

М.А. СТАРОСТИНА, З.А. АФАНАСЬЕВА, М.С. ГУБАЕВА, Н.Р. ИБРАГИМОВА, Л.И. САКМАРОВА

Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ

Казанская государственная медицинская академия

Биоценоз кишечника у больных колоректальным раком

УДК 616.351-006.4:616.34-008.87

Афанасьева Зинаида Александровна

доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и хирургии

420088, г. Казань, ул. Олонецкого, д. 4, кв. 47, тел. (843) 519-27-18, e-mail: z-afanfsieva@mail.ru

У больных колоректальным раком установлены дисбиотические изменения микрофлоры кишечника. У 82,7% больных выявлено снижение численности бифидобактерий, у 71,1% — лактобактерий, у 53,8% — молочно-кислых бактерий, у 48% — энтерококков, у 50% больных — эшерихий с нормальной ферментацией. У 48% больных была повышена численность условно-патогенной микрофлоры, среди которой преобладали *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. и дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Больным колоректальным раком для элиминации условно-патогенной микрофлоры до и после операции целесообразно применение пробиотических препаратов.

Ключевые слова: колоректальный рак, микрофлора кишечника, дисбиоз, пробиотики.

M.A. STAROSTINA, Z.A. AFANASIEVA, M.S. GUBAEVA, N.R. IBRAGIMOVA, L.I. SACMAROVA

Republican Clinical Cancer Center MH RT

Kazan State Medical Academy

Colon biocoenosis in patients with colorectal cancer

In patients with colorectal cancer were established disbiotic changes of colon microflora. It was revealed, that 82,7% patients had decrease quantity of bifidobacterias, 71,1% — of lactobacterias, 53,8% — of lactic acid bacterias, 48% — of enterococci, 50% — of echerichii with normal fermentation. 48% patients had higher quantity of conditionally-pathogenic microflora: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. and *Candida* fungus were prevailed. It is rational to use probiotics before and after operation in patients with colorectal cancer to eliminate conditionally-pathogenic microflora.

Keywords: colorectal cancer, colon microflora, disbiosis, probiotics.

Нормальная микрофлора кишечника выполняет ряд важнейших функций, обеспечивая высокий уровень резистентности организма к внешним воздействиям, начиная с рождения и на протяжении всей жизни человека [1, 2, 3, 4, 5]. Она участвует в формировании иммунологической реактивности организма, продуцирует антибиотические соединения, предохраняя организм от внедрения патогенных микроорганизмов, участвует в печеночно-кишечной циркуляции, синтезирует ряд витаминов группы В, К, ферментов, участвует в утилизации непереваренных веществ, образуя органические соединения [2, 3, 6]. Нарушения состава микрофлоры кишечника связаны с развитием таких заболеваний толстой кишки, как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, различные воспалительные заболевания, а также опухоли кишечника [1, 7, 8, 9, 10].

В патогенезе рака толстой кишки существенное значение имеет повреждение слизистой оболочки кишки в результате длительного воздействия механических, токсических, аллергических факторов, что приводит к нарушению двигательной и секреторной функций кишки. Развивается дисбиоз, характеризующийся нарушением соотношения микробных популяций в различных отделах кишечника, усиленным размножением условно-патогенной флоры. С одной стороны, это может привести к замедленной элиминации токсинов и канцерогенов в кишечнике и развитию колоректального рака, с другой — к локализованному и генерализованному гнойно-воспалительным процессам или сочетанию этих процессов [6, 10, 11, 12]. Снижение иммунологического статуса больных злокачественными опухолями вследствие основного заболевания и противоопу-



Таблица 1.
Микрофлора больных колоректальным раком

Виды микроорганизмов	Количество микроорганизмов КОЕ/г фекалий		
	Пределы у здорового человека	Результат у больных колоректальным раком	% больных с выявленными изменениями
Бифидобактерии	$10^8 - 10^{10}$	$10^3 - 10^7$	82,7
Лактобактерии	$10^6 - 10^7$	$10^3 - 10^5$	71,1
Молочно-кислый стрептококк	$10^6 - 10^7$	$10^3 - 10^5$	53,8
Энтерококк	$10^5 - 10^6$	10^4	48,0
Эшерихии (с норм. ферментацией)	$10^7 - 10^8$	$8 \times 10^4 - 3 \times 10^6$	50,0
Эшерихии (гемолитические)	$< 10^5$	$10^7 - 10^8$	11,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Не должно быть	$10^3 - 10^7$	13,5
<i>Enterobacter</i> spp.	Не должно быть	$10^5 - 10^7$	7,6
<i>Proteus</i> spp.	$< 10^4$	4×10^6	1,9
<i>Citrobacter</i> spp.		$10^5 - 2 \times 10^5$	3,8
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	$< 10^4$	$10^5 - 10^6$	7,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	$< 10^5$	$10^4 - 10^5$	5,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$< 10^4$	$10^3 - 10^5$	3,8
<i>Acinetobacter</i>	Не должно быть	$2,5 \times 10^6$	1,9
<i>Clostridium</i>	$\leq 10^5$	10^6	1,9
Патогенная кишечная м/флора	Не должно быть	Не обнаружена	0

холевого лечения (оперативного, радио- и химиотерапевтического) усугубляет дисбиотические изменения микрофлоры кишечника [1, 13].

Химические канцерогены окружающей среды, ксенобиотики в продуктах питания, чрезмерное применение антибактериальных препаратов, неправильное использование слабительных средств и другие факторы существенно влияют на состояние микрофлоры кишечника, вызывая количественные и качественные нарушения соотношений между различными микробными популяциями [7].

Цель исследования: изучить микрофлору кишечника у больных колоректальным раком и выявить микробные популяции, ассоциированные с данной патологией.

Материалы и методы исследования

Изучена микрофлора кишечника у 52 больных колоректальным раком. Среди них было 28 женщин и 24 мужчин в возрасте от 23 до 82 лет. Дооперационное лечение (химиотерапия, лучевая терапия) больные не получали. У всех больных была аденокарцинома. У 13 больных была I стадия, у 20 – II, у 15 – III, у 4 больных – IV стадия заболевания. Все больные предъявляли жалобы на дискомфорт в животе, метеоризм, диспепсию. Контрольная группа представлена 20 здоровыми в возрасте от 20 до 80 лет.

Применялись методы бактериологического исследования кала согласно отраслевому стандарту ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (утв. приказом Минздрава РФ от 9 июня 2003г. № 231).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования микрофлоры больных колоректальным раком представлены в таблице 1.

Анализ полученных данных показал, что у всех больных обнаружены дисбиотические сдвиги различной степени выраженности по типу уменьшения нормофлоры и заселения условно-патогенными бактериями. Среди условно-патогенных бактерий преобладали: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. У всех больных дисбиотические изменения сопровождались клинической симптоматикой (боли и дискомфорт в животе, диспепсия, метеоризм).

Как следует из таблицы, количество бифидобактерий было снижено у 82,7% больных, лактобактерий — у 71,1%, молочно-кислых бактерий — у 53,8%, энтерококков — у 48%, эшерихий с нормальной ферментацией — у 50% больных. Увеличение количества гемолитических эшерихий выявлено у 11,5% больных. Повышенная численность условно-патогенной микрофлоры имела место у 48% больных колоректальным раком. Среди них выделялись: *Klebsiella pneumoniae* у 13,5%, *Enterobacter* spp. — у 7,6%, *Proteus* spp. — у 1,9%, *Citrobacter* spp. —



у 3,8%, Дрожжеподобные грибы рода *Candida* выявлены у 7,6%, *Staphylococcus aureus* — у 5,8%, *Pseudomonas aeruginosa* — у 3,8%, *Acinetobacter* — 1,9%, *Clostridium* — у 1,9% больных. Наши данные согласуются с данными Ohara и соавт. Мы также наблюдали в группе больных колоректальным раком снижение количества лактобактерий и увеличение количества клостридий.

Исследование показало, что изменение численности нормальной микрофлоры и появление в повышенном количестве условно-патогенной микрофлоры у больных колоректальным раком не зависело от стадии заболевания.

У больных колоректальным раком снижается иммунная защита организма в результате интоксикации от поступающих в кровь метаболитов опухоли. Угнетается нормальная микрофлора кишечника. Снижается уровень бифидобактерий, лактобактерий и кишечной палочки [13]. Это в свою очередь еще больше снижает иммунную реактивность организма и способствует прогрессированию опухолевого процесса. На фоне снижения популяций нормальной микрофлоры возрастает численность условно-патогенной микрофлоры.

Возможно, что первоначально у больных развиваются дисбиотические изменения микрофлоры кишечника, которые и являются одним из пусковых механизмов колоректального канцерогенеза. О дисбиозе, как одной из причин развития рака в толстой кишке, пишут А.Г. Перетц, К.М. Пожарисский, И.С. Ролик, А.А. Воробьев и соавт. [1, 3, 6, 8].

Выявленные нами изменения в популяциях кишечной микрофлоры у больных колоректальным раком диктуют целесообразность применения пробиотических препаратов для восстановления нормальной микрофлоры на всех этапах лечения и реабилитации этих больных. На целесообразность применения пробиотиков указывают и другие исследователи [1, 6, 8, 13, 14, 15, 16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.А., Гершанович М.Л., Петров Л.Н. Предпосылки и перспективы применения пробиотиков в комплексной терапии онкологических больных // Вопросы онкологии. — 2004. — Т. 50, № 3. — С. 361-365.
2. Мальцева Н.Н., Шкарупетта М.М., Пинегин Б.В., Коршунов В.М. Иммуномодулирующие свойства некоторых микробов — представителей нормальной микрофлоры кишечника // Антибиотики и химиотерапия. — 1992. — Т. 37, № 12. — С. 41-43.
3. Перетц А.Г. Значение нормальной микрофлоры для организма человека. — М.: Медгиз, 1955. — 435 с.

4. Шкарупетта М.М., Мальцева Н.Н., Коршунов В.М., Пинегин Б.П. Изучение иммуномодулирующего действия нормальной микрофлоры кишечника // Иммунология. — 1999. — № 2. — С. 26-30.
5. Mogensen G., Rowland I., Midtvedt T., Fonden R. Functional aspects of pro- and prebiotics. A literature review on immune modulation and influence on cancer // Microb. Ecol. Health. And Disease. — 2000. — Vol. 12, № 2. — P. 40-44.
6. Ролик И.С. Биологические препараты в реабилитации больных раком: руководство для врачей. — М.: Арнебия, 2000. — 282 с.
7. Конев Ю.В. Болезни кишечника. Дисбиозы и их коррекция // Consilium Medicum. — 2005. — Т.7, №6 (<http://old.consilium-medicum.com/common/map.s>).
8. Пожарисский К.М. Микробы и рак // Архив патологии. — 1979. — Т. 41, № 4. — С. 72-79.
9. Ohara T., Yoshino K., Kitajima M. Possibility of preventing colorectal carcinogenesis with probiotics // Hepatogastroenterology. — 2010. — Vol. 57, № 104. — P. 1411-1415.
10. Zhu Y., Michelle Luo T., Jobin C., Young H.A. Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis // Cancer Lett. — 2011. — Vol. 309, № 2. — P.119-127.
11. Смолянская А.З., Егорова Т.Е. Природа устойчивости к антибактериальным препаратам возбудителей госпитальных инфекций в онкологической клинике // Госпитальные инфекции и лекарственная устойчивость микроорганизмов / Сб. научных трудов ЦНИИ эпидемиологии. — М. — 1992. — С. 65-66.
12. Уйбу Я.А. Роль микрофлоры в механизмах синтеза канцерогенных N-нитрозосоединений в организме человека в норме и при патологических состояниях // Образование канцерогенных N-нитрозосоединений в экосистемах: тез. докл. 2-го Всесоюз. симп. по экологической онкологии. — Киев. — 1990. — С. 41-41.
13. Амерханова, А.М., Алешкин В.А. Митрохин С.Д. и др. Новый препарат-синбиотик Нормоспектрум и его использование в профилактике госпитальных гнойно-септических осложнений у больных с колоректальным раком // Инфекционные болезни. — 2007. — Т.5, №1. — С. 84-88.
14. Azcárate-Peril M.A., Sikes M., Bruno-Bárcena J.M. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? // Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. — 2011. — Vol. 301, № 3. — P. 401-424.
15. Ohigashi S., Hoshino Y., Ohde S., Onodera H. Functional outcome, quality of life, and efficacy of probiotics in postoperative patients with colorectal cancer // Surg Today. — 2011. — Vol. 41, № 9. — P. 1200-1206.
16. Zhang J.W., Du P., Gao J., Yang B.R., Fang W.J., Ying C.M. Preoperative probiotics decrease postoperative infectious complications of colorectal cancer // Am. J. Med. Sci. — 2012. — Vol. 343, № 3. — P. 199-205.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848