

Гіпоурикемічна ефективність синбіотика в комплексному лікуванні хворих на подагру

Мета роботи — оцінити гіпоурикемічну ефективність комбінації синбіотика та алопуринолу в порівнянні з монотерапією алопуринолом у хворих на подагру.

Матеріали та методи. Обстежено 130 осіб (середній вік $(55,5 \pm 9,4)$ року) чоловічої статі, хворих на подагру (середня тривалість $(7,7 \pm 7,1)$ року). Діагноз подагри встановлювався на основі критеріїв ACR (2016). Контрольну групу склали 25 практично здорових чоловіків відповідного віку. Хворих на подагру, які після 6-тижневої терапії алопуринолом не досягли цільового рівня урикемії, було включено до груп лікування. Основну групу ($n = 68$) склали пацієнти, які продовжили приймати алопуринол у дозі 300 мг на добу з титрацією дози в бік підвищення на 100 мг щомісячно та додатково приймали синбіотик по 1 капсулі тричі на добу. До групи порівняння ($n = 62$) увійшли хворі, які отримували монотерапію алопуринолом. Тривалість лікування становила 3 міс. Якісні та кількісні параметри мікробіоти кишечника аналізували на підставі даних бакпосіву калу. Ефективність терапії оцінювали за рівнями урикемії, С-реактивного білка (С-РБ), ступенем дисбіозу кишечника.

Результати та обговорення. Після лікування хворих основної групи із застосуванням синбіотика спостерігалась нормалізація показників за рахунок зменшення концентрації умовно-патогенних мікроорганізмів групи *Firmicutes*, облигатних анаеробів групи *Bacteroides spp.*, грибів роду *Candida* та відновлення захисної мікрофлори — лактобацил і біфідобактерій. У хворих на подагру через 3 міс комплексного лікування з додаванням синбіотика спостерігається трансформація структури кишкової мікробіоти в бік нормалізації якісного (превалювання легкого ступеня порушень мікробіоти у 50% осіб) та кількісного складу, виявляється більш виражений уратзнижувальний ефект відносно групи порівняння (цільовий рівень урикемії досягнуто вдвічі частіше — у 40,3 і 21% випадків відповідно). Додаткове включення синбіотика демонструє посилення уратзнижувального ефекту алопуринолу (зниження рівня сечової кислоти на 18,7 проти 13,3%; $p < 0,01$), що асоціюється з більш вираженим протизапальним ефектом (зниження рівня С-РБ на 75 проти 26,3%; $p < 0,01$).

Висновки. Хворим на подагру притаманне виражене порушення мікробіоти кишечника, що характеризується поєднанням дефіциту захисної мікрофлори і підвищенням рівня облигатних анаеробів, грампозитивних коків та грибів роду *Candida*. У хворих на подагру через 3 міс комплексного лікування з додаванням синбіотика, на тлі нормалізації якісного та кількісного складу кишкової мікробіоти, відзначається більш виражений уратзнижувальний ефект — цільовий рівень урикемії досягнуто вдвічі частіше, що поєднується з більш вираженим протизапальним ефектом.

Ключові слова:

подагра, гіперурикемія, сечова кислота, дисбіотичні зміни кишечника, гіпоурикемічний ефект, синбіотик.

Подагра — метаболічне захворювання, яке характеризується відкладанням кристалів сечової кислоти (СК) у різних тканинах і розвитком запалення [2]. Концентрація СК у сироватці крові залежить від віку та статі. У нормі верхній рівень СК у крові чоловіків вищий (до 7 мг/дл), ніж у жінок дітородного віку (до 6 мг/дл). Гіперурикемією (ГУ) вважають рівень СК у сироватці крові вище 6,4—6,8 мг/дл, коли



**В.Є. Кондратюк¹,
О.М. Тарасенко¹,
Л.В. Натрус',
І.Г. Пономарьова²**

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

² ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», Київ

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Кондратюк Віталій Євгенович
д. мед. н., проф., зав. кафедри
пропедевтики внутрішньої
медицини № 2

01601, м. Київ, бульв. Шевченка, 13
E-mail: kondratiuk_v@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
13 березня 2019 р.

розчинність моноурату натрію (МУН) *in vitro* обмежується [9, 20].

Гомеостаз обміну уратів залежить від балансу між комплексом процесів секреції та екскреції нирковими каналцями та виведенням їх через шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Урати екскретуються нирками (65–75 %) і кишечником (25–35 %) [12]. У кишечнику відбувається бактеріальний уриколіз СК до алантоїну та CO₂ за рахунок бактеріальних транспортерів, які були відкриті задовго до уратних транспортерів [1, 9]. У товстій кишці СК піддається дії великої кількості бактерій, які можуть використовувати її як метаболічний субстрат. Група бактерій *E. coli*, лактобактерій та *Pseudomonas* шляхом вироблення ензимуксантинооксидази беруть участь в деградації пуринів до алантоїну, алантоїнази та сечовини [8].

На основі вивчення мікроекології кишечника у хворих запропоновано новий підхід діагностики подагри шляхом застосування мікробного індексу подагри (МІП). Проведено аналіз метагеномних рядків кишкової мікробіоти хворих на подагру та виявлено дисбіотичні зміни, які проявляються суттєвим збільшенням у спектрі кишкової мікрофлори частки *Bacteroides caccaeta* та *Bacteroides xylanisolvens*. У хворих на подагру виявлено підвищення мікробної ксантиндегідрогепази та зниження рівня мікробної алантоїнази [8, 10].

Стандартна терапія традиційними урикозуричними препаратами (алопуринол, фебуксостат) впливає лише на ренальний шлях екскреції уратів. Разом з тим, збільшення їх дози лімітовано підвищеним ризиком розвитку побічних ефектів. Враховуючи, що ренальний шлях виведення СК із організму добре відомий, вплив саме на позанирковий напрям її виведення, можливо, дозволить покращити екскрецію уратів при подагрі. Це створить умови для підвищення ефективності лікування хворих на подагру. Одним із зазначених засобів впливу є застосування в комплексній терапії подагри про- та пребіотиків.

Пробіотики є штамами живих мікроорганізмів, головним чином лакто- та біфідобактерій. В експериментальних дослідженнях на мишах показано, що *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* сприяють редукції запалення та гіперурикемії [3, 5, 14, 22]. Окремі дослідники вважають, що пробіотики «захоплюють» деякі сполуки, необхідні для синтезу СК як наслідку деградації пуринових нуклеотидів. Інші штами пробіотиків (особливо ті, що містять лактобактерії), сприяють деградації проміжних форм пуринів (інозиту та гуанозину) [14, 25, 26]. Зменшуючи надходження пуринових нуклеотидів, можемо очікувати зниження синтезу СК. В експериментальному дослідженні на

щурах авторами за допомогою генної інженерії створено пробіотик із включенням *Escherichia coli* DH5, що містила уреазний ген і призвела до достовірного зниження рівня урикемії [6]. *E. coli* здатні використовувати алантоїн як джерело азоту в анаеробних умовах. Гени, що кодують ферменти для метаболізму алантоїну та гліоксилової кислоти, пов'язані та контролюються продуктом гена allR. Алантоїн та гліоксилова кислота використовуються як ефекторні молекули [15, 24]. В іншій роботі застосовувалась капсульна форма пробіотика, що містила штам *L. fermentum* ATCC11976, який продемонстрував властивості знижувати рівень СК [4]. У наступному дослідженні пацієнти отримували пробіотик, що містить штам *Bifidobacterium longum* 51A, який сприяв зниженню рівня запалення [22].

Пребіотики є харчовими волокнами, що не перетравлюються і селективно стимулюють ріст та активність селективних груп бактерій та синтез корисних метаболітів [19]. Інгредієнти пребіотиків мають властивості поліпшувати функції імунної системи, впливаючи на цитокіновий профіль [13, 17, 23]. Одна із складових пребіотиків — інулін цикорію має унікальну властивість інгібувати активність ксантинооксидази, знижуючи рівень СК у крові, що було підтверджено в експериментальному дослідженні на перепелах. Більше того, інулін має властивості знижувати рівень загального холестерину та покращувати глікемічний профіль крові, що може поліпшити прогноз пацієнтів [11]. Корисні властивості пребіотиків обумовлені поліпшенням бар'єрної функції кишечника та імунної системи хазяїна, зниженням рівня патогенних субпопуляцій бактерій (*Clostridia* spp.), збільшенням росту симбіотичної флори (лакто- та біфідобактерій), оптимізацією продукції коротколанцюгових жирних кислот [7, 16, 21].

Існують спірні питання щодо ролі мікрофлори кишечника в метаболізмі СК у хворих на подагру. Актуальним є пошук нових фармакологічних засобів, які здатні «активізувати» екстраренальний шлях (через ШКТ) виведення СК з організму, впливаючи на якісний та кількісний склад мікробіоти кишечника. Досі незрозумілі і потребують подальшого вивчення сам факт і механізми можливого зниження рівня урикемії у пацієнтів з подагрюю на тлі стандартної уратзнижувальної терапії з додаванням синбіотиків.

Мета роботи — покращити ефективність лікування хворих на подагру шляхом призначення комбінації синбіотика «Ротабіотик», що містить ліофілізовані бактерії 2,5 · 10⁹ КУО: *Lactobacillus bulgaricus* — 0,5 · 10⁹ КУО, *Streptococcus thermophilus* — 0,8 · 10⁹ КУО, *Lactobacillus acidophilus* —

$0,8 \cdot 10^9$ КУО, *Bifidobacterium ssp. (B. bifidum, B. longum, B. infantis)* — $0,4 \cdot 10^9$ КУО, інулін — 150,0 мг в одній твердій капсулі, та препарату алопуринол за стандартною схемою в порівнянні з монотерапією алопуринолом; оцінити вплив даної комбінації на стан мікробіоти кишечника; з'ясувати вплив зазначеної терапії на рівні урикемії та С-РБ крові у пацієнтів з подагрою.

Матеріали та методи

Обстежено 130 осіб чоловічої статі, хворих на подагру, віком 45—75 років (середній вік ($55,5 \pm 9,4$) року), з тривалістю захворювання від 1 до 40 років (у середньому ($7,7 \pm 7,1$) року). Діагноз подагри встановлювався на основі критеріїв ACR (American College of Rheumatology, 2016). Критерії включення в дослідження: чоловіки віком 40—75 років включно; встановлений діагноз подагри (як тофусної, так і безтофусної її форми); пацієнти, що отримували терапію алопуринолом 6 тиж до дня рандомізації та не досягли цільового рівня СК у крові (< 360 мкмоль/л для безтофусної подагри та < 300 мкмоль/л для тофусної); письмова інформована згода хворого на участь у дослідженні. Критерії виключення: цукровий діабет 1 та 2 типу, ниркова недостатність, неспецифічні захворювання кишечника, онкологічні захворювання, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, наявність синдрому надмірного бактеріального росту, прийом будь-яких інших, окрім алопуринолу, уратзнижувальних препаратів, лікування нестероїдними протизапальними засобами, інгібіторами протонної помпи, антибіотиками, проносними засобами, іншими пре- та пробіотиками, зловживання алкоголем та наркотичними засобами, психічні захворювання, участь в інших клінічних дослідженнях. Пацієнти відвідували клініку на візиті 6 тиж до початку лікування досліджуваним синбіотиком, в день 0, через 1, 2 та 3 міс від візиту в день 0.

Хворі на подагру, які після 6-тижневої уратзнижувальної терапії (алопуринол у початковій дозі 100 мг з поступовим, кожні 2 тиж на 100 мг, збільшенням до 300 мг) не досягли цільового рівня СК у крові, були включені до групи лікування. Методом випадкового розподілу їх ($n = 130$) було розподілено на дві групи лікування. Основну групу ($n = 68$) становили пацієнти, які продовжили приймати уратзнижувальну терапію в дозі 300 мг на добу з наступною титрацією дози в бік підвищення (у разі недосягнення цільового рівня урикемії) на 100 мг щомісячно і максимально до 500 мг на добу, та додатково приймали досліджуваний препарат — синбіотик по 1 капсулі тричі на добу через 30 хв після їди. Досліджуваний синбіотик («Ротабіотик») має

наступний склад: 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 ssp. (B. bifidum, B. longum, B. infantis)* — $0,4 \cdot 10^9$ КУО, інулін — 150,0 мг. До групи порівняння ($n = 62$) увійшли хворі, які перебували на базисній уратзнижувальній терапії за аналогічною схемою, але без додавання досліджуваного синбіотика. Тривалість лікування в обох групах становила 3 міс. Усі пацієнти перебували на стандартній низькопуриновій дієті. До контрольної групи увійшли 25 практично здорових чоловіків відповідного віку. Усі пацієнти надали інформовану згоду на проведення дослідження.

Усім хворим проводили комплексне фізикальне та лабораторно-інструментальне обстеження. Лабораторні методи включали: загальноклінічні аналізи крові та сечі, визначення добової уратурії, біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів урикемії та С-РБ, що виконувались у лабораторії КМКЛІ № 3. Також їм проводили гастро- та колоноскопію з метою виключення виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, злویкісних новоутворень ШКТ. Усі пацієнти пройшли тест на визначення кальпротектину в калі з метою виключення неспецифічних захворювань кишечника. Відсутність тонкокишкового дисбіозу (синдром надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику) та непереносимості лактози підтвержували за допомогою дихальних тестів із субстратом лактулози та лактози відповідно на моніторі для визначення H_2 у видихуваному повітрі Gastro + Gastrolyzer за відповідною методикою. Вивчення якісних та кількісних показників просвітної мікробіоти кишечника хворих на подагру проводили шляхом бакпосіву калу в день 0 до та після лікування на візиті в 3 міс в мікробіологічній лабораторії Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України.

При оцінці кожної групи показників оцінювався тип розподілу показника — нормальний розподіл (Гауса) чи такий, що відрізняється від нормального. Нормальність розподілу оцінювали за допомогою тесту Шапіро—Уїлка. За умови нормального розподілу досліджуваної ознаки у вибірці використовували параметричні статистичні методи: для описової статистики визначали середнє значення показника, стандартне відхилення (СВ, SD), стандартну похибку (СП, SE), 95% довірчий інтервал для середнього (95% ДІ). Порівняння двох незалежних груп виконували за допомогою t-критерію Стьюдента. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували непараметричні показники:



Рис. 1. Структура дисбіотичних змін кишечника у хворих досліджуваної (n = 130) та контрольної групи (n = 25)

для описової частини використовували значення медіани, 25-й та 75-й квартилі (0,5L; 0,5U). Для порівняння двох незалежних груп застосовували метод Манна—Уїтні. Порівняння груп за якісними бінарними даними проводилось за допомогою χ^2 -тесту Пірсона (з поправкою Єйтса, за кількості випадків хоча б в одній групі менше 10), точного критерію Фішера. Дані оброблені за допомогою пакета програм Microsoft Office Excel 2010 та IBM Statistics Spss 22. Результати подано у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення (M \pm SD) для даних з розподілом, подібним до нормального. Для даних, розподіл яких відрізняється від нормального, дані представлено у вигляді медіани, інтерквартильний розмах — Me (Mo), 0,5L; 0,5U.

Результати та обговорення

Існує інформація, що мікробіота кишечника у хворих на подагру відрізняється від мікробіоценозу здорових людей за рахунок суттєвого підвищення вмісту окремих видів *Bacteroides* та зменшення рівня представників роду *Bifidobacterium* та *Faecalibacterim spp.* Такі представники кишкової мікрофлори, як *Lactobacillus spp.* або *Pseudomonas spp.* продукують ферменти, здатні перетворювати СК до сечовини (урикіназа, алантоїназа) [12, 18].

У ході мікробіологічного дослідження про-світної мікробіоти кишечника у хворих на подагру в досліджуваній групі виявлено наступні особливості структури дисбіозу кишечника: превалюють II та III ступені з тенденцією до збільшення останнього на 17,2% (рис. 1). На відміну від цього, в практично здорових осіб домінує відсутність дисбіозу, лише у кожного 12-го обстеженого виявляються дисбіотичні зміни кишечника легкого ступеня за рахунок зниження лакто- та біфідобактерій, активізації умовно-патогенної флори.

Отримані дані про спектр виявлених змін про-світної мікробіоти кишечника досліджуваної групи представлено в табл. 1 і 2. Виявлені дисбіотичні порушення характеризуються заміщенням домінуючих у нормі лактобактерій умовно-патогенними аеробними мікроорганізмами та облигатними анаеробами (*Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Veilonella spp.*). Ці представники анаеробної мікрофлори постійно контамінують слизову оболонку товстого кишечника у здорових людей, але в умовах метаболічних розладів спостерігається їх активна проліферація. У хворих досліджуваної групи достовірно частіше висіваються 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, діоксиду вуглецю, форміату та ацетату, що частково може пояснити збільшення урикемії при вищезгаданих дисбіотичних порушеннях. Слід зазначити, що хоча частота виявлення біфідобактерій в обох групах домінує, у хворих на подагру цей штам висівається на 3,1% рідше, ніж у здорових осіб. Аналіз величин КУО/г калу показав, що у хворих на подагру, порівняно з контролем, виявляється достовірно більша кількість *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Veilonella spp.*, *Fusobacterium spp.* та достовірно менша кількість сприятливих біфідобактерій і *Eubacterium spp.* (табл. 1).

Таблиця 1. Спектр облигатних анаеробних бактерій у мікрофлорі кишечника у хворих досліджуваної та контрольної групи (% висівання у хворих, lg КУО/г), Me, 0,5L; 0,5U

Мікроорганізми	Досліджувана група (n = 130), день 0		Контрольна група (n = 25)		p
	%	Lg КУО/г	%	Lg КУО/г	
<i>Bacteroides spp.</i>	83,8	12 (12; 12)	76	9 (9; 9)	0,0001
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	40,8	8 (7; 8)	36	6 (6; 6)	0,001
<i>Veilonella spp.</i>	32,3	9 (10; 12)	28	9 (8; 9)	0,005
<i>Fusobacterium spp.</i>	32,3	9 (10; 12)	32	8 (8; 8)	0,002
<i>Eubacterium spp.</i>	15,4	8 (6; 10)	36	10 (10; 11)	0,009
<i>Bifidobacterium spp.</i>	96,9	6 (6; 6)	100	11 (9; 11)	0,0001

Примітка. P — статистична достовірність між показниками флори досліджуваної та контрольної групи. Так само в табл. 2.

Таблиця 2. Спектр факультативних анаеробних бактерій кишечника у хворих досліджуваної та контрольної групи (% висівання у хворих, Ig КУО/г), Ме, 0,5L; 0,5U

Мікроорганізми	Досліджувана група (n = 130)		Контрольна група (n = 25)		p
	%	IgКУО/г	%	IgКУО/г	
<i>E. coli</i>	98,5	6 (6; 7)	100	8 (8; 8)	0,00001
<i>E. coli</i> зі зміненими ферментативними властивостями	7,7	6 (6; 6)	8	4,5 (3; 6)	0,237
<i>E. coli</i> лактозонегативна	6,1	6,5 (6; 7)	8	3 (3; 3)	0,896
<i>E. coli</i> (гем+)	24,6	7 (7; 7)	—	—	1,000
<i>Klebsiella spp.</i>	24,6	7 (6; 7)	12	3 (3; 6)	0,027
<i>Citrobacter spp.</i>	11,5	7 (7; 7)	4	3 (3; 3)	1,000
<i>Proteus spp.</i>	6,1	6,5 (6; 7)	—	—	1,000
<i>Enterobacter spp.</i>	21,5	7 (6; 7)	8	3 (3; 3)	0,027
<i>S. aureus</i>	23,8	5 (5; 5)	8	3,6 (3,2; 4)	0,023
<i>S. epidermidis</i> (гем+)	24,6	5 (5; 5)	3	3 (3; 3)	0,021
<i>S. saprophyticus</i>	11,5	3 (3; 3)	28	3 (3; 4)	0,417
<i>S. faecalis</i>	39,2	5 (5; 5)	68	6 (5; 7)	0,0001
Гриби роду <i>Candida</i>	40,8	5 (5; 5)	12	3 (3; 3,3)	0,004
<i>Lactobacillus spp.</i>	83,1	5 (5; 6)	100	8 (8; 8)	0,00001

Якісні та кількісні зміни спостерігались як серед мікроорганізмів, які відносяться до *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 був меншим на 1,5 % (табл. 2). Серед спектра ешерихій збільшився 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 дисбіотичних змін кишечника. Такі представники транзитornoї флори, як *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.* і *Proteus spp.* висівались достовірно частіше в групі хворих на подагру, порівняно із здоровими (відповідно на 7,5; 12,6 і 6,1%), останній штам у контролі взагалі не висівався.

Погіршення стану мікробіоценозу кишечника у хворих на подагру характеризувалося значним зростанням висіву представників грамнегативної паличкової мікрофлори: *Citrobacter spp.* та *Proteus spp.* При превалуванні *Proteobacteria* в мікробіомі кишечника 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 якісних та кількісних показників висіву стафілококів, стрептококів, що належать до *Firmicutes*. Зокрема, встановлено збільшення концентрації в кишечнику грампозитивних коків (*S. aureus*, *S. epidermidis* (гем+), *Streptococcus spp.*).

Із значною частотою до складу бактеріальних асоціацій кишечника входили гриби роду *Candida*. Контамінація кишечника грибами роду *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 зниженням частки хворих, у яких висівалася захисна мікрофлора кишечника: *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* (на 16,9 та 3,1 % відповідно). Виявлено зниження кількісного рівня висіву лактобацил ($p = 0,00001$). Як відомо, ці представники кишкової мікробіоти здатні брати участь в метаболізмі СК, а відповідно, дефіцит даних видів індигенної мікрофлори в поєднанні з активною проліферацією *Bacteroides spp.* та гемолітичних форм транзитornoї мікрофлори слід розглядати як один з факторів, що впливає на уратний гомеостаз людини.

Отже, для хворих на подагру характерні виражені дисбіотичні зміни кишечника. Комплексні порушення мікробіоти кишечника у таких хворих характеризувалися поєднанням дефіциту захисної мікрофлори (зниження рівня висіву лактобацил і бифідобактерій) і підвищення рівня контамінації кишечника облигатними анаеробами, ентеробактеріями зі зміненими біологічними властивостями, грампозитивними коками та грибами роду *Candida*.

На тлі тримісячного комплексного лікування з додаванням синбіотика («Ротабіотик») у хворих на подагру в основній групі відзначається суттєва трансформація структури кишкової мікробіоти в бік нормалізації її якісного та кількісного складу (рис. 2.).

Якщо до лікування в основній групі домінували III і II ступені, причому частота реєстрації тяжкого дисбіозу перевищувала частоту середнього в 2 рази, то через 3 міс терапії із застосуванням синбіотика виявляється превалювання легкого ступеня порушень мікробіоти (майже у половини хворих) (див. рис. 2). Позитивні зрушення структури дисбіозу кишечника у хворих на подагру основної групи можна пояснити за допомогою аналізу стану окремих представників мікробіоти кишечника після лікування з додаванням синбіотика. Відзначено відновлення показників захисної мікрофлори — лактобацил до значень здорових осіб та тенденцію щодо нормалізації рівня контамінації кишечника біфідобактеріями (табл. 3 і 4).

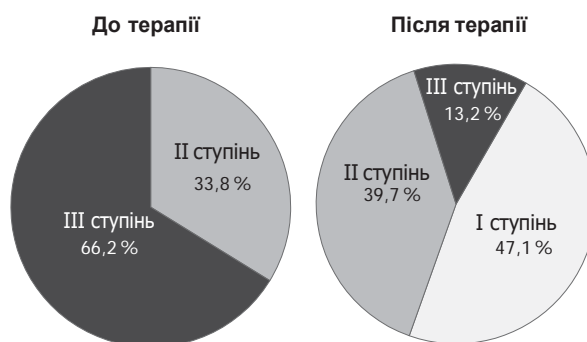


Рис. 2. Структура дисбіотичних змін кишечника у хворих основної групи (n = 68) на візиті в день 0 та 3 міс

Після лікування хворих основної групи із застосуванням синбіотика спостерігалась нормалізація показників за рахунок зменшення висіву грампозитивних умовно-патогенних мікроорганізмів, що відносяться до Firmicutes, а також достовірно зменшилася контамінація грибами роду *Candida* (на 17,7%).

Таблиця 3. Динаміка спектра факультативних анаеробних бактерій мікрофлори кишечника хворих основної групи на тлі лікування з додаванням синбіотика (% висівання у хворих, Іг КУО/г), Ме, 0,5L; 0,5U

Мікроорганізми	Основна група (n = 68)					Контрольна група (n = 25)		
	день 0		3 міс		p ₁	%	ІгКУО/г	p ₂
	%	ІгКУО/г	%	ІгКУО/г				
<i>E. coli</i>	100	6 (6; 7)	100	8 (8; 8)	0,000	100	8 (8; 8)	0,037
<i>E. coli</i> зі зміненими ферментативними властивостями	7,4	6 (6; 7)	7,4	3 (3; 5)	0,028	8	4,5 (3; 6)	0,846
<i>E. coli</i> лактозонегативна	7,4	7 (6; 7)	5,9	3 (3; 3)	0,019	8	3 (3; 3)	0,816
<i>E. coli</i> (гем+)	26,5	7 (7; 7)	—	—	1,000	—	—	1,000
<i>Klebsiella spp.</i>	30,9	7 (7; 7)	13,2	3 (3; 5)	0,000	12	3 (3; 6)	1,000
<i>Citrobacter spp.</i>	14,7	6 (7; 7)	7,4	3 (3; 5)	0,003	4	3 (3; 3)	1,000
<i>Proteus spp.</i>	2,9	7 (6; 8)	—	—	1,000	—	—	1,000
<i>Enterobacter spp.</i>	16,2	7 (7; 7)	8,8	3 (3; 3)	0,001	8	3 (3; 3)	0,867
<i>S. aureus</i>	29,4	5 (5; 5)	7,4	3 (3; 4)	0,001	8	3,6 (3,2; 4)	1,000
<i>S. epidermidis</i> (гем+)	25	5 (5; 5)	8,8	3 (3; 4)	0,002	4	3 (3; 3)	1,000
<i>S. saprophyticus</i>	8,8	3 (3; 3)	27,9	3 (3; 3)	0,589	28	3 (3; 4)	0,311
<i>S. faecalis</i>	50	5 (5; 5)	67,6	6 (6; 6)	0,000	68	6 (5; 7)	0,314
Гриби роду <i>Candida</i>	45,6	5 (5; 5)	27,9	4 (3; 5)	0,001	12	3 (3; 3)	0,125
<i>Lactobacillus spp.</i>	85,3	5 (5; 5)	100	8 (8; 8)	0,000	100	8 (8; 8)	0,376

Примітка. p₁ — Статистична достовірність між показниками флори основної групи станом на день 0 та 3 міс; p₂ — статистична достовірність між показниками флори основної групи на візиті в 3 міс з групою контролю. Так само в табл. 4—6.

Таблиця 4. Динаміка спектра облигатних анаеробних бактерій мікрофлори кишечника хворих основної групи на тлі лікування з додаванням синбіотика (% висівання у хворих, Іг КУО/г), Ме, 0,5L; 0,5U

Мікроорганізми	Основна група (n = 68)					Контрольна група (n = 25)		
	День 0		3 міс		p ₁	%	ІгКУО/г	p ₂
	%	ІгКУО/г	%	ІгКУО/г				
<i>Bacteroides spp.</i>	85,3	12 (12; 12)	75	10 (10; 11)	0,000	76	9 (9; 9)	0,000
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	35,3	7 (6; 8)	35,3	6 (6; 9)	0,322	36	6 (6; 6)	0,761
<i>Veilonella spp.</i>	27,9	10 (9; 12)	27,9	7 (6; 10)	0,007	28	9 (8; 9)	0,235
<i>Fusobacterium spp.</i>	22,0	11 (10; 12)	13,2	8 (8; 9)	0,007	32	8 (8; 8)	0,268
<i>Eubacterium spp.</i>	16,2	8 (7; 11)	27,9	9 (9; 12)	0,182	36	10 (10; 11)	0,279
<i>Bifidobacterium spp.</i>	97,0	6 (6; 6)	100	9 (8; 10)	0,000	100	11 (9; 11)	0,000

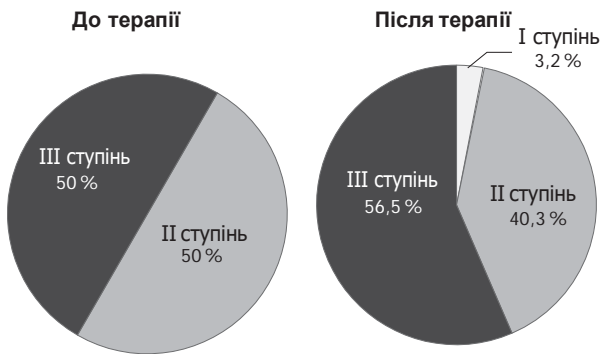


Рис. 3. Структура дисбіотичних змін кишечника у хворих групи порівняння (n = 62) на візиті в день 0 та 3 міс

Представники факультативної мікрофлори кишечника хворих на подагру, які лікувались синбіотиком, досягли рівня здорових осіб, за винятком величини КУО/г *E. coli*.

Після застосування мультипробіотика в комплексній терапії подагри позитивні зміни спостерігались в спектрі облигатних анаеробів, що наочно представлено в табл. 4. Зареєстровано статистично достовірне зменшення рівня висіву *Bacteroides spp.* і збільшення кількості біфідобактерій з наближенням їх до показників контрольної групи.

Отримані дані свідчать про позитивний вплив терапії із застосуванням синбіотика на стан мікробіоти кишечника у хворих на подагру, що проявляється зменшенням дисбалансу між представниками захисної стабілізуючої мікрофлори, умовно-патогенною аеробною та облигатною анаеробною мікрофлорою кишечника.

На відміну від хворих на подагру основної групи, у пацієнтів групи порівняння на тлі стандартної уратзнижувальної терапії алопуринолом не виявлено динаміки структури мікробіоти кишечника (рис. 3).

Терапія, проведена без застосування синбіотика, не мала позитивного впливу та не змінювала спектр облигатної і факультативної анаеробної мікрофлори (табл. 5 і 6).

Отже, у хворих групи порівняння після закінчення курсу терапії без застосування мультипробіотика не виявлено суттєвого покращення стану мікробіоценозу кишечника, не спостерігалось відновлення рівня висіву захисної мікрофлори та залишались високими якісні та кількісні показники контамінації кишечника умовно-патогенними факультативно анаеробними та облигатними анаеробними мікроорганізмами.

Цікавим виявився порівняльний аналіз рівнів урикемії в обстежуваних групах на тлі терапії. Згідно отриманих даних, у хворих досліджуваних груп до лікування не було статистично значимої різниці в показниках СК між обома групами ($p = 0,89$), що в черговий раз підтверджує репрезентативність груп для порівняння. Відзначалось статистично високдостовірне зниження рівнів урикемії у хворих основної групи та групи порівняння через 3 міс лікування (відповідно на 18,7 проти 13,3%, обидва $p < 0,01$). Водночас, тест Манна—Уїтні показав статистично значиму різницю в рівнях СК між основною групою та групою порівняння через 3 міс лікування ($p = 0,0014$) (рис. 4) При цьому в основній групі досягли цільових рівнів СК 360 мкмоль/л і нижче 27 пацієнтів (40,3%), у групі порівнян-

Таблиця 5. Динаміка спектра факультативних анаеробних бактерій мікрофлори кишечника хворих групи порівняння на тлі лікування без додавання синбіотика (% висівання у хворих, Іг КУО/г), Ме, 0,5L; 0,5U

Мікроорганізми	Група порівняння (n = 62)					Контрольна група (n = 25)		
	День 0		3 міс		p ₁	%	ІгКУО/г	p ₂
	%	ІгКУО/г	%	ІгКУО/г				
<i>E. coli</i>	96,8	6 (6; 7)	98,4	6 (6; 7)	0,925	100	8 (8; 8)	0,000
<i>E. coli</i> зі зміненими ферментативними властивостями	8,0	6 (6; 6)	8,1	6 (3; 7)	0,916	8	4,5 (3; 6)	0,698
<i>E. coli</i> лактозонегативна	4,8	6 (3; 7)	6,5	7 (5; 7)	0,595	8	3 (3; 3)	0,247
<i>E. coli</i> (геМ+)	22,6	7 (7; 7)	25,8	7 (6; 7)	0,176	—	—	1,000
<i>Klebsiella spp.</i>	17,7	6 (3; 7)	22,6	3 (6; 7)	0,891	12	3 (3; 6)	0,067
<i>Citrobacter spp.</i>	8,0	7 (7; 7)	9,7	7 (7; 7)	0,715	4	3 (3; 3)	1,000
<i>Proteus spp.</i>	9,7	6,5 (6; 7)	4,8	6 (6; 6)	0,301	—	—	1,000
<i>Enterobacter spp.</i>	27,4	6 (6; 7)	22,6	6 (6; 7)	0,438	8	3 (3; 3)	0,067
<i>S.aureus</i>	17,7	5 (5; 6)	22,6	5 (5; 5)	0,162	8	3,6 (3,2; 4)	0,056
<i>S.epidermidis</i> (геМ+)	24,2	5 (5; 5)	25,8	5 (5; 5)	0,566	4	3 (3; 3)	0,029
<i>S. saprophyticus</i>	14,5	3 (3; 4)	8,1	4 (3; 4)	0,350	28	3 (3; 4)	0,515
<i>S. faecalis</i>	27,4	5 (5; 6)	33,9	6 (5; 6)	0,462	68	6 (5; 7)	0,085
Гриби роду <i>Candida</i>	35,5	5 (5; 5)	37,1	5 (5; 5)	0,517	12	3 (3; 3,3)	0,006
<i>Lactobacillus spp.</i>	80,6	5 (5; 6)	85,5	5 (5; 6)	0,415	100	8 (8; 8)	0,000

Таблиця 6. Динаміка спектра облигатних анаеробних бактерій мікрофлори кишечника хворих групи порівняння на тлі лікування без додавання синбіотика (% висівання у хворих, Іg КУО/г), Ме, 0,5L; 0,5U

Мікроорганізми	Група порівняння (n = 62)				p ₁	Контрольна група (n = 25)		
	День 0		3 міс			%	Lg КУО/г	p ₂
<i>Bacteroides spp.</i>	82,2	12 (12; 12)	85,5	12 (12; 12)	0,330	76	9 (9; 9)	0,000
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	46,8	8 (8; 12)	41,9	8 (8; 10)	0,846	36	6 (6; 6)	0,000
<i>Veillonella spp.</i>	29,0	10 (10; 12)	29	10 (10; 10)	0,254	28	9 (8; 9)	0,027
<i>Fusobacterium spp.</i>	43,5	10 (8; 12)	33,9	12 (10; 12)	0,275	32	8 (8; 8)	0,001
<i>Eubacterium spp.</i>	14,5	8 (6; 8)	14,5	8 (8; 9)	0,377	36	10 (10; 11)	0,013
<i>Bifidobacterium spp.</i>	96,8	6 (6; 6)	98,4	6 (6; 6)	0,650	100	11 (9; 11)	0,000

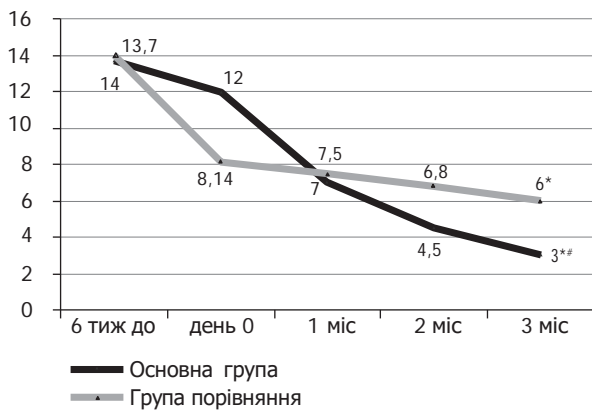


Рис. 4. Динаміка медіан рівнів СК в основній групі та групі порівняння на тлі терапії

Примітка. *Достовірна різниця в рівнях урикемії в основній групі та групі порівняння на візиті в день 0 та 3 міс; # достовірна різниця в рівнях урикемії на візиті в 3 міс між основною групою та групою порівняння.

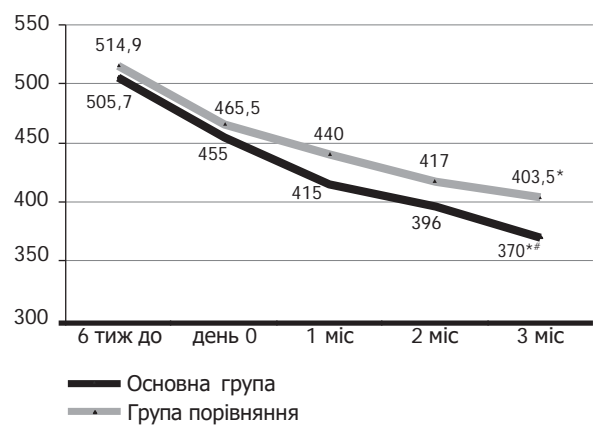


Рис. 5. Динаміка медіан рівнів С-РБ в основній групі та групі порівняння на тлі терапії

Примітка. *Достовірна різниця в рівнях С-РБ в основній групі та групі порівняння на візиті в день 0 та 3 міс; # достовірна різниця в рівнях С-РБ на візиті в 3 міс між основною групою та групою порівняння.

ня—вдвічі менше (лише 13 (21,0%) від загальної вибірки).

Наочну динаміку рівнів С-РБ в обох досліджуваних групах протягом лікувального періоду представлено на рис. 5.

Як видно з діаграми, рівень С-РБ до початку лікування синбіотиком в основній групі та групі порівняння статистично значимо не відрізняється. Виявлено зниження рівня С-РБ в основній групі та групі порівняння через 3 міс терапії, проте більш виражений протизапальний ефект продемонстрований у групі з додаванням синбіотика (відповідно на 75 і 26,3%, обидва $p < 0,01$). Водночас, після тримісячного лікування рівень С-РБ в основній групі статистично значимо нижчий, ніж у групі порівняння (без додавання синбіотика), з коефіцієнтом статистичної значимості $p = 0,016$ (див. рис. 5). Слід зазначити, що швидкість і величина зниження гострофазового показника запалення у хворих обох груп значно випереджали ступінь зниження урикемії.

Отже, у хворих на подагру, яким додатково призначали синбіотик («Ротабіотик»), порівня-

но з хворими, що перебували на стандартній гіпоурикемічній терапії алопуринолом, відзначався більш виражений уратзнижувальний ефект, що поєднувався зі зниженням активності запалення.

Висновки

1. Хворим на подагру притаманне виражене порушення мікробіоти кишечника, що характеризується поєднанням дефіциту захисної мікрофлори (лактобацил і біфідобактерій) і підвищення рівня облигатних анаеробів, ентеробактерій зі зміненими біологічними властивостями, грампозитивних коків та грибів роду *Candida*.

2. На тлі тримісячного комплексного лікування з додаванням синбіотика у хворих на подагру продемонстровано нормалізацію структури кишкової мікробіоти як якісного (превалювання легкого ступеня порушень мікробіоти у 50% хворих), так і кількісного (відновлення показників захисної мікрофлори — лактобацил до значень здорових осіб) складу.

3. У хворих на подагру через 3 міс комплексного лікування з додаванням синбіотика відзначається більш виражений уратзнижувальний ефект відносно групи порівняння, цільовий рівень урикемії досягнуто вдвічі частіше — у 40,3 і 21% випадків відповідно. Додаткове включення

синбіотика демонструє посилення уратзнижувального ефекту алопуринолу (зниження рівня сечової кислоти на 18,7 проти 13,3%, $p < 0,01$), що асоціювалося з більш вираженим протизапальним ефектом (зниження рівня С-РБ на 75 проти 26,3%, $p < 0,01$).

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, аналіз та узагальнення його результатів — В.Е. Кондратюк, О.М. Тарасенко, Л.В. Натрус, І.Г. Пономарьова; обстеження пацієнтів — О.М. Тарасенко, Л.В. Натрус, І.Г. Пономарьова; статистична обробка результатів, написання статті — В.Е. Кондратюк, О.М. Тарасенко.

Список літератури

- Синяченко О.В., Ігнатенко Г.А., Мухін І.В. Клініко-лабораторні аспекти пуринового обміну: норма та патологія. Медицина залізничного транспорту України.— 2004.— № 1.— С. 96—100.
- Яременко О.Б. Практическая ревматология: современные аспекты.— 2015.— 337 с.
- Bai Y., Jiang Y., Jiang Y. Lactobacillus bulgaricus mutants decompose uremic toxins // Renal Failure.— 2014.— Vol. 36.— P. 790—794.
- Bhathena J. et al. Oral Probiotic Microcapsule Formulation Ameliorates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Bio F1B Golden Syrian Hamsters // PLoS ONE.— 2013.— Vol. 8 (3).— P. e58394. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0058394>.
- Chen R.J. et al. Evaluating the urate-lowering effects of different microbial fermented extracts in hyperuricemic models accompanied with a safety study // J. Food Drug. Anal.— 2017.— Vol. 25 (3).— P. 597—606. doi: 10.1016/j.jfda.2016.07.003.
- Couassa R. et al. Oral microencapsulated live Saccharomyces cerevisiae cells for use in renal failure uremia: preparation and in vivo analysis // J. Biomedicine and Biotechnology.— 2010. doi: 10.1155/2010/620827.620827.
- Cummings J.H., Macfarlane G.T. and Englyst H.N. Prebiotic digestion and fermentation // Am. J. Clin. Nutr.— 2001.— Vol. 73.— P. 415—420.
- Guo Z., Zhang J., Zhanli Wang Z. et al. Intestinal Microbiota Distinguish Gout Patients from Healthy Humans // Sci. Rep.— 2016.— Vol. 6.— P. 20602. doi: 10.1038/srep20602.
- Hyndman D., Liu S., N. Miner J. Urate handling in the human body // Curr. Rheumatol Rep.— 2016.— Vol. 18 (6).— P. 34. doi: 10.1007/s11926-016-0587-7.
- Karkman A., Lehtimäki J., Ruokolainen L. The ecology of human microbiota: dynamics and diversity in health and disease // Ann. N. Y. Acad. Sci.— 2017.— Vol. 1399.— P. 78—92. doi: 10.1111/nyas.13326.
- Lin Z., Zhang B., Liu X. et al. Effects of Chicory Inulin on Serum Metabolites of Uric Acid, Lipids, Glucose, and Abdominal Fat Deposition in Quails Induced by Purine-Rich Diets // J. Med. Food.— 2017.— Vol. 17 (11).— P. 1214—1221. doi: 10.1089/jmf.2013.2991.
- Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S. et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion // Int. J. Cardiol.— 2016.— Vol. 213.— P. 8—14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
- Masanetz S. Effects of the prebiotics inulin and lactulose on intestinal immunology and hematology of preruminant calves // Animal.— 2011.— Vol. 5.— P. 1099—1106. doi: 10.1017/S1751731110002521.
- Ming L. et al. Screening and Characterization of Purine Nucleo- side Degrading Lactic Acid Bacteria Isolated from Chinese Sauerkraut and Evaluation of the Serum Uric Acid Lowering Effect in Hyperuricemic Rats // PLoS One.— 2014.— Vol. 9 (9).— P. e105577. doi: 10.1371/journal.pone.0105577.
- Pereira F.C., Berry D. Microbial nutrient niches in the gut // Environ. Microbiol.— 2017.— Vol. 19.— P. 1366—1378. doi: 10.1111/1462-2920.13659.
- Prasad C. et al. Bioactive Plant Metabolites in the Management of Non-Communicable Metabolic Diseases: Looking at Opportunities beyond the Horizon // Metabolites.— 2015.— Vol. 5.— P. 733—765. doi: 10.3390/metabo5040733.
- Schley P.D., Field C.J. The immune-enhancing effects of dietary fibres and prebiotics // Br. J. Nutr.— 2002.— Vol. 87.— S 221—S 230. doi: 10.1079/BJNBJN/2002541.
- Sheridan P.O. et al. Polysaccharide utilization loci and nutritional specialization in a dominant group of butyrate-producing human colonic Firmicutes. Microb. Genom.— 2016.— Vol. 2.— P. e000043. doi:10.1099/mgen.0.000043.
- Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits // Nutrients.— 2013.— Vol. 5 (4).— P. 1417—1435. doi: 10.3390/nu5041417.
- Susic D., Frohlich E.D. Hyperuricemia: A Biomarker of Renal Hemodynamic Impairment // Cardiorenal. Med.— 2015.— Vol. 5.— P. 175—182. doi: 10.1159/000381317.
- Tyson R. Chiaro et al. A member of the gut microbiota modulates host purine metabolism exacerbating colitis in mic // Sci. Translational Med.— 2017. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9044.
- Venuto C., Butler M., Ashley E.D. and Brown J. Alternative therapies for Clostridium difficile infections // Pharmacotherapy.— 2010.— Vol. 30.— P. 1266—1278. doi: 10.1592/phco.30.12.1266.
- Vieira A.T. et al. Oral treatment with Bifidobacterium longum 51A reduced inflammation in a murine experimental model of gout // Beneficial. Microbes.— 2015.— Vol. 6.— P. 799—806. doi: 10.3920/BM2015.0015.
- Watzl B., Girrbach S. and Monika Roller. Inulin, oligofructose and immunomodulation // Br. J. Nutr.— 2015.— Vol. 93.— P. 49—55.
- Xu X., Li C., Zhou P., Jiang T. Uric acid transporters hiding in the intestine // Pharm. Biol.— 2016.— Vol. 54.— P. 3151—3155. doi: 10.1080/13880209.2016.1195847.
- 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 // Mod. Rheum. J.— 2019.— Vol. 29.— P. 146—150. doi: 10.1080/14397595.2018.1442183.
- 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 doi: 10.3168/jds.2016-11467.

В.Е. Кондратюк¹, О.М. Тарасенко¹, Л.В. Натрус¹, І.Г. Пономарєва²

¹Національний медичний університет імені А.А. Богомольца, Київ

²ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка А.Н. Лукьянєвої НАМН України», Київ

Гипоурикемическая эффективность синбиотика в комплексном лечении больных подагрой

Цель работы — оценить гипоурикемическую эффективность комбинации синбиотика и аллопуринола по сравнению с монотерапией аллопуринолом у пациентов с подагрой.

Матеріали та методи. Обстежено 130 осіб (середній вік $55,5 \pm 9,4$ років) чоловічого статі, хворих подагрою (середня тривалість $7,7 \pm 7,1$ років). Діагноз подагри встановлено на основі критеріїв ACR (2016). Контрольну групу склали 25 практично здорових чоловіків відповідного віку. Хворих подагрою, які після 6-тижневої терапії аллопуринолом не досягли цільового рівня урикемії, включили в групи лікування. Основну ($n = 68$) ввійшли пацієнти, які продовжили приймати аллопуринол в дозі 300 мг в сутки з титрацією дози в сторону підвищення на 100 мг щомісячно, а також додатково приймали синбіотик по 1 капсулі тричі в сутки. В групі порівняння ($n = 62$) хворі отримували монотерапію аллопуринолом. Тривалість лікування склала 3 міс. Якісні та кількісні параметри мікробіоти кишечника аналізували на основі даних бакпосева кала. Ефективність терапії оцінювали по рівням урикемії, С-реактивного білка (С-РБ), ступеню дисбіотических порушень мікробіоценозу кишечника.

Результати та обговорення. Після лікування хворих основної групи з застосуванням синбіотика спостерігалася нормалізація показувачів за рахунок зменшення концентрації умовно-патогенних мікроорганізмів групи *Firmicutes*, облигатних анаеробів групи *Bacteroides spp.*, грибів роду *Candida* і відновлення захисної мікрофлори — лактобацилл і бифідобактерій. У хворих подагрою через 3 міс комплексного лікування з додаванням синбіотика спостерігалася трансформація структури кишечної мікробіоти в сторону нормалізації якісного (превалювання легкої ступені порушень мікробіоти у 50% осіб) і кількісного складу, а також більш виражений гіпоурикемічний ефект порівняно з групою порівняння (цільовий рівень урикемії досягається в 2 рази частіше — в 40,3 і 21% випадків відповідно). Додаткове включення синбіотика демонструє посилення гіпоурикемічного ефекту аллопуринолу (зниження рівня мочевої кислоти на 18,7 проти 13,3%; $p < 0,01$), що асоціюється з більш вираженим протиповіспалительним ефектом (зниження рівня С-РБ на 75 проти 26,3%; $p < 0,01$).

Висновки. Для хворих подагрою притаманне виражене порушення мікробіоти кишечника, характеризується поєднанням дефіциту захисної мікрофлори і підвищенням рівня облигатних анаеробів, грампозитивних кокків і грибів роду *Candida*. У хворих подагрою через 3 міс комплексного лікування з додаванням синбіотика, на фоні нормалізації якісного і кількісного складу кишечної мікробіоти, відзначається більш виражений гіпоурикемічний ефект — цільовий рівень урикемії досягається в 2 рази частіше, що поєднується з більш вираженим протиповіспалительним ефектом.

Ключові слова: подагра, гіперурикемія, мочева кислота, дисбіотическі зміни кишечника, гіпоурикемічний ефект, синбіотик.

V.E. Kondratiuk¹, O.M. Tarasenko¹, L.V. Natrus¹, I.G. Ponomarova¹

¹O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS Ukraine, Kyiv

Hypouricemic effectiveness of synbiotic in the complex treatment in gout patients

Objective — to evaluate the hypouricaemic effects of the combination of synbiotic and allopurinol versus monotherapy with allopurinol in gout patients.

Materials and methods. 130 patients (mean age 55.5 ± 9.4 years old) with gout (mean duration 7.7 ± 7.1 years) were examined. The diagnosis of gout was based on ACR criteria (2016). Control group — 25 practically healthy men of the corresponding age. Patients with gout who have not reached the target uricemia level after 6 weeks of treatment with allopurinol are included in the treatment groups. The main ($n = 68$) — patients who continued to take allopurinol at a dose of 300 mg per day, titrating a dose to the side of increase of 100 mg per month, additionally took the synbiotic in 1 capsule three times a day. Comparison group ($n = 62$) — patients receiving allopurinol monotherapy. Duration of treatment 3 months. Qualitative and quantitative parameters of intestinal microbiota were analyzed on the basis of the data bacteriological inoculation of faeces. The effectiveness of therapy was assessed by levels of uricemia, C-RP, and the degree of dysbiotic changes in the intestinal microbiocenosis.

Results and discussion. After treatment of the patients in the main group with synbiotic using, the normalization of the indicators was observed due to the reduction of the concentration of opportunistic microorganisms of the *Firmicutes* group, obligate anaerobes, *Bacteroides spp.*, *Candida* and the restoration of protective microflora — lacto- and bifidobacteria. In patients with gout after 3 months of complex treatment with the addition of a synbiotic, the transformation of the structure of the intestinal microbiota in the direction of normalization of qualitative (prevalence of mild degree of violations of microbiota in 50% of subjects) and quantitative composition, revealed a more pronounced urate-lowering effect relative to the comparison group — the target level of uricemia is achieved twice as often — in 40.3 and 21% of cases respectively. The additional inclusion of the synbiotic demonstrates an increase in the urate-lowering effect of allopurinol (a decrease in uric acid levels by 18.7 versus 13.3%, $p < 0.01$), which was associated with a more pronounced anti-inflammatory effect (a decrease in C-RF by 75 versus 26.3%, $p < 0.01$).

Conclusions. For patients with gout there is a pronounced violation of intestinal microbiota characterized by a combination of deficiency of protective microflora and an increase in obligate anaerobes, gram-positive cocci and fungi of the genus *Candida*. In patients with gout after 3 months of complex treatment with the addition of a synbiotic, against the background of the normalization of the qualitative and quantitative composition of intestinal microbiota, there is a more pronounced urate-lowering effect — the target level of uricemia is achieved twice as often, which is combined with a more pronounced anti-inflammatory effect.

Key words: gout, hyperuricemia, uric acid, dysbiotic changes of the intestine, hypouricemic effect, synbiotic.