

Особенности биоразнообразия кишечной микробиоты при воспалительных заболеваниях кишечника: клинический случай

С. Н. Лагутина¹, А. А. Зуйкова¹, П. А. Чижков², В. Н. Попов², М. Ю. Сыромятников², О. С. Скуратова¹

¹Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж 394036, Российская Федерация

²Воронежский государственный университет, Воронеж 394018, Российская Федерация

Резюме. В настоящее время воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) занимают лидирующие позиции в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Изменение родо-видового состава кишечной микробиоты может отражать тяжесть патологического процесса и служить новым диагностическим признаком, способствовать своевременной коррекции схем лечения. Данный клинический случай свидетельствует об изменении представителей микробиома кишечника у пациентки с тяжелой формой болезни Крона, что способствует модификации схем лекарственной терапии и позволяет достичь стойкой ремиссии.

Ключевые слова: микробиом, болезнь Крона, кишечная микробиота, воспалительные заболевания кишечника, цитокины.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Лагутина СН, Зуйкова АА, Чижков ПА, Попов ВН, Сыромятников МЮ, Скуратова ОС. Особенности биоразнообразия кишечной микробиоты при воспалительных заболеваниях кишечника: клинический случай. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(2):97-100. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-97-100

Features in biodiversity of intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: a clinical case

S. N. Lagutina¹, A. A. Zuikova¹, P. A. Chizhkov², V. N. Popov², M. Yu. Syromyatnikov², O. S. Skuratova¹

¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh 394036, Russian Federation

²Voronezh State University, Voronezh 394018, Russian Federation

Abstract. Currently, inflammatory bowel diseases (IBD) occupy a leading position in the structure of diseases of the gastrointestinal tract (GIT). Changes in the genus and species composition of the intestinal microbiota can reflect the severity of the pathological process and serve as a new diagnostic sign, contribute to the timely correction of treatment regimens. This clinical case is indicative of the change of intestinal microbiome species in a patient with a severe form of Crohn's disease, which promotes modification of medicinal treatment regimens and makes it possible to achieve stable remission.

Key words: Crohn's disease, intestinal microbiota, clinical case, inflammatory bowel diseases, cytokines.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Lagutina SN, Zuikova AA, Chizhkov PA, Popov VN, Syromyatnikov MY, Skuratova OS. Features in biodiversity of intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: a clinical case. *Siberian Medical Review.* 2023;(2):97-100. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-97-100

Введение

В настоящее время воспалительные заболевания (неспецифический язвенный колит (НЯК), болезнь Крона) занимают лидирующие позиции среди патологии кишечника, осложненные формы которых чаще встречаются у пациентов молодого и среднего возраста (более 70 %), что подтверждает актуальность вопроса. Известно, что изменение родо-видового состава кишечной микробиоты способно отражать тяжесть патологического процесса, в том числе и указывать на развитие осложнений болезни Крона [1]. Эти данные могут указывать на исследование бактерий в рамках генетического секвенирования, а также их численности как нового диагностического признака,

оптимизации лечебных мероприятий, коррекции назначенных схем, а также улучшению качества жизни каждого пациента.

Клинический случай. Пациентка Л., 38 лет. Обратилась к врачу – терапевту с жалобами на повышение температуры до 38,0 °С, жидкий стул до 6 раз в сутки с примесью крови, стреляющие боли в прямой кишке. Ухудшение состояния стала отмечать после перенесенной коронавирусной инфекции. Из анамнеза: считает себя больной в течение последних 5 лет, когда появились первые симптомы (2017 г.) в виде жидкого стула, связывала с потерей близкого человека (смерть супруга). Проводилась симптоматическая терапия без положительного эффекта. Спустя

три месяца после лечения наступило ухудшение общего самочувствия, в результате чего была проведена колоноскопия и установлен диагноз – болезнь Крона с тотальным поражением толстой кишки, биопсия слизистой с гистологическим исследованием подтвердила признаки грануляционного воспаления. Назначена терапия: метилпреднизолон (медрол) по схеме 250-125-62,5 мг в/в, далее 48 мг, а также месалазин (салофальк) 3 г/сутки с положительным эффектом. Помимо этого, пациентке был назначен устекинумаб 90 мг п/к – 7 введений. Спустя полгода – обострение кишечной симптоматики, госпитализирована в стационар, где проводилась антибактериальная терапия метронидазолом, увеличена дозировка глюкокортикостероидов (1200 мг в/в), после выписки 62,5 мг по схеме с эскалацией до 250 мг, далее по 1000 мг в течение двух лет. Терапия без выраженного эффекта. Госпитализирована в стационар, где к гормональной терапии добавлен азатиоприн 100 мг. Позже была направлена в НМИЦ Колопроктологии (г. Москва). Учитывая тяжелое агрессивное течение заболевания, высокий риск развития осложнений, гормональную резистентность, пациентке по жизненным показаниям назначена терапия инфликсимабом (200 мг) в комбинации с азатиоприном (100 мг), побочных эффектов не наблюдалось. На фоне проводимой терапии, стул 2 раза в сутки, кашицеобразный, со слизью, сохранялись ложные позывы к дефекации. Температура в норме, болевой синдром купирован. После выписки через 2 дня отметила резкое ухудшение общего состояния, учащение стула до 20 раз в сутки, с примесью слизи и крови. Также стала отмечать появление геморрагических высыпаний на нижних конечностях. При осмотре обнаружено увеличение паховых лимфатических узлов. При пальпации: паховый лимфоузел слева в размере 4x5 см, неподвижный, болезненный, кожа над ним гиперемирована. Выполнены лабораторно – инструментальные исследования, результаты которых представлены в таблице 1,2. Выполнено исследование кала на микропейзаж с определением чувствительности к антибиотикам – отмечается резистентность к антибактериальным препаратам (метронидазол, цефалоспорины (цефтриаксон), фторхинолоны (левофлоксацин). Пациентке проведено 16s – РНК секвенирование кишечной микробиоты с целью оценки биоразнообразия, результаты которой отображены в таблице 3.

При осмотре – в перианальной области определяются множественные гипертрофированные бахромки, при пальцевом исследовании анальный канал выражено инфильтрирован и отечен. На 12 часах определяется большой язвенный дефект, через который дренируются затеки. Пациентка госпитализирована в стационар. С учетом проведенного

лабораторно-инструментального исследования (табл. 1, 2), данных общего состояния пациентки, отсутствия необходимого ответа проведенной терапии – принято решение о назначении ведолизумаба (300 мг). Введение препарата пациентка перенесла удовлетворительно, патологических реакций отмечено не было. Для контроля (в стадии ремиссии) было проведено повторное лабораторное исследование (ОАК), колоноскопия: признаки перенесенного выраженного воспаления (положительная динамика). При повторном исследовании кишечной микробиоты – достоверное снижение патогенных кластеров бактерий (*Clostridium* spp. (2,7 %), *Fusobacterium* (1,1 %), *Parvimonas* (0,4 %)). Пациентка выписана на долечивание с положительной динамикой.

Инструментальная и лабораторная диагностика. Данные лабораторных исследований в динамике пациентки представлены в таблице 1. В рамках инструментального обследования была проведена колоноскопия с прицельной биопсией, заключение: тотальное поражение толстой кишки, картина соответствует болезни Крона, биопсия слизистой с гистологическим исследованием: признаки грануляционного воспаления. На МСКТ органов брюшной полости: признаки диффузного утолщения стенок толстой кишки на всем протяжении с накоплением контраста, инфильтрация параректальной клетчатки слева. Во время терапии пациентке в стационаре проводилась сигмоскопия без подготовки: слизистая оболочка осмотренной части сигмовидной и прямой кишки гиперемирована, определяются множественные обширные продольные язвенные дефекты размерами до 5 см с признаками эпителизации. Эндоскопические критерии болезни Крона в фазе язв-трещин, признаки геморрагического лимфаденита брыжеечных лимфатических узлов. Пациентке была изменена схема лечения (назначение ведолизумаба). Для контроля была проведена колоноскопия: эндоскопическая картина болезни Крона, признаки перенесенного выраженного воспаления, единичный острый язвенный дефект ампулярного отдела прямой кишки (положительная динамика), а также УЗИ органов брюшной полости: признаки болезни Крона в форме колита, умеренная активность воспалительного процесса, с наличием язвенных дефектов.

На основании полученных данных пациентке был поставлен диагноз – Болезнь Крона с тотальным поражением толстого кишечника, гормональная резистентность, тяжелое течение, осложненная геморрагическим лимфаденитом, перианальными поражениями, хроническое рецидивирующее течение.

Болезнь Крона характеризуется хроническим воспалением желудочно-кишечного тракта и связана с увеличением выработки воспалительных

Показатели анализа крови пациентки

Table 1

Indices of the patient's blood test

Показатель	Первичное обращение	В рамках начала лечения в стационаре	Перед сменой терапии	В рамках лечения ведолизу-мабом	Норма
Гемоглобин, г/л	126	103	107	117	120–140
Эритроциты, *10 ¹² /л	4,12	3,4	2,9	3,5	3,5–5,6
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	288	256	216	196	180–320
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	6,9	11,6	10,9	8,4	4–9
СОЭ, мм/ч	24	48	56	23	0–15
С-реактивный белок, г/л	7,8	23	26	16	0–5

Таблица 2

Показатели родового состава нормофлоры кишечной микробиоты при первичном и повторном секвенировании

Table 2

Indices of the genus composition of the normal flora of the intestinal microbiota during primary and repeated sequencing

Показатель	До смены терапии	После смены терапии	Норма
Lactobacterium, %	0,001	0	0-0,02
Bifidobacterium, %	0	0,05	0,1-1
Faecalibacterium, %	0,06	2,3	5-9
Bacteroides, %	1,2	3,7	9-19
Roseburia, %	0,001	0,65	3-6

Таблица 3

Показатели родового состава патогенного кластера при первичном и повторном секвенировании микробиоты кишечника

Table 3

Indices of the genus composition of the pathogenic cluster in the primary and repeated sequencing of the intestinal microbiota

Показатель	До смены терапии	После смены терапии	Норма
Escherichia coli, %	23,6	12,6	0-1
Fusobacterium, %	2,1	1,1	0-0,02
Campylobacter, %	6,8	4,3	0-0,02
Clostridium spp, %	4,3	2,7	0-0,02
Parvimonas, %	2,64	0,4	0-0,02
Klebsiella, %	18,4	7,8	0-0,02
Enterobacter, %	4,3	4,1	0-0,02

цитокинов, таких как интерлейкины (IL) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) – 1. Данное заболевание включает в себя сложные взаимодействия между иммунной системой хозяина, слизистой кишечника и кишечной микробиотой. При воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) состав бактерий содержит специфические патогены, которые могут иметь отношение к этиологии и патогенезу заболевания. Что касается микробиоты кишечника пациентов с болезнью Крона, сообщается, что наблюдается общее сокращение микробного разнообразия, о чем свидетельствуют изменения относительной численности специфических бактериальных таксонов [2].

Известно, что ВЗК, включая болезнь Крона, являются результатом неправильного иммунного ответа на кишечные микробы у генетически восприимчивого хозяина [3]. Увеличение патогенного кластера бактерий, которое выявлено у данной пациентки, может вызывать эрозивные изменения слизистой оболочки толстой кишки за счет выделения активных метаболитов и способствовать онкогенезу. Также отмечалось крайне низкое значение или полное отсутствие представителей нормофлоры (*Bifidobacterium*,

Lactobacillus), при референтных значениях (0,1–1 %). Выявлено низкое значение *Faecalibacterium* (0,06 %), *Roseburia* (0,001) – основных продуцентов бутирата. Данные бактерии связаны со здоровым кишечником и высокой защищенностью от воспалительных процессов. Крайне низкое значение рода *Bacteroides* (1,2 %), что может быть связано с активным воспалительным процессом. Увеличение кластера *Clostridium spp.* (4,3 %), *Fusobacterium* (2,1 %), *Parvimonas* (2,64 %) при референтном значении (0–0,02 %) может говорить о высокой ферментативной активности дипептидаз, выработке мощного иммуногенного липополисахарида, способствующего сильному адгезивному эффекту, приводящему к злокачественной трансформации эпителиальных клеток, что напрямую влияет на развитие лимфаденопатий (у пациентки на момент сдачи первого анализа выявлена геморрагическая лимфаденопатия брыжеечных узлов) и ухудшению состояния [4]. Кроме того, данные бактерии могут значительно изменять микроокружение язвенных дефектов за счет активации клеток-супрессоров миелоидного происхождения, отягочая течение заболевания за счет активаций

фактора некроза опухоли (ФНО- α), а также $\alpha 4\beta 7$ -интегрин [5, 6]. Большинство препаратов, назначенных при терапии болезни Крона способны ингибировать действие ФНО- α и $\alpha E\beta 7$ -интегрин, что не всегда помогает достичь ремиссии. Назначение ведолизумаба в данном случае оправдано, так как он не связывается с $\alpha E\beta 7$ -интегрин, а также не подавляет их функцию, а играет ведущую роль в миграции Т-хелперных лимфоцитов, вызывающих хронический воспалительный процесс [7, 8].

Заключение

Представленный случай наглядно демонстрирует роль кишечной микробиоты и ее метаболитов в прогрессировании патологического процесса, что может являться вспомогательным диагностическим признаком и способствовать своевременной коррекции лечебных мероприятий, улучшая качество жизни пациента с болезнью Крона.

Литература / References

- Burakova I, Smirnova Yu, Gryaznova M, Syromyatnikov M, Chizhkov P, Popov E, Popov V. The Effect of Short-Term Consumption of Lactic Acid Bacteria on the Gut Microbiota in Obese People. *Nutrients*. 2022;14(16):3384. DOI:10.3390/nu14163384
- Loke YL, Chew MT, Ngeow YF, Lim WWD, Peh SC. Colon Carcinogenesis. The Interplay Between Diet and Gut Microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;8(10):603086. DOI: 10.3389/fcimb.2020.603086
- Caparrós E, Wiest R, Scharl M, Rogler G, Gutiérrez Casbas A, Yilmaz B, Wawrzyniak M, Francés R. Dysbiotic microbiota interactions in Crohn's disease. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1949096. DOI: 10.1080/19490976.2021.1949096
- Glassner KL, Abraham BP, Quigley EM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145(1):16-27. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.003
- Torres J, Mehandru S, Colombel J, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-1755. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1
- Gajendran M, Loganathan P, Catinella A, Hashash J. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20-57. DOI:10.1016/j.disamonth.2017.07.001
- He Y, Hu Y, Yuan M, Xu W, Du Y, Liu J. Prognostic and therapeutic implication of m6A methylation in

Crohn disease. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(51):32399. DOI: 10.1097/MD.00000000000032399

- Sokol H, Landman C, Seksik P, Berard L, Montil M, Nion-Larmurier I, Bourrier A, Le Gall G, Lalande V, De Rougemont A, Kirchgesner J, Dagueneil A, Cachanado M, Rousseau A, Drouet É, Rosenzweig M, Hagege H, Dray X, Klatzman D. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. *Microbiome*. 2020;8(1):12. DOI: 10.1186/s40168-020-0792-5

Сведения об авторах

Лагутина Светлана Николаевна, ординатор, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; тел.: +7(473)2598990; e-mail: svlagutina97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3730-5265>

Зуйкова Анна Александровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; тел.: +7(473)2598990; e-mail: zuykova-terapia@vrmgu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5378-4959>

Чижков Павел Андреевич, аспирант, Воронежский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 394018, г. Воронеж, ул. Университетская площадь, д. 1; тел.: +7(473)2207521; e-mail: qooleer@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5626-0579>

Потов Василий Николаевич, д.б.н., профессор, заведующий кафедрой генетики, Воронежский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 394018, г. Воронеж, ул. Университетская площадь, д. 1; тел.: +7(473)2207521; e-mail: pvn@vsu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1294-8686>

Сыромятников Михаил Юрьевич, к.б.н., доцент, кафедра генетики, Воронежский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 394018, г. Воронеж, ул. Университетская площадь, д. 1; тел.: +7(473)2207521; e-mail: miha23.vrn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9028-0613>

Скуратова Ольга Сергеевна, ординатор, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; тел.: +7(473)2598990; e-mail: prokopova15@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1471-8267>

Author information

Svetlana N. Lagutina, resident, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; Address: 10, Student Str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2598990; e-mail: svlagutina97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3730-5265>

Anna A. Zuykova, Dr. of Med. Sci., Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; Address: 10, Student Str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2598990; e-mail: zuykova-terapia@vrmgu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5378-4959>

Pavel A. Chizhkov, post-graduate student, Voronezh State University; Address: 1, University Square Str., Voronezh, Russian Federation 394018; Phone: +7(473)2207521; e-mail: qooleer@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5626-0579>

Vasily N. Popov, Head of the Department of Genetics, Doctor of Biological Sciences, Professor, Voronezh State University; Address: 1, University Square Str., Voronezh, Russian Federation 394018; Phone: +7(473)2207521; e-mail: pvn@vsu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1294-8686>

Mikhail Yu. Syromyatnikov, Cand.Biol.Sci., Associate Professor, Department of Genetics, Voronezh State University; Address: 1, University Square Str., Voronezh, Russian Federation 394018; Phone: +7(473)2207521; e-mail: miha23.vrn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9028-0613>

Olga S. Skuratova, resident, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; Address: 10, Student Str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2598990; e-mail: prokopova15@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1471-8267>

Дата поступления 05.12.2022

Дата рецензирования 31.01.2023

Принята к печати 14.02.2023

Received 05 December 2022

Revision Received 31 January 2023

Accepted 14 February 2023