

УДК 616.155.392:616.34+576.8.06

ДОСВІД ВІДНОВЛЕННЯ КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ ТА ХРОНІЧНУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ

Л.М.Немировська, А.П.Рибальська

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»

Ключові слова: хворі на гостру і хронічну мієлоїдну лейкемію; пробіотикотерапія; мікроекологія кишечника

THE EXPERIENCE OF INTESTINAL MICROFLORA RESTORATION IN PATIENT WITH ACUTE AND CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

L.M.Nemyrovskaya, A.P.Rybalska

SI "Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine"

Key words: AML and CML patients; opportunistic pathogenic bacteria; probiotic therapy; microecology of the intestine

The absence of disorders of the intestinal microecology enables to reduce the risk of infectious complications by preventing the translocation of opportunistic pathogenic bacteria in the biotopes of the upper respiratory tract and allows to conduct the courses of anticancer therapy in patients with leukemia of the myeloid origin. The aim of our research was to restore the microecology of the intestine in patients with acute (AML) and chronic (CML) myeloid leukemia. As result of monitoring of the intestinal microecology in 85.7% of patients with AML and in 70.4% with CML anaerobes of Bifidobacterium genus have not been found; bacteria of Lactobacillus genus have been isolated from the intestine of 57.1% of patients with CML and 71.4% with AML (in one third of the patients its quantity was lower than the physiological norm (10^3 - 10^7 CFU/g). After the course of probiotic therapy bifidobacteria were isolated from the biotope of all patients, lactobacteria – from the intestine of all CML patients and 83.3% of the patients with AML, in the second group the bacterial titres increased (from 10^3 - 10^8 CFU/g to 10^6 - 10^9 CFU/g). At first E. coli were isolated in low titres (10^1 - 10^3 CFU/g), and after termination – within the physiological norm (10^6 - 10^8 CFU/g). When conducting probiotic therapy the titres of opportunistic pathogenic bacteria did not increase or decreased by 10 times. Probiotic therapy allows to restore the normal microecology of the intestine, improve the physiological state and timely conduct the courses of polychemotherapy in AML and CML patients.

Мікрофлора кишечника людини відіграє важливу роль у підтримці системи гомеостазу, проте є вкрай чутливою до впливу внутрішніх чи зовнішніх факторів та має свої особливості у кожній віковій категорії [5].

Важливою фізіологічною основою нормоценозу вважають біфідо- і лактобактерії, головною функцією яких є підтримка колонізаційної резистентності біотопу [2, 5, 10]. У той же час специфічну функцію виконують й умовно патогенні бактерії (УПБ), оскільки у практично здоровій людини вони створюють антигенне навантаження, стимулюють механізм місцевого імунітету, що підтримує мобілізаційну готовність імунної системи до захисту організму від інфекції і забезпечує швидке та ефективне реагування на

втручання потенційних чинників інфекційних процесів [10].

У хворих на лейкемію мієлоїдного походження ризик розвитку інфекційних ускладнень підвищується зі зростанням кількості курсів цитостатичної терапії, коли слизові оболонки кишечника пошкоджуються [6, 9]. Внаслідок цього УПБ здатні мігрувати з товстого кишечника до ротової і носової порожнин та виступати етіологічним фактором гнійно-запальних процесів верхніх дихальних шляхів, органів сечостатевої системи тощо, тобто, аутофлора може стати чинником розвитку інфекційного процесу. Відновлення повноцінної мікробної екології біотопів є вкрай важливим фактором, насамперед, для покращення фізіологічного стану хворих, оскільки УПБ, що швидко розмножуються за відсутності протидії

представників нормофлори, синтезують значні кількості токсичних речовин (індол, скатол, сірководень, аміак тощо) та збільшують навантаження на печінку, сприяють зниженню її кліренсної функції і розвитку інтоксикації організму [12]. З іншого боку, нормальна мікроекологія біотопів є запорукою уникнення інфекційно-запальних ускладнень (ІЗУ) та покращення процесу лікування основного захворювання.

Для нормалізації мікроекології біотопів використовують бактеріотерапевтичні препарати – пробіотики. У той же час слід враховувати, що пробіотикотерапія є методом штучного заселення біотопів людини специфічною мікрофлорою та розглядається як замісна бактеріотерапія. Однак ступінь приживання і тривалість функціонування кожного пробіотичного штаму залежить як від біологічних властивостей пробіотичного штаму, наявності рецепто-

Таблиця 1

Мікрофлора кишечника хворих на гостру мієлоїдну лейкемію у динаміці курсу пробіотикотерапії, n=21

Мікроорганізми, роди, види	Фізіологічна норма, КУО/г	Титр мікроорганізмів (КУО/г); кількість хворих (%)			
		на початку		після закінчення	
		КУО/г	%	КУО/г	%
<i>Escherichia coli</i>	10^6 - 10^8	10^1 - 10^3	80,9	10^6 - 10^8	83,3
УПБ*	$\leq 10^4$	10^7 - 10^8	28,6**	10^6 - 10^7	33,3***
<i>Bifidobacterium sp.</i>	$\geq 10^8$	10^7 - 10^8	14,3	10^7 - 10^9	100,0
<i>Lactobacillus sp.</i>	$\geq 10^8$	10^3 - 10^8	71,4	10^6 - 10^9	83,3
<i>Enterococcus sp.</i>	10^6 - 10^8	10^5 - 10^9	95,2	10^7 - 10^9	100,0
<i>Candida sp.</i>	$\leq 10^4$	10^1 - 10^6	61,9	10^4 - 10^6	50,0

Примітка. * УПБ – умовно патогенні бактерії; ** *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae* ($>10^4$ КУО/г); *** *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ($\leq 10^4$ КУО/г).

рив адгезії, так і від індивідуальних фізіологічних особливостей організму конкретної людини, специфіки місцевого імунітету тощо. Існує думка, що екзогенні мікроорганізми не здатні тривалий час персистувати у травному тракті, а ефект пробіотикотерапії дає змогу відновити індигенну аутофлору, хоча є експериментальні свідчення про здатність окремих специфічних мікроорганізмів тривало існувати у кишечнику і виконувати функції одного з компонентів нормофлори [12].

За попередніми дослідженнями нами було проведено моніторинг стану мікроекології кишечника у динаміці хіміотерапії хворих на лейкемію, за яким встановлено наявність дисбіотичних порушень мікроекології біотопу [9].

Актуальність проблеми нормалізації мікрофлори у хворих на лейкемію мієлоїдного походження ґрунтується на тому, що ушкодження слизових оболонок, транслокація невласливих мікроорганізмів до біотопів верхніх дихальних шляхів підвищують рівень ризику виникнення ІЗУ різної локалізації, що погіршує процес лікування основного захворювання, оскільки розвиток ІЗУ не дає змоги вчасно та адекватно провести курси протипухлинної терапії.

Метою дослідження було вивчення впливу пробіотичного препарату щодо відновлення мікроекології кишечника у хворих на гостру (ГМЛ) і хронічну (ХМЛ) мієлоїдну лейкемію.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження стали 21 хворий на ГМЛ та 8 пацієнтів з ХМЛ із дисбіотичними порушеннями мікрофлори кишечника, яким за згодою до курсу лікування було включено вітчизняний пробіотик, що містить лактобактерії і біфідобактерії (доза та схема застосування відповідно до вимог виробника). Стан мікрофлори визначали на початку пробіотикотерапії та за чотири тижні потім класичними мікробіологічними методами згідно з рекомендаціями [1]. Родову і видову ідентифікацію ізольованих культур мікроорганізмів здійснювали за визначником бактерій [8].

Результати та їх обговорення

За результатами моніторингу у хворих обох груп встановлені аналогічні мікроекологічні порушення: переважним негативним фактором була недостатність анаеробної ланки популяції, проте більш поглиблені зміни виявлені у хворих на

ГМЛ. Так, мікроорганізми роду *Bifidobacterium* (10^7 - 10^8 КУО/г) ізолювали тільки у 14,3% хворих на ГМЛ та у третини (29,6%) пацієнтів з ХМЛ; факультативно-анаеробні бактерії роду *Lactobacillus*, відповідно, у 71,4% та 57,1% пацієнтів. У третини всіх хворих кількість цих мікроорганізмів була нижче за фізіологічну норму (від 10^7 КУО/г до 10^3 КУО/г). Умовно патогенні бактерії у кишечнику хворих обох груп були представлені видами *Klebsiella pneumoniae*, їх чисельність перевищувала нормативні межі у хворих на ГМЛ (10^7 - 10^8 КУО/г), проте була значно нижчою у хворих на ХМЛ (10^2 - 10^3 КУО/г). У поодиноких випадках ізолювали *Proteus vulgaris*, *P. morganii*, *Enterobacter liquefaciens*, *Staphylococcus aureus* ($\leq 10^4$ КУО/г). Спектр УПБ у хворих на ГМЛ був більш різноманітним. Дріжджі роду *Candida*, титр яких перевищував фізіологічні норми ($\geq 10^4$ КУО/г), також частіше ізолювали з кишечника хворих на ГМЛ (табл. 1, 2). За нашими спостереженнями саме недостатність або відсутність представників біфідо- і лактобактерій та наявність УПБ, дріжджоподібних грибів, особливо у межах, що перевищують фізіологічні норми, спричиняє підвищення вірогідності ІЗУ на фоні хіміотерапії.

Таблиця 2

**Мікрофлора кишечника хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію
у динаміці курсу пробіотикотерапії, n=8**

Мікроорганізми, роди, види	Фізіологічна норма, КУО/г	На початку		Після закінчення	
		титр мікроорганізмів (КУО/г); кількість хворих (%)			
		КУО/г	%	КУО/г	%
<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶ -10 ⁸	10 ⁸ -10 ⁹	71,4	10 ⁷ -10 ⁸	100,0
УПБ*	≤10 ⁴	10 ² -10 ³	29,6**	10 ¹ -10 ²	50,0**
<i>Bifidobacterium sp.</i>	≥10 ⁸	10 ⁷ -10 ⁸	29,6	10 ⁸ -10 ⁹	100,0
<i>Lactobacillus sp.</i>	≥10 ⁸	10 ⁷ -10 ⁸	57,1	10 ⁸	100,0
<i>Enterococcus sp.</i>	10 ⁶ -10 ⁸	10 ⁸ -10 ⁹	100,0	10 ⁸	100,0
<i>Candida sp.</i>	≤10 ⁴	10 ⁵ -10 ⁶	42,9	10 ⁴ -10 ⁵	50,0

Примітка. * УПБ – умовно патогенні бактерії: ** *Proteus morgani*, *Enterobacter liquefaciens*.

Включення до курсу протипухлинної терапії хворих вітчизняного пробіотичного препарату, що містить біфідо- і лактобактерії, за відповідними дозами впродовж 4 тижнів надало позитивну динаміку процесу відновлення мікрофлори кишечника за рахунок нормалізації кількісного складу біфідо- і лактобактерій. Це сприятливий фактор, оскільки вважається, що саме біфідо- і лактобактерії як визнані фізіологічні компоненти кишечного нормоценозу здатні підвищувати фагоцитарні властивості макрофагів, ініціювати продукцію інтерлейкінів, інтерферону тощо, що свідчить про їх позитивний вплив на показники неспецифічної імунорезистентності за рахунок стимуляції різних ланок клітинного і гуморального імунітету [4]. За результатом дослідження після закінчення пробіотикотерапії біфідобактерії ізолювали з кишечника 100% хворих на ГМЛ (проти 14,3% – на початку). Кількість осіб, з біотопу яких виділяли лактобактерії, збільшилась незначною мірою (від 71,4% до 83,3%), однак бактеріальні титри підвищилися (від 10³-10⁸ КУО/г до 10⁶-10⁹ КУО/г). До меж фізіологічної норми (10⁶-10⁸ КУО/г) відновилася чисельність кишкової палички – аероб-

ного представника популяції; з 61,1% до 50,0% зменшилась кількість хворих, з кишечника яких виділяли дріжджоподібні гриби роду *Candida* (табл. 1).

У групі хворих на ХМЛ також відбулися позитивні мікроекологічні зміни: кількість пацієнтів з наявністю біфідобактерій та лактобактерій зросла, відповідно, з 29,6% і 57,1% на початку до 100,0% осіб. У всіх пацієнтів відновилася фізіологічна кількість кишкової палички. Проте слід відзначити негативну динаміку щодо чисельності УПБ та дріжджів роду *Candida* (табл. 2). Ентерококи були присутні у популяції всіх хворих у відповідних титрах як на початку, так і після закінчення дослідження. Існує думка, що роль ентерококів у розвитку інфекційно-запальних процесів залишається недооціненою, оскільки ці мікроорганізми мають високу швидкість росту і легко набувають множинної лікарської резистентності [3, 7]. У хворих на лейкемію ентерококи також становлять певну загрозу щодо ризику ІЗУ, зокрема, нерідко спричиняють пневмонію ентерокової етіології [11].

Таким чином, визначення мікроекологічних порушень у мікрофлорі кишечника та їх корекція є важливою складовою

профілактичних заходів запобігання інфекційно-запальних ускладнень у хворих на лейкемію.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на лейкемію мієлоїдного походження реєструються зміни у мікрофлорі кишечника, пов'язані з відсутністю анаеробних мікроорганізмів роду *Bifidobacterium* у 85,7% хворих на ГМЛ та 70,4% хворих на ХМЛ, зниженням кількості факультативних анаеробів роду *Lactobacillus* та аеробного представника популяції – кишкової палички.

2. Включення до схеми протипухлинної терапії хворих на ГМЛ і ХМЛ пробіотика, який містить представників нормофлори, що опосередковано впливають і на показники імунітету, дає позитивні результати щодо відновлення аеробної і анаеробної ланок популяції кишечника, покращення фізіологічного стану, своєчасного проведення курсів ПХТ, що у цілому має сприяти поліпшенню лікувального процесу та запобіганню ІЗУ.

Дослідження проведено у межах НДР на базі відділення захворювань системи крові ДУ «ІГТ НАМНУ» (завідувач – професор Н.М.Третяк, лікар-гематолог – к.м.н. О.В.Басова).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бактериологическое исследование кала на дисбактериоз: Метод. рекоменд.* – 1998. – 12 с.
2. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* – 2010. – №1. – С. 92-100.

3. Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Спирина Т.С., Преображенская Т.Б. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2007. – №4. – С. 50-53.
4. Зорина В.В., Николаева Т.Н., Шаповалова О.В. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2006. – №6. – С. 40-44.
5. Катаева Л.В., Степанова К.Б., Степанова Т.Ф. и др. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2010. – №1. – С. 76-80.
6. Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронова А.В. и др. // Гематол. и трансфузиол. – 2007. – Т. 52, №1. – С. 11-18.
7. Макушенко А.С. // Лабораторная диагностика. – 2002. – №3. – С. 43-45.
8. Определитель бактерий Берджи / Под ред. Дж.Хоулта. – М.: Мир, 1997. – 800 с.
9. Рибальська А.П., Немировська Л.М., Скачкова Н.К. та ін. // Укр. журн. гематол. та трансфузіол. – 2003. – №3. – С. 28-32.
10. Савицкая И.С., Бондаренко В.М. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2008. – №3. – С. 53-58.
11. Третьяк Н.М., Рибальська А.П., Басова О.В. та ін. // Укр. журн. гематол. та трансфузіол. – 2009. – №4. – С. 39-43.
12. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 361 с.

ДОСВІД ВІДНОВЛЕННЯ КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ ТА ХРОНІЧНУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ

Л.М.Немировська, А.П.Рибальська

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»

Ключові слова: хворі на гостру і хронічну мієлоїдну лейкемію; пробіотикотерапія; мікроекологія кишечника

Відсутність порушень мікроекології кишечника сприяє зниженню ризику інфекційно-запальних ускладнень за рахунок запобігання транслокації умовно патогенних бактерій (УПБ) до біотопів верхніх дихальних шляхів та дозволяє вчасно провести курси протипухлинної терапії у хворих на лейкемію мієлоїдного походження. Мета дослідження полягала у відновленні мікроекології кишечника у хворих на гостру (ГМЛ) і хронічну (ХМЛ) мієлоїдну лейкемію. За моніторингом мікроекології кишечника у 85,7% хворих на ГМЛ і 70,4% на ХМЛ не виявлені анаероби роду *Bifidobacterium*; бактерії роду *Lactobacillus* ізолювали з кишечника 57,1% хворих на ХМЛ і 71,4% хворих на ГМЛ (у третини хворих їх кількість була нижче за фізіологічну норму (10^3 - 10^7 КУО/г)). Після курсу пробіотикотерапії біфідобактерії ізолювали з біотопу хворих обох груп, лактобактерії з кишечника всіх хворих на ХМЛ і 83,3% пацієнтів з ГМЛ, в останніх бактеріальні титри підвищилися (з 10^3 - 10^8 КУО/г до 10^6 - 10^9 КУО/г). Кишкову паличку на початку ізолювали у низьких титрах (10^1 - 10^3 КУО/г), після закінчення терміну – у межах фізіологічної норми (10^6 - 10^8 КУО/г). Протягом проведення пробіотикотерапії титри УПБ не підвищувалися або знижувалися у 10 разів. Пробіотикотерапія дає змогу відновити нормальну мікроекологію кишечника, покращити фізіологічний стан, якість життя та своєчасно проводити курси поліхіміотерапії у хворих на ГМЛ і ХМЛ.

ОПЫТ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ

Л.Н.Немировская, А.П.Рыбальская

ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины»

Ключевые слова: больные острой и хронической миелоидной лейкемией; условно патогенные бактерии; пробиотикотерапия; микроэкология кишечника

Отсутствие нарушений микроэкологии кишечника дает возможность снизить риск инфекционных осложнений за счет предотвращения транслокации условно патогенных бактерий (УПБ) в биотопы верхних дыхательных путей и позволяет своевременно провести курсы противоопухолевой терапии у больных лейкемией миелоидного происхождения. Цель исследования восстановить микроэкологию кишечника у больных острой (ОМЛ) и хронической (ХМЛ) миелоидной лейкемией. В результате мониторинга микроэкологии кишечника у 85,7% больных ОМЛ и 70,4% ХМЛ не выявлены анаэробы рода *Bifidobacterium*; бактерии рода *Lactobacillus* выделяли из кишечника 57,1% больных ХМЛ и 71,4% больных ОМЛ (у трети больных их количество было ниже физиологической нормы (10^3 - 10^7 КОЕ/г)). После курса пробиотикотерапии бифидобактерии выделяли из биотопа больных обеих групп, лактобактерии – из кишечника всех больных ХМЛ и 83,3% пациентов с ОМЛ, у последних бактериальные титры повысились (от 10^3 - 10^8 КОЕ/г до 10^6 - 10^9 КОЕ/г). Кишечную палочку сначала изолировали в низких титрах (10^1 - 10^3 КОЕ/г), после окончания срока – в пределах физиологической нормы (10^6 - 10^8 КОЕ/г). При проведении пробиотикотерапии титры УПБ не увеличивались либо снижались в 10 раз. Пробиотикотерапия дает возможность восстановить нормальную микроэкологию кишечника, улучшить физиологическое состояние и своевременно проводить курсы полихимиотерапии у больных ОМЛ и ХМЛ.

Адреса для листування:

04060, м. Київ, вул. Максима Берлінського, 12.

Тел. (44) 440-44-79. E-mail: igtmicrob@ukr.net.

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»

Надійшла до редакції 06.10.2014 р.