



Т.Й. Бойко, О.В. Сорочан, Л.В. Тропко,  
М.В. Стойкевич, Т.М. Толстикова  
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,  
Дніпропетровськ

## Аналіз показників мікробіоценозу вмісту товстої кишки у хворих на хронічні запальні захворювання кишечнику та анемію

### Ключові слова

Хронічні запальні захворювання кишечника, анемія, мікрофлора кишечника.

Хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗЗК), до яких належать неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хвороба Крона (ХК), окрім кишкових симптомів, таких як діарея та біль у животі, асоціюються з позакишковими виразами з боку суглобів, шкіри, очей та ін. Системним ускладненням ХЗЗК є анемія. Частота анемії при ХЗЗК, за даними різних авторів, становить від 6 до 74 %, причому з дещо більшою частотою анемію виявляють у хворих на НВК [1, 10]. Анемія — це не лише лабораторний маркер при ХЗЗК, а й клінічно значущий стан, який впливає на якість життя та працездатність хворих і потребує спеціального діагностичного та лікувального підходу.

Анемічний синдром (АС) у хворих на ХЗЗК має мультифакторну природу і пов'язаний з втратою крові внаслідок кишкових кровотеч, недостатнім надходженням та абсорбцією нутрієнтів, а також з основним запальним процесом. Серед механізмів розвитку анемії розглядають дефіцит заліза і недостатність вітамінів, які беруть участь у гемопоезі (В<sub>12</sub> та фолієва кислота) [2, 9, 11]. Важливу роль відіграє надмірне утворення прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин α, інтерферон-γ, інтерлейкін-1β, трансформувальний фактор росту) [4, 6, 12]. У деяких випадках причинами анемії при ХЗЗК можуть бути використання медикаментів (сульфасалазин, тіопурини), автоімунний гемоліз еритроцитів та мієлодиспластичний синдром.

Патогенез анемії при ХЗЗК до кінця не з'ясовано.

Найчастіше у хворих трапляється комбінація залізодефіцитної анемії (ЗДА) та анемії хронічного захворювання (АХЗ) [1, 4], однак роль інших чинників також є важливою.

ЗДА характеризується зменшенням вмісту заліза в крові, кістковому мозку та депо, внаслідок чого порушується синтез гема, міоглобіну, білків, які містять залізо, та залізовмісних тканинних ферментів. Причинами ЗДА при ХЗЗК найчастіше є порушення всмоктування і мікроциркуляції [5, 9].

Головною ланкою у патогенезі АХЗ вважають гіперпродукцію прозапальних цитокінів. Їхня участь у розвитку анемії при ХЗЗК зумовлена як прямою пригнічувальною дією на дозрівання еритроїдних клітин та посиленням процесів апоптозу, так і опосередкованими ефектами: пригніченням синтезу еритропоєтину, зниженням чутливості до нього еритроїдних клітин, активацією синтезу гепсидину і порушенням утилізації заліза, а також посиленням вільно-радикальних реакцій [6, 12].

Основними критеріями діагностики АХЗ є зниження рівня сироваткового заліза і насичення трансферину залізом при збережених запасах заліза у ретикулоендотеліальній тканині (нормальний рівень феритину). Порушення метаболізму заліза при АХЗ опосередковано експресією гепсидину — білка гострої фази запалення, який синтезується печінкою у відповідь на вплив ліпополісахаридів бактерій та ІЛ-6. Гепсидин знижує всмоктування заліза у дванадцятипалій кишці,

блокує вивільнення заліза з макрофагів та знижує здатність червоного кісткового мозку до його засвоєння. Недостатнє надходження заліза в еритроїдні клітини призводить до порушення їхнього дозрівання і зниження синтезу гема [3, 7, 8].

У розвитку анемії у хворих на ХЗЗК не заперечується роль дисбіотичних порушень кишечника. З одного боку, симбіотна мікрофлора має суттєвий вплив на структуру кишечника та його всмоктувальну функцію (сприяє всмоктуванню заліза, вітаміну В<sub>12</sub>, біосинтезу фолієвої кислоти), з другого — бере активну участь у формуванні імунобіологічних реакцій організму, стимулює лімфоїдний апарат, синтез імуноглобулінів, інтерферонів, цитокінів. Тому дисбіотичні зміни мікробіоти і метаболічні аспекти її впливу на формування позакишкових виявів ХЗЗК, зокрема АС, відіграють суттєву роль у розвитку захворювання, впливають на його тяжкість, тривалість, а інколи набувають переважачого значення в патології.

Мета дослідження — вивчити стан мікрофлори кишечника у хворих на ХЗЗК з АС.

### Матеріали та методи

Досліджено мікрофлору кишкового вмісту у 35 хворих на ХЗЗК з АС, у тому числі у 27 пацієнтів з НВК та у 8 — з ХК. Серед обстежених було 20 жінок. Середній вік хворих — (37 ± 4,8) року. Отримані дані порівнювали з даними 20 пацієнтів з ХЗЗК без анемії та групи контролю, яку склали 20 практично здорових осіб.

Вивчення видового та кількісного складу мікрофлори вмісту товстої кишки (ТК) проводили методом посіву десятиразових розведень (10<sup>-1</sup>–10<sup>-9</sup>) на стандартний набір селективних та диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних і анаеробних мікроорганізмів. Градацію відхилень у складі кишкової мікрофлори здійснювали за трьома ступенями: I ступінь — компенсований дисбактеріоз, легкий; II ступінь — субкомпенсований, середній; III ступінь — декомпенсований, тяжкий дисбактеріоз.

### Результати та обговорення

Проведені мікробіологічні дослідження вмісту ТК у хворих на ХЗЗК з АС виявили наявність глибоких змін в якісному та кількісному складі мікрофлори, що підтверджується виявленням дисбіотичних розладів у 34 (97,1 %) хворих (табл. 1).

У групі пацієнтів з АС частота дисбактеріозу III ступеня на 12,9 % перевищувала частоту у групі порівняння, I ступеня — була меншою на 7,3 %, II ступеня — на 5,6 %.

Дисбіотичні порушення були зумовлені переважно різким зниженням чисельності основних симбіонтів товстокишкового мікробіоценозу та зростанням вмісту умовно-патогенної мікрофлори. Так, частота виявлення зниженого рівня біфідобактерій становила 55,9 %, лактобактерій — 91,2 % (p < 0,05).

Спостерігали зростання як частоти виявлення, так і підвищеної концентрації умовно-патогенних ентеробактерій (УПЕ) з родів *Enterobacter*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Hafnia* до 41,2 % та lg 7,5 — lg 8,0 КУО/г відповідно. У 44,1 % обстежених виявлено підвищений рівень дріжджоподібних грибів роду *Candida* (≥ lg 4,0 КУО/г). Крім того, у 23,5 % хворих на ХЗЗК з АС висівали гемолітичні біовари кишкової палички, які в нормі не повинні бути у вмісті ТК, а у 3 з 8 пацієнтів (37,5 %) гемолітичні біовари кишкової палички домінували над її біоварами з нормальною ферментативною активністю.

Таблиця 1. Стан мікробіоценозу вмісту ТК у хворих на ХЗЗК та анемію

Стан	ХЗЗК з АС (n = 35)	ХЗЗК (n = 20)
Еубіоз	1 (2,9 %)	0
Дисбіоз	34 (97,1 %)	20 (100,0 %)
I ступеня	6 (17,7 %)	5 (25,0 %)
II ступеня	10 (29,4 %)	7 (35,0 %)
III ступеня	18 (52,9 %)	8 (40,0 %)

Таблиця 2. Зміни у складі мікрофлори ТК

Мікроорганізми	Частота порушень, %		Концентрація, КУО/г (M ± m)		
	ХЗЗК з АС (n = 35)	ХЗЗК (n = 20)	ХЗЗК з АС (n = 35)	ХЗЗК (n = 35)	Контроль (n = 20)
<i>Bifidobacterium</i> (< lg 8,0 КУО/г)	55,9	50,0	6,17 ± 0,33*	6,35 ± 0,43*	9,58 ± 0,57
<i>Lactobacillus</i> (< lg 6,0 КУО/г)	91,2	70,0	3,40 ± 0,28*	4,13 ± 0,53*	6,93 ± 0,29
<i>Candida</i> (≥ lg 4,0 КУО/г)	44,1	25,0	4,73 ± 0,15**	5,05 ± 0,40**	3,2 ± 0,3
УПЕ (≥ lg 5,0 КУО/г)	41,2	30,0	7,16 ± 0,23*	7,50 ± 0,32*	4,3 ± 0,3

Примітка. Різниця щодо контролю вірогідна: \* p < 0,001; \*\* p < 0,01.

Таблиця 3. Середні показники концентрації мікроорганізмів у вмісті ТК у хворих з АС

Мікроорганізми	Частота порушень, %		Концентрація, КУО/г (М ± m)		
	НВК (n = 27)	ХК (n = 8)	НВК (n = 27)	ХК (n = 8)	Контроль (n = 20)
Bifidobacterium (< lg 8,0 КУО/г)	50,0	87,5	6,29 ± 0,38*	5,75 ± 0,61*	9,58 ± 0,57
Lactobacillus (< lg 6,0 КУО/г)	85,2	100,0	3,61 ± 0,32*	2,71 ± 0,49*	6,93 ± 0,29
Candida (≥ lg 4,0 КУО/г)	48,1	25,0	4,75 ± 0,16**	4,60 ± 0,60***	3,2 ± 0,3
УПЕ (≥ lg 5,0 КУО/г)	33,4	62,5	7,41 ± 0,57**	7,15 ± 0,31*	4,3 ± 0,3

Примітка. Різниця щодо контролю вірогідна: \* p < 0,001; \*\* p < 0,01 порівняно з контролем; \*\*\* p < 0,05.

Таблиця 4. Стан мікробіоценозу вмісту ТК у хворих на ХЗЗК з АС

Стан	НВК (n = 27)	ХК (n = 8)
Еубіоз	1 (3,7 %)	0
Дисбіоз	26 (96,3 %)	8 (100 %)
I ступеня	6 (23,1 %)	0
II ступеня	7 (26,9 %)	3 (37,5 %)
III ступеня	13 (50,0 %)	5 (62,5 %)

Кількісні зміни мікробіоценозу вмісту ТК у досліджених хворих наведено в табл. 2.

У хворих на ХЗЗК з АС частота виявлення значених порушень була більшою, ніж у хворих на ХЗЗК без АС: на 21,2 % частіше спостерігалося зменшення вмісту лактофлори, на 19,1 % — збільшення вмісту грибів роду *Candida*, на 11,2 % — вмісту УПЕ.

Середні показники кількості мікроорганізмів у вмісті ТК у хворих на НВК та ХК з АС наведено в табл. 3.

В обох досліджених групах виявили вірогідне зниження вмісту біфідо- і лактобактерій, однак у групі хворих на ХК з АС частота виявлення цих порушень була вищою. Значно вищою була також частота виявлення УПЕ (майже вдвічі). Підвищення концентрації дріжджоподібних грибів роду *Candida* у вмісті ТК було вірогідним в обох групах, але найбільшу кількість таких пацієнтів виявлено у групі хворих на НВК з АС. У цій групі також була вищою частота виділення

гемолітичних біоварів кишкової палички (більше ніж удвічі).

Порівняння показників дисбалансу мікрофлори ТК у хворих на НВК та ХК з анемією виявило спільні (односпрямовані) зміни стану мікрофлори ТК у цих групах та різницю в розподілі хворих за глибиною дисбіотичних розладів (табл. 4).

В обох досліджених групах переважала частота виявлення декомпенсованої форми дисбіозу, однак у хворих на ХК з АС частота виявлення була вищою на 12,5 %. У цій групі не виявлено хворих з еубіозом та компенсованою формою дисбіозу.

## Висновки

Проведені мікробіологічні дослідження виявили наявність глибоких змін у якісному та кількісному складі мікрофлори ТК у хворих на ХЗЗК з АС, що підтверджується виявленням дисбіотичних розладів у 97,1 % обстежених, у тому числі у 52,9 % — декомпенсованої форми дисбіозу. Внаслідок цього порушуються метаболічні функції мікрофлори товстої кишки, зокрема її участь у всмоктуванні вітамінів та мікроелементів.

Визначено, що у пацієнтів з АС спостерігаються глибші дисбіотичні порушення, ніж у пацієнтів з аналогічною патологією без анемії. Отримані дані підтверджують, що кишкова мікрофлора не лише бере участь у розвитку хронічного запалення в кишечнику, а й залучена в регуляцію гомеостазу заліза та розвиток АС при ХЗЗК.

**Перспективою подальших досліджень** є вивчення ефективності пробіотиків у профілактиці та комплексному лікуванні АС у хворих на ХЗЗК.

## Список літератури

- Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Пер. с нем. А.А. Шептулина.— М.: Гэотар-Мед, 2001.— 528 с.
- Гусева С.А., Гончаров Я.П. Дефицит витамина B12 // Укр. мед. вісн.— 2011.— № 7—8 (60).— С. 17—23.
- Данилов И.П., Цвирко Д.Г. Повышенная экспрессия гепсидина: ключ к пониманию патогенеза анемии хронических заболеваний // Мед. новости.— 2005.— № 6.— С. 40—42.
- Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А. Патогенез и клиническое значение анемии хронических заболеваний // Анемия.— 2005.— № 4.— С. 4—10.

5. Приходько В.Ю. Железодефицитная анемия — синдром, требующий настороженности врача // Мистецтво лікування.— 2011.— № 5—6 (81—82).— С. 4—11.
6. Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link // J. Clin. Invest.— 2004 — Vol. 113.— P. 1251—1253.
7. Daicher R., Horl W.H. Hepsidin: molecular link between inflammation and anemia // Nephrol. Dial. Transplant.— 2004.— N 19.— P. 521—524.
8. Ganz T. Hepsidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation // Blood.— 2003.— Vol. 102.— P. 783—788.
9. Gasche C., Lomer M.C., Cavill I. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases // Gut.— 2004.— Vol. 53, N 8.— P. 1190—1197.
10. Gomollon F., Gisbert J. Anemia and inflammatory bowel diseases // World J. Gastroenterol.— 2009.— Vol. 15, N 37.— P. 4659—4665.
11. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases / C. Gasche, A. Berstad, R. Befrits et al. // Inflammatory Bowel Diseases.— 2007.— Vol. 13, N 12.— P. 1545—1553.
12. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // New. Eng. J. Med.— 2005.— Vol. 352, N 10.— P. 1011—1023.

Т.И. Бойко, Е.В. Сорочан, Л.В. Тропко, М.В. Стойкевич, Т.Н. Толстикова

## Анализ показателей микробиоценоза содержимого толстой кишки у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и анемией

Изучено состояние микрофлоры кишечника у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и анемией. Проведены микробиологические исследования качественного и количественного состава микрофлоры содержимого толстой кишки у 35 пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона с анемией, выявлены глубокие изменения у 97,1 % обследованных, в том числе у 52,9 % — декомпенсированную форму дисбиоза кишечника. Показано, что у больных с анемией имеют место более выраженные дисбиотические нарушения, чем у пациентов с аналогичной патологией без анемии. Полученные данные свидетельствуют о том, что кишечная микрофлора не только принимает участие в развитии хронического воспаления в кишечнике, но и вовлечена в регуляцию гомеостаза железа и развитие анемического синдрома при хронических воспалительных заболеваниях кишечника.

T.Y. Boyko, O.V. Sorochan, L.V. Tropko, M.V. Stoykevich, T.M. Tolstikova

## Analysis of bowel microbiocenosis in patients with chronic inflammatory bowel diseases with anemia

The microflora state in patients with chronic inflammatory bowel disease and anemia has been studied. The microbiological investigation of the qualitative and quantitative microflora composition of the large bowel content have been carried out in 35 patients with ulcerative colitis and Crohn's disease, and the deep changes have been revealed in 97.1 % of subjects, including in 52.9 % with decompensated form of intestinal dysbiosis. It has been shown that patients with anemia have more intensive disbiotic disturbances than patients with similar pathology but without anemia. The obtained data shows that intestinal microflora not only participates in the progression of chronic intestinal inflammation but also involved in the regulation of iron homeostasis and development of anemia at chronic IBD.

### Контактна інформація

Бойко Тетяна Йосипівна, к. мед. н., зав. відділу  
49074, м. Дніпропетровськ, просп. ім. газети «Правда», 96  
E-mail: tboyko@inbox.ru

Стаття надійшла до редакції 29 травня 2012 р.