



УДК

Дорофеев А.Э.¹, Ткач С.М.², Дорофеева А.А.³, Мосейко В.В.³, Деркач И.А.⁴, Кирьян Е.А.⁵

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

² Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев, Украина

³ Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины, г. Киев, Украина

⁴ Трускавецкая городская больница, г. Трускавец, Украина

⁵ Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Киев, Украина

Влияние базисной терапии на состав кишечной микробиоты у пациентов с неспецифическим язвенным колитом

Резюме. Целью данной работы была сравнительная оценка влияния терапии месалазином и системными глюкокортикостероидами (ГКС) на изменения кишечного микробиома у больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК). **Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находилось 238 пациентов с левосторонним НЯК в возрасте от 19 до 64 лет. По активности воспалительного процесса в толстом кишечнике пациенты были распределены на больных с минимальной активностью НЯК — 112 (47,0 %), умеренной активностью — 78 (32,8 %) и высокой активностью — 48 (20,2 %) пациентов. Для оценки изменений кишечного микробиома на фоне базисной терапии была выбрана группа пациентов с левосторонним НЯК умеренной активности. 32 (41,0 %) пациента этой группы в качестве базисной терапии для индукции ремиссии получали месалазин (Пентасу) в дозировке 4,0 г в сутки, препарат больные принимали 3,0 г per os и 1,0 г per rectum. 27 (34,6 %) больных с левосторонним НЯК умеренной активности в качестве индукционной базисной терапии принимали ГКС в дозировке 30–40 мг в пересчете на преднизолон. 19 (24,4 %) пациентов этой группы получали комбинированную терапию месалазином и стероидами и в исследование не включались. Были изучены уровни Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes и Faecalibacterium prausnitzii до и после лечения. **Результаты.** Клиническая эффективность месалазина (Пентасы) в дозе 4,0 г в сутки сопоставима с эффективностью применения системных глюкокортикостероидов 30–40 мг в сутки, но месалазин является более безопасным. Применение Пентасы оказывает позитивное корректирующее влияние на кишечный микробиом у больных НЯК с нормализацией Bacteroidetes и увеличением количества Firmicutes и Faecalibacterium prausnitzii. У больных НЯК, принимавших системные ГКС, отмечается увеличение количества Actinobacteria при снижении Faecalibacterium prausnitzii.

Ключевые слова: кишечный микробиом; неспецифический язвенный колит; месалазин

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют серьезную медико-социальную проблему, что обуславливает значительный интерес к изучению этиологии, патогенеза, клинических проявлений этой патологии, разработке новых диагностических и лечебных комплексов во всем мире. ВЗК — группа сходных, но неоднородных по этиопатогенезу болез-

ней, включающих неспецифический язвенный колит (НЯК), болезнь Крона, недифференцированный и микроскопические колиты [1, 3, 5, 14].

Хроническое рецидивирующее течение воспалительных заболеваний кишечника с чередованием периодов обострения и ремиссий, развитием внекишечных проявлений и осложнений основного заболевания побуждает к дальнейшему изучению предрасполагающих

и провоцирующих факторов развития болезни. Особое внимание уделяется исследованию кишечного микробиома у пациентов с ВЗК. Изменения микробиоценоза кишечника могут индуцировать нарушения ключевых звеньев патогенеза ВЗК: местного и системного иммунного ответа, состояния слизистого барьера кишечника, особенностей его проницаемости, изменения морфологической структуры [1, 4, 6]. Возможно, степень выраженности кишечного дисбиоза у пациентов с ВЗК, особенно у больных неспецифическим язвенным колитом, во многом предопределяет клиническую картину заболевания, степень выраженности обострения, стабильность ремиссии [1, 5, 9]. Поэтому оценка влияния базисной терапии НЯК на изменения кишечной микробиоты представляет особый интерес.

Целью данной работы была сравнительная оценка влияния терапии месалазином и системными глюкокортикостероидами (ГКС) на изменения кишечного микробиома у больных НЯК.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 238 пациентов с левосторонним НЯК в возрасте от 19 до 64 лет. Среди больных НЯК было 125 (52,5 %) мужчин и 113 (47,5 %) женщин. По активности воспалительного процесса в толстом кишечнике пациенты с НЯК были распределены на больных с минимальной активностью — 112 (47,0 %), умеренной активностью — 78 (32,8 %) и высокой активностью НЯК — 48 (20,2 %) пациентов.

Для оценки изменений кишечного микробиома на фоне базисной терапии была выбрана группа пациентов с левосторонним НЯК умеренной активности. 32 (41,0 %) пациента этой группы в качестве базисной терапии для индукции ремиссии получали месалазин (Пентасу) в дозировке 4,0 г в сутки, при этом 3,0 г принимали *per os* и 1,0 г — *per rectum*.

Выбор месалазина был обусловлен тем, что он доказал свою эффективность при любой локализации кишечного воспаления, так как действующее вещество высвобождается при любых значениях pH кишечника. Эффективность применения дозы Пентасы 4,0 г с использованием таблетированного и ректального введения у пациентов с левосторонним НЯК была подтверждена в исследовании PINCE [10] и одобрена Украинской гастроэнтерологической ассоциацией (2019) [1].

27 (34,6 %) больных с левосторонним НЯК умеренной активности в качестве индукционной базисной терапии принимали системные ГКС в дозировке 30–40 мг в пересчете на преднизолон. 19 (24,4 %) пациентов этой группы получали комбинированную терапию месалазином и стероидами и в исследование не включались. Длительность базисной терапии пациентов с левосторонним НЯК умеренной активности составляла 6 недель.

Для оценки достижения ремиссии использовали неполную шкалу Мейо (табл. 1), а также изучали уровень фекального кальпротектина (ФК) [7]. Повторная колоноскопия после терапии пациентам не проводилась, так как это не входило в задачи исследования.

В настоящее время основным маркером изменения кишечного микробиома является нарушение энтеро-

типов. В ходе выполнения работы были исследованы *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*. В последние годы особое внимание уделяется изучению отдельных представителей микробного сообщества — регуляторных бактерий. Эти микроорганизмы во многом могут предопределять состояние и направление развития кишечного микробиома, а также быть маркерами его изменений [5, 8]. Одной из таких бактерий является *Faecalibacterium prausnitzii*. У всех больных НЯК до и после терапии проводили исследование бактериальных энтеротипов, а также представителя регуляторной флоры *Faecalibacterium prausnitzii*.

Поскольку, по данным литературы, нормативные показатели рассмотренных энтеротипов кишечной флоры варьируют в довольно широких пределах и зависят от региона проживания, характера питания и привычек, данное обследование было проведено у 35 практически здоровых добровольцев в возрасте от 19 до 62 лет.

Образцы свежих фекалий каждый пациент помещал в специальный контейнер. В течение 10 мин после дефекации отбирали аликвоту фекалий, которую немедленно замораживали и хранили при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до выделения ДНК с помощью метода с фенол-хлороформом по протоколу. ДНК элюировали в 200 мкл буфера для элюирования. Количество и качество ДНК измеряли NanoDrop ND-8000 (Thermo Scientific, США). Образцы с концентрацией ДНК менее 20 нг или соотношением флуоресценции на длинах волн А 260/280 меньше чем 1,8 подвергали осаждению этанолом, чтобы концентрировать, или дополнительно очищали в соответствии со стандартами качества.

Проведено количественное определение различных таксонов методом qPCR с использованием праймеров, ориентированных на ген 16S рРНК, специфичный для *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* и *Faecalibacterium*

Таблица 1 — Индекс клинической активности НЯК по Мейо

Показатель	Баллы
Частота стула	
Нормальная частота	0
На 1–2 дефекации больше, чем в норме	1
На 3–4 дефекации больше, чем в норме	2
На 5 и более дефекаций больше, чем в норме	3
Ректальные кровотечения	
Примесь крови в кале отсутствует	0
Прожилки крови в кале менее половины дефекаций	1
Видимая кровь в кале в большинстве дефекаций	2
Кровавый стул	3
Оценка общего состояния больного	
Состояние удовлетворительное	0
Состояние легкой степени тяжести	1
Состояние средней тяжести	2
Состояние тяжелое	3

prausnitzii, а также универсальных праймеров. Генотипирование осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), используя структуру праймеров и параметры температурных циклов [2].

Результаты и обсуждение

До терапии у всех больных левосторонним НЯК отмечалось увеличение частоты дефекаций, которая достигала 4–6 раз в сутки. Стул был жидкий, со значительными примесями крови и слизи. Пациенты отмечали эпизоды ночных дефекаций. У некоторых больных было выявлено повышение температуры до субфебрильных цифр, умеренная тахикардия. У таких пациентов чаще выявляли нарушение общего состояния. Неполный индекс Мейо у пациентов до терапии составлял 4–6 баллов. Уровень фекального кальпротектина у больных НЯК до лечения был повышен и составлял $(762,5 \pm 74,2)$ мкг/г.

Состав кишечной микробиоты был изменен у всех пациентов с НЯК до терапии (табл. 2). Следует отметить, что у практически здоровых лиц отмечено доминирование бактерий группы *Bacteroidetes* в сочетании с *Firmicutes*. Эти две популяции составляли 77,5 % всего кишечного микробиома. Отношение *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) составляло 0,82. Выявлено, что другие бактерии, а это могут быть преимущественно *Proteobacteria* — условно-патогенная флора у здоровых лиц, составляли всего 5,5 % кишечного микробиома.

У больных левосторонним НЯК с умеренной активностью заболевания отмечалось снижение количества *Bacteroidetes* и *Firmicutes* при росте *Actinobacteria* и другой условно-патогенной флоры. Выявлено максимальное снижение концентрации бактерий типа *Firmicutes* ($p < 0,05$), отношение F/B составило 0,64. Следует отметить, что к этому типу бактерий относятся одни из основных представителей облигатной микрофлоры — *Lactobacillus*, которые играют значительную роль в формировании колонизационной резистентности и стабильности кишечного микробиома. Кроме этого, представители *Firmicutes* оказывают существенное влияние на метаболическую активность кишечной флоры, принимая участие в синтезе короткоцепочечных жирных кислот, в том числе бутирата. Тем самым они модифицируют состояние слизистого барьера кишечника [5, 12].

Количество *Actinobacteria* у больных НЯК значительно превосходило показатели здоровых лиц. Это связано с тем, что в семейство *Actinobacteria* входит

много представителей условно-патогенной флоры, количество которых возрастает при дисбиозе кишечника, особенно у пациентов с НЯК.

В кишечном микробиоме важную роль играют регуляторные и сигнальные молекулы, которые продуцируются группой микроорганизмов, определяющих здоровые и адаптивные способности кишечной флоры индивидуума. В настоящее время видовой состав таких бактерий изучен недостаточно, однако *Faecalibacterium prausnitzii*, относящиеся к семейству *Ruminococcaceae*, представляют тип *Firmicutes* и рассматриваются как представители регуляторной флоры. *Faecalibacterium prausnitzii* играют важную роль в поддержании гомеостаза кишечника, поскольку синтезируют короткоцепочечные жирные кислоты, в основном бутират [11]. Бутират является важным энергетическим субстратом для слизистой оболочки кишечника и важен для формирования устойчивости к патогенным микробам и противовоспалительной протекции слизистой оболочки [5, 12, 13]. Количество *Faecalibacterium prausnitzii* у больных левосторонним НЯК до терапии было достоверно снижено ($p < 0,05$).

Следовательно, у пациентов с НЯК на фоне обострения отмечаются изменения кишечной микробиоты. Снижение количества *Firmicutes* и *Faecalibacterium prausnitzii* у больных НЯК может быть неблагоприятным прогностическим признаком и маркером выраженности изменений микробиома кишечника.

После лечения состояние всех пациентов достоверно улучшалось. У больных НЯК обеих групп выявлено уменьшение частоты стула и тенденция к нормализации его консистенции. Практически у всех пациентов отмечено отсутствие крови в кале. Эпизоды ночной дефекации не выявлены ни у одного больного НЯК. Клиническая ремиссия или терапевтический ответ на лечение выявлены у 25 (78,1 %) больных, получавших Пентасу, и у 21 (84,0 %) больного, принимавших ГКС. Следует отметить, что на фоне применения Пентасы ни у одного больного не было выявлено побочных эффектов, тогда как у 5 (18,5 %) пациентов, принимавших системные ГКС, отмечены жалобы на эпизоды эпигастрального дискомфорта, тошноту, изжогу. Кроме того, достаточно длительный прием стероидов у пациентов с НЯК может создавать условия для формирования других побочных эффектов [6, 8].

Индекс по шкале Мейо у больных НЯК после терапии составлял 1–2 балла. У всех больных отмечено достоверное снижение уровня фекального кальпро-

Таблица 2 — Состав кишечного микробиома у пациентов с левосторонним НЯК до и после лечения

Тип бактерий (%)	Здоровые (n = 35)	Больные НЯК		
		до лечения (n = 78)	после терапии	
			Пентаса (n = 32)	ГКС (n = 27)
<i>Bacteroidetes</i>	42,5	36,0*	43,1	39,0
<i>Firmicutes</i>	35,0	23,0*	31,5	25,1**
<i>Actinobacteria</i>	17,0	24,0*	19,2	27,9**
Другие	5,5	17,0*	6,2	8,0
F/B	0,82	0,64	0,68	0,64
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	5,9	3,1*	4,3	2,1**

Примечания: * — достоверная разница в показателях здоровых и больных НЯК ($p < 0,05$); ** — достоверные различия в группах больных НЯК после терапии ($p < 0,05$).

тектина — $(96,2 \pm 9,8)$ мкг/г; $p < 0,05$. Снижение ФК не зависело от вида терапии, но коррелировало с клиническими данными, показателями частоты стула и клинической ремиссии. При этом даже у пациентов, достигших клинической ремиссии, уровень ФК оставался повышенным — $(74,9 \pm 7,1)$ мкг/г у пациентов после применения Пентасы и $(73,8 \pm 6,9)$ мкг/г после использования ГКС, при норме менее 50,0 мкг/г.

Следовательно, применение Пентасы в суточной дозе 4,0 г у пациентов с левосторонним НЯК умеренной активности при назначении 3,0 г *per os* и 1,0 г *per rectum* сравнимо по эффективности с назначением системных глюкокортикостероидов в дозе 30–40 мг в пересчете на преднизолон. В то же время назначение Пентасы является более безопасным, что следует учитывать при выборе индивидуализированной терапии.

На фоне проведенной терапии у больных НЯК изменялся состав кишечного микробиома. У больных, получавших Пентасу, отмечено повышение количества *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. При этом уровень *Bacteroidetes* у этой группы пациентов нормализовался, а количество *Firmicutes*, хотя и не достигало нормальных показателей, но было достоверно выше, чем до лечения (31,5 и 23,0 % соответственно; $p < 0,05$). Количество *Actinobacteria* и других представителей условно-патогенной флоры у пациентов на фоне применения Пентасы снижалось. Кроме этого, у пациентов с левосторонним НЯК, принимавших Пентасу, после терапии увеличивалось количество регуляторных, бутират-продуцирующих бактерий *Faecalibacterium prausnitzii*, что может свидетельствовать о восстановлении кишечного микробиома у больных этой группы.

На фоне применения системных ГКС показатели кишечного микробиома у пациентов с НЯК несколько отличались. Несмотря на незначительное повышение количества бактерий основных облигатных типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, у этих пациентов отмечено увеличение количества *Actinobacteria*. Несмотря на то что к типу *Actinobacteria* относится порядок *Bifidobacteriales*, большинство авторов рассматривают *Actinobacteria* как условно-патогенную флору, связанную с формированием дисбиоза. Возможно, это обусловлено анаэробными свойствами некоторых представителей этого типа флоры в сочетании с метаболической активностью в плане продукции ацетата и пропионата. На фоне повышения количества представителей *Actinobacteria* у пациентов с НЯК, принимавших ГКС, отмечено снижение количества *Faecalibacterium prausnitzii* даже по сравнению с больными НЯК до терапии. Это свидетельствует об аномальной метаболической активности кишечного микробиома после лечения ГКС с увеличением продукции ацетата и пропионата и снижением синтеза бутирата, что может не только являться базисом для дисбиоза, но и создавать условия для поддержания кишечного воспаления и повторного обострения НЯК.

Следует отметить, что у больных НЯК с различными видами терапии некоторые изменения микробиоты были разнонаправленными. Если у пациентов, принимавших Пентасу, на фоне нормализации *Bacteroidetes* и тенденции к нормализации *Firmicutes* отмечалось

снижение количества *Actinobacteria* и рост числа *Faecalibacterium prausnitzii*, то у больных НЯК при приеме ГКС выявлено повышение уровня *Actinobacteria* при снижении *Faecalibacterium prausnitzii*.

Выводы

Таким образом, клиническая эффективность месалазина (Пентасы) в дозе 4,0 г в сутки сопоставима с эффективностью применения системных глюкокортикостероидов 30–40 мг в сутки, но месалазин является более безопасным. Применение Пентасы оказывает позитивное корректирующее влияние на кишечный микробиом у больных НЯК с нормализацией *Bacteroidetes* и увеличением количества *Firmicutes* и *Faecalibacterium prausnitzii*. У больных НЯК, принимавших системные ГКС, отмечается увеличение количества *Actinobacteria* при снижении *Faecalibacterium prausnitzii*.

Список литературы

1. Ткач С.М., Дорофеев А.Е., Харченко Н.В., Захараш Ю.П., Степанов Ю.М., Звягінцева Т.Д., Скрипник І.М., Швець О.В. Клінічні рекомендації Української гастроентерологічної асоціації по веденню хворих на неспецифічний виразковий коліт з перебігом легкої та середньої тяжкості. Рекомендації УГА. Затверджено 03.10.2019. Київ, 2019. 18 с.
2. Дорофеева А.А. Оценка изменений кишечного микробиома при позднем дебюте неспецифического язвенного колита. *ScienceRise: Biological Science*. 2018. 4. 44–50.
3. Burisch J., Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2015 Aug. 50 (8). 942–51.
4. Bou-Fakhredin R., Halawi R., Roumi J., Taher A. Insights into the diagnosis and management of iron deficiency in inflammatory bowel disease. *Expert Rev. Hematol.* 2017 Sep. 10 (9). 801–808. doi: 10.1080/17474086.2017.1355233.
5. Carstens A. The Gut Microbiota in Collagenous Colitis Shares Characteristics With Inflammatory Bowel Disease-Associated Dysbiosis. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2019 Jul. 10 (7). e00065. doi: 10.14309/ctg.0000000000000065.
6. Gionchetti P., Rizzello F., Annesse V., Armuzzi A., Biancone L., Castiglione F., Comberlato M., Cottone M., Danese S., Daperno M., D'Inca R., Fries W., Kohn A., Orlando A., Papi C., Vecchi M., Ardizzone S. Use of corticosteroids and immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Dig. Liver Dis.* 2017 Jun. 49 (6). 604–617. doi: 10.1016/j.dld.2017.01.161.
7. Heida A., Park K.T., van Rheeën P.F. Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017 Jun. 23 (6). 894–902. doi: 10.1097/MIB.0000000000001082.
8. Hisamatsu T., Wada Y., Kanai T. Inflammatory bowel disease and bone decreased bone mineral density. *Clin. Calcium.* 2015 Nov. 25 (11). 1639–44. doi: CliCa151116391644. Japanese.
9. Khan I., Ullah N., Zha L., Bai Y. et al. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? *IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. Pathogens.* 2019 Sep. 8 (3). 126. doi: 10.3390/pathogens8030126.
10. Marteau P., Probert C.S., Lindgren S. et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulce-

ative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. 2005. 54 (7). 960-965.

11. Quevrain E., Maubert M.A., Michon C. et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut*. 2016. 65. 415-25.

12. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L. et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2008. 105. 16731-6.

13. Thomas L.V., Suzuki K., Zhao J. Probiotics: a proactive approach to health. A symposium report. *Br. J. Nutr.* 2015 Dec. 114. Suppl. 1. S1-15. doi: 10.1017/S0007114515004043.

14. Tong J., Zheng Q., Zhang C. et al. Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2015. 110. 265-76.

Получено/Received 05.05.2020

Рецензовано/Revised 14.05.2020

Принято в печать/Accepted 20.05.2020 ■

Дорофеев А.Е.¹, Ткач С.М.², Дорофеева А.А.³, Мосейко В.В.³, Деркач І.А.⁴, Кір'ян Е.А.⁵

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

³ Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України, м. Київ, Україна

⁴ Трускавецька міська лікарня, м. Трускавець, Україна

⁵ Українська медична стоматологічна академія, м. Київ, Україна

Вплив базисної терапії на склад кишкової мікробіоти в пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом

Резюме. *Метою* даної роботи була порівняльна оцінка впливу терапії месалазином і системними глюкокортикостероїдами (ГКС) на зміни кишкового мікробіому у хворих на неспецифічний виразковий коліт (НВК). *Матеріали та методи.* Під нашим наглядом перебувало 238 пацієнтів із ліво-бічним НВК віком від 19 до 64 років. За активністю запального процесу в товстому кишечнику пацієнти були розподілені на хворих з мінімальною активністю НВК — 112 (47,0 %), помірною активністю — 78 (32,8 %) і високою активністю — 48 (20,2 %) пацієнтів. Для оцінки змін кишкового мікробіому на тлі базисної терапії була обрана група пацієнтів із лівобічним НВК помірної активності. 32 (41,0 %) пацієнти цієї групи як базисну терапію для індукції ремісії отримували месалазин (Пентасу) у дозі 4,0 г на добу, препарат хворі приймали 3,0 г *per os* і 1,0 г *per rectum*. 27 (34,6 %) хворих із лівобічним НВК помірної активності як індукційну базисну терапію прий-

мали ГКС у дозі 30–40 мг у перерахунку на преднізолон. 19 (24,4 %) пацієнтів цієї групи отримували комбіновану терапію месалазином і стероїдами і в дослідження не включалися. Були вивчені рівні *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* і *Faecalibacterium prausnitzii* до і після лікування. **Результати.** Клінічна ефективність месалазину (Пентаси) у дозі 4,0 г на добу порівнянна з ефективністю застосування системних глюкокортикостероїдів 30–40 мг на добу, але месалазин є більш безпечним. Застосування Пентаси справляє позитивний коригуючий вплив на кишковий мікробіом у хворих на НВК з нормалізацією *Bacteroidetes* і збільшенням кількості *Firmicutes* і *Faecalibacterium prausnitzii*. У хворих на НВК, які приймали системні ГКС, відзначається збільшення кількості *Actinobacteria* при зниженні *Faecalibacterium prausnitzii*.

Ключові слова: кишковий мікробіом; неспецифічний виразковий коліт; месалазин

A.E. Dorofeyev¹, S.M. Tkach², A.A. Dorofeyeva³, V.V. Moseiko³, I.A. Derkach⁴, E.A. Kiryan⁵

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

² Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁴ Truskavets City Hospital, Truskavets, Ukraine

⁵ Ukrainian Medical Dental Academy, Kyiv, Ukraine

Influence of basic therapy on the intestinal microbiota composition in patients with ulcerative colitis

Abstract. *Background.* The purpose of this work was a comparative assessment of the effect of therapy with mesalazine and systemic glucocorticosteroids on changes in the intestinal microbiome in patients with ulcerative colitis (UC). *Materials and methods.* Under our supervision, there were 238 patients with left-sided UC aged 19 to 64 years. According to the activity of the inflammatory process in the colon, all patients were divided into those with minimal activity of UC — 112 (47.0 %), moderate activity of UC — 78 (32.8 %) and high activity of UC — 48 (20.2 %). To assess changes in the intestinal microbiome on the background of basic therapy, a group of patients with moderate left-sided UC was selected. Thirty-two (41.0 %) patients of this group received mesalazine (Pentasa) at a dose of 4.0 g per day as the basic therapy for inducing remission: 3.0 g *per os* and 1.0 g *per rectum*. Twenty-seven (34.6 %) patients with moderate left-sided UC took

glucocorticosteroids at a dose of 30–40 mg in terms of prednisolone as induction basic therapy. Nineteen (24.4 %) patients in this group received combination therapy with mesalazine and steroids and were not included in the study. The levels of *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* and *Faecalibacterium prausnitzii* were studied before and after treatment. **Results.** The clinical efficacy of mesalazine (Pentasa) at a dose of 4.0 g per day is comparable to the efficacy of systemic glucocorticosteroids 30–40 mg per day, but is safer. The use of Pentasa has a positive corrective effect on intestinal microbiome in patients with UC with normalization of *Bacteroidetes* and an increase in the number of *Firmicutes* and *Faecalibacterium prausnitzii*. An increase in *Actinobacteria* with a decrease in *Faecalibacterium prausnitzii* is noted in patients with UC taking systemic corticosteroids.

Keywords: intestinal microbiome; ulcerative colitis; mesalazine