

Русин Андрій Васильович,*доктор медичних наук, завідувач кафедри онкології, професор кафедри онкології,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»**rusin.andrew@uzhnu.edu.ua**<https://orcid.org/0000-0001-7886-9521>**м. Ужгород, Україна***Бедей Неллі Вікторівна,***кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»**nelli.bedei@uzhnu.edu.ua**<https://orcid.org/0000-0001-8044-0644>**м. Ужгород, Україна***Петричко Оксана Іванівна,***кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»**oksana.petrychko@uzhnu.edu.ua**<https://orcid.org/0000-0001-5420-6424>**м. Ужгород, Україна***Поп Олександра Іванівна,***асистент кафедри онкології,**ДВНЗ «Ужгородський національний університет»**oleksandra.pop@uzhnu.edu.ua**<https://orcid.org/0009-0008-2701-5305>**м. Ужгород, Україна*

Дисбіоз товстої кишки у хворих на рак сигмовидної кишки

Вступ. Дисбіозом кишківника називають якісну і/або кількісну зміну складу кишкової мікрофлори, яка є симптомом багатьох хвороб. 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. Оцінити кількісний та якісний стан мікрофлори товстої кишки. Вивчити зміни показників ступенів дисбіозу товстої кишки в різних стадіях пухлинного процесу у хворих на рак сигмовидної кишки.

Матеріали та методи. Проведено оцінку даних у 62 пацієнтів з верифікованим діагнозом рак сигмовидної кишки, які перебували на лікуванні у комунальному некомерційному підприємстві «Закарпатський протипухлинний центр» за період 2019–2021 рр. За стадіями патологічного процесу пацієнти були поділені наступним чином: у 4 пацієнтів була I стадія у 17 пацієнтів була II стадія, у 15 – III стадія, у 26 – IV стадія пухлинного процесу. Серед них чоловіків було 51 (82,2%), жінок – 11 (17,7%).

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

Результати досліджень та їх обговорення. Результати клінічних спостережень та бактеріологічних досліджень показали, що дисбіоз товстої кишки наявний у 59 (95,1%) хворих на рак сигмовидної кишки.

Патологічні зміни у складі облигатної мікрофлори, які характеризувалися дефіцитом або повним зникненням біфідо- та лактобактерій, ми спостерігали у 59 (100%) та 46 (77,9%) хворих. Зміни у складі представників коли-флори з дисбалансом в кількісному та якісному відношеннях були у 38 (64,4%) та 30 (50,8%) хворих, при цьому з проявами агресії – гемоліз еритроцитів констатовано у 19 (32,2%) хворих. Умовно патогенну кишкову флору виявили у 24 (40,6%) хворих.

Висновки. У хворих на рак сигмовидної кишки виявлені глибокі мікроекологічні порушення, що характеризуються інтенсивною проліферацією умовно-патогенної флори та дефіцитом лакто- та біфідобактерій. Ступінь важкості дисбіозу у хворих на рак сигмовидної кишки нарастає відповідно до зростання стадії захворювання. Для підвищення ефективності лікування хворих на РСК слід застосовувати «корисні» бактерії або мікробні комплекси, при цьому до кожного пацієнта має бути індивідуальний підхід.

Ключові слова: дисбіоз товстої кишки, рак сигмовидної кишки, мікрофлора.

Rusyn Andriy Vasyliovych, Doctor of Medicine, Professor at the Department of Oncology, SU “Uzhgorod National University”, rusin.andrew@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-7886-9521>, Uzhhorod, Ukraine

Bedey Nelli Viktorivna, Phd, AP of the department of oncology, SU “Uzhgorod National University”, nelli.bedei@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-8044-0644>, Uzhhorod, Ukraine

Petrychko Oksana Ivanivna, PhD, AP of the department of oncology, SU “Uzhgorod National University”, oksana.petrychko@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-5420-6424>, Uzhhorod, Ukraine.

Pop Oleksandra Ivanivna, Assistant of the department of oncology, SU “Uzhgorod National University”, oleksandra.pop@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0009-0008-2701-5305>, Uzhhorod, Ukraine

Dysbiosis in patients with sigmoid colon cancer

Introduction. Intestinal dysbiosis is a qualitative and/or quantitative change in the composition of the intestinal microflora, which is a symptom of many diseases. It should be noted that the problem of reducing tumor intoxication and correcting intestinal dysbiosis in order to carry out full courses of chemotherapy and improve the quality of life of patients with oncology is one of the urgent problems of clinical oncology today.

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 sigmoid colon cancer.

Materials and methods. An evaluation of the data of 62 patients with a verified diagnosis of sigmoid colon cancer, who were treated at the communal non-profit enterprise “Transcarpathian Antitumor Center” for the period 2019–2021, was carried out. According to the stages of the pathological process, the patients were divided as follows: 4 patients had stage I, 17 patients had stage II, 15 had stage III, and 26 had stage IV of the tumor process. Among them there were 51 (82.2%) men, 11 (17.7%) women.

The study of the specific and quantitative composition of the microflora of the colon was carried out by sowing tenfold dilutions (10^{-1} – 10^{-9}) on a standard set of elective and differential diagnostic nutrient media for the isolation of aerobic and anaerobic microorganisms.

Research results and their discussion. The results of clinical observations and bacteriological studies showed that colon dysbiosis is present in 59 (95.1%) patients with sigmoid colon cancer.

Pathological changes in the composition of obligate microflora, which were characterized by a deficiency or complete disappearance of bifido- and lactobacilli, were observed in 59 (100%) and 46 (77.9%) patients. Changes in the composition of representatives of the coli flora with an imbalance in quantitative and qualitative terms were observed in 38 (64.4%) and 30 (50.8%) patients, while with manifestations of aggression – hemolysis of erythrocytes was ascertained in 19 (32.2%) patients. Conditionally pathogenic intestinal flora was found in 24 (40.6%) patients.

Conclusions. In patients with sigmoid colon cancer, deep microecological disturbances were detected, characterized by intensive proliferation of opportunistic flora and deficiency of lactobacilli and bifidobacteria. The severity of dysbiosis in patients with sigmoid colon cancer increases according to the stage of the disease. To increase the effectiveness of the treatment of patients with sigmoid colon cancer, “beneficial” bacteria or microbial complexes should be used, while each patient should have an individual approach.

Key words: colon dysbiosis, sigmoid colon cancer, microflora.

Вступ. Рак сигмовидної кишки – це злоякісне утворення, яке розвивається в одному із відділів товстого кишківника, який є широко поширений у різних країнах світу. В Україні, як і в інших країнах, пацієнти на рак сигмовидної кишки частіше звертаються на останніх стадіях, коли значно погіршується самопочуття пацієнта, так як перші ознаки захворювання з'являються коли пухлина починає збільшуватись в об'ємі.

За літературними даними ця патологія виникає частіше у чоловіків у віці від 40 до 60 років, але хворіють на неї і жінки. На сьогоднішній день спостерігаємо значне «помолодження» раку сигмовидної кишки [1, 6].

Відсутність своєчасного лікування може привести до смерті пацієнта.

Рак сигмовидної кишки в основному поширюється внаслідок вживання малої кількості продуктів рослинного походження та збільшення загальної частки м'яса та інших тваринних продуктів, а також вуглеводів (харчовий фактор), малорухомий спосіб життя, генетична схильність, поліпи та інші доброякісні новоутворення товстої кишки, шкідливі звички [2, 5].

Найчастіше основними симптомами є різка втрата ваги, погіршення апетиту, давлячий біль у лівій здружвинній ділянці непостійного характеру, закрепи або діарея (або чередування їх), кров'яністі виділення при акті дефекації, наявність домішок слизу в калі, зміна кольору калу, здуття та біль у череві, загальна слабкість, можливе підвищення температури тіла [3, 8].

Не менш важливий і безпосередньо пов'язаний з харчуванням такий фактор, як закрепи. Уповільнення проходження їжі (внаслідок росту пухлини, а також розпаду) кишечником змінює мікробіоту товстої кишки.

Одним із факторів ризику раку сигмовидної кишки є змінені кількісно та якісно мікрофлора товстої кишки [2, 7].

На сьогоднішній день ми не знайшли дослідження, які б вивчали стан кишкової мікрофлори у хворих на рак сигмовидної кишки.

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

Різноманітні види бактерій, що заселяють товсту кишку людини, умовно поділяють на три групи [1, 8].

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

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

В 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, клебсієли. Питома вага цих мікроорганізмів – 0,01 – 0,001%, внаслідок чого їх називають «залишковою флорою» [3].

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

Зниження детоксикаційної функції мікрофлори ШКТ призводить до того, що кров, циркулюючи із токсинами з кишечника надходить ворітною веною в печінку, збільшуючи навантаження на її ферментні системи та призводить 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. Тому нами поставлено мету – оцінити кількісний та якісний стан мікрофлори товстої кишки. Вивчити зміни показників ступенів дисбіозу товстої кишки в різних стадіях пухлинного процесу у хворих на рак сигмовидної кишки.

Методологія та методи дослідження. Проведено оцінку даних у 62 пацієнтів з верифікованим діагнозом РСК, які перебували на лікуванні у комунальному некомерційному підприємстві «Закарпатський протипухлинний центр» за період 2019–2021 рр. За стадіями патологічного процесу пацієнти були поділені наступним чином: у 4 пацієнтів була I стадія у 17 пацієнтів була II стадія, у 15 – III стадія, у 26 – IV стадія пухлинного процесу. Вік пацієнтів коливався наступним чином: 21–39 років було – 11 (17,7%), 40–59 років – 34 (54,8%) та старших за 60 років – 17 (27,4%). Серед них чоловіків було 51 (82,2%), жінок – 11 (17,7%).

Дослідження видового та кількісного складу мікрофлори товстої кишки проводили методом посіву десятикратних розведень (10^{-1} – 10^{-9}) на стандартний набір елективних та диференційнодіагностичних 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 рак сигмовидної кишки при поступленні.

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

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

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

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

IV ступінь характеризується значними змінами співвідношень облігатних та факультативних мікроорганізмів, різким зниженням функцій кишкової флори, активацією умовно-патогенної флори.

Математичні розрахунки та аналіз проводили в абсолютних та відносних числах за допомогою програми Excel 2021.

Виклад основного матеріалу дослідження. Результати клінічних спостережень та бактеріологічних досліджень показали, що дисбіоз товстої кишки наявний у 59 (95,1%) хворих на РСК.

Патологічні зміни у складі облігатної мікрофлори, які характеризувалися дефіцитом або повним зникненням біфідо- та лактобактерій, ми спостерігали у 59 (100%) та 46 (77,9%) хворих. Зміни у складі представників коли-флори з дисбалансом в кількісному та якісному відношеннях були у 38 (64,4%) та 30 (50,8%) хворих, при цьому з проявами агресії – гемоліз еритроцитів констатовано у 19 (32,2%) хворих. Умовно патогенну кишкову флору виявили у 24 (40,6%) хворих.

Появу в мікробному складі більше допустимої норми представників роду *Proteus* спостерігали у 9 (15,2%) хворих та грибів роду *Candida* – у 16 (27,1%) хворих, появу золотистого стафілокока – у 12 (20,3%) хворих.

У більшості хворих 24 (40,6%) на рак сигмовидної кишки констатовано асоціативний дисбіоз кишечника, обумовлений мікробною асоціацією з 2–3 представників умовно патогенної флори (табл. 1).

Таким чином, у більшості хворих на РСК виявлено стійкі патологічні зсуви мікроекології товстої кишки, які характеризувалися зміною загальної кількості типових кишкових паличок, появою гемолітичних кишкових

Таблиця 1

Зміни мікрофлори товстої кишки у хворих на рак сигмовидної кишки

Показник	Норма	N=59(%)
Біфідобактерії < 10^7	10^7 і вище	59 (100)
Лактобактерії < 10^6	10^6 і вище	46 (77,9)
Знижена загальна кількість <i>E. coli</i>	300-400 млн/г	38 (64,4)
Слабоферментативна <i>E. coli</i>	до 10%	30 (50,8)
Гемолітична кишкова паличка	немає	19 (32,2)
Умовно-патогенні ентеробактерії	немає	24 (40,6)
Гриби роду <i>Candida</i>	до 10^3	16 (27,1)
Кількість патогенного стафілокока	до 10^3	12 (20,3)
Кількість <i>Proteus</i>	до 10^4	9 (15,2)

Таблиця 2

Ступені дисбіозу у хворих на рак сигмовидної кишки n=62 (100%)

Досліджувані параметри	Пацієнти з I ст. РСК n=(4)					Пацієнти з II ст. РСК n=(17)					Пацієнти з III ст. РСК n=(15)					Пацієнти з IV ст. РСК n=(26)				
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
Кількість пацієнтів	2	1	1	-	-	2	7	4	3	1	-	1	4	6	4	-	3	10	7	6

паличок, дефіцитом основних представників мікробного пейзажу – біфідобактерій та лактобактерій, збільшенням кількості гнилісних та грибових бактерій.

Формування дисбіозу товстої кишки у хворих на рак сигмовидної кишки 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 товстої кишки різного ступеня тяжкості.

Порушення видового стану нормальної мікрофлори за участю грибів *Candida* є характерним при дисбіозі кишківника у хворих на рак сигмовидної кишки, що підтверджується високим відсотком їх присутності в наших спостереженнях – 27,1%.

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 даній 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 15,2% хворих.

У пацієнтів з I ст. РСК дисбіозу не було виявлено у 2 (3,2%) пацієнтів, дисбіоз I ст. виявлено у 1 (1,6%), дисбіоз II ст. виявлено у 1 (1,6%), дисбіоз III та IV ст. не виявлено.

У пацієнтів з II ст. РСК дисбіоз не було виявлено у 2 (3,2%) пацієнтів, дисбіоз I ст. виявлено у 7 (11,3%), дисбіоз II ст. виявлено у 4 (6,4%), дисбіоз III ст. у 3 (4,8%) та IV ст. – виявлено у 1 (1,6%) пацієнта.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автор гарантує, що він не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Русин А.В. – ідея, мета;

Бедей Н.В. – аналіз отриманих результатів;

Петричко О.І. – збір матеріалу дослідження;

Поп О.І. – підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Gao R, Wang Z, Li H, Cao Z, Gao Z, Chen H, Zhang X, Pan D, Yang R, Zhong H, Shen R. Gut microbiota dysbiosis signature is associated with the colorectal carcinogenesis sequence and improves the diagnosis of colorectal lesions. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2020 Dec;35(12):2109-21.

2. Huang F, Li S, Chen W, Han Y, Yao Y, Yang L, Li Q, Xiao Q, Wei J, Liu Z, Chen T. Postoperative probiotics administration attenuates gastrointestinal complications and gut microbiota dysbiosis caused by chemotherapy in colorectal cancer patients. *Nutrients*. 2023 Jan 11;15(2):356.
3. Kneis B, Wirtz S, Weber K, Denz A, Gittler M, Geppert C, Brunner M, Krautz C, Siebenhüner AR, Schierwagen R, Tyc O. Colon cancer microbiome landscaping: differences in right-and left-sided colon cancer and a tumor microbiome-ileal microbiome association. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Feb 7;24(4):3265.
4. Niekamp P, Kim CH. Microbial metabolite dysbiosis and colorectal cancer. *Gut and Liver*. 2023 Mar 3;17(2):190.
5. Quaglio AE, Grillo TG, De Oliveira EC, Di Stasi LC, Sasaki LY. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*. 2022 Aug 8;28(30):4053.
6. Rebersek M. Gut microbiome and its role in colorectal cancer. *BMC cancer*. 2021 Dec 11;21(1):1325.
7. Suga D, Mizutani H, Fukui S, Kobayashi M, Shimada Y, Nakazawa Y, Nishiura Y, Kawasaki Y, Moritani I, Yamanaka Y, Inoue H. The gut microbiota composition in patients with right-and left-sided colorectal cancer and after curative colectomy, as analyzed by 16S rRNA gene amplicon sequencing. *BMC gastroenterology*. 2022 Jun 25;22(1):313.
8. Yin LL, Qi PQ, Hu YF, Fu XJ, He RS, Wang MM, Deng YJ, Xiong SY, Yu QW, Hu JP, Zhou L. Dysbiosis promotes recurrence of adenomatous polyps in the distal colorectum. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2024 Aug 8;16(8):3600.