

С.І. Сміян  
В.В. Юськевич  
О.С. Маховська

Тернопільський національний  
медичний університет  
ім. І.Я. Горбачевського  
МОЗ України

## СТАН МІКРОБІОТИ ПОРОЖНИНИ ТОВСТОЇ КИШКИ У ПАЦІЄНТІВ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ, АСОЦІЙОВАНИМ ІЗ *BORRELIA* *BURGDORFERI*

**Ключові слова:** *Borrelia burgdorferi*, ревматоїдний артрит, мікробіота, дисбіоз, товста кишка.

Кишкова мікробіота та патологія запальних захворювань суглобів у ревматології взаємопов'язані. З одного боку — це порушення кількісного та якісного складу мікробіоти товстої кишки з розвитком вираженого дисбіозу після тривалого прийому фармакологічних препаратів, а з іншого — роль кишкової мікрофлори в патогенезі автоімунних ревматологічних захворювань. **Мета:** встановити особливості кишкової мікробіоти у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА), асоційованим з *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*). **Матеріали і методи.** Обстежено 96 пацієнтів, яких розподілили на дві групи: 52 (1-ша група) — хворі на РА, асоційований з *B. burgdorferi*, 44 (2-га група) — з ізольованим РА віком від 21 до 78 років. Діагноз РА верифікований згідно з класифікаційними критеріями (ACR/EULAR 2010). Специфічні IgM та IgG в сироватці крові пацієнтів 1-ї групи до комплексу *B. burgdorferi* визначали за допомогою реакції імунного блотингу. Додатково усім хворим проведено бактеріологічне дослідження калу та встановлено ступінь дисбіозу товстої кишки. **Результати й обговорення.** У пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, відзначали достовірне зниження бифідобактерій ( $p=0,012$ ), лактобактерій ( $p=0,013$ ), кишкової палички ( $p=0,04$ ). Вміст грибів роду *Candida* у хворих з наявною *B. burgdorferi* був майже в 1,5 рази вищий, ніж у пацієнтів з ізольованим РА ( $p=0,002$ ). Дисбіозу IV ступеня у жодного обстеженого пацієнта з ізольованим РА не виявлено, тоді, як у 3 (6,1%) пацієнтів з наявною *B. burgdorferi* його діагностовано, серед яких також переважав дисбіоз III ступеня (59,2%). У 57,9% хворих з ізольованим РА відзначали дисбіоз II ступеня. **Висновки.** Хворі з наявною *B. burgdorferi* до призначення лікування мають більш виражені порушення мікробіоти товстої кишки з розвитком тяжчого ступеня дисбіозу, ніж хворі з ізольованим РА, які отримували базисні протиревматичні препарати, нестероїдні протизапальні препарати і біологічні препарати, що також негативно впливають на склад мікробіома, проте дисбіотичні зміни у пацієнтів були менш виражені.

### ВСТУП

Мікробіота людини — метаболічний «орган», який не тільки бере участь у травленні їжі, але й синтезує різні біологічно активні речовини, стимулює функції вродженого і набутого імунітету, перешкоджає інвазії патогенних мікроорганізмів, виконує детоксикаційну, антиканцерогенну, синтетичну функції [1, 2]. На сьогодні накопичується все більше даних щодо взаємозв'язку між кишковою мікрофлорою та розвитком патології опорно-рухового апарату. Досить детально вивчено роль кишкової мікрофлори в патогенезі автоімунних захворювань, у тому числі запальних захворювань суглобів — ревматоїдного артриту (РА), анкілозуючого спондилоартриту і псоріатичного артриту [15, 17]. У процесі експериментальних робіт детально вивчено зна-

чення кишкової мікрофлори в генезі та підтримці запального ушкодження хряща [7]. Одним із факторів, що провокують це пошкодження, вважають бактеріальні ліпополісахариди, що виробляються кишковими мікроорганізмами — грамнегативними бактеріями. В умовах підвищеної кишкової проникності рівень ліпополісахаридів підвищується у пацієнтів з РА не тільки в крові, але й в синовіальній рідині, причому концентрація їх корелює з тяжкістю ураження суглобів, інтенсивністю больового синдрому і ступенем звуження суглобової щілини [8].

Який же можливий механізм впливу кишкових мікроорганізмів на суглоби? Грамнегативна кишкова мікрофлора здатна продукувати, а потім виділяти везикули, що містять ліпополісахариди та протеїни. Везикули, особливо за підвищеної кишкової проникності, здатні всмоктуватися у кров і поширю-

ватися по всьому організму, в тому числі проникати в порожнину суглобів. Залежно від свого складу такі везикули можуть зумовлювати як про-, так і протизапальну дію. Прозапальний ефект ліпополісахаридів значною мірою зумовлений ліпідом А, сполученим із ліпідзв'язувальним протеїном. Подібний прозапальний комплекс активує нейтрофіли і макрофаги. Активовані клітини запускають запальний каскад, що включає інтерлейкін (IL)-1 $\beta$ , фактор некрозу пухлини-альфа, матриксні металопротеїнази, вільні радикали, які несприятливо впливають на суглобові структури [10].

Важливе значення в активації запального процесу у хворих на РА має такий кишковий мікроорганізм, як *Prevotella copri* [12]. Мікроорганізми роду *Prevotella* мають високий прозапальний потенціал та активують Т-хелпер-17 (Th17)-опосередкований механізм запалення. Пусковим моментом у цьому механізмі є стимуляція TLR2 з подальшим підвищенням синтезу IL-23, IL-1, IL-6 та IL-8, яку на сьогодні пов'язують з розвитком РА, індукованого кишковою мікробіотою [9, 16]. У багатьох світових дослідженнях встановлено, що *Prevotella copri* у великій кількості збільшується на доклінічній стадії у нелікованих пацієнтів з РА, причому рівень їх є достовірно вищий порівняно з тими, які отримували лікування, та здоровими особами [5, 11]. При РА також було відмічено, що імунна відповідь IgA проти *Prevotella copri* корелює з вродженими (MIP-1), Th1 (IFN $\gamma$  та IL-12), Th17 (IL-23, IL-17) та антисеропозитивністю до цитрулінових пептидних антитіл (АТ ЦЦП) [13].

Активність РА корелює з дисбактеріозом кишечнику, а стан дисбактеріозу частково усувається в період ремісії після лікування традиційними або біологічними хворобомодифікуючими препаратами [6, 14].

Серед причин, які призводять до порушення нормального мікробіоценозу товстого кишечнику, важливе місце займає вплив фармакологічних препаратів. Рядом досліджень встановлений негативний вплив антибіотикотерапії на стан мікробіому кишечнику, що корелює з ризиком розвитку РА. У разі повторних курсів антибіотикотерапії виникають великі труднощі у відновленні кількісного та якісного складу мікрофлори кишки, що спричиняє функціональні та метаболічні порушення у її роботі з високою вірогідністю розвитку автоімунних захворювань [4]. Крім антибіотиків, на стан мікробіому кишечнику впливають протиревматичні засоби, імунобіологічна терапія. За даними деяких авторів, у 76% хворих на РА, які застосовували нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та метотрексат, виявляли дисбіоз кишечнику, переважно III–IV ступеня [3].

Мета — встановити особливості кишкової мікробіоти у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Під нашим спостереженням перебували 96 пацієнтів, які зверталися в ревматологічне відділення Тернопільської університетської лікарні віком 21–78 років. Серед них — 32 (33,3%) чоловіки і

64 (66,7%) жінки. Пацієнтів розподілили на дві групи: 52 (1-ша група) — хворі на РА, асоційований із *B. burgdorferi*, 44 (2-га група) — з ізольованим РА. Усі обстежувані з середньою та високою активністю процесу. Діагноз РА верифікований згідно з класифікаційними критеріями (ACR/EULAR 2010). Усім пацієнтам проводили стандартні обстеження відповідно до протоколів надання допомоги № 263 (11.04.2014 р.) та № 218 (16.05.2005 р.). Специфічні IgM та IgG у сироватці крові пацієнтів до комплексу *B. burgdorferi* визначали за допомогою реакції імунного блотингу. Також усім хворим проведено бактеріологічне дослідження калу. Дослідження якісного і кількісного складу мікрофлори товстої кишки проводили методом посіву десятикратних розведень ( $10^{-1}$ – $10^{-9}$ ) калу на стандартний набір селективних і диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів. Ступінь дисбіозу товстої кишки оцінювали за класифікацією І.Б. Куваєвої, К.С. Ладодо (1991). На момент обстеження 52 пацієнти 1-ї групи призначення лікування ще не отримували, базисну протиревматичну терапію (метотрексат 10–20 мг/тиж) отримували 44 пацієнти 2-ї групи, із них додатково глюкокортикостероїди (преднізолон, метилпреднізолон) застосовували 36 пацієнтів, біологічні хворобомодифікуючі препарати (адалімумаб) — 2 хворих, додатково призначали НПЗП коротким курсом (до 5–7 днів) 9 пацієнтам. Статистичну обробку отриманих результатів проводили відомими методами варіаційної статистики у пакеті прикладних програм «MS Excel» та «IBM Statistics SPSS 22». Достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента (при параметричному розподілі), U-критерію Манна — Уїтні (при непараметричному розподілі). Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Шапіро — Уїлка. При перевірці статистичних гіпотез критичним рівнем значущості відмінностей вважали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнтів обох груп при дослідженні мікрофлори кишки визначали порушення якісного та кількісного складу як анаеробних, так і аеробних представників (таблиця).

Аналіз мікробного складу калу в обстежених хворих обох груп свідчить про виражені зміни в якісному і кількісному складі мікрофлори товстої кишки. Визначали зниження рівня представників анаеробної флори: біфідобактерій  $< 10^7$ , а також лактобактерій  $< 10^6$  у всіх пацієнтів, що супроводжувалося збільшенням кількості представників умовно-патогенної мікрофлори. У пацієнтів 1-ї групи спостерігали достовірне зниження біфідобактерій ( $p=0,012$ ), лактобактерій ( $p=0,013$ ), кишкової палички ( $p=0,004$ ) при порівнянні з аналогічним показником пацієнтів 2-ї групи, що свідчить про більш достовірний вплив на мікробіоту кишки *B. burgdorferi*. Підвищений вміст стафілококів та грибів роду *Candida* діагностований практично в кожного обстежуваного пацієнта, проте вміст грибів роду *Candida* у пацієнтів з наявною *B. burgdorferi* був майже в 1,5 раза

Стан мікрофлори кишки пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, та ізольованим РА, M±m

Рід і вид мікроорганізму Ig КУО/г	Пацієнти, n (%)		Значення р
	n=52 (54,2%)	n=44 (45,8%)	
	1-ша група	2-га група	
Біфидобактерії	5,25±0,15	6,44±0,17	0,012
Лактобактерії	4,96±0,14	5,68±0,20	0,013
Загальна кількість кишкової палички	5,15±0,19	6,07±0,22	0,004
Гриби родини <i>Candida</i>	5,92±0,16	4,68±0,17	0,002
Стафілококи ( <i>St. aureus</i> , <i>St. epidermidis</i> )	5,13±0,15	4,41±0,16	0,009
УПМ ( <i>Clostridium</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>E. coli</i> гемолітична, <i>Enterococcus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> )	6,07±0,24	4,54±0,19	0,007

р – достовірна різниця між показниками 1-ї та 2-ї групи.

вищий за такий самий показник хворих 2-ї групи ( $p=0,002$ ). Збільшення кількості іншої умовно-патогенної мікрофлори також спостерігалось в осіб обох груп. Серед пацієнтів 2-ї групи переважали *Proteus mirabilis* (36,8%) та *E. coli* гемолітична (31,6%), а в учасників 1-ї групи відмічали значний ріст, що перевищував норму, *Enterococcus faecium* (32,6%), *Klebsiella pneumoniae* (22,4%) та *E. coli* гемолітичної (18,4%) (рис. 1).

При бактеріологічному дослідженні калу 96 пацієнтів порушення дисбіозу товстого кишечника виявлено у 87 осіб з обох груп, серед яких дисбіоз III ступеня переважав у пацієнтів з РА в асоціації з *B. burgdorferi* (59,2%) та в пацієнтів з ізольованим РА – дисбіоз II ступеня (57,9%). Дисбіозу IV ступеня у жодного обстеженого пацієнта 2-ї групи не виявлено, тоді як у 3 (6,1%) пацієнтів 1-ї групи його діагностовано. І ступінь дисбіозу переважав серед пацієнтів з ізольованим РА – у 9 (23,7%) обстежуваних порівняно з 4 (8,2%) пацієнтами 1-ї групи (рис. 2).

## ВИСНОВОК

Різні види тривалого патогенетичного лікування РА з часом призводять у пацієнтів до розвитку дисбіозу товстої кишки різного ступеня тяжкості. У хворих на РА, асоційований з *B. burgdorferi*, до призначення курсу антибіотикотерапії діагностовано більш виражені порушення мікробіоти товстої кишки з розвитком тяжкого ступеня дисбіозу за рахунок підвищення умовно-патогенної мікрофлори та значного зменшення кількості нормальної мікробіоти порівняно з пацієнтами, які отримували базисні протиревматичні препарати, НПЗП та біологічні препарати, які також чинять негативний вплив на склад мікробіома, проте дисбіотичні зміни у осіб з ізольованим РА були менш вираженими.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Булгакова С.В., Тренева Е.В., Захарова Н.О., Труханова И.Г. (2019) Кишечная микробиота: связь с возраст-ассоциированными заболеваниями (обзор литературы). Клин. лаб. диагностика, 64(4): 250–256.
2. Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Богородская С.Л. (2016) Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий. Клин. лаб. диагностика, 61(10): 723–726.
3. Лисенко Г.І., Білько І.П., Нікольська О.І., Теслюк Л.В. (1999) Діагностика та лікування дисбактеріозу кишечника у ревматологічних хворих: Метод. рекомендації. Знання, Київ, 22 с.
4. Меркулова А. (2016) Антибиотикотерапия, дисбактериоз и возможные риски. Здоров'я України – XXI сторіччя, 20: 72–73.
5. Alpizar-Rodriguez D., Lesker T.R., Gronow A. et al. (2019) Prevalence of copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 78(5): 590–593.
6. Chen J., Wright K., Davis J.M. et al. (2016) An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. J. Gen. Med., 8(1): 43.
7. Hernandez C.J. (2017) The Microbiome and bone and joint disease. Curr. Rheumatol. Rep., 19(12): 77.
8. Huang Z., Stabler T., Pei F., Kraus V.B. (2016) Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation. J. Osteoarthritis Cartilage, 24(10): 1769–1775.
9. Larsen J.M. (2017) The immune response to Prevalent bacteria in chronic inflammatory disease. J. Immunol., 151(4): 363–374.
10. Lorenz W., Buhmann C., Mobasheri A. et al. (2013) Bacterial lipopolysaccharides form procollagen-endotoxin complexes that trig-

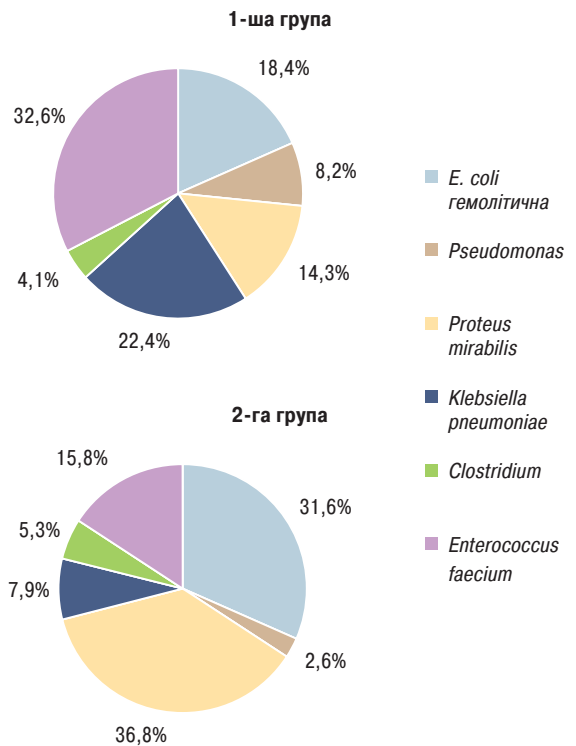


Рис. 1. Частота виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів у пацієнтів обох груп з ознаками дисбіозу

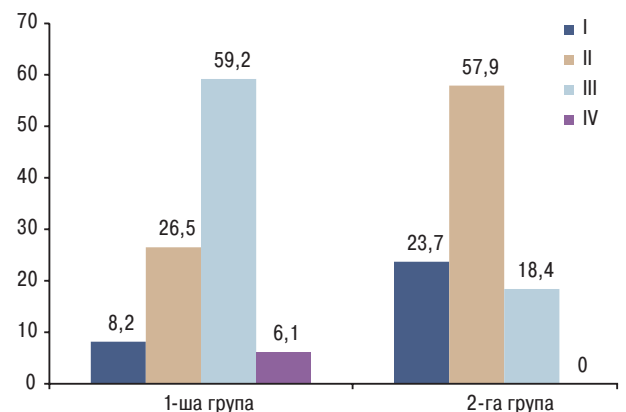


Рис. 2. Розподіл обстежених хворих за ступенями тяжкості дисбіозу товстої кишки



ger cartilage inflammation and degeneration: implications for the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 15(5): R111.

11. **Maeda Y., Kurakawa T., Umemoto E. et al.** (2016) Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis Rheum.*, 68(11): 2646–2661.

12. **Maeda Y., Takeda K.** (2017) Role of gut microbiota in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Med.*, 6(6): 60.

13. **Pianta A., Arvikar S.L., Strle K. et al.** (2017) Two rheumatoid arthritis-specific autoantigens correlate microbial immunity with autoimmune responses in joints. *J. Clin. Invest.*, 127(8): 2946–2956.

14. **Picchianti-Diamanti A., Panebianco C., Salemi S. et al.** (2018) Analysis of gut microbiota in rheumatoid arthritis patients: disease-related dysbiosis and modifications induced by etanercept. *Int. J. Mol. Sci.*, 19(10): 2938.

15. **Picchianti-Diamanti A., Rosado M.M., D'Amelio R.** (2018) Infectious agents and inflammation: the role of microbiota in autoimmune arthritis. *Front. Microbiol.*, 8: 2696.

16. **Sakkas L.I., Bogdanos D.P.** (2018) Multiple hit infection and autoimmunity: the dysbiotic microbiota–ACPA connection in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 30(4): 403–409.

17. **Zhong D., Wu C., Zeng X., Wang Q.** (2018) The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Clin. Rheumatol.*, 37(1): 25–34.

## СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С *BORRELIA BURGENDORFERI*

**С.И. Смиян, В.В. Юскевич,  
О.С. Маховская**

Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины

**Резюме.** Кишечная микробиота и патология воспалительных заболеваний суставов в ревматологии взаимосвязаны. С одной стороны — это нарушение количественного и качественного состава микробиоты толстой кишки с развитием выраженного дисбактериоза после длительного приема фармакологических препаратов, а с другой — роль кишечной микрофлоры в патогенезе аутоиммунных ревматических заболеваний. **Цель** — установить особенности кишечной микробиоты у пациентов с ревматоидным артритом (РА), ассоциированным с *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*). **Материалы и методы.** Обследовано 96 пациентов, которых распределили на две группы: 52 (1-я группа) — больные с РА, ассоциированным с *B. burgdorferi*, 44 (2-я группа) — с изолированным РА в возрасте от 21 до 78 лет. Диагноз РА верифицирован согласно классификационным критериям (ACR/EULAR 2010). Специфические IgM и IgG в сыворотке крови пациентов 1-й группы к комплексу *B. burgdorferi* определяли с помощью реакции иммунного блоттинга. Дополнительно всем больным проведено бактериологическое исследование кала и установлена степень дисбиоза толстой кишки. **Результаты и обсуждение.** У пациентов с РА, ассоциированным с *B. burgdorferi*, отмечали достоверное снижение уровня бифидобактерий ( $p=0,012$ ),

лактобактерий ( $p=0,013$ ), кишечной палочки ( $p=0,04$ ). Содержание грибов рода *Candida* у больных с имеющейся *B. burgdorferi* было почти в 1,5 раза выше, чем у пациентов с изолированным РА ( $p = 0,002$ ). Дисбиоза IV степени ни у одного обследованного пациента с изолированным РА не выявлено, тогда как у 3 (6,1%) пациентов с имеющейся *B. burgdorferi* он диагностирован, среди которых также преобладал дисбиоз II степени (59,2%). У 57,9% больных с изолированным РА отмечали дисбиоз II степени. **Выводы.** Больные с имеющейся *B. burgdorferi* до назначения лечения имеют более выраженные нарушения микробиоты толстой кишки с развитием более тяжелой степени дисбиоза, чем больные с изолированным РА, получавшие базисные противовоспалительные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты и биологические препараты, которые также негативно влияют на состав микробиома, однако дисбиотические изменения у пациентов были менее выраженными.

**Ключевые слова:** *Borrelia burgdorferi*, ревматоидный артрит, микробиота, дисбиоз, толстая кишка.

## THE STATE OF MICROBIOTA OF THE LARGE INTESTINE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATED WITH *BORRELIA BURGENDORFERI*

**S.I. Smiyan, V.V. Yuskevych, O.S. Makhovska**

I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University

**Abstract.** Gut microbiota and the pathology of inflammatory joint disease in rheumatology are interrelated. On the one hand, it is a violation of the quantitative and qualitative composition of the large intestine microbiota with the development of marked dysbiosis after long-term receiving of pharmacological medication, and on the other hand — the role of gut microflora in the pathogenesis of autoimmune rheumatological diseases. **The aim of the study** is to determine the features of the gut microbiota in patients with rheumatoid arthritis (RA) associated with *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*). **Materials and methods.** We have examined 96 patients which were divided into two groups: 52 (the 1<sup>st</sup> group) — patients with RA associated with *B. burgdorferi*, 44 (the 2<sup>nd</sup> group) — isolated RA aged from 21 to 78 years. The diagnosis of RA has been verified according to the classification criteria (ACR/EULAR 2010). Specific IgM and IgG in the serum of patients of the 1<sup>st</sup> group to *B. burgdorferi* complex were confirmed by immunoblot. In addition, all patients underwent bacteriological examination of feces and the degree of intestinal dysbiosis was established. **Results and discussion.** Patients with RA associated with *B. burgdorferi* were observed to have a significant

decrease in bifidobacteria ( $p=0.012$ ), lactobacteria ( $p=0.013$ ), *Escherichia coli* ( $p=0.04$ ). The content of fungi of the genus *Candida* in patients with existing *B. burgdorferi* was almost 1.5 times higher than in patients with isolated RA ( $p=0.002$ ). IV degree dysbiosis was not detected in any of the patients with isolated RA, whereas 3 (6.1%) patients with existing *B. burgdorferi* were diagnosed dysbiosis in the III stage (59.2%). More than half of the patients (57.9%) with isolated RA, were observed to have the dysbiosis of the II stage. **Conclusions.** Patients with detectable *B. burgdorferi*, before the treatment, have more expressive disorders of the gut microbiota with the development of a harder stage of dysbiosis than patients with isolated RA

who received basic anti-rheumatic medication, non-steroidal anti-inflammatory, and biologic medications that also has some negative influence on the composition of the microbiome, however, it provoked less dysbiotic changes in patients.

**Key words:** *Borrelia burgdorferi*, rheumatoid arthritis, microbiota, dysbiosis, large intestine.

#### Адреса для листування:

Сміян Світлана Іванівна  
46001, Тернопіль, майдан Волі, 1  
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедра внутрішньої медицини № 2

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Деменція: ефект нестероїдної терапії

Підготувала Юлія Жарікова

Деменція — гетерогенний стан, спричинений цереброваскулярною патологією, найчастіше — інсультом та/або хронічним запаленням. Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, поширеність деменції серед людей похилого віку становить 5–15%. Частково патогенез судинної деменції (СД) пов'язують із порушенням реологічних якостей крові, зміною церебральної гемодинаміки та внаслідок цього — зменшенням кровопостачання головного мозку та виникненням когнітивних порушень. Численні дослідження переконливо свідчать про важливість контролю артеріального тиску та дисліпідемії для запобігання цереброваскулярній патології та таким чином — деменції. Однак, як і раніше, методи профілактики СД залишаються недослідженими, а відсутність фармакологічного лікування та профілактики деменції поряд із продовженням тривалості життя спричиняє значні соціально-економічні наслідки у всьому світі. Широке застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) як антиагрегатного та протизапального засобу викликало заінтересованість оглядачів щодо можливих ефектів для профілактики СД.

До огляду залучено дані 23 187 пацієнтів, отримані у лікарнях до січня 2020 р. Дослідження тривалістю 4,7 року, до якого було залучено 19 114 пацієнтів віком  $\leq 70$  років зі встановленою деменцією, серцево-судинними порушеннями та інвалідністю, не продемонструвало суттєвої різниці когнітивних функцій та повсякденної активності у групі, яка застосовувала АСК в низьких дозах, порівняно із контрольною групою (коефіцієнт ризику (RR) 0,98, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,83–1,15, високий рівень достовірності). Навпаки, отримані результати свідчать про підвищений ризик виникнення кровотечі та смертності у пацієнтів групи АСК (RR 1,37, 95% ДІ 1,17–1,6 та RR 1,14, 95% ДІ 1,01–1,28, високий рівень достовірності).

Інші три дослідження, в яких вивчали вплив на когнітивні функції нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), за винятком АСК, були виму-

шено зупинені внаслідок виникнення небажаної побічної дії переважно з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаної із застосуванням НПЗП.

Оглядачі зазначили дослідження, до якого було залучено 2528 учасників віком  $\leq 70$  років із випадками СД в родинному анамнезі та вивчали застосування інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ)-2 та не-селективних НПЗП упродовж двох років. Отримані результати не виявили різниці між інтервенційною та контрольною групою (RR 1,91, 95% ДІ 0,89–4,1, помірна достовірність). Додатково у цьому ж дослідженні отримали результати помірної достовірності щодо відсутності різниці між частотою виникнення інфаркту міокарда, інсульту і смертністю в основній та контрольній групі (RR 1,21, 95% ДІ 0,61–2,4, RR 1,82, 95% ДІ 0,76–4,37, RR 1,37, 95% ДІ 0,78–2,43 відповідно).

В огляді зазначене дослідження, в якому оцінювали тривале застосування інгібіторів ЦОГ-2 з метою профілактики СД у 88 осіб віком 40 років – 81 рік з помірним віковим зниженням мимовільної пам'яті та збереженням довільної функції запам'ятовування. За отриманими результатами не виявили суттєвої різниці когнітивної функції між основною та контрольною групою, а ризик виникнення небажаних явищ був вищим в основній групі (RR 2,66, 95% ДІ 1,05–6,75).

На думку оглядачів, жодне з досліджень не надало достовірних результатів щодо покращення когнітивних функцій та підвищення якості повсякденного життя у разі застосування НПЗП. Навпаки, отримані дані помірною ступеня доказовості щодо підвищення виникнення серцево-судинних ускладнень та ризику смерті серед пацієнтів інтервенційних груп.

Таким чином, на перший план вийшла проблема безпеки застосування препаратів групи НПЗП під час проведення подальших досліджень.

**Jordan F., Quinn T.J., McGuinness B. et al.** (2020) Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of dementia Cochrane Systematic Review — Intervention Version published. Apr. 30 (<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011459.pub2>).

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011459.pub2/full/fr>