



УДК 616.34-002.3-008.87

DOI: 10.22141/2308-2097.54.1.2020.199141

Степанов Ю.М., Тітова М.В., Татарчук О.М.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Порушення мікробіоценозу товстого кишечника й частота синдрому надлишкового бактеріального росту у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника

For citation: Gastroenterologia. 2020;54(1):44-50. doi: 10.22141/2308-2097.54.1.2020.199141

Резюме. Актуальність. На даний час хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗЗК), яскравими представниками яких є хвороба Крона (ХК) та неспецифічний виразковий коліт (НВК), у зв'язку з високою поширеністю та захворюваністю, тяжкістю перебігу захворювання та труднощами діагностики залишаються однією з найбільш складних і невирішених проблем сучасної гастроентерології. На жаль, і на сьогодні етіологія ХЗЗК достеменно невідома, однак найбільш вірогідною вважають гіпотезу імунної «гіпервідповіді», викликані чинниками навколишнього середовища до зміненої мікробіоти кишечника або патогенних мікроорганізмів у генетично схильного хазяїна. Зміни мікробіоти при ХЗЗК загально-визнані, а їх дослідження має велике значення для глибшого розуміння етіології та патогенезу цих захворювань та пошуку нових альтернативних методів лікування. Саме тому дослідження дисбіозу кишечника при ХЗЗК привертають дедалі більшу увагу науковців усього світу. **Мета дослідження:** дослідити особливості дисбіозу кишечника та частоту синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) у пацієнтів із ХЗЗК залежно від нозології та статі. **Матеріали та методи.** Проведене обстеження 46 хворих на ХЗЗК віком від 20 до 79 років, у середньому ($47,4 \pm 2,4$) року. Залежно від нозології всі пацієнти були розподілені на 2 групи. Першу становили 15 пацієнтів із ХК, другу — 31 хворий на НВК. Серед пацієнтів було 19 жінок і 27 чоловіків. Усім хворим було проведено водневий дихальний тест (ВДТ) для виявлення синдрому надлишкового бактеріального росту та бактеріологічне дослідження калу. **Результати.** Мікробіологічні дослідження виявили наявність глибоких змін якісного та кількісного складу мікрофлори товстої кишки у 97,8 % хворих на ХЗЗК, з переважанням дисбіозу II ступеня у 48,4 % хворих на НВК та дисбіозу II і III ступеня у 33,3 % хворих на ХК. Ці зміни були обумовлені зменшенням кількості біфідо- та лактофлори, підвищенням концентрації умовно-патогенних мікроорганізмів і дріжджоподібних грибів. Результати, отримані при проведенні ВДТ, свідчать про високу частоту СНБР у пацієнтів із ХЗЗК (50 %). При аналізі даних виявлено, що СНБР переважно визначався у хворих на НВК (51,6 %). За гендерною ознакою в обох нозологічних групах хворих із виявленим СНБР переважали чоловіки.

Висновки. Отримані результати свідчать про те, що практично всім хворим на ХЗЗК притаманні зміни мікробіоти кишечника, головним чином за рахунок різкого зниження чисельності основних симбіонтів товстокишкового мікробіоценозу та зростання концентрації умовно-патогенної мікрофлори. Мікробіологічне дослідження калу та ВДТ є найдоступнішими неінвазивними методами, що дозволяють швидко виявити порушення мікрофлори кишечника.

Ключові слова: хронічні запальні захворювання кишечника; мікрофлора кишечника; синдром надлишкового бактеріального росту; водневий дихальний тест

Вступ

Хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗЗК), до яких відносять неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хворобу Крона (ХК), залишаються однією з найбільш вагомих проблем у сучасній гастроентерології. Незважаючи на численні дослідження, їх етіологія залишається невідомою, а патогенез розкритий недостатньо. На даний час залишається недостатньо вивченим питання щодо впливу мікрофлори кишечника та її змін на розвиток і прогресування запального процесу. Однак найбільш домінуюча етіологічна гіпотеза свідчить про те, що ХЗЗК є результатом аномальної імунної відповіді, викликані чинниками навколишнього середовища до зміненої мікробіоти кишечника, або патогенних мікроорганізмів у генетично схильного господаря [1, 2].

Шлунково-кишковий тракт і його мікробіота являють собою динамічні та взаємовигідні відношення, які вважаються головним визначальним фактором підтримки здоров'я або розвитку захворювань. У нормальних фізіологічних умовах мікробіота кишечника налічує понад 100 трильйонів мікроорганізмів, які колонізують шлунково-кишковий тракт [3], та діє як гомеостатичний орган, що бере участь у ферментації складних неперетравлених полісахаридних полімерів, виробленні коротколанцюгових жирних кислот, синтезі певних вітамінів, виробництві енергії, цілісності слизової оболонки кишечника та знищенні патогенних мікроорганізмів [1, 4]. Саме тому порушення цього тонкого гомеостазу на певному рівні може призвести до хронічного запалення, притаманного ХЗЗК.

У хворих на НВК та ХК в умовах хронічного запалення слизової кишечника зменшується вміст корисних бактерій, які підтримують стабільність складу нормальної мікрофлори шлунково-кишкового тракту, і збільшується вміст умовно-патогенної і патогенної флори — *Bacteroides*, *Eubacterium* та ін. Також слід зазначити, що пацієнти з виразковим колітом і хворобою Крона уразливі до інфекції, асоційованої з *Clostridium difficile*, що суттєво ускладнює перебіг захворювання та погіршує його прогноз [5, 6].

Слід пам'ятати, що дані пацієнти знаходяться в умовах майже постійного прийому медикаментозної терапії з приводу ХЗЗК, а це також істотно впливає на склад мікробіоти кишечника. Наприклад, месалазин знижує вміст фекальних бактерій та концентрацію адгезованих до слизової бактерій порівняно з нелікованими пацієнтами, а також пригнічує ріст *Mycobacterium AVIUM* підвиду паратуберкульозу, яка, як вважається, тісно пов'язана з етіологією ХК [7]. В іншому дослідженні було показано, що вживання тіопурину значно зменшило різноманітність та чисельність бактерій у фекальних пробах при ХЗЗК порівняно з іншими лікарськими засобами, включаючи антитіла до фактора некрозу пухлини α , месалазин та кортикостероїди [8]. Вплив глюкокортикоїдів на мікробіоту кишечника людини досліджено недостатньо, однак на тваринних моделях було показано, що в мікробіоті кишечника не спостерігається суттєвих змін через введення глюкокортикоїдів [9]. Загалом ліки від ХЗЗК можуть змінити

або модулювати мікробіоту кишечника. Однак залишається відкритим питання: зміни мікробіоти кишечника є наслідком прийому ліків або наслідком зменшення кишкового запалення [10]?

Ще одним яскравим проявом дисбіозу кишечника у хворих на ХЗЗК є синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР) у тонкому кишечнику. На даний час під СНБР розуміють патологічний стан, при якому титр мікроорганізмів кишкового вмісту тонкої кишки перевищує 10^4 КУО/мл за рахунок умовно-патогенної мікрофлори орофарингеального і/або товстокишкового походження, включаючи стрептококи, ешерихії, стафілококи, мікрококи та ін. [6, 11, 12].

Причинами, які можуть призводити до порушення мікробіоценозу тонкої кишки, можуть бути: порушення функції ілеоцекального клапана, прийом нестероїдних протизапальних препаратів, голодування, стрес, інфекційні та неінфекційні хвороби, ферментопатії (лактазна, глютенна недостатність) і низка інших чинників [6]. СНБР найчастіше проявляється низкою симптомів, таких як біль у кишечнику, здуття, діарея, в окремих випадках — ознаки мальабсорбції, шкірні прояви [12]. Однак треба зауважити, що діагноз СНБР може залишитися не виявленим, бо його прояви помилково можуть бути прийняті за загострення основного захворювання (НВК або ХК), оскільки симптоми в обох випадках перекликаються. Саме тому важливо виявити цю патологію якомога раніше і вжити лікувальних та запобіжних заходів.

Діагностика СНБР дуже кропітка. На даний час не існує золотого стандарту діагностики синдрому надлишкового бактеріального росту, і при виявленні у пацієнта ознак або симптомів, притаманних для СНБР, використовують негайний посів мікрофлори при аспірації вмісту тонкої кишки на живильне середовище або водневий дихальний тест (ВДТ) [13]. Однак аспіраційний метод потребує застосування спеціального обладнання, що робить його кропітким та дорогорартісним. Альтернативним методом виявлення СНБР є водневий дихальний тест з глюкозою. Метод є неінвазивним і базується на визначенні концентрації водню в повітрі, що видихається після вуглеводного навантаження, бо існує пряма залежність між ступенем бактеріального обсіменіння тонкої кишки і концентрацією водню в повітрі, що видихається [12, 14]. І хоча ВДТ на противагу дуоденальній аспірації має меншу чутливість [15], висока специфічність та простота виконання дозволяє з успіхом впроваджувати цей метод у загальну клінічну практику.

У зв'язку з наведеним вище **метою** нашого дослідження є визначення глибини дисбіотичних порушень кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки, а також визначення частоти СНБР у хворих на ХЗЗК залежно від нозологічних форм та з урахуванням гендерних ознак.

Матеріали та методи

Обстежені 46 хворих на ХЗЗК, які перебували на лікуванні у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі хворі

були розподілені на групи залежно від нозології та статі. Жінок було 19 (41,3 %), а чоловіків — 27 (58,7 %). Вік пацієнтів коливався від 20 до 79 років та в середньому становив ($47,4 \pm 2,4$) року. Серед пацієнтів 15 осіб мали ХК (5 жінок та 10 чоловіків), 31 — НВК (14 жінок та 17 чоловіків).

Для характеристики стану мікробіоти тонкого кишечника (наявності синдрому надлишкового бактеріального росту) проводили водневий дихальний тест з навантаженням глюкозою з використанням газоаналізатора Gastro Gastrolyzer компанії Bedfont Scientific Ltd (Велика Британія). Критеріями виключення були: рентгенологічне дослідження кишечника, колоноскопія, а також застосування антибактеріальної терапії в останні 4 тижні перед дослідженням, застосування проносних препаратів останні 3 дні та наявність ілеостомі. Досліджували відповідно до стандартів проведення ВДТ [13]. Метод заснований на вимірюванні концентрації водню у повітрі, що видихається пацієнтом після прийому розчину глюкози (50 г на 250 мл води), через рівні проміжки часу (0, 15, 30, 45 і 60 хв). Водень, що утворився в просвіті кишечника в результаті метаболічної активності наявної мікрофлори, всмоктується, потрапляє в системний кровотік і потім виділяється легеньми як компонент повітря, що видихається. За часом, за який концентрація водню підвищується, орієнтуються на відділ кишечника, в якому відбуваються процеси ферментації (бродиння) [12].

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

Усі вихідні дані, отримані при виконанні роботи, з метою оптимізації математичної обробки вводилися у базу даних, побудовану за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна — Уїтні). Різниця

середніх значень показників вважалася вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

З метою визначення наявності СНБР у 46 досліджених хворих було виконано ВДТ з навантаженням глюкозою. За результатами дослідження СНБР був виявлений у 50 % хворих (рис. 1). Аналіз частоти виявлення СНБР показав, що зміни у стані мікрофлори тонкої кишки переважали у хворих на НВК (51,6 %) порівняно з групою хворих на ХК (46,7 %).

При аналізі розподілу виявленого СНБР у загальній групі за гендерною ознакою спостерігалася перевага чоловіків над жінками: 60,9 проти 39,1 % відповідно (рис. 2). За нозологічною формою як серед жінок, так і серед чоловіків переважали хворі на НВК — 77,7 та 64,3 % відповідно (рис. 3).

При дослідженні рівнів концентрації водню у повітрі, що видихається, у половини досліджених хворих спостерігалася підвищення показників на 10 ppm і більше від базального рівня, що вказувало на наявність СНБР, тоді як наявність стабільної кривої (при графічному зображенні) в іншій половині хворих на ХЗЗК визначала нормальний мікробіоценоз тонкого кишечника. Результати досліджень відображені у табл. 1.

Як видно з табл. 1, середній рівень виділення водню в загальній групі як у жінок, так й у чоловіків становив ($17,2 \pm 3,7$) ppm та ($20,0 \pm 3,8$) ppm відповідно, що перевищувало нормальний поріг та свідчило про наявність СНБР. При проведенні порівняльного аналізу щодо статі цей показник був більшим у хворих чоловіків на НВК — ($24,7 \pm 5,4$) ppm порівняно з хворими чоловіками на ХК — ($12,3 \pm 3,3$) ppm, але ці зміни не були вірогідними (зважаючи на малу чисельність вибірки). Така ж тенденція спостерігалась й у жінок із НВК та ХК — ($20,1 \pm 4,6$) ppm та ($9,0 \pm 4,0$) ppm відповідно. Різке підвищення рівня водню в середньому майже на ($42,8 \pm 9,9$) ppm за 1 годину дослідження у хворих чоловіків на НВК та на ($35,4 \pm 9,0$) ppm у хворих жінок на НВК свідчило про порушення мікробіоти у тонкому кишечнику. Таким чином, спостерігається

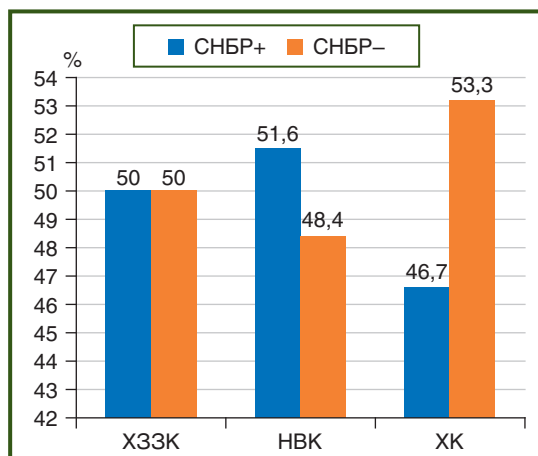


Рисунок 1 — Частота виявлення СНБР у загальній групі та залежно від нозологічної форми

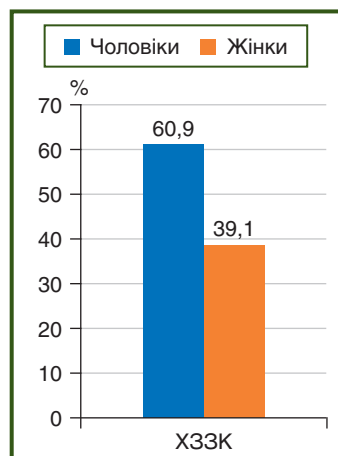


Рисунок 2 — Частота СНБР+ залежно від статі у загальній групі

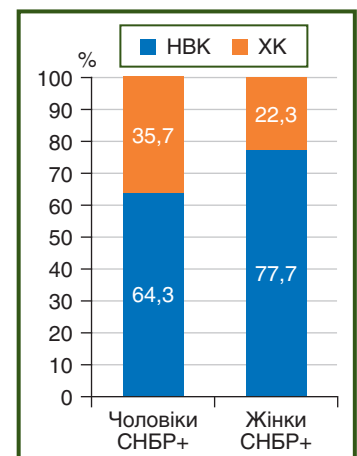


Рисунок 3 — Частота СНБР+ залежно від статі та нозології

Таблиця 1 — Динаміка показників виділення водню залежно від статі та нозології (ррт)

Час виміру, хв	ХЗЗК (n = 46)		НВК (n = 31)		ХК (n = 15)	
	чоловіки (n = 27)	жінки (n = 19)	чоловіки (n = 17)	жінки (n = 14)	чоловіки (n = 10)	жінки (n = 5)
0	5,3 ± 0,8	4,8 ± 0,8	6,0 ± 1,2	4,9 ± 1,0	4,0 ± 0,9	4,6 ± 1,5
15	14,7 ± 2,6	10,9 ± 2,4	17,2 ± 3,3	13,1 ± 2,9	10,4 ± 2,8	4,6 ± 2,6
30	21,0 ± 3,8	17,4 ± 3,3	24,7 ± 5,4	20,1 ± 4,0	14,8 ± 4,1	9,6 ± 4,2
45	27,0 ± 5,1	23,4 ± 5,1	32,7 ± 7,4	27,2 ± 6,4	17,3 ± 4,9	12,6 ± 6,4
60	32,4 ± 7,0	29,7 ± 7,1	42,8 ± 9,9	35,4 ± 9,0	14,8 ± 5,3	13,8 ± 7,3
Середній	20,0 ± 3,8	17,2 ± 3,7	24,7 ± 5,4	20,1 ± 4,6	12,3 ± 3,3	9,0 ± 4,0

тенденція до більшої частоти та вираженості синдрому надлишкового бактеріального росту у пацієнтів із НВК чоловічої статі.

Результати проведених мікробіологічних досліджень встановили, що у 97,8 % хворих на ХЗЗК відмічається порушення мікробіоценозу ТК. Порівняльний аналіз показав (рис. 4), що у групі хворих на ХЗЗК переважали пацієнти з субкомпенсованою формою дисбіозу (43,5 %). У хворих на НВК також домінував дисбіоз II ступеня, що становило 48,4 % хворих, тоді як у хворих на ХК II та III ступінь дисбіозу встановлено в однакової кількості осіб — у 33,3 % хворих.

Аналіз досліджених показників за нозологіями виявив різницю у вираженості дисбіотичних порушень між хворими на НВК та ХК (табл. 2).

Як при НВК, так і при ХК виявлено зниження основних симбіонтів товстокишкового мікробіоценозу. Однак у хворих на ХК частота цих порушень була вищою. Так, зниження рівня біфідобактерій спостерігалось у 2 (13,3 %) хворих на ХК проти 3 (9,7 %) хворих на НВК, знижена концентрація лактобактерій виявлена в усіх хворих на ХК проти 28 (90,3 %) хворих на НВК.

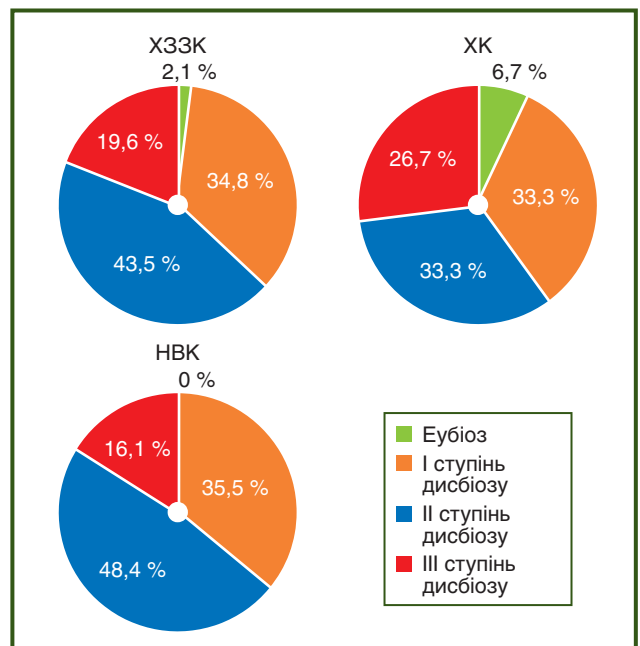


Рисунок 4 — Стан мікробіоценозу ТК у досліджених хворих залежно від нозології

Таблиця 2 — Стан мікрофлори ТК у хворих на ХЗЗК, n (%)

Мікроорганізм	Показник концентрації	ХЗЗК (n = 46)	НВК (n = 31)	ХК (n = 15)
<i>Bifidobacterium</i>	≥ lg 8,0 КУО/г (норма)	41 (89,1)	28 (90,3)	13 (86,7)
	< lg 8,0 КУО/г (нижче норми)	5 (10,9)	3 (9,7)	2 (13,3)
<i>Lactobacillus</i>	≥ lg 6,0 КУО/г (норма)	3 (6,5)	3 (9,7)	0 (0)
	< lg 6,0 КУО/г (нижче норми)	43 (93,5)	28 (90,3)	15 (100,0)
Ентерококи	< lg 6,0 КУО/г (нижче норми)	11 (23,9)	6 (19,4)	5 (33,3)
<i>Escherichia coli</i> з нормальною ферментативною активністю	≥ lg 6,0 КУО/г (норма)	29 (63,0)	20 (64,5)	9 (60,0)
	< lg 6,0 КУО/г (нижче норми)	17 (37,0)	11 (35,5)	6 (40,0)
<i>Escherichia coli</i> лактозонегативні	> 10 ⁴ КУО/г (вище норми)	2 (4,4)	2 (6,5)	0 (0)
<i>Escherichia coli</i> гемолітичні	> 10 ⁴ КУО/г (вище норми)	11 (23,9)	7 (22,6)	4 (26,7)
Гриби роду <i>Candida</i>	≥ lg 4,0 КУО/г (вище норми)	17 (37,0)	12 (38,7)	5 (33,3)
Непатогенний стафілокок	> 10 ⁴ КУО/г (вище норми)	6 (13,0)	1 (3,2)	5 (33,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	≥ lg 4,0 КУО/г (вище норми)	4 (8,7)	4 (12,9)	0 (0)
Умовно-патогенні ентеробактерії	≥ lg 5,0 КУО/г (вище норми)	18 (39,1)	12 (38,7)	6 (40,0)
Патогенні ентеробактерії		Не виявлені	Не виявлені	Не виявлені

Таблиця 3 — Відхилення у складі мікрофлори ТК у хворих на ХЗЗК залежно від статі та нозології

Мікроорганізм (показник концентрації)	Частота виявлених порушень (%)			
	ХК (n = 15)		НВК (n = 31)	
	чоловіки (n = 10)	жінки (n = 5)	чоловіки (n = 17)	жінки (n = 14)
<i>Bifidobacterium</i> (< lg 8,0 КУО/г)	20,0	0	5,9	14,3
<i>Lactobacillus</i> (< lg 6,0 КУО/г)	100,0	100,0	82,4	100
<i>Candida</i> (≥ lg 4,0 КУО/г)	40,0	20,0	29,4	50,0
Умовно-патогенні ентеробактерії (≥ lg 5,0 КУО/г)	40,0	40,0	41,1	35,7

У процесі дослідження були виділені умовно-патогенні ентеробактерії (УПЕ) родів *Klebsiella* (16,1 % хворих на НВК та 26,7 % хворих на ХК), *Citrobacter* (6,5 % хворих на НВК та 6,7 % хворих на ХК). Крім того, у хворих на ХЗЗК з однаковою частотою (6,5 % хворих на НВК та у 6,7 % хворих на ХК) було виділено *Proteus*, концентрація яких сягала lg 7,5–8,9 КУО/г. Слід відмітити, що умовно-патогенні ентеробактерії роду *Enterobacter* були виділені тільки у хворих на НВК (9,7 %). Також у 12,9 % хворих на НВК було визначено патогенний стафілокок.

У 38,7 % обстежених хворих на НВК та у 33,3 % хворих на ХК був підвищений рівень дріжджоподібних грибів роду *Candida* (≥ lg 4,0 КУО/г). У 22,6 % хворих на НВК та у 26,7 % хворих на ХК висівали гемолітичні біовари кишкової палички, яких в нормі не повинно бути у вмісті ТК, при цьому у половині випадків спостерігалось їх домінування над кишковою паличкою з нормальною ферментативною активністю.

Розподіл хворих за глибиною дисбіотичних розладів показав, що у чоловіків з ХК з однаковою частотою (30,0 %) встановлено дисбіоз I, II, III ступенів. У чоловіків з НВК (41,2 %) домінувала I та II ступінь дисбіозу. У жінок, хворих на НВК, встановлена більша частота виявлення дисбіозу II ступеня (57,1 %), при ХК — дисбіозу I та II ступеня (40,0 %).

Кількісні зміни виявлених відхилень у мікробіоценозі ТК у хворих на ХЗЗК залежно від статі подані в табл. 3.

Було встановлено зниження популяційного рівня облигатних грампозитивних бактерій роду *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* як при НВК, так і при ХК. Однак у групі хворих на ХК чоловіків частота виявлення цих порушень з боку біфідобактерій була вищою і дорівнювала 20,0 проти 5,9 %, з боку лактобактерій — 100,0 проти 82,4 % чоловіків хворих на НВК. Тоді як дефіцит лактобактерій був у всіх жінок хворих на НВК та ХК, а дефіцит наявності біфідобактерій у 14,3 % жінок, хворих на НВК.

Підвищена концентрація дріжджоподібних грибів роду *Candida* у вмісті ТК частіше спостерігалась у жінок, хворих на НВК, і становила 50,0 %. Але у чоловіків, хворих на ХК, була декілька вищою частота виділення УПЕ роду *Klebsiella* (вони висівалась у 30,0 % чоловіків та 20,0 % жінок, хворих на ХК, проти 17,7 % чоловіків та 14,3 % жінок, хворих на НВК) та гемолітичних біоварів *E.coli* (які висівалась у 30,0 % чоловіків та 20,0 % жінок, хворих на ХК, проти 23,5 % чоловіків та 21,4 % жінок, хворих на НВК).

Також слід відмітити, що у жінок, хворих на НВК, у 28,6 % випадків було виділено патогенний стафілокок.

Отже, у 48,4 % хворих на НВК домінуючою була субкомпенсована форма дисбіозу, у 33,3 % хворих на ХК — субкомпенсована та декомпенсована. Дисбаланс мікрофлори ТК переважно був обумовлений зниженням основних симбіонтів товстокишкового мікробіоценозу, тобто біфідо- й лактобактерій; підвищенням рівнем *Escherichia coli*, збільшенням концентрації її гемолітичних біоварів (*E.coli* Hly+), появою УПЕ родів *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, у концентрації ≥ lg 5,0 КУО/г; підвищенням вмісту дріжджоподібних грибів роду *Candida* у концентрації ≥ lg 4,0 КУО/г. Загальним для пацієнтів усіх груп було вірогідне зниження рівня біфідо- і лактобактерій. Максимальна кількість хворих зі зниженою концентрацією цих симбіонтів виявлена у чоловіків з ХК: 20,0 та 100,0 % відповідно. УПЕ роду *Enterobacter* були виділені тільки у хворих на НВК (9,7 %). Також у 12,9 % хворих на НВК було визначено патогенний стафілокок. Максимальна частота виділення гемолітичних біоварів *E.coli* спостерігалась у хворих на ХК (26,7 %). Максимальна частота виявлення грибів роду *Candida* відмічалась у жінок хворих на НВК. У жінок, хворих на НВК, було виділено патогенний стафілокок.

Таким чином, у хворих на ХЗЗК дисбіотичні порушення, головним чином, були обумовлені різким зниженням чисельності основних симбіонтів товстокишкового мікробіоценозу та зростанням концентрації умовно-патогенної мікрофлори.

Важливо зазначити, що в деяких випадках симптоми, пов'язані з СНБР в тонкій кишці, можуть залишитися непоміченими в зв'язку з їх великою схожістю із симптомами, які виникають при загостренні хвороби Крона або виразкового коліту. Мікробіологічне дослідження калу та водневий дихальний тест є найдоступнішими неінвазивними методами, що мають високу специфічність та достатню чутливість, які дозволяють швидко виявити порушення мікробіоти у пацієнтів з ХЗЗК, що дає можливість призначити своєчасну медикаментозну корекцію порушень кишкового мікробіоценозу.

Висновки

Проведені мікробіологічні дослідження виявили наявність глибоких змін якісного та кількісного складу мікрофлори товстої кишки у 97,8 % хворих на ХЗЗК, з переважанням дисбіозу II ступеня у 48,4 % хворих на НВК та дисбіозу II і III ступеня у 33,3 % хворих на ХК.

Ці зміни були обумовлені зменшенням кількості біфідо- та лактофлори, підвищенням концентрації умовно-патогенних мікроорганізмів, дріжджоподібних грибів.

У жінок, хворих на НВК, було виділено патогенний стафілокок (28,6 %) та спостерігалась максимальна частота виявлення грибів роду *Candida*. У чоловіків, хворих на ХК, була декілька вищою частота виділення гемолітичних біоварів *E.coli* та умовно-патогенних ентеробактерій роду *Klebsiella*.

Отримані результати при проведенні ВДТ можуть свідчити про високу частоту СНБР у пацієнтів із ХЗЗК (50 % у даному дослідженні). При аналізі даних спостерігалась тенденція до переважання СНБР у хворих на НВК (51,6 %).

Інформація про фінансування. Дослідження виконано в рамках держбюджетної НДР № 4 «Дослідити вікові та гендерні особливості перебігу хронічних запальних захворювань кишечника і розробити диференційовані схеми їх лікування», номер держреєстрації: 0117U000580.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Khan I, Ullah N, Zha L, et al. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. *Pathogens*. 2019;8(3):126. doi:10.3390/pathogens8030126.
2. Lo Presti A, Zorzi F, Del Chierico F, et al. Fecal and Mucosal Microbiota Profiling in Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease. *Front Microbiol*. 2019;10:1655. doi:10.3389/fmicb.2019.01655.
3. Haque SZ, Haque M. The ecological community of commensal, symbiotic, and pathogenic gastrointestinal microorganisms – an appraisal. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:91–103. doi:10.2147/CEG.S126243.
4. Babickova J, Gardlik R. Pathological and therapeutic interactions between bacteriophages, microbes and the host in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11321–11330. doi:10.3748/wjg.v21.i40.11321.
5. Bourkovskaya VA, Beloborodova EI, Akimova LA, et al. Disturbed intestinal microecology in chronic inflammatory intestinal diseases and absorption function of the small intestine. *Siberian*

Medical Journal. 2009;24(4-2):40–45. (in Russian).

6. Danilova NA, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Odintsova AKh, Ramazanova AKh, Sadykova LR. Syndrome of intestinal bacterial overgrowth in patients with inflammatory bowel diseases. *Practical Medicine*. 2015;(91):122–126. (in Russian).

7. Naser SA, Sagransingh SR, Naser AS, Thanigachalam S. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* causes Crohn's disease in some inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7403–7415. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7403.

8. Wills ES, Jonkers DM, Savelkoul PH, Masclee AA, Pierik MJ, Penders J. Fecal microbial composition of ulcerative colitis and Crohn's disease patients in remission and subsequent exacerbation. *PLoS One*. 2014;9(3):e90981. doi:10.1371/journal.pone.0090981.

9. Igarashi H, Maeda S, Ohno K, Horigome A, Odamaki T, Tsujimoto H. Effect of oral administration of metronidazole or prednisolone on fecal microbiota in dogs. *PLoS One*. 2014;9(9):e107909. doi:10.1371/journal.pone.0107909.

10. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(1):1–10. doi:10.1007/s12328-017-0813-5.

11. Martynov VL, Khairidinov AK. Small intestine bacterial overgrowth in patients with failure of the valve *bauhinias* and after its surgical treatments (the first results). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2015;14(2):12–19. (in Russian).

12. Stepanov YuM, Budzak IYa, Konenko IS. Hydrogen breath test in the diagnosis of digestive tract pathology. *Gastroenterologia*. 2015;(55):81–85. doi:10.22141/2308-2097.1.55.2015.80373. (in Russian).

13. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):775–784. doi:10.1038/ajg.2017.46.

14. Rezaie A, Pimentel M, Rao SS. How to Test and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth: an Evidence-Based Approach. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(2):8. doi:10.1007/s11894-015-0482-9.

15. Erdogan A, Rao SS, Gulley D, Jacobs C, Lee YY, Badger C. Small intestinal bacterial overgrowth: duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(4):481–489. doi:10.1111/nmo.12516.

Отримано/Received 07.02.2020

Рецензовано/Revised 19.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 24.02.2020 ■

Степанов Ю.М., Титова М.В., Татарчук О.М.
 ГУ «Інститут гастроентерології НАМН України», г. Дніпр, Україна

Нарушение микробиоценоза толстого кишечника и частота синдрома избыточного бактериального роста у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника

Резюме. Актуальность. В настоящее время хронические воспалительные заболевания кишечника (ХВЗК), яркими представителями которых являются болезнь Крона (БК) и неспецифический язвенный колит (НЯК), в связи с высокой распространенностью и заболеваемостью, тяжестью течения заболевания и трудностями диагностики остаются одной из наиболее сложных и нерешенных проблем современной гастроэнтерологии. К сожалению, и сегодня этиология ХВЗК точно неизвестна, однако наиболее вероятной считают гипо-

тезу иммунного «гиперответа», вызванного факторами окружающей среды к измененной микробиоте кишечника или патогенным микроорганизмам у генетически склонного хозяина. Изменения микробиоты при ХВЗК общепризнанны, а их исследование имеет большое значение для более глубокого понимания этиологии и патогенеза этих заболеваний и поиска новых альтернативных методов лечения. Именно поэтому исследование дисбиоза кишечника при ХВЗК привлекают все большее внимание ученых всего мира. **Цель иссле-**

дования: исследовать особенности дисбиоза кишечника и частоту синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) у пациентов с ХВЗК в зависимости от нозологии и пола. **Материалы и методы.** Проведено обследование 46 больных ХВЗК в возрасте от 20 до 79 лет, в среднем ($47,4 \pm 2,4$) года. В зависимости от нозологии все пациенты были разделены на 2 группы. Первую составляли 15 пациентов с БК, вторую — 31 больной НЯК. Среди пациентов было 19 женщин и 27 мужчин. Всем больным был проведен водородный дыхательный тест (ВДТ) для выявления СИБР и бактериологическое исследование кала. **Результаты.** Микробиологическое исследование выявило наличие глубоких изменений качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки у 97,8 % больных ХВЗК, с преобладанием дисбиоза II степени у 48,4 % больных НЯК и дисбиоза II и III степени у 33,3 % больных БК. Эти изменения были обусловлены уменьшением количества бифидо- и лактофлоры, повышением концентрации условно-патогенных микроорганизмов

и дрожжеподобных грибов. Результаты, полученные при проведении ВДТ, свидетельствуют о высокой частоте СИБР у пациентов с ХВЗК (50 %). При анализе данных выявлено, что СИБР преимущественно определялся у больных НЯК (51,6 %). По гендерному признаку в обеих нозологических группах больных с выявленным СИБР преобладали мужчины. **Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что практически всем больным с ХВЗК присущи изменения микробиоты кишечника, главным образом за счет резкого снижения численности основных симбионтов толстокишечного микробиоценоза и роста концентрации условно-патогенной микрофлоры. Микробиологическое исследование кала и ВДТ являются самыми доступными неинвазивными методами, позволяющими быстро выявить нарушения микрофлоры кишечника.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания кишечника; микрофлора кишечника; синдром избыточного бактериального роста; водородный дыхательный тест

Yu.M. Stepanov, M.V. Titova, O.M. Tatarchuk

State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Large intestine microbiocenosis disorders and the incidence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients suffering from inflammatory bowel diseases

Abstract. Background. Inflammatory bowel diseases (IBD) typically presented by Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are still regarded as one of the most difficult and unsolved challenges in contemporary gastroenterology due to its wide spread, high incidence, severe disease progression and complications in diagnosis. Unfortunately, the etiology of IBD is still unknown, but the hypothesis of an immune "hyper-response" caused by environmental factors in relation to the altered gut microbiota or pathogenic microorganisms in a genetically susceptible host is considered the most plausible. The changes of microbiota in IBD are widely recognized and their studies are of great significance for deeper understanding of etiology and pathogenesis of these diseases, as well as for the search of new alternative methods of their treatment. Therefore, the studies of the intestinal dysbiosis in IBD attract more and more attention of the scientists worldwide. **Purpose:** the current paper aims at studying the features of intestinal dysbiosis and the incidence of small intestine bacterial overgrowth (SIBO) in patients with IBD depending on the disease area and gender. **Materials and methods.** Forty-six patients with IBD aged 20 to 79 years have been examined, their average age was (47.4 ± 2.4) years. The patients have been distributed into two groups according to the disease area. The first group consisted of 15 individuals with CD, the second group included 31 patients with UC. There were 19 females and 27 males in these groups. All patients underwent hydrogen

breath test for SIBO detection and the bacteriologic fecal culture.

Results. The microbiological study has revealed the presence of deep qualitative and quantitative changes in the colonic microflora in 97.8 % of patients with IBD, with predominance of dysbiosis II in 48.4 % of people with UC and dysbiosis II and III in 33.3 % of individuals with CD. These changes were caused by a decrease in the quantity of bifidobacteria and lactobacillus flora, an increase in the concentration of opportunistic microorganisms and yeast-like fungi. The results obtained after performing hydrogen breath tests evidence the high incidence of SIBO in patients with IBD (50 %). The analysis of the received data allows revealing the fact that SIBO prevailed in patients with UC (51.6 %). The certain difference has been noted between males and females: in both groups of patients with detected SIBO, the males prevailed. **Conclusions.** The results obtained indicate that virtually all patients with IBD are characterized by changes in the gut microbiota, mainly due to a sharp decrease in the number of major symbionts of colonic microbiocenosis and an increase in the concentration of opportunistic microflora. Fecal microbiological examination and hydrogen breath test are the most available non-invasive methods that allow rapid detection of intestinal microflora disturbances.

Keywords: inflammatory bowel diseases; intestinal microflora; small intestinal bacterial overgrowth syndrome; hydrogen breath test