуку в напрямку її удосконалення.

В ході мікробіологічного визначення якісного та кількісного складу мікробіоти товстої кишки у хворих досліджуваної групи виявлені ДЗК II ст. - у 41,4%, III ст.-у 58,6%, що характеризувались заміщенням домінуючих в нормі лактобактерій, які висівалися на 3,1% рідше, ніж у практично здорових осіб, умовно-патогенними аеробними мікроорганізмами та облигатними анаеробами (*Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veilonella* spp.) на фоні значного зростання висіву представників грамнегативної паличкової мікрофлори: *Citrobacter* spp. – на 7,5%, *Klebsiella* spp. – на 12,6% та *Proteus* spp. – на 6,1% порівняно з групою контролю. Кількість нормальної кишкової палички (*E. coli*) на 1,5% не досягала рівня здорових людей, у спектрі ешеріхій на 24,6% збільшився кількісний вміст мікроорганізмів зі зміненими біологічними властивостями. Співвідношення *Bacteroidetes/Firmicutes* в досліджуваній групі дорівнювало 0,58. На відміну від цього у практично здорових осіб домінує відсутність ДЗК, лише у 2 осіб виявлено ДЗК легкого ступеня за рахунок зниження лакто- і біфідобактерій та активізації умовно-патогенної флори. Співвідношення *Bacteroidetes/Firmicutes* в контрольній групі становило 0,32.

Таким чином, відновлення ДЗК у хворих на хронічний подагричний артрит є не потребою, а необхідністю, що незаперечно знайде своє відображення в результатах лікування зазначеної категорії пацієнтів у цілому.

При дослідженні цитокінового профілю встановлено високодостовірне перевищення значень всіх показників у хворих на подагру над когортою практично здорових людей, а саме: $IL-1\beta$ – у 5,6 разів ($p<0,05$), $IL-6$ – у 9,7

($p < 0,05$), IL-8 - у 1,8 ($p < 0,05$), TNF- α - у 4,8 ($p < 0,05$) та IL-10 - у 3,1 ($p < 0,05$). Суттєве підвищення рівнів прозапальних цитокінів IL-1 β та IL-6 характеризує останні, як маркери тяжкості та агресивності перебігу захворювання. Високі рівні показників цитокінового профілю у пацієнтів досліджуваних груп обумовлені не лише персистенцією хронічного специфічного запального процесу, характерного для даної патології, а й наявністю дисбіотичних порушень кишківника. В ході оцінки отриманих результатів цікавими виявилися дані щодо кореляційних зв'язків. Виявлений слабкий прямий кореляційний зв'язок між IL-1 β та рівнем урикемії у когорті досліджуваних хворих ($n=130$) на візиті день 0 ($r=0.1807$; $p=0.0395$). Зі зростанням рівнів СК в крові зростає IL-1 β (у пацієнтів з вищими СК вищі і IL-1 β).

На тлі 3-х місячного прийому синбіотика спостерігається, в порівнянні з контрольною групою, відновлення показників захисної мікрофлори товстої кишки - лактобацил до значень здорових осіб ($p=0,376$), тенденція до нормалізації рівня контамінації кишківника біфідобактеріями ($p < 0,05$), зменшення висіву грампозитивних умовно-патогенних мікроорганізмів, які відносяться до Firmicutes, зменшення контамінації грибами роду Candida ($p=0,125$), досягнення рівня здорових осіб представниками факультативної мікрофлори, що в цілому дало можливість зменшити кількість хворих з дисбіотичними порушеннями III ст. до 13,2%, натомість II ст. мав місце у 39,7%, I ст. - у 47,1%. Співвідношення Bacteroidetes/Firmicutes зменшлось до з 0,58 до 0,32. Однак, слід зазначити, що спектр мікробіоти товстої кишки у хворих основної групи на тлі 3-х місячної терапії з додаванням синбіотика хоча і має тенденцію до нормалізації, але не відповідає показникам практично здорових осіб, що зумовлює потребу більш тривалого застосування даного засобу.

Застосування розробленої лікувальної тактики дозволило досягти більш суттєвої динаміки зниження СК крові, а саме: з 455 (398,5;531) до 370 (314,5;429) в основній групі проти 465,5 (406;546) та 403,5 (368;475) в групі порівняння з

коефіцієнтом значимості різниці на візиті місяць 3 ($p < 0,05$). При цьому, цільових рівнів СК крові на візиті місяць 3 основній групі досягли 27 пацієнтів (39,7%), натомість в групі порівняння – 13 (21,0%) з коефіцієнтом значимості різниці $p < 0,05$.

Включення в протокол лікування подагри синбіотика також дало можливість досягти більш суттєвої динаміки зниження рівнів СРБ, а саме: з 12,0 (6,0;24,6) до 3,0 (0,0;12,0) в основній групі проти 8,4 (6;16) та 6,0 (2,8;11,1) в групі порівняння з коефіцієнтом значимості різниці на візиті місяць 3 $p < 0,05$.

Застосування в лікувальній схемі подагричного артриту синбіотика дозволило отримати більш суттєву динаміку зниження рівнів загального холестерину, а саме: з 5,77 (4,89;6,42) до 4,94 (4,2;5,5) в основній групі проти 5,5 (4,9;6,01) та 5,2(4,8;5,88) в групі порівняння з коефіцієнтом значимості різниці на візиті місяць 3 ($p < 0,05$), в першу чергу за рахунок ЛПДНЩ, а саме: з 0,88 (0,61;1,18) до 0,76 (0,49;1,04) в основній групі проти 0,9 (0,8;1,38) та 0,81(0,72;1,35) в групі порівняння з коефіцієнтом значимості різниці на візиті місяць 3 $p < 0,05$.

В основній групі на фоні лікування спостерігалась більш швидка, по відношенню до групи порівняння, динаміка зниження рівнів ІЛ-1 β , а саме: з 128 (117;139) до 120 (111;129) проти 128 (118;139) та 127 (114;138) в групі порівняння з коефіцієнтом значимості різниці на візиті місяць 3 $p < 0,05$ та ІЛ-6 в основній групі з 214 (202;225) до 172 (156;197) проти 214 (203;225) та 212 (201;227) в групі порівняння з коефіцієнтом значимості різниці на візиті місяць 3 $p < 0,05$. Натомість статистично значущої різниці у рівнях ІЛ-8 ($p = 0,080$), TNF- α ($p = 0,098$) та ІЛ-10 ($p = 0,106$) на фоні терапії отримано не було.

Запропонована лікувальна тактика щодо хворих на подагру з ДЗК, за результатами анкетування за шкалою SF-36, дозволила досягти більшого терапевтичного ефекту в порівнянні зі стандартною гіпоурикемічною терапією щодо нівелювання змін фізичної компоненти здоров'я (PH) ($p < 0,01$), в тому

числі: фізичного функціонування (PF) ($p < 0,01$), рольового функціонування (RP) ($p < 0,01$), інтенсивності болю (BP) ($p < 0,01$) та психологічної компоненти здоров'я (MH) ($p < 0,01$), в тому числі: життєздатності (VT) ($p < 0,01$), соціального функціонування (SF) ($p < 0,01$), рольового функціонування (RE) ($p < 0,05$), психологічного здоров'я (mh) ($p < 0,05$). На візиті спостереження через 12 міс. від початку запропонованої терапії: в основній групі у 12 чоловіків було 1 загострення, у 2-х 2 загострення за рік, натомість у пацієнтів групи порівняння – у 23 мало місце 1 загострення та 3 чоловіки перенесли 2 гострі атаки подагричного артриту за вказаний період. Це свідчить про те, що додавання до уратзнижувальної терапії синбіотика з покращенням якісного та кількісного складу фекальної мікробіоти поєднується з поліпшенням не тільки клініко-лабораторних показників у хворих на первинну подагру, а й корекцією якості життя.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення результатів комплексної оцінки особливостей порушення пуринового обміну, імунного статусу та клініко-лабораторних параметрів у хворих на подагру в поєднанні з дисбіозом товстого кишківника і запропоновано нове вирішення завдання практичної медицини – підвищення ефективності лікування хворих на подагру з порушеннями мікробіоти товстого кишківника шляхом залучення полікомпонентного синбіотика до стандартної уратзнижувальної терапії.

1. Для хворих на подагру у фазу ремісії притаманні зміни структури кишкового дисбіозу: дисбіотичні зміни II і III ст. відмічаються у 41,4 % і 58,6%, що детермінується заміщенням лактобактерій, які висіваються на 3,1% рідше, ніж у здорових осіб, умовно-патогенними аеробними мікроорганізмами та облигатними анаеробами (*Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veilonella* spp.), зростанням висіву представників грамнегативної паличкової мікрофлори: *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp. та *Proteus* spp. (відповідно на 7,5%, 12,6% та 6,1%, усі $p < 0,05$), зменшенням на 1,5% кількості нормальної *E. Coli*, збільшенням *E. coli* зі зміненими біологічними властивостями та грибів роду *Candida* (відповідно на 24,6% і 28,8 %, обидва $p < 0,05$) та збільшенням величини співвідношення представників філумів *Bacteroidetes* до *Firmicutes* з 0,32 до 0,58 ($p < 0,01$).

2. Порушення фекальної мікробіоти у хворих на подагру у фазу ремісії поєднується зі змінами рівнів прозапальних цитокінів - $IL-1\beta$, $IL-6$, $IL-8$, $TNF-\alpha$ та $IL-10$, що перевищують норму, відповідно, в 5,6; 9,7; 1,8; 4,8 і 3,1 рази (усі $p < 0,05$) і асоціюється зі зростанням рівня урикемії та висіву *Fusobacterium* spp.

3. У пацієнтів з подагрою залучення до уратзнижувальної терапії полікомпонентного синбіотика призводить до покращання структури кишкового дисбіозу: зменшення кількості хворих з дисбіозом III ст. з 66,2% до 13,2% ($p < 0,05$), що реалізується за рахунок підвищення кількості лактобацил до значень здорових осіб і зменшення значення співвідношення філумів *Bacteroidetes* та *Firmicutes* з 0,58 до 0,36 ($p < 0,01$).

4. У хворих на подагру на тлі комплексного лікування з додаванням полікомпонентного синбіотика відзначається більш виражений уратзнижувальний ефект відносно групи порівняння: зниження рівня сечової кислоти на 18,7 % проти 13,3 % ($p < 0,01$), досягнення цільового рівня урикемії у двічі частіше (40,3 % проти 21 %, $p < 0,01$), що асоціюється з більш значним протизапальним: зниження рівня СРБ на 75 % проти 26,3 % і ліпідзнижувальним ефектом: зниження рівня загального холестерину на 14,4 % (обидва $p < 0,01$).

5. Додавання полікомпонентного синбіотика до лікування алопуринолом призводить до покращання клінічного перебігу подагри: число загострень протягом року у хворих, що приймали синбіотик у двічі менше, ніж у групі порівняння (відповідно одне і два загострення: 17,6 % проти 37,1%; 2,9% проти 4,8%, обидва $p < 0,05$), що поєднується зі зниженням рівня прозапальних цитокінів: IL-1 β , IL-8, 10, TNF- α (усі $p < 0,05$) і більш виразним - IL-6 (на 19,6 %, $p < 0,05$) за відсутності динаміки в групі порівняння. IL-6 можна розглядати як маркер активності, агресивності перебігу та ефективності терапії подагри.

6. Комплексне лікування хворих на подагру з дисбіозом товстого кишківника дозволяє досягти суттєвішого покращання якості життя порівняно зі стандартною уратзнижувальною терапією, що зумовлено нівелюванням змін фізичної компоненти здоров'я ($p < 0,01$), зокрема, фізичного та рольового функціонування (обидва $p < 0,05$), інтенсивності болю ($p < 0,01$) та психологічної компоненти здоров'я ($p < 0,01$), в тому числі: життєздатності ($p < 0,01$), соціального та рольового функціонування (обидва $p < 0,05$) і психологічного здоров'я ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на хронічний подагричний артрит слід додати до складу комплексного обстеження - мікробіологічне дослідження калу шляхом бакпосіву для оцінки якісного та кількісного складу фекальної мікробіоти незалежно від наявності чи відсутності клінічних проявів товстокишкового дисбіозу з подальшим моніторингом у вигляді бакпосівів 1 раз на 3 місяці у ході лікування.
2. У разі наявності у хворих на подагру порушень фекальної мікробіоти, до лікувального протоколу необхідно включити полікомпонентний синбіотик, до складу якого входять ліофілізовані бактерії $2,5 \cdot 10^9$ КУО: *Lactobacillus bulgaricus* — $0,5 \cdot 10^9$ КУО, *Streptococcus thermophilus* — $0,8 \cdot 10^9$ КУО, *Lactobacillus acidophilus* — $0,8 \cdot 10^9$ КУО, *Bifidobacterium* spp. (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*) — $0,4 \cdot 10^9$ КУО та інулін — 150,0 мг. Застосовувати по 1 капсулі тричі на добу через 30 хв. після їди до нормалізації якісного та кількісного складу фекальної мікробіоти.
3. При включенні до лікувального протоколу хворих на подагру полікомпонентного синбіотика, враховуючи позитивний вплив останнього на рівень урикемії, контроль рівня СК крові в ході лікування слід проводити 1 раз на 3 місяці для оцінки ефективності та корекції лікування.
4. Для об'єктивізації та адекватної оцінки клінічної ефективності лікування у хворих на подагру на контрольних візитах рекомендовано застосовувати анкетування за адаптованою шкалою SF-36.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бархатов И.В. Применение гастроэнтерологического опросника GSRS в ранней диагностике синдрома абдоминальной хронической ишемии”. Казанский медицинский журнал. 2013. Том. 94., №3.
2. Борткевич О.П., Білявська Ю.В. Подагра: сучасний стан проблеми, підходи до діагностики та шляхи корекції. Здоров’я України. 2011. 2(17):69–71.
3. Головач І.Ю. Уратзнижувальна терапія при подагрі у практиці сімейного лікаря. Ліки України. 2016. №10 (206) С.5-11.
4. Головач І.Ю., Триполка С.А. Возможности резорбции подагрических тофусов при проведении уратснижающей терапии: клиническое наблюдение. Украинский ревматологический журнал. 2016. 4(66):64–69.
5. Головач І.Ю., Триполка С.А. Ошибки ведения пациента с подагрой в практике семейного врача: описание клинического случая. Ліки України. 2017.1(207):24-29.
6. Головач І.Ю. Мікрокристалічні артропатії: питання й проблеми диференціальної діагностики. Практикуючий лікар. 2017. 6 (1):37–43.
7. Головач І.Ю. Особливості фармакотерапії у пацієнтів із подагрою із застосуванням пробенециду. Український ревматологічний журнал. 2013. 1(51):90.
8. Доголіч О.І. Особливості формування коморбідності та гіпотиреозу у хворих на подагру: рання діагностика, вікові, гендерні та метаболічні аспекти, шляхи оптимізації лікування [дисертація]. Чернівці: Буковинський державний медичний університет. 2015. 176 с.

9. Капустянська А.А. Рання діагностика подагричного артриту на етапі первинної медико-санітарної допомоги. Світ медицини та біології. 2013. №4., с. 104.
10. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості. Аналітично-статистичний посібник. 2012. Київ, 211 с.
11. Коваленко В.М, Шуба Н.М. Національний підручник з ревматології. Київ: Моріон; 2013. 672 с.
12. Куваева И.Б. Микроеккологические и иммунные нарушения у детей: диетическая коррекция. Медицина, 1991. 239 с.
13. «Лабораторная диагностика гнойно-воспалительных заболеваний, обусловленных аспорогенными анаэробными микроорганизмами»: Методичні рекомендації, Харків, 1985р. – 25 С.
14. Максудова А., Салихов И., Хабиров Р., Халфина Т. Подагра. 2017. -112 с.
15. Михайлів Л.М. Сучасний стан проблеми ранньої діагностики та адекватного лікування подагри. Проблеми остеології. 2016. Т.19, № 2. С. 8-14.
16. Палієнко І.А, Кармазіна О.М. Лікування подагри. Київ: АСТ-ПРЕС-Україна; 2014. 160 с.
17. Ротабітік – інструкція з застосування. 2020. <https://compendium.com.ua/info/200110/rotabiotik/>.
18. Свінціцький А.С, Козак Н.П, Барабанчик О.В, Гладчук А.Б. Ефективність лікування алопуринолом, розувастатином та урсодезоксихолевою кислотою у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з гіперурикемією та ожирінням. Сучасна гастроентерологія. 2015. 5(85):33–39.
19. Силантьева Т.С, Казимирко В.К, Козак И.А, Иваницкая Л.Н, Дубкова А.Г, Кутовой В.В. Подагра в практике врача-интерниста. Український ревматологічний журнал. 2015. 61(3):48–52.

20. Синяченко О.В, Брыжатая Ю.О, Якубенко Е.Д. Клинико-патогенетическое значение изменений пуринового обмена при современном течении подагры. 2014. 58(4): 80–84.
21. Синяченко О.В., Ігнатенко Г.А., Мухін І.В. Клініко-лабораторні аспекти пуринового обміну: норма та патологія. Медицина залізничного транспорту України. №1 – 2004 р. с. 96-100.
22. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. Альманах клинической медицины. 2015. 40:12-34.
23. Скрыпник И.Н., Маслова А.С. Роль нарушений микробиоценоза кишечника в патогенезе заболеваний внутренних органов. Ліки України. 2009. №6 (132).
24. Триполка С.А, Головач И.Ю. Трудности и ошибки ведения пациента с подагрой. Боль. Суставы. Позвоночник. 2016. 4(24):9–5.
25. Циммерман Я.С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии. Клиническая медицина. 2013. №1.
26. Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В. Применение специфического и неспецифического опросников для оценки качества жизни пациентов с функциональной патологией кишечника. Архив внутренней медицины. 2016. №4. С.53-57.
27. Шуба Н.М. Гиперурикемия — мультиморбидная патология. Украинский ревматологический журнал. 2015. 59(1):72–83.
28. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015. Київ; 2016. 452 с.
29. Яременко О.Б. Практическая ревматология: современные аспекты. 2015. 337 с.
30. Яременко О.Б, Микитенко А.М. Подагра и гиперурикемия. Что нового? Therapia. 2013; 2(77):11–18.

31. Amaral F.A., Bastos L.F., Oliveira T.H. et al. Transmembrane TNF- α is sufficient for articular inflammation and hypernociception in a mouse model of gout. *Eur J Immunol.* 2016. 46(1):204-11.
32. Andrade J.A., Kang H.C., Greffin S., Garcia Rosa M.L., Lugon J.R. Serum uric acid and disorders of glucose metabolism: the role of glycosuria. *Braz J Med Biol Res.* 2014. 47(10):917–23.
33. Baek C.H., Kim H., Yang W.S., Han D.J., Park S.K. Efficacy and Safety of Febuxostat in Kidney Transplant Patients. *Exp Clin Transplant.* 2017. Dec 18. doi: 10.6002/ect.2016.0367.
34. Bahn A., Hagos Y., Reuter S. et al. Identification of a New Urate and High Affinity Nicotinate Transporter, hOAT10 (SLC22A13). *The journal of biological chemistry.* 2008. Vol. 283, No. 24, June 13. pp. 16332–16341.
35. Bai Y., Jiang Y. and Jiang Y. *Lactobacillus bulgaricus* mutants decompose uremic toxins. *Renal Failure.* 2014. 36: 790-794.
36. Bardin T., Keenan R.T., Khanna P.P. et al. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). *Ann Rheum Dis.* 2016. P. 209-213.
37. Battelli M.G., Bolognesi A., Polito L. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: New emerging roles for a multi-tasking enzyme. *Biochim Biophys Acta.* 2014.1842(9):1502–17.
38. Bäckhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L., Peterson D.A., Gordon J.I. Host-bacterial mutualism in the human intestine. 2005. 307(5717):1915-20. doi: 10.1126/science.1104816.
39. Beard S.M., Scheele B.G., Nuki G., Pearson I.V. Cost-effectiveness of febuxostat in chronic gout. *Eur J Health Econ.* 2014.15: 453-463.

40. Becker M.A., Fitz-Patrick D., Choi H.K., Dalbeth N., Storgard C., Cravets M. et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The Lasso study. *Semin Arthritis Rheum.* 2015. Oct; 45(2):174–83.
41. Becker M.A., Ruoff G.E. What do I need to know about gout? *J Fam Pract.* 2010. 59(6 Suppl):S1–S8.
42. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 2450–2461.
43. Bhatena J. Oral Probiotic Microcapsule Formulation Ameliorates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Bio F1B Golden Syrian Hamsters. 2013. *PLoS One*, 8(3), <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0058394>.
44. Borghi C., Desideri G. Urate-lowering drugs and prevention of cardiovascular disease: The emerging role of xanthine oxidase inhibition. *Hypertension.* 2016. 67(3):496–98.
45. Bos M.J., Koudstaal P.J., Hofman, A., Witteman, J.C. and Breteler M.M. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke.* 2006.37:1503–1507.
46. Braun I.G., Campbell C.E. Uric acid decomposition in the lower gastrointestinal tract. *J Exp Zool Suppl.* 1989. 3:70-4.
47. Capuano V., Marchese F., Capuano R. et al. Hyperuricemia as an independent risk factor for major cardiovascular events: a 10-year cohort study from Southern Italy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017.18:159–164.
48. Caussa R., Martoni C., Bhatena J. et al. Oral microencapsulated live *Saccharomyces cerevisiae* cells for use in renal failure uremia: preparation and in vivo analysis. *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* 2010. doi: 10.1155/2010/620827.620827.

49. Cerdo T.,García-Santos J.A., Bermúdez M.G.,Campoy C. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. 2019. *Nutrients*. Mar; 11(3): 635. doi: 10.3390/nu11030635.
50. Changyi C., Jian-Ming L., Qizhi Y. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Med Sci Monit*. 2016.22:2501–12.
51. Chen R. J., Chen M.H., Chen Y.L. et al. Evaluating the urate-lowering effects of different microbial fermented extracts in hyperuricemic models accompanied with a safety study. *Journal of Food and Drug Analysis (In Press)*.2016. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2016.07.003>
52. Choi H.K., Mount D.B., Reginato A.M. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med*. 2005.143(7):499–516.
53. Choi H.K., Soriano L.C., Zhang Y., Rodriguez L.G. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ*. 2012. 344: d8190.
54. Chung W.H., Chang W.C., Stocker S.L., Juo C.G., Graham G.G., Lee M.H. et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis*. 2015. 74(12):2157–64.
55. Cleophas M.C., Crişan T.O., Joosten L.A. Factors modulating the inflammatory response in acute gouty arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017.29(2):163–70.
56. Cummings J.H., Macfarlane G.T. and Englyst H.N.Prebiotic digestion and fermentation. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001.73:415-420.
57. Dalbeth N., Merriman T.R., Stamp L.K. Gout. *Lancet*. 2016.388(10055):2039–2052.
58. Degli E.L., Desideri G., Saragoni S. et al. Hyperuricemia is associated with increased hospitalization risk and healthcare costs: Evidence from an administrative database in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016. 26(10):951–61.

59. Eliseev M.S., Denisov I.S., Markelova E.I. et al. Independent risk factors for severe cardiovascular events in male patients with gout: Results of a 7-year prospective study. *Ter Arkh.* 2017. 89(5):10–19.
60. Faruque L.I., Ehteshami-Afshar A., Wiebe N. et al. A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout. *Semin Arthritis Rheum.* 2013.43: 367-375.
61. Gibson G.R., Probert H.M., Loo J.V. et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Updating the concept of prebiotics. *Nutrition Research Reviews.* 2014.17:259-27. doi: 10.1079/NRR200479.
62. Gibson G.R., Roberfrid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *Journal of Nutrition.* 1995. 125:1401-1412.
63. Gonzalez Emilio B. An update on the pathology and clinical management of gouty arthritis. *Clin Rheumatol.* 2012. 31:13–21.
64. Grandvuet A.S., Vestergaard H.T., Rapin N., Steffansen B. Intestinal transporters for endogenic and pharmaceuticalorganic anions: the challenges of deriving in-vitro kineticparameters for the prediction of clinically relevant drug–drug interactions. 2012. Royal Pharmaceutical Society. *Journal of Pharmacy and Pharmacolog.* 64, pp. 1523–1548.
65. Guarner F. Prebiotics in inflammatory bowel diseases. *British Journal of Nutrition.* 2007. 98: S85-89.
66. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R. et al. Probiotics and prebiotics. WGO Global guideline. 2017.
67. Guo Z., Zhang J., Wang Z. et al. Intestinal Microbiota Distinguish Gout Patients from Healthy Humans. 2016. *Scientific Reports.* Volume 6, Article number: 20602.
68. Hainer B. L., Matheson E., Travis W. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Gout. *Am Fam Physician.* 2014. Dec 15;90(12):831-836.

69. Hilgendorf C., Ahlin G., Seithel A. Expression of Thirty-six Drug Transporter Genes in Human Intestine, Liver, Kidney, and Organotypic Cell Lines. 2007. *Drug metabolism and disposition*. Vol. 35, No. 8. DMD 35:1333–1340.
70. Hooks K.B., O'Malley M.A. Disbiosis and its discontents. *mBio*. 2017 Sep-Oct; 8(5): e01492-17. doi: 10.1128/mBio.01492-17.
71. Hosomi A., Nakanishi T., Fujita T., Tamai I. Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2. 2012. *PLoS One*. 7(2): e30456.
72. Hur K.Y. and Lee M.S. Gut Microbiota and Metabolic Disorders. *Diabetes and Metabolism Journal*. 2015. 39:198-203.
73. Hyndman D., Sha Liu., Miner J.N. Urate handling in the human body. *Current Rheumatology Reports*. 2016.18:34.
74. Ichida K., Matsuo H., Takada T. et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nature communications*. 2012. doi: 10.1038/ncomms1756.
75. Jansen T.L., Janssen M. The American College of Physicians and the 2017 guideline for the management of acute and recurrent gout: treat to avoiding symptoms versus treat to target. *Clin Rheumatol*. 2017. 36:2399–2402.
76. Jin M., Yang F., Yang, I. et al. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Front. Biosci*. 2012.17: 656–669.
77. Johnston B.C., Goldenberg J.Z. and Parkin P.C. Probiotics and the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Infants and Children. 2016. *Journal of the American Medical Association* 316:1484-1485.
78. Joosten L.A., Netea M.G., Mylona E. et al. 2010. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum* 62 (11):3237–3248.
79. Jossa F., Farinero E., Panico S. et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study. *Journal of Human Hypertension*. 1994. 8: 677–681.

80. Jutabha P., Anzai N., Kitamura K. et al. Human Sodium Phosphate Transporter 4 (hNPT4/*SLC17A3*) as a Common Renal Secretory Pathway for Drugs and Urate. *J Biol Chem*. 2010. Nov 5; 285(45): 35123–35132.
81. Kanbay M., Jensen T., Solak Y. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med*. 2016.29:3–8.
82. Keenan R.T. Limitations of the Current Standards of Care for Treating Gout and Crystal Deposition in the Primary Care Setting: A Review *Clinical Therapeutics*. 2017. 39(2):430–441.
83. Keenan T., Zhao W., Rasheed A. et al. Causal assessment of serum urate levels in cardiometabolic diseases through a mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2016.67:407–16.
84. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P., Bae S., Singh M.K., Neogi T. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012.64(10):1431–1446.
85. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D., Singh M.K., Bae S., Neogi T. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012. 64(10):1447–1461.
86. Kim S.C., Newcomb C., Margolis D. et al. Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population - based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013.65: 578-584.
87. Kim S.M., Choi Y.W., Seok H.Y., et al. Reducing serum uric acid attenuates TGF-beta1-induced Profibrogenic progression in type 2 diabetic nephropathy. *Nephron Exp Nephrol*. 2012. 121(3–4): e109–121.
88. Kleber M.E., Delgado G., Grammer T.B., et al. Uric acid and cardiovascular events: a Mendelian randomization study. *J Am Soc Nephrol*. 2015. 26(11):2831–8.

89. Knake C., Stamp L., Bahn A. Molecular mechanism of an adverse drug-drug interaction of allopurinol and furosemide in gout treatment. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014.452(1):157–62.
90. Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C. et al. Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England. *JAMA.* 2014. 312: 2684-2686.
91. Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C. et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis.* 2015.74:661–7.
92. Kuo C.F., Grainge M.J., Zhang W. et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015.11:649–62.
93. Lin Z., Zhang, B., Liu X., Jin R. and Zhu W. Effects of Chicory Inulin on Serum Metabolites of Uric Acid, Lipids, Glucose, and Abdominal Fat Deposition in Quails Induced by Purine-Rich Diets. 2014. *Journal of Medicinal Food.*17:1214-1221.
94. Liu-Bryan R., Terkeltaub R. Tophus Biology and Pathogenesis of Monosodium Urate Crystal-Induced Inflammation. In: Terkeltaub R, editor. *Gout and Other Crystal Deposition Arthropathies.* Philadelphia, PA: Elsevier; 2011. p. 59 – 71.
95. Macfarlane G.T., Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *Journal of AOAC International.* 2012. Vol. 95. Issue. 1.
96. Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S., Muscoli C., Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International journal of Cardiology.* 2016. Volume 213, Pages 8–14.
97. Mandal A., Mount D. The Molecular Physiology of Uric Acid Homeostasis. *Annual Review of Physiology.* 2015. Volume 77. pp 323-345.
98. Masanetz S., Preißinger W., Meyer H.H., Pfaffl M.W. Effects of the prebiotics inulin and lactulose on intestinal immunology and hematology of preruminant calves. *The Animal Consortium.* 2011. 5:7, pp.1099–1106; doi:10.1017/S1751731110002521.

99. Matsuo H., Ichida K., Takada T. et al. Common dysfunctional variants in *ABCG2* are a major cause of early-onset gout. *Sci Rep.* 3: Scientific reports. 2014. 3 /doi: 10.1038.
100. McFarland L.V., Ozen M., Dinlevici E.C. and Goh S. Comparison of pediatric and adult anti-biotic associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World Journal of Gastroenterology.* 2016. 22:3078-3104.
101. Ming L., Yang D., Mei L. et al. Screening and Characterization of Purine Nucleoside Degrading Lactic Acid Bacteria Isolated from Chinese Sauerkraut and Evaluation of the Serum Uric Acid Lowering Effect in Hyperuricemic Rats. *PLoS One.* 2014. Sep 3;9(9):e105577. doi: 10.1371/journal.pone.0105577.
102. Mozaffarian D., Fahimi S., Singh G.M. et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. 2014. *The New England Journal of Medicine* 371:624-634.
103. Mueckler M., Thorens B. The SLC2 (GLUT) Family of Membrane Transporters. 2013. *Mol Aspects Med.* 34(0): 121–138.
104. Ndrepepa G., Cassese S., Braun S. et al. A gender-specific analysis of association between hyperuricaemia and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013. 23(12): 1195–1201.
105. Neogi T., Jansen T., Dalbeth N. et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015.74(10):1789–98.
106. Nigam S.K. Bush K.T., Martovetsky G. et al. The Organic Anion Transporter (OAT) Family: A Systems Biology Perspective. *Physiol Rev.* 2015. 95(1): 83–123.

107. Noma K., Kihara Y., Higashi Y. Is Serum Uric Acid a Biomarker, but not a Mediator in Patients With Lifestyle and Cardiovascular Diseases? *Int Heart J.* 2017.Aug 3; 58(4):467–469.
108. Nossent J., Raymond W., Divitini M., Knuiman M. Asymptomatic hyperuricemia is not an independent risk factor for cardiovascular events or overall mortality in the general population of the Busselton Health Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016. 16:256.
109. Nuki G., Doherty M., Richette P. Current management of gout: practical messages from 2016 EULAR guidelines. *Pol Arch Intern Med.* 2017.127 (4): 267-277.
110. Oda M., Satta Y., Takenaka O. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol. Biol. Evol.* 2012. 19(5): 640–653.
111. Ogata N., Fujimori S., Oka Y. et al. Effects of three strong statins (atorvastatin, pitavastatin, and rosuvastatin) on serum uric acid levels in dyslipidemic patients. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2010. 29: 321-324.
112. Ohira H., Tsutsui W., Fujioka Y. Are Short Chain Fatty Acids in Gut Microbiota Defensive Players for Inflammation and Atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb.* 2017. 24: 660-672.
113. Oka Y., Nashiro H., Sirasaki R. et al. Hyperuricemia in Hematologic Malignancies Is Caused by an Insufficient Urinary Excretion. *Journal Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acid.* 2014. Volume 33, issue 4-6. <https://doi.org/10.1080/15257770.2013.872274>.
114. Orlova I., Stanislavchuk M. Relationship between joint pain and quality of life in patients with gout. *Topical Symposium on Acute and Chronic Joint Pain.* 2016. 2016.58.

115. Pagidipati N.J., Hess C.N., Clare R.M. et al. An examination of the relationship between serum uric acid level, a clinical history of gout, and cardiovascular outcomes among patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2017.May; 187:53–61.
116. Papakostas K., Frillingos S. Substrate Selectivity of YgfU, a Uric Acid Transporter from *Escherichia coli*. *The journal of biological chemistry.* 2012. vol. 287. No. 19, pp. 15684–15695.
117. Pasalic D., Marinkovic N., Feher-Turkovic L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders—facts and controversies. *Biochem. Med.* 2012.22: 63–75.
118. Pillinger M.H., Bangalore S., Klein B.A., Baumgartner S., Morlock R. Cardiovascular Disease and Gout: Real-World Experience Evaluating Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Health Care Utilization. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017. Jun; 23(6):677–683.
119. Prasad C., Imrhan V., Juma S. et al. Bioactive Plant Metabolites in the Management of Non-Communicable Metabolic Diseases: Looking at Opportunities beyond the Horizon. *Metabolites.* 2015. Dec; 5(4): 733–765. doi: 10.3390/metabo5040733.
120. Prasad C., Qbal U., Westfall S., Prakas S. Management of hyperuricemia and gout by prebiotics and probiotics: potentials and limitations. *International Journal of Probiotics and Prebiotics.* 2017. Vol. 12, No. 1, pp. 5-16.
121. Preitner F., Bonny O., Laverrière A. Glut 9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009. Sep 8; 106(36): 15501–15506.
122. Pui K., Gow P.J., Dalbeth N. Efficacy and tolerability of probenecid as urate-lowering therapy in gout; clinical experience in high prevalence population. *J Rheumatol.* 2013. 40: 872-876.

123. Qaseem A., Harris R.P., Forciea M.A. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017. doi:10.7326/M16-0570.
124. Qu L.H., Jiang H., Chen J.H. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2017. Mar; 49(2):142–56.
125. Ragab G., Elshahaly M., Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – A review. *J Adv Res.* 2017. 8(5): 495–511.
126. Rajilic-Stojanovic M., de Vos W.M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiology Reviews.* 2014. Vol.38., is. 5.
127. Reddy B.S. Possible mechanisms by which pro- and prebiotics influence colon carcinogenesis and tumor growth. *Journal of Nutrition.* 1999. 129:1478-1482.
128. Rees F., Jenkins W., Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof - of -concept observational study. *Ann Rheum Dis.* 2014. 72: 826.
129. Reginato A.M., Mount D. B., Yang I., Choi H.K. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol.* 2012. 8(10):610-621.
130. Reid G. Probiotic and prebiotic applications for vaginal health. *The Journal of AOAC International.* 2012. 95:31-34.
131. Reimer R., Edwards R. Organic anion transport is the primary function of the SLC17/type I phosphate transporter family. 2004. Volume 447, Issue 5, pp 629–635.
132. Reinders M.K., Haagsma C., Jansen T.L. et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2009. 68: 892-897.

133. Reinders M.K., Roon E.N., Jansen T.L. et al. Efficacy and tolerability of urate -lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benz-bromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis.* 2009. 68: 51-56.
134. Richette P., Clerson P., Perissin L., Flipo R.M., Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015.74(1):142–7.
135. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castaneda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017.76(1):29–42.
136. Richette P., Perez-Ruiz F., Doherty M., Jansen T.L., Nuki G., Pascual E., Punzi L., So A.K, Bardin T. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol.* 2014.10(11):654–61.
137. Roddy E., Choi H. Epidemiology of Gout. *Rheum Dis Clin North Am.* *Rheum Dis Clin North Am.* 2014. 40(2):155–175.
138. Ruggiero C., Cherubini A., Ble A. et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J.* 2006. 27(10): 1174–1181. doi:10.1093/eurheartj/ehi879.
139. Roddy E., Choi H. Epidemiology of Gout. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014. 40(2):155–175.
140. Saag K.G., Whelton A., Becker M.A., MacDonald P., Hunt B., Gunawardhana L. Impact of febuxostat on renal function in gout patients with moderate-to-severe renal impairment. *Arthritis Rheumatol.* 2016. 68(8):2035–43.
141. Sales-Campos H., Basso P.J., Alves V.B. et al. Classical and recent advances in the treatment fo inflammatory bowel diseases. *Brazilian Journal of Medical & Biological Research.* 2014.48: 96-107.
142. Schett G., Schauer C., Hoffmann M., Herrmann M. Why does the gout attack stop? A roadmap for the immune pathogenesis of gout. *RMD Open.* 2015.1(Suppl1), e000046.
143. Schlesinger N., Thiele R.G. The pathogenesis of bone erosions in gouty arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010. 69(11):1907–1912.

144. Schley P.D., Field C.J. The immune-enhancing effects of dietary fibres and prebiotics. *Br. J. Nutr.* 2002.87: S221-S230.
145. Scholz-Ahrens K.E., Schaafsma G., Heuvel E.G., Schrezenmeir J. Effects of prebiotics on mineral metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2001.73(Supplement): 459S-464S.
146. Sedykh A., Fourches D., Jianmin D. et al. Human intestinal transporter database: QSAR modeling and virtual profiling of drug uptake, efflux and interactions. *Pharm Res.* 2013. 30(4): 996–1007.
147. Shcherbak A.V., Kozlovskaja L.V., Bobkova I.N. et al. Hyperuricemia and the problem of chronic kidney disease. *Ter Arkh.* 2013.85(6): 100–104.
148. Shi Y., Evans J.E., Rock K.L. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. 2003.*Nature* .425(6957):516–521.
149. Singh J.A. Racial and gender disparities among patients with gout. *Curr Rheumatol Rep.* 2013.15(2):307.
150. Sivera F., Andres M., Carmona L. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73 (2).P. 328–335.
151. Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients.* 2013. Apr; 5(4): 1417–1435. doi: 10.3390/nu5041417.
152. So A., Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest.* 2010. Jun;120(6):1791-9. doi: 10.1172/JCI42344.
153. Spiga R., Marini M.A., Mancuso E. et al. Uric acid is associated with inflammatory biomarkers and induces inflammation via activating the NF- κ B Signaling Pathway in HepG2 Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017. 37:1241–1249.
154. Susic D., Frohlich E.D. Hyperuricemia: A Biomarker of Renal Hemodynamic Impairment. *Cardiorenal Med.* 2015. 5:175-182.

155. Szajewska H., Abu-Zekry W., Mona A-Z. et al. Inulin and Fructo-oligosaccharides for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea in Children: Report by the ESPGHAN Working Group on Probiotics and Prebiotics. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2012. 54: 828-839.
156. Tagawa N., Miyaji T., Izawa S. et al. A Na⁺-phosphate cotransporter homologue (SLC17A4 protein) is an intestinal organic anion exporter. 2012. *Am J Physiol Cell Physiol* 302: C1652–C1660.
157. Takada T., Ichida K., Matsuo H. ABCG2 Dysfunction Increases Serum Uric Acid by Decreased Intestinal Urate Excretion. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2014. 33(4-6):275-81. doi: 10.1080/15257770.2013.854902.
158. Terkeltaub R. What makes gouty inflammation so variable? *BMC Medicine*. 2017. volume 15, Article number: 158. DOI. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0922-5>.
159. Trifirò G., Morabito P., Cavagna L. et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005–2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2013. 72:694–700.
160. van den Bogert B., Meijerink M., Zoetendal G.E., Jerry M.W. and Kleerebezem M. Immunomodulatory Properties of Streptococcus and Veillonella Isolates from the Human Small Intestine Microbiota. *PLoS One*. 2014. 9(12): e114277. doi: 10.1371/journal.pone.0114277.
161. Vargas-Santos A.B., Taylor W.J., Neogi T. Gout classification criteria: update and implications. *Current rheumatology reports*. 2016.18(7):46–62.
162. Venuto C., Butler M., Ashley E.D. and Brown J. Alternative therapies for *Clostridium difficile* infections. *Pharmacotherapy*. 2010.30:1266-1278.
163. Vinik O., Wechalekar M.D., Falzon L. et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia for the prevention of gouty arthritis, renal disease and cardiovascular events: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl*. 2014. 92:70–74.

164. von Lueder T.G., Girerd N., Atar D. et al. Serum uric acid is associated with mortality and heart failure hospitalizations in patients with complicated myocardial infarction: findings from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail.* 2015.17(11):1144–51.
165. Vieira A.T., Galvão I., Amaral F.A. et al. Oral treatment with *Bifidobacterium longum* 51A reduced inflammation in a murine experimental model of gout. *Beneficial Microbes.* 2015. 6(6) Pages: 799 – 806. <https://doi.org/10.3920/BM2015.0015>.
166. Wallace K.L., Riedel A.A., Joseph-Ridge N., Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol.*2014.31 (8):1582–1587.
167. Ware J. E., Kosinski M., Keller, S. D. SF-36 physical and mental summary scales: A user's manual. 1994. The Health Institute. New England Medical Center. Boston.Mass.
168. Watzl B., Girrbaach S. and Monika Roller. Inulin, oligofructose and immunomodulation. *British Journal of Nutrition.* 2005. 93, Suppl. 1, S49–S55.
169. White J., Sofat R., Hemani G. et al. Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016. 4(4):327–36.
170. Wu L., He Y., Jiang B. et al. Association between serum uric acid level and hypertension in a Chinese elderly rural population. *Clin Exp Hypertens.* 2017. 39(6):505–12.
171. Wyngaarden J.B., Stetten D. Jr. Uricolysis in normal man. *J. Biol. Chem.* James B. 1953.203:009-021.
172. Xu X., Li C., Zhou P., Jiang T. Uric acid transporters hiding in the intestine. *Pharmaceutical biology.*2016.Vol. 54, No. 12, 3151–315.

173. Xu Q., Zhang M., Abeysekera I.R., Wang X. High serum uric acid levels may increase mortality and major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction. *Saudi Med J*. 2017.38(6):577–585.
174. Yamada A., Sato K.K., Kinuhata S. Association of visceral fat and liver fat with hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016. 68(4):553–61.
175. Yan Y., Jiang W., Spinetti T. Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Immunity*. 2013. 38(6):1154-63. doi: 10.1016/j.immuni.2013.05.015.
176. Yang D., Xiaomin Y., Wu Y. et al. Enhancing flora balance in the gastrointestinal tract of mice by lactic acid bacteria from Chinese sourdough and enzyme activities metabolism of protein, fat, and carbohydrate by the flora. 2016. *Journal of Dairy science* 99:1-12. doi:<https://doi.org/10.3168/jds.2016-11467>.
177. Zhang W., Iso H., Murakami Y. Serum uric acid and mortality from cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN study. *J Atheroscler Throm*. 2016. 23:692–703.
178. Yamanaka H., Taniguchi A., Tsuboi H. et al. Hypouricaemic effects of yoghurt containing *Lactobacillus gasseri* PA-3 in patients with hyperuricaemia and/or gout: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Modern Rheum. J*. 2019. Vol. 29. P. 146-150.
179. Yang D. Enhancing flora balance in the gastrointestinal tract of mice by lactic acid bacteria from Chinese sourdough and enzyme activities metabolism of protein, fat and carbohydrate by the flora. *Journal of Dairy science*. 2016. Vol. 99. P.1-12.
180. Yano H., Tamura Y., Kobayashi K., Tanemoto M., Uchida S. Uric acid transporter ABCG2 is increased in the intestine of the 5/6 nephrectomy rat model of chronic kidney disease. 2014. *Clinical and Experimental Nephrology*. Volume 18, Issue 1, pp 50–55.

181. Yoo J.Y., Kim S.S. Probiotics and Prebiotics: Present Status and Future Perspectives on Metabolic Disorders. *Nutrients*. 2016. 8(3):173. doi: 10.3390/nu8030173.
182. Zhou L., Xiao X. The role of gut microbiota in the effects of maternal obesity during pregnancy on offspring metabolism. *Biosci Rep*. 2018. 38(2): BSR20171234.