

УДК [616.34-008.87: 616.72-002.77] – 036
DOI: 10.15587/2519-4798.2017.109313

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА ЗМІН МІКРОБІОТИ КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

© Л. М. Мікулець, О. В. Глубоченко, К. О. Бобкович, А. В. Іваніцький

Метою дослідження було вивчити показники якості життя в залежності від ступеню змін мікрофлори товстої кишки у хворих на ревматоїдний артрит. У пацієнтів спостерігається зміна видового та популяційного рівня мікробіоценозу товстої кишки. При виникненні дисбіотичних порушень відмічалось зниження показників якості життя, особливо фізичного компоненту здоров'я. Найбільш низькі показники спостерігались у пацієнтів із III ступенем мікробіологічних порушень

Ключові слова: ревматоїдний артрит, якість життя, видовий рівень, популяційний рівень, мікробіота кишечника

1. Вступ

Ревматоїдний артрит (РА) – мультифакторіальне захворювання, яке, як правило, має прогресуючий перебіг, що призводить до ранньої втрати працездатності і скорочення тривалості життя. Зниження і втрата працездатності в перші 3 роки від початку захворювання спостерігається у 27 % хворих, а при тривалості РА від 8 до 11 років – більш, ніж у 85 % [1]. У середньому тривалість життя хворих на РА зменшується на 7 років у чоловіків і на 3 роки – у жінок [2].

Важкість стану хворого РА обумовлена прогресуючим поліартритом, який супроводжується больовим синдромом і порушенням функціональної активності, значно впливаючи на якість життя пацієнтів [3], яке визначається як інтегральна оцінка фізичного, психічного, емоційного і соціального функціонування хворого, оснований на його суб'єктивному сприйнятті. Метод оцінки якості життя (ЯЖ) широко використовується при різних хронічних захворюваннях, в тому числі і при РА.

2. Обґрунтування дослідження

В останні роки стан нормального кишкового мікробіому все більше привертає увагу дослідників. Проводились дослідження, в яких показано зміну мікрофлори порожнини товстої кишки під впливом фізичної активності (доза вправ була мінімальною, згідно рекомендацій ВООЗ) [4]. Відмічено особливості мікрофлори у осіб похилого віку [5]. Певна роль відводиться мікрофлорі порожнини товстої кишки у виникненні таких захворювань як цукровий діабет, ожиріння [6, 7], екземи [8], хвороби Паркінсона [9] та ревматоїдного артриту. Останні дослідження підтверджують гіпотезу, що імунна відповідь при РА також може бути пов'язана зі зміною мікрофлори кишечника [11]. У дослідженні J. U. Scher et al., (2013) показано, що наявність *Prevotella copri* корелювало із активністю захворювання у хворих на РА, а також збільшення її числа корелювало із зменшенням *Bacteroides* та протеїв [10]. Відмінності у видовому складі мікрофлори кишечника у хворих на РА та у практично здорових осіб (ПЗО), може вказувати про можливий зв'язок її у розвитку РА [13]. При

порівнянні мікрофлори порожнини товстої кишки у пацієнтів з фіброміалгією та РА було виявлено зменшення кількості біфідобактерій і бактерій групи *Bacteroides-Porphyromonas-Prevotella*, підгрупи *Bacteroides fragilis* і *Eubacterium rectale – Clostridium coccoides* [12].

Також про роль мікрофлори кишечника в патогенезі РА додатково підтверджується успіхом лікування антибіотиками у деяких хворих на РА [14].

Крім досліджень ролі мікрофлори у розвитку захворювань чималий інтерес викликає також дослідження впливу змін мікробіому на якість життя пацієнтів.

У літературі відсутні достатні дані про вплив мікробіоти порожнини товстої кишки на ЯЖ у хворих на РА.

3. Мета дослідження

Вивчити показники якості життя в залежності від ступеню змін мікрофлори товстої кишки у хворих на ревматоїдний артрит.

4. Матеріали та методи

Обстежено 43 хворих на РА, які знаходились на стаціонарному лікуванні у ревматологічному відділенні комунальної медичної установи «Міська клінічна лікарня № 3» м. Чернівці. Дослідження проведено при дотриманні основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації з біомедичних досліджень. Діагноз верифікований згідно з критеріями, запропонованими ARA/EULAR (1987/2010), наказу МОЗ України № 263 від 11.04.2014. Середній вік хворих становив 44,7±9,4 років. Давність захворювання у обстежених коливалася від 6 міс. до 12 років. І ступінь активності у 16 пацієнтів, II – у 27. Контрольну групу склали 21 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю, які протягом останніх 6 місяців не хворіли не тільки захворюваннями шлунково-кишкового тракту, але й іншими.

З метою визначення ролі мікробіоти кишечника у ревматоїдному генезі у хворих на РА було проведено мікробіологічне дослідження калу. Діагноз та стадію дисбіозу/дисбактеріозу кишечника (ДК)

встановлювали за опублікованими критеріями [15]. Дослідження порожнинної мікрофлори товстої кишки проводили мікробіологічним методом з вивченням кількісних та якісних показників наважки свіжих випорожнень, обстежуваних за стандартним протоколом [16].

Оцінку якості життя проводили за допомогою опитувальника «SF-36 Health Status Survey». Опитувальник «SF-36 Health Status Survey» [17] був створений для того, щоб задовольнити мінімальні психометричні стандарти, які необхідні для групових порівнянь. 36 пунктів опитувальника згруповані у вісім шкал: фізичне функціонування (Physical Functioning – PF), рольове (фізичне) функціонування (Role-Physical Functioning – RP), інтенсивність болю (Bodily pain – BP), загальне здоров'я (General Health – GH), життєздатність (життєва активність) (Vitality – VT), соціальне функціонування (Social Functioning – SF), емоційне функціонування (Role-Emotional – RE, психологічне здоров'я (Mental Health – MH). Всі шкали опитувальника об'єднані в 2 сумарних вимірювання – фізичний компонент здоров'я (Physical health – PH) (складові шкали: фізичне функціонування, рольове функціонування, обумовлене фізичним станом, інтенсивність болю, загальний стан здоров'я) і психічний компонент здоров'я (Mental Health – MH) (складові шкали: психічне здоров'я, рольове функці-

онування, обумовлене емоційним станом, соціальне функціонування, життєва активність).

Обраховували середню арифметичну та її похибку. Порівняння між групами дослідження проводили за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні у середовищі комп'ютерної програми PAST [18]. Достовірними вважали результати при рівні значущості $p < 0,05$.

5. Результати дослідження

Було сформовано наступні групи: I групу склали практично здорові особи (ПЗО) (дисбіоз) – (n=21), II групу – хворі на РА із різним ступенем дисбіотичних порушень (n=43). Середній вік становив: у ПЗО – $37,1 \pm 10,9$ роки, у групах хворих на РА (із I ступенем – $45,8 \pm 8,3$, із II ступенем – $43,7 \pm 10,2$, із III – $44,5 \pm 9,4$ роки).

Серед обстежених хворих ДК був діагностований у 100 % випадків. Розподіл за ступенем тяжкості кишкового дисбактеріозу пацієнтів на РА показав, що серед обстежених хворих на РА нормофлори виявлено не було. Дисбіоз/дисбактеріоз I ступеню виявлено у 11 хворих, у 10 пацієнтів – дисбактеріоз II ступеня, у 22 пацієнтів – III ступеня.

Результати вивчення видового складу мікрофлори порожнини товстої кишки у хворих на РА наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Видовий склад мікробіоти порожнини товстої кишки у хворих на ревматоїдний артрит

Мікроорганізми	Група хворих на РА (n=43)			Контроль (n=20)			P
	Виділено штамів	Індекс постійності (С %)	Частота зустрічальності (Pi)	Виділено штамів	Індекс постійності (С %)	Частота зустрічальності (Pi)	
I. Анаеробні бактерії							
Біфідобактерії	43	100,0	0,14	21	100,0	0,14	>0,05
Лактобактерії	43	100,0	0,14	21	100,0	0,14	>0,05
Бактероїди	43	100,0	0,14	21	100,0	0,14	>0,05
Еубактерії	0	–	–	4	19,1	0,03	–
Пептокок	4	9,3	0,01	3	14,3	0,02	<0,05
Пептострептококи	0	–	–	12	57,1	0,08	–
Бактерії роду Clostridium	28	65,1	0,09	1	4,6	0,006	<0,05
II. Аеробні та факультативно анаеробні мікроорганізми							
Кишкова паличка	43	100,0	0,14	21	100,0	0,14	>0,05
E.coli NLy+	26	60,5	0,09	0	0	–	–
Протеї	43	100,0	0,14	2	9,5	0,013	<0,05
Цитробактер	1	2,3	0,003	0	–	–	–
Ентерококи	0	–	–	19	90,5	0,13	–
Стафілококи	14	32,6	0,05	2	9,5	0,013	<0,05
Дріжджоподібні гриби роду Candida	14	32,6	0,05	0	–	–	–

Примітки: n – число спостережень; С – індекс постійності; Pi – частота зустрічальності

У всіх хворих на РА виділено біфідобактерії, лактобактерії, бактероїди та кишкову паличку. Однак виявлено, що в цих пацієнтів елімінували із порожнини товстої кишки еубактерії, пептокок та, що важливо, ентерококи. На цьому тлі наставала контамінація порожнини товстої кишки патогенними (ентеротоксигенними ешерихіями – у 60,46 %) та умовно-патогенними (протейми – у всіх пацієнтів, цитробактером – у 2,32 %) ентеробактеріями, а також бактеріями роду *Clostridium* – 65,1 %, стафілококами – 32,56 % та дріжджоподібними грибами роду *Candida* – 32,56 %.

Оцінка ЯЖ проводилась у всіх пацієнтів на РА в залежності від ступеню змін мікробного пейзажу. Аналіз шкал опитувальника SF-36 показав, що всі параметри хворих на РА були гіршими від групи контролю. Це стосувалось шкал фізичного здоров'я, які були нижчими від аналогічних у групі ПЗО ($p<0,05$). Особливо це стосувалось показників фізичного функціонування, рольове (фізичне) функціонування, інтенсивність болю, загальне здоров'я, життєздатність (життєва активність), емоційне функціонування та психічне здоров'я, які були статистично достовірно нижчими від ПЗО.

Порівняльний аналіз показників ЯЖ у хворих на РА в залежності від ступеню змін мікробного пейзажу і групи контролю представлений в табл. 2.

Показник за шкалою фізичне функціонування був статистично достовірно нижчий у всіх групах хворих у порівнянні з ПЗО У пацієнтів з I та II, II та III ступенем дисбіотичних порушень параметри були гіршими, але статистично достовірно відрізнялись лише у хворих із III ступенем. Дані зміни можна пояснити тим, що зміна мікрофлори на початкових стадіях суттєво не впливає на ЯЖ пацієнтів, а із поглибленням дисбіотичних порушень є обтяжливим фактором, що погіршує дані показники. Шкала «Рольове (фізичне) функціонування» – достовірно зменшувалось у всіх групах хворих із РА у порівнянні із ПЗО, ($p<0,05$), а також при порівнянні пацієнтів із I та II ступенем, а також I та III ступенем порушень мікробіоценозу порожнини товстої кишки ($p<0,05$). Показник «інтенсивність болю» статистично достовірно відрізнявся як між групами хворих на РА так і в порівнянні з ПЗО ($p<0,05$). Шкала «загальне здоров'я» достовірно відрізнялась у пацієнтів з РА і ПЗО, проте між групами хворих спостерігалась лише тенденція до погіршення даного параметру із зростанням ступеня дисбіотичних порушень.

Таблиця 2

Показники якості життя у хворих на ревматоїдний артрит із різним ступенем кишкового дисбіозу

Ступені тяжкості дисбактеріозу	I ступінь (n=11)	II ступінь (n=10)	III ступінь (n=22)	Практично здорові особи (n=21)
PF	47,5±12,4 $p<0,05$	35,1±12,0 $p<0,05$ $p>0,05^*$	23,1±8,8 $p<0,05$ $p>0,05^*$ $p>0,05^{**}$	93,8±2,6
RP	45,5±5,6 $p<0,05$	30,8±4,1 $p<0,05$ $p<0,05^*$	21,5±5,8 $p<0,05$ $p<0,05^*$	71,9±11,0
BP	46,6±4,9 $p<0,05$	33,6±2,9 $p<0,05$ $p<0,05^*$	22,8±4,3 $p<0,05$ $p<0,05^*$ $p<0,05^{**}$	88,8±4,9
GH	56,8±6,9 $p<0,05$	49,8±6,2 $p<0,05$	33,1±8,9 $p<0,05$ $p<0,05^*$	78±4,4
VT	45,9±7,5 $p<0,05$	36,1±11,5 $p<0,05$	35,5±12,6 $p<0,05$	62,2±2,8
SF	66,5±12,1 $p>0,05$	54,7±9,2 $p>0,05$	53,3±15,2 $p>0,05$	75±11,3
RE	54,9±11,3 $p<0,05$	53,15±9,0 $p<0,05$	53,1±8,2 $p<0,05$	87,2±6,3
MH	55,8±6,3	50,8±3,2 $p<0,05$	39,2±4,9 $p<0,05$ $p<0,05^*$	63,4±3,8

Примітки: PF – фізичне функціонування; RP – рольове (фізичне) функціонування; BP – інтенсивність болю; GH – загальне здоров'я; VT – життєздатність (життєва активність); SF – соціальне функціонування; RE – емоційне функціонування; MH – психологічне здоров'я; $p<0,05$ – достовірність результатів між групами з дисбіотичними порушеннями та практично здорових осіб; $p<0,05^*$ – достовірність результатів між групою дисбіотичних порушень I ст та III ст.; $p<0,05^{**}$ – достовірність результатів між групою дисбіотичних порушень II ст. та III ст.

Показники шкал «Життєва активність», «Емоційне функціонування» були статистично значуще нижчими у пацієнтів з РА порівняно з аналогічними показниками у групі ПЗО, але між групами хворих на РА з порушенням мікробіоценозу статистично значущих розбіжностей не виявлено. Аналіз шкали «Соціальне функціонування» показав, що статистично достовірних розбіжностей між групами пацієнтів на РА з різним ступенем порушень кишкового дисбіозу і ПЗО не виявлено.

При порівнянні показників ЯЖ між групами хворих виявили, що при III ступеню порушень мікробіоти порожнини товстої кишки спостерігались найбільш низькі показники за всіма шкалами опитувальника, та, за деякими параметрами, вони статистично достовірно відрізнялись між групами із I ст та II ст порушень мікробіоценозу.

Фізичний компонент здоров'я у хворих на РА був достовірно нижчим у порівнянні із групою ПЗО (I ст – 34,20±2,26, II ст – 34,10±2,47, III ст – 28,12±2,13, ПЗО – 56,05±2,20, $p < 0,05$). Фізичне здоров'я цих пацієнтів було взаємопов'язане із вираженістю больового синдрому, який значно впливав на їх здатність до виконання повсякденної діяльності, включаючи домашню та іншу роботу у порівнянні із ПЗО. Дисбіотичні порушення, які є обтяжливим фактором у даних пацієнтів, також впливають на ЯЖ, що підтверджується дослідженням Т. Ріше (2009) [19].

Психологічний компонент здоров'я у досліджуваних становив (I ст – 56,09±4,09, II ст – 50,16±2,27, III ст – 34,12±5,71 бали), у ПЗО – 62,65±3,75 бали. У обстежених хворих мали місце астенизація, емоційна лабільність, іпохондрія, які ймовірно, і вплинули на показник життєздатності, а також і на інші показники психічного здоров'я за шкалою SF-36.

6. Обговорення результатів дослідження

Підсумовуючи все вище зазначене, можна зробити висновок, що у хворих на РА при зміні кишкової мікрофлори змінюються показники ЯЖ за шкалами опитувальника SF-36. Низькі значення шкали «інтенсивність болю» свідчать про те, що біль значно обмежує фізичну активність хворого [3]. Низькі показники при III ступеню порушень мікробіоти порожнини товстої кишки можна пояснити тим, що початкові стадії порушень кишкового дисбіозу характеризуються незначними клінічними проявами, які суттєво не впливають на ЯЖ пацієнтів. При III ступеню низький показник по шкалі «інтенсивність болю» може свідчити про значне обмеження активності пацієнтів за рахунок вираженого больового синдрому. Зокрема, у даних пацієнтів спостерігались низькі показники за такими шкалами як рольове (фізичне) та рольове емоційне функціонування.

Мікробіологічні зміни мікробіоти кишечника можуть відігравати суттєву роль в зміні показників ЯЖ, це було показано в дослідженні Т. Ріше (2009) [19]. Зміна мікрофлори кишечника впливає на психологічний стан пацієнтів. Порушення кишкового мікробіому може призводити до змін функцій мозку та поведінки [20]. Позитивний вплив пробіотиків на настрої та пізнання у здорових людей [21], при синдромі хронічної втоми [22], у пацієнтів з печінковою енцефалопатією [23] ще раз підтверджує певну роль мікрофлори, хоча механізми залишаються ще до кінця не вивченими. Проте ці зміни можна пов'язати зі зміною проникності стінки кишечника та порушеннями в системі імунітету із зниженням продукції прозапальних цитокінів, в т. ч. ФНП- α [24, 25].

У хворих на РА встановлено наявність синдрому ендогенної інтоксикації [26], що також може бути пов'язано із розвитком мікробіологічних порушень та зміною популяційного рівня кишкової флори. Дані зміни, певною мірою, можуть також впливати на фізичний стан пацієнтів з РА. У кишечнику хворих на РА збільшується кількість умовно-патогенних ентеробактерій, в склад клітинної стінки, яких входить ліпополісахарид (бактеріальний ендотоксин). Ендотоксин сприяє наростанню ендогенної інтоксикації і активує різні рецептори кишкової стінки (Toll-like, CD-14), запускаючи каскад реакцій, призводять до підвищення рівня прозапальних цитокінів і підтриманню системного запалення [27]. Таким чином, зміна мікрофлори кишечника може бути одним із додаткових факторів, які впливають на показники ЯЖ хворих на РА.

Перспективи подальших досліджень. Провести дослідження із залученням більшої кількості хворих, беручи до уваги вікові та гендерні особливості, залежність від тривалості захворювання на РА та дисбіотичних порушень.

7. Висновки

1. У хворих на ревматоїдний артрит спостерігається зміна видового, популяційного рівня мікробіоти порожнини товстої кишки.
2. У даних пацієнтів при виникненні дисбіотичних порушень спостерігалось погіршення показників якості життя, особливо фізичного компоненту здоров'я.
3. Психологічні показники виявилися менш зниженими у порівнянні із показниками, що відображають фізичний компонент здоров'я, що може вказувати на вторинний характер даних змін, залежний від фізичних характеристик.
4. Найбільш низькі показники якості життя спостерігались у пацієнтів із III ступенем мікробіологічних порушень мікробіоценозу товстої кишки.

Література

1. Verstappen, S. M. M. Overview of work disability in rheumatoid arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys [Text] / S. M. M. Verstappen, J. W. J. Bijlsma, H. Verkleij, E. Buskens, A. A. M. Blaauw et. al. // *Arthritis Care & Research*. – 2004. – Vol. 51, Issue 3. – P. 488–497. doi: 10.1002/art.20419

2. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема [Текст] / Е. Л. Насонов // *Терапевтический архив*. – 2004. – № 5. – С. 5–7.
3. Амирджанова, В. Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни “МИРАЖ”) [Текст] / В. Н. Амирджанова, Д. В. Горячев, Н. И. Коршунов, А. П. Ребров, В. Н. Сороцкая // *Научно-практическая ревматология*. – 2008. – № 1. – С. 38–48.
4. Bressa, C. (2017). Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women [Text] / C. Bressa, M. Bailen-Andrino, J. Perez-Santiago, R. Gonzalez-Soltero, M. Perez, M. G. Montalvo-Lominchar et. al. // *PLoS ONE*. – Vol. 12, Issue 2. – P. e0171352. doi: 10.1371/journal.pone.0171352
5. Jeffery, I. B. Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons [Text] / I. B. Jeffery, D. B. Lynch, P. W. O’Toole // *The ISME Journal*. – 2016. – Vol. 10, Issue 1. – P. 170–182. doi: 10.1038/ismej.2015.88
6. Chervonsky, A. V. Influence of microbial environment on autoimmunity [Text] / A. V. Chervonsky // *Nature Immunology*. – 2010. – Vol. 11, Issue 1. – P. 28–35. doi: 10.1038/ni.1801
7. Turnbaugh, P. J. A core gut microbiome in obese and lean twins [Text] / P. J. Turnbaugh, M. Hamady, T. Yatsunenko, B. L. Cantarel, A. Duncan, R. E. Ley et. al. // *Nature*. – 2009. – Vol. 457, Issue 7228. – P. 480–484. doi: 10.1038/nature07540
8. Chan, C. Environmental Factors Associated with Altered Gut Microbiota in Children with Eczema: A Systematic Review [Text] / C. Chan, R. Wong, P. Law, C. Wong, S. Tsui, W. Tang, J. Sit // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – Vol. 17, Issue 7. – P. 1147. doi: 10.3390/ijms17071147
9. Felice, V. D. Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson’s disease: Implications for non-motor symptoms [Text] / V. D. Felice, E. M. Quigley, A. M. Sulliv, G. M. O’Keefe, S. M. O’Mahony // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2016. – Vol. 27. – P. 1–8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.03.012
10. Scher, J. U. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis [Text] / J. U. Scher, A. Sczesnak, R. S. Longman, N. Segata, C. Ubeda, C. Bielski et. al. // *eLife*. – 2013. – Vol. 2. – P. e01202. doi: 10.7554/elife.01202
11. Taneja, V. Arthritis susceptibility and the gut microbiome [Text] / Taneja, V. // *FEBS Letters*. – 2014. – Vol. 588, Issue 22. – P. 4244–4249. doi: 10.1016/j.febslet.2014.05.034
12. Vahtovuori, J. Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis [Text] / J. Vahtovuori, E. Munukka, M. Korkeamaki, R. Luukkainen, P. Toivanen // *The Journal of Rheumatology*. – 2008. – Vol. 35, Issue 8. – P. 1500–1505.
13. Zhang, X. (2015). The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment [Text] / X. Zhang, D. Zhang, H. Jia, Q. Feng, D. Wang, D. Liang et. al. // *Nature Medicine*. – Vol. 21, Issue 8. – P. 895–905. doi: 10.1038/nm.3914
14. Ebringer, A. (2010). Rheumatoid arthritis, Proteus, anti-CCP antibodies and Karl Popper [Text] / A. Ebringer, T. Rashid, C. Wilson // *Autoimmunity Reviews*. – Vol. 9, Issue 4. – P. 216–223. doi: 10.1016/j.autrev.2009.10.006
15. Харченко, Н. В. Сучасні підходи до корекції дисбіозу кишечника [Текст]: метод. реком. / Н. В. Харченко, В. В. Черненко. – Київ, 2000. – 28 с.
16. Микельсаар, М. Э. Оценка качественного состава микрофлоры фекалий [Текст] / М. Э. Микельсаар, У. Х. Снигур, А. А. Ленцнер // *Лаб. дело*. – 1990. – № 3. – С. 62–66.
17. Ware, J. E. SF-36 Health Survey [Text] / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek. – Boston: The Health Institute, New England Medical Center, 1993. – 314 p.
18. Hammer, O. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis [Text] / O. Hammer, D. A. T. Harper, P. D. Ryan // *Palaeontologia Electronica*. – 2001. – Vol. 4, Issue 1. – P. 9. – Available at: http://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm
19. Piche, T. Alterations of intestinal epithelial barrier and flora in the irritable bowel syndrome [Text] / T. Piche // *Gastroenterologie Clinique Et Biologique*. – 2009. – Vol. 33, Issue 1. – P. 40–47.
20. De Palma, G. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both? [Text] / G. De Palma, S. M. Collins, P. Bercik, E. F. Verdu // *The Journal of Physiology*. – 2014. – Vol. 592, Issue 14. – P. 2989–2997. doi: 10.1113/jphysiol.2014.273995
21. Messaoudi, M. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus*R0052 and *Bifidobacterium longum*R0175) in healthy human volunteers [Text] / M. Messaoudi, N. Violle, J.-F. Bisson, D. Desor, H. Javelot, C. Rougeot // *Gut Microbes*. – 2011. – Vol. 2, Issue 4. – P. 256–261. doi: 10.4161/gmic.2.4.16108
22. Ahmed, N. Gut Pathogens: enteric health at the interface of changing microbiology [Text] / N. Ahmed, L. A. Sechi, F. Megraud, S. E. Hasnain // *Gut Pathogens*. – 2009. – Vol. 1, Issue 1. – P. 1. doi: 10.1186/1757-4749-1-1
23. Lusia, M. K. Probiotics Prevent Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis: A Randomized Controlled Trial [Text] / M. K. Lusia, B. C. Sharma, P. Sharma, S. Sachdeva, S. Srivastava // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2014. – Vol. 12, Issue 6. – P. 1003–1008. doi: 10.1016/j.cgh.2013.11.006
24. Hemarajata, P. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation [Text] / P. Hemarajata, J. Versalovic // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 6, Issue 1. – P. 39–51. doi: 10.1177/1756283x12459294
25. O’Mahony, L. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles [Text] / L. O’Mahony, J. McCarthy, P. Kelly, G. Hurley, F. Luo, K. Chen et. al. // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128, Issue 3. – P. 541–551. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.050

26. Мікулець, Л. В. Особливості циркадіанної організації показників ендогенної інтоксикації у крові хворих на ревматоїдний артрит та їх корекція за допомогою препарату ентеросгель [Текст] / Л. В. Мікулець // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – № 2. – С. 59–64.

27. McCormack, W. J. Toll-like receptors and NOD-like receptors in rheumatic diseases [Text] / W. J. McCormack, A. E. Parker, L. A. O'Neill // Arthritis Research & Therapy. – 2009. – Vol. 11, Issue 5. – P. 243. doi: 10.1186/ar2729

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Волошин О. І.
Дата надходження рукопису 23.05.2017*

Мікулець Людмила Вікторівна, кандидат медичних наук, асистент, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002

E-mail: lvmikulets@ukr.net

Глубоченко Олена Володимирівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002

Бобкович Катерина Олегівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002

Іваніцький Антон Володимирович, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002