

ДИСБІОЗ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК

© А. В. Русин^{1,2}, Н. В. Бедей¹, О. П. Солодовнік^{1,2}

ДВНЗ «Ужгородський Національний університет»¹

КНП «Закарпатський протипухлинний центр»²

РЕЗЮМЕ. У статті представлено висновки бактеріологічних досліджень калу товстої кишки у хворих на колоректальний рак, які виконували на базі КНП «Закарпатський протипухлинний центр». Майже у всіх пацієнтів виявили зміни кишкової мікробіоти. Формування дисбіозу товстої кишки у хворих на КРР можна пояснити зривом адаптаційних, захисних, компенсаторних механізмів, при якому макроорганізм не встигає виробляти ефективні захисні механізми від токсичних субстратів, у результаті чого виникають дисбіотичні порушення кишечника різного ступеня тяжкості. Цей факт погіршує перебіг основного захворювання та якість життя пацієнтів. Зміни кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки вимагають корекції: збільшення кількості біфідо- та лактобактерій та зменшення кількості умовно-патогенних бактерій, тому кожен пацієнт повинен мати індивідуальну схему лікування дисбіотичних явищ у кишечнику.

Мета – оцінити кількісний та якісний стан мікрофлори товстої кишки. Вивчити зміни показників ступенів дисбіозу товстої кишки у хворих на КРР в різних стадіях пухлинного процесу.

Матеріал і методи. Обстежено 75 пацієнтів з верифікованим діагнозом КРР, які перебували на лікуванні у комунальному некомерційному підприємстві «Закарпатський протипухлинний центр» за період 2018–2021 рр. За стадіями патологічного процесу пацієнти були поділені наступним чином: у 6 пацієнтів була I стадія, у 14 пацієнтів – II стадія, у 34 – III стадія, у 21 – IV стадія пухлинного процесу. У всіх випадках діагноз був верифікований за допомогою бактеріологічного дослідження калу.

Результати. Обстежено 75 пацієнтів з діагнозом КРР, з яких дисбіоз товстої кишки виявили у 72 хворих. У більшості хворих на КРР виявлено стійкі патологічні зсуви мікроекології товстої кишки, які характеризувалися зміною загальної кількості типових кишкових паличок, появою гемолітичних кишкових паличок, дефіцитом основних представників мікробного пейзажу – біфідобактерій та лактобактерій, збільшенням кількості гнилісних та грибкових бактерій. У таких пацієнтів часто відмічається пригнічення всіх показників імунітету. Як відомо, існує тісний зв'язок між станом імунітету та кандидозом. Кандидоз може бути як наслідком, так і причиною імунної недостатності, що сприяє генералізації кандидозної інфекції. Наведені вище дані дають підставу стверджувати, що застосування імунокоректорів, як і антифунгіальних засобів, є обов'язковим у корекції дисбіотичних порушень у даної категорії пацієнтів. Саме тому, на нашу думку, не важливо, що з них було першим – дисбіотичні зміни товстої кишки чи пухлинна інтоксикація, є необхідність корекції дисбіозу товстої кишки.

Висновки. Для підвищення ефективності лікування хворих на КРР є сенс у проведенні бактеріологічного аналізу калу та корекції дисбіозу мікробними комплексами, при цьому до кожного пацієнта має бути індивідуальний підхід.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: колоректальний рак; дисбіоз товстої кишки; інтоксикація.

Колоректальний рак (КРР) є одним із найпоширеніших злоякісних захворювань у всьому світі, цей вид пухлин характеризується високим рівнем смертності пацієнтів [2, 3].

В Україні захворюваність на КРР становить приблизно 37 нових випадків на 100 тис. населення на рік. В інших європейських країнах так само спостерігаються високі показники захворюваності та смертності. До кінця не вивчено причини розвитку КРР. Одним із факторів ризику є дисбіоз товстої кишки [3].

У травному каналі людини знаходиться величезна кількість бактерій, що обчислюється трильйонами та представлена 500 видами з біомасою близько 2,5–3 кг. У фізіологічних умовах у тонкій кишці знаходиться дуже мало бактерій, найбільша кількість їх накопичується в товстій кишці.

Різноманітні види бактерій, що заселяють товсту кишку людини, умовно поділяють на три групи [1,3].

У першу (основну) групу входять неспоруючі анаеробні мікроби (бактероїди, біфідобактерії), лактобацили. Питома вага цих мікробів становить 96–98 % серед всіх мікроорганізмів кишечника.

Другу – факультативну групу мікроорганізмів кишкової мікрофлори здорових людей представляють аеробні бактерії (кишкова паличка, стрептокок), які складають 1–4 % серед усіх мікроорганізмів товстої кишки.

У деяких випадках при зниженні імунологічної реактивності організму вищеперераховані мікроорганізми можуть мати патогенний вплив на організм людини.

Представники третьої групи в товстій кишці зустрічаються спорадично – стафілококи, клостридії, протей, дріжджоподібні гриби, клібсієли. Питома вага цих мікроорганізмів – 0,01–0,001 %, внаслідок чого їх називають «залишковою флорою» [4].

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Дисбіозом кишечника називають якісну і/або кількісну зміну складу кишкової мікрофлори, яка є симптомом багатьох хвороб [2, 4].

Зниження детоксикаційної функції мікрофлори ШКТ призводить до того, що кров із токсинами з кишечника надходить ворітною веною в печінку, збільшуючи навантаження на її ферментні системи та призводячи до метаболічних та структурних пошкоджень гепатоцитів. Мікрофлора ШКТ, як «екстракорпоральний орган» детоксикації, подібно до печінки, захищає організм від токсичного впливу продуктів метаболізму.

Необхідно зауважити, що проблема зниження пухлинної інтоксикації та корекції кишкового дисбіозу з метою проведення повноцінних курсів хіміотерапії та покращення якості життя пацієнтів з онкопатологією є однією із актуальних проблем клінічної онкології сьогодення.

Мета дослідження – оцінити кількісний та якісний стан мікрофлори товстої кишки. Вивчити зміни показників ступенів дисбіозу товстої кишки в різних стадіях пухлинного процесу в хворих на КРР.

Матеріал і методи дослідження: Ми спостерігали за 75 пацієнтами з верифікованим діагнозом КРР, які перебували на лікуванні у комунальному некомерційному підприємстві «Закарпатський протипухлинний центр» за період 2018–2021 рр. За стадіями патологічного процесу пацієнти були поділені наступним чином: у 6 пацієнтів була I стадія, у 14 пацієнтів – II стадія, у 34 – III стадія, у 21 – IV стадія пухлинного процесу.

Дослідження видового та кількісного складу мікрофлори товстої кишки проводили методом посіву десятикратних розведень (10^{-1} – 10^{-9}) на стандартний набір елективних та диференційно-діагностичних живильних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів.

Взяття калу проводили в стерильний посуд, що герметично закривається (посуд надавала мікробіологічна лабораторія). Збір калу проводили дотримуючись стерильності. Пробу для дослідження брали із останньої порції фекалій. Кількість зібраного матеріалу становила 1–3 г (об'єм фекалій приблизно як квасолина). Аналіз на дисбіоз набирали у хворих на колоректальний рак при госпіталізації.

Ступінь дисбіозу кишечника оцінювали за класифікацією І. Б. Куваєвої, К. С. Ладодо (1991 р.):

1 ступінь характеризується зниженням на 1–2 рівні кількості біфідо- та лактобактерій;

2 ступінь характеризується зниженням на 3–4 рівні кількості біфідо- та лактобактерій та підвищенням кількості умовно-патогенної флори – стафілококів, протею; умовно-патогенна флора може мати гемолітичні властивості;

3 ступінь характеризується значним зниженням кількості анаеробів (біфідо- та лактобактерій) та поступовим підвищенням кількості аеробів; умовно-патогенна флора набуває агресивних властивостей;

4 ступінь характеризується значними змінами співвідношень облигатних та факультативних мікроорганізмів, різким зниженням функцій кишкової флори, активацією умовно-патогенної флори [4].

Результати й обговорення. Пацієнтів віком 21–39 років було 9 (12 %), 40–59 років – 44 (58,7 %) та старших за 60 років – 22 (29,3 %). Серед них чоловіків було 48 (64 %), жінок – 27 (36 %).

Результати клінічних спостережень та бактеріологічних досліджень показали, що дисбіоз товстої кишки наявний у 96 % хворих на КРР. Патологічні зсуви у складі облигатної мікрофлори, які характеризувалися дефіцитом або повним зникненням біфідо- та лактобактерій, ми спостерігали у 72 (100 %) та 68 (94,5 %) хворих. Зміни у складі представників колі-флори з дисбалансом в кількісному та якісному відношеннях були у 49 (68,1 %) та 34 (47,2 %) хворих, при цьому з проявами агресії – гемоліз еритроцитів констатовано у 21 (29,2 %) хворого. Умовно патогенну кишкову флору виявили у 27 (37,5 %) хворих.

Появу в мікробному складі більше допустимої норми представників роду *Proteus* спостерігали у 12 (16,6 %) хворих та грибів роду *Candida* – у 19 (26,3 %) хворих, появу золотистого стафілокока – у 15 (20,8 %) хворих.

У більшості хворих (30 (25 %)) на КРР констатовано асоціативний дисбіоз кишечника, обумовлений мікробною асоціацією з 2–3 представників умовно патогенної флори (табл. 1).

Таблиця 1. Зміни мікрофлори товстої кишки у хворих на КРР

Показник	Норма	N=72 (%)
1	2	3
Біфідобактерії $<10^7$	10^7 і вище	72 (100)
Лактобактерії $<10^6$	10^6 і вище	68 (94,5)
Знижена загальна кількість <i>E. coli</i>	300-400 млн/г	49 (68,1)
Слабоферментативна <i>E. coli</i>	до 10 %	34 (47,2)
Гемолітична кишкова паличка	немає	21 (29,2)

1	2	3
Умовно-патогенні ентеробактерії	немає	27 (37,5)
Гриби роду <i>Candida</i>	до 10 ³	19 (26,3)
Кількість патогенного стафілокока	до 10 ³	15 (20,8)
Кількість <i>Proteus</i>	до 10 ⁴	12 (16,6)

Таким чином, у більшості хворих на КРР виявлено стійкі патологічні зсуви мікроекології товстої кишки, які характеризувалися зміною загальної кількості типових кишкових паличок, появою гемолітичних кишкових паличок, дефіцитом основних представників мікробного пейзажу – біфідобактерій та лактобактерій, збільшенням кількості гнилісних та грибових бактерій.

Формування дисбіозу товстої кишки у хворих на КРР можна пояснити зривом адаптаційних, захисних, компенсаторних механізмів, при якому макроорганізм не встигає виробляти ефективні захисні механізми від токсичних субстратів, у результаті чого виникають дисбіотичні порушення кишківника різного ступеня тяжкості.

Порушення видового стану нормальної мікрофлори за участю грибів *Candida* є характерним при дисбіозі кишечника у хворих на коло ректальний рак, що підтверджується високим відсотком їх присутності в наших спостереженнях – 26,3 %.

У таких пацієнтів часто відмічається пригнічення всіх показників імунітету. Як відомо, існує тісний зв'язок між станом імунітету та кандидозом. Кандидоз може бути як наслідком, так і при-

чиною імунної недостатності, що сприяє генералізації кандидозної інфекції. Наведені вище дані дають підставу стверджувати, що застосування імунокоректорів, як і антифунгальних засобів, є обов'язковим у корекції дисбіотичних порушень у даної категорії пацієнтів.

У структурі кишкового дисбіозу у обстежених хворих певне місце посідають дисбіотичні порушення, обумовлені бактеріями роду *Proteus*. Дисбактеріоз товстої кишки, обумовлений бактеріями роду *Proteus*, виявлено нами у 16,6 % хворих.

У пацієнтів з I ст. КРР дисбіозу не було виявлено у 2 (2,8 %) пацієнтів, дисбіоз I ст. виявлено у 1 (1,4 %), дисбіоз II ст. виявлено у 3 (4,2 %), дисбіоз III та IV ст. не виявлено.

У пацієнтів з II ст. КРР дисбіозу не було виявлено у 1 (1,4 %) пацієнта, дисбіоз I ст. виявлено у 4 (5,6 %), дисбіоз II ст. виявлено у 7 (9,7 %), дисбіоз III ст. у 2 (2,8 %) та IV ст. – не виявлено.

У пацієнтів з III ст. КРР дисбіоз I ст. виявлено у 11 (15,3 %), дисбіоз II ст. виявлено у 17 (23,6 %), дисбіоз III ст. – у 4 (5,6 %) та IV ст. – у 2 (2,8 %).

У пацієнтів з IV ст. КРР дисбіоз I ст. виявлено у 5 (6,9 %), дисбіоз II ст. виявлено у 8 (11,1 %), дисбіоз III ст. у 5 (6,9 %) та IV ст. – у 3 (4,2 %).

Таблиця 2. Ступені дисбіозу у хворих на КРР

Досліджувані параметри	Пацієнти з I ст. КРР n=(6)					Пацієнти з II ст. КРР n=(14)					Пацієнти з III ст. КРР n=(34)					Пацієнти з IV ст. КРР n=(21)				
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
Кількість пацієнтів	2	1	3	–	–	1	4	7	2	–	–	11	17	4	2	–	5	8	5	3

З таблиці 2 чітко прослідковується, що при збільшенні стадійності процесу КРР збільшується ступінь дисбіотичних змін у товстій кишці. Цей факт погіршує перебіг основного захворювання та якість життя пацієнтів. Саме тому вищеперераховані зміни кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки вимагають корекції: збільшення кількості біфідо- та лактобактерій та зменшення кількості умовно-патогенних бактерій, тому кожен пацієнт повинен мати індивідуальну схему лікування дисбіотичних явищ у кишечнику.

Можливо припустити, що одним із пускових механізмів КРР першочергово і є дисбіотичні зміни мікрофлори товстої кишки. Внаслідок пухлин-

ної інтоксикації знижується імунний захист організму, пригнічується нормальна мікрофлора товстої кишки та знижується рівень біфідобактерій, лактобактерій та кишкової палички. А це, в свою чергу, ще більше знижує імунну реактивність організму та сприяє прогресуванню пухлинного процесу.

Саме тому, на нашу думку, не важливо, що із них було першим – дисбіотичні зміни товстої кишки чи пухлинна інтоксикація, є необхідність корекції дисбіозу товстої кишки.

Висновки. 1. У хворих на КРР виявлені глибокі мікроекологічні порушення, що характеризуються інтенсивною проліферацією умовно-пато-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
генної флори та дефіцитом лакто- та біфідобактерій.

2. Ступінь тяжкості дисбіозу наростає відповідно до зростання стадії захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Radhakrishnan Shiva T. The Association Between the Gut Microbiota and Medical Therapies in Inflammatory Bowel Disease / Shiva T. Radhakrishnan // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2021. – No. 55 (1). – P. 26–48.

2. Helmkink B.A. The microbiome, cancer and cancer therapy / Helmkink B.A., Khan M.A. // *Nat. Med.* – 2019. – No. 25. – P. 377–388.

3. Скрипенко О. Г. Метастатический колоректальный рак : руководство для врачей / О. Г. Скрипенко, Ю. А. Шельгина, С. И. Ачкасова. – М. : Дельта Плюс, 2020. – 421 с.

REFERENCES

1. Radhakrishnan, Shiva T. (2021). The Association Between the Gut Microbiota and Medical Therapies in Inflammatory Bowel Disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 55(1), 26-48.

2. Helmkink, B.A., & Khan, M.A. (2019). The microbiome, cancer and cancer therapy / *Nat. Med.*, 25, 377-388.

3. Skrypenko, O.H., Shelyhina, Yu.A., & Achkasova, S.I. (2020). *Metastatycheskyi kolorektalny rak: rukovodstvo dlia vrachei – Metastatic colorectal cancer: a guide for physicians*. Moscow: Delta Plus [in Russian].

3. Для підвищення ефективності лікування хворих на КРР є сенс застосування «корисних» бактерій або мікробних комплексів, при цьому до кожного пацієнта має бути індивідуальний підхід.

4. Бондаренко В. М. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В. М. Бондаренко, Т. В. Мацулевич. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2007. – 304 с.

5. Джейм Абрагам Клінічна онкологія: посібник Бетезди: 5 видання // Джейм Абрагам, Джеймс Л. Галлі, Національний інститут раку, м. Бетезда, США. – К. : ВСВ «Медицина». – 926 с.

6. Сергиенко Е. И. Дисбактериоз кишечника / Е. И. Сергиенко, Т. Д. Звягинцева // *Ліки України*. – № 1 (147). – 2011. – С. 36–40.

4. Bondarenko, V.M., & Matsulevych, T.V. (2007). *Dysbakterioz kishhechnika kak kliniko-laboratornyi sindrom: sovremennoe sostoianiye problemy – Intestinal dysbacteriosis as a clinical and laboratory syndrome: the current state of the problem*. Moscow: HEOTAR–Media [in Russian].

5. Abraham, D. & Halli, D. L. *Klinichna onkologhiia: posibnyk Betezdy: 5 vydannia – Clinical Oncology: The Bethesda Manual 5th ed*. Kyiv. VSV «Medytsyna» [in Ukrainian].

6. Serhyenko E.Y., Zviahyntseva T.D. *Dysbakteryoz kyshechnyka.– Intestinal dysbacteriosis*. In: *Liky Ukrainy – Medicines of Ukraine*. Kyiv: TOV «Mediks Hrup» [in Russian].

COLON DYSBIOSIS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

©A. V. Rusyn^{1,2}, N. V. Bedey¹, O. P. Solodovnik^{1,2}

*Uzhhorod National University¹
CNE "Transcarpathian Antitumor Center"^{1,2}*

SUMMARY. The article presents the conclusions of bacteriological studies of colon feces in patients with colorectal cancer, which were performed on the basis of the Transcarpathian Antitumor Center. Changes in intestinal microbiota were found in almost all studied patients. The formation of dysbiosis of the large intestine in patients with CRC can be explained by the breakdown of adaptive, protective, compensatory mechanisms, in which the macroorganism does not have time to produce effective protective mechanisms against toxic substrates, resulting in dysbiotic disturbances of the intestine of varying degrees of severity.

This fact worsens the course of the main disease and the quality of life of patients. Changes in the quantitative and qualitative composition of the microflora of the colon require correction: an increase in the number of bifido- and lactobacteria and a decrease in the number of opportunistic bacteria, so each patient should have an individual treatment scheme for dysbiotic phenomena in the intestines.

The aim – to assess the quantitative and qualitative state of the microflora of the large intestine. To study changes in indicators of the degree of dysbiosis of the large intestine in different stages of the tumor process in patients with CRC.

Material and Methods. We observed 75 patients with a verified diagnosis of CRC who were being treated at the communal non-profit enterprise "Transcarpathian Antitumor Center" for the period 2018–2021. The patients were divided according to the stages of the pathological process as follows: 6 patients had I stage in 14 patients was stage II, in 34 – stage III, in 21 – stage IV of the tumor process. In all cases, the diagnosis was made with the help of bacteriological examination of feces.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Results and Discussion. Self-observation of 75 patients with a diagnosis of CRC was carried out, of which dysbiosis of the large intestine was found in 72 patients. In the majority of patients with CRC, permanent pathological changes in the microecology of the colon were found, which were characterized by a change in the total number of typical *E. coli*, the appearance of hemolytic *E. coli*, a deficiency of the main representatives of the microbial landscape – bifidobacteria and lactobacteria, and an increase in the number of putrefactive and fungal bacteria. In such patients, suppression of all indicators of immunity is often noted. As you know, there is a close connection between the state of immunity and candidiasis. Candidiasis can be both a consequence and a cause of immune deficiency, which contributes to the generalization of candidal infection. The above data give reason to claim that the use of immunocorrectors, as well as antifungal agents, is mandatory in the correction of dysbiotic disorders in this category of patients. That is why, in our opinion, it is not important which of them came first – dysbiotic changes of the colon or tumor intoxication, and the need to correct dysbiosis of the colon.

Conclusions. To increase the effectiveness of treatment of patients with CRC, it makes sense to conduct a bacteriological analysis of feces and correct dysbiosis with microbial complexes, while each patient should have an individual approach.

KEY WORDS: colorectal cancer; colon dysbiosis; intoxication.

Отримано 25.05.2022

Електронна адреса для листування: nelluz83@gmail.com