

**Раздел: КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА**

*С.Н. Лагутина<sup>1</sup>, А.А. Зуйкова<sup>1</sup>, П.А. Чижков<sup>1,2</sup>,  
И.С. Добрынина<sup>1</sup>, В.Н. Попов<sup>2</sup>*

**КЛИНИКО–ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
ОЦЕНКИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ  
С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА  
НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО ВГУ,

**Резюме.** В настоящее время воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) занимают лидирующие позиции в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Неспецифический язвенный колит, болезнь Крона являются прогрессирующими хроническими заболеваниями с аутоиммунным типом воспаления. Наличие тяжелых форм ВЗК наблюдается у пациентов с коморбидной патологией, большая доля которых приходится на метаболические нарушения (ожирение, сахарный диабет 2 типа).

**Ключевые слова:** микробиота кишечника, воспалительные заболевания кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, сахарный диабет 2 типа.

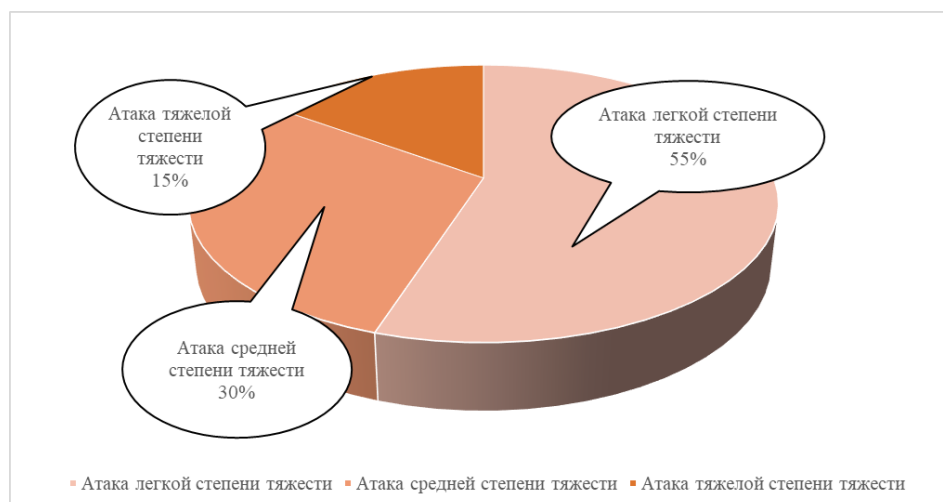
**Актуальность.** Среди патологии ЖКТ лидирующие позиции занимают заболевания с аутоиммунным типом воспаления (НЯК, болезнь Крона). ВЗК чаще встречаются среди пациентов молодого и среднего возрастов, что оставляет актуальным поиск новых маркеров в диагностике. В развитии хронического воспаления участвуют клетки Th2 и Th17, с участием интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-5,6,13,33), ФНО- $\alpha$  (Th2) и ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 (Th17). Ключевую роль во взаимодействии с кишечной микробиотой с целью поддержания гомеостаза и обеспечения защитных функций кишечного барьера, регуляции адаптивного иммунитета играет ИЛ-33 типа [1,2]. Тяжесть заболевания связана с наличием коморбидности, чаще – метаболическими нарушениями. Ежегодно увеличивается количество пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что заставляет искать новые подходы в лечении данной патологии. Изменение в составе кишечной микробиоты может являться пусковым фактором в развитии сахарного диабета 2 типа. Изменение в составе пристеночной микробиоты может определять цитоморфологические изменения на раннем этапе болезни. Это связано с избыточным синтезом серотонина энтероцитами, повышенной выработкой короткоцепочных желчных кислот (КЦЖК), снижением выработки слизи и постоянным поддержанием патологического воспаления, что напрямую влияет на проницаемость слизистой оболочки кишечника [3]. Известны сведения о влиянии представителей кишечной микробиоты на выраженность воспалительного процесса при ВЗК на фоне метаболических нарушений, так как в условиях микробного гомеостаза они оказывают противовоспалительное

действие, напрямую участвуя в индукции иммунного ответа с вовлечением регуляторных Т-клеток кишечника, противовоспалительного интерлейкина ИЛ-33 [4]. За счет увеличения выработки активных метаболитов, влияющих на углеводный обмен, определение родо - видового состава кишечной микробиоты, способно реагировать на развитие патологического процесса уже на латентной стадии заболевания [5,6].

Цель исследования: оценка биоразнообразия кишечной микробиоты у пациентов с ВЗК на фоне сахарного диабета 2 типа.

**Материал и методы исследования.** Проведено 16s – РНК секвенирование – метод исследования кишечной микробиоты у 45 пациентов. Критериями включения в выборку были пациенты с подтвержденными формами ВЗК (НЯК, болезнь Крона) на фоне сахарного диабета 2 типа по результатам колоноскопии с прицельной биопсией и перорального глюкозотолерантного теста (НЯК – 20 человек, болезнь Крона – 5 человек), контрольная группа – соматически здоровые пациенты (20 человек). Средний возраст исследуемых составил  $57 \pm 2,5$  лет. В данных группах было проведено исследование показателей углеводного обмена (глюкоза, гликированный гемоглобин, глюкозотолерантный тест), а также показателей общего анализа крови (лейкоцитарная формула, СОЭ), определение С – реактивного белка (СРБ). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Exel, Statistics.

**Полученные результаты и их обсуждение.** Тяжесть атаки у пациентов с ВЗК оценивалась согласно индексу Мейо (состояние слизистой оболочки кишечника, количество актов дефекаций в сутки, наличие крови в кале, общее состояние пациента). Была выявлена атака легкой степени тяжести у 55% пациентов, средней и тяжелой степени тяжести (30% и 15%) соответственно (Рисунок 1).



**Рис. 1. Оценка тяжести атаки согласно индексу Мейо при ВЗК**

Результаты исследуемых лабораторных показателей пациентов представлены в таблице 1.

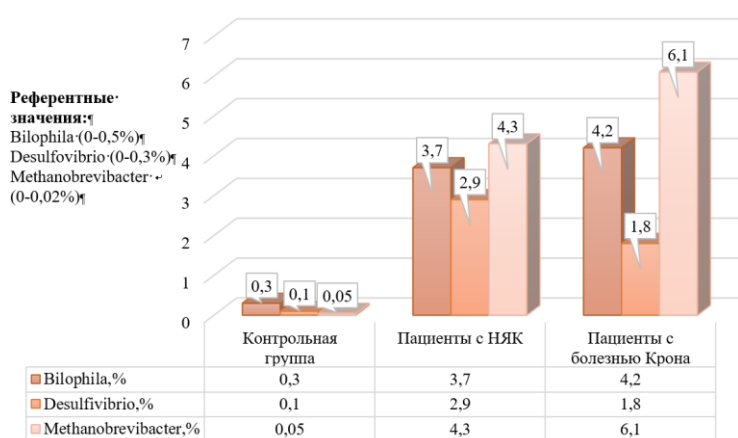
**Таблица 1 – Результаты лабораторной диагностики исследуемых групп**

Показатели	Среднее значение	Стандартное отклонение	Минимальное значение	Максимальное значение
Контрольная группа				
Лейкоциты, (*10 <sup>9</sup> /л)	6,8±0,06	0,94±0,06	4,70±0,1	8,9±0,12
Нейтрофилы палочкоядерные, (%)	3,55±0,05	0,1±0,05	1,6±0,1	5,5±0,2
Нейтрофилы сегментоядерные, (%)	55,6±0,05	0,1±0,05	48,5±0,1	62,7±0,1
СРБ, мг/л	4,15±0,05	0,44±0,1	3,5±0,1	4,8±0,1
Глюкоза, ммоль/л	4,5±0,05	0,95±0,1	4,4±0,1	5,4±0,1
Гликированный гемоглобин, %	5,5±0,1	0,6±0,1	4,8±0,1	6,2±0,1
Исследуемая группа				
Лейкоциты, (*10 <sup>9</sup> /л)	11,4±0,6	0,94±0,06	8,4±0,1	14,4±0,12
Нейтрофилы палочкоядерные, (%)	7,4±0,05	0,1±0,05	4,3±0,1	10,5±0,2
Нейтрофилы сегментоядерные, (%)	74,0±2,0	0,1±0,05	59,5,5±0,1	88,5±0,1
СРБ, мг/л	19,6±1,5	0,5±0,1	15,2±0,1	24,3±0,1
Глюкоза, ммоль/л*	7,4±0,05	0,8±0,1	6,3±0,1	8,6±0,1
Гликированный гемоглобин, % *	6,8±0,1	0,6±0,1	6,6±0,1	7,0±0,1

\*Пациенты принимали сахароснижающие препараты в течение 12 месяцев.

В результате секвенирования кишечной микробиоты было выявлено снижение представителей нормофлоры кишечника (<0,02%) *Bifidobacterium*, *Lactobacterium* у пациентов с ВЗК. Отмечалась тенденция к снижению доли бактерий, относящихся к типу *Bacteroidetes* (снижение рода *Faecalibacterium* - 1,9 ± 0,05 %), с одновременным увеличением доли бактерий *Firmicutes*, в том числе и увеличением численности рода *Fusobacterium* (3,1 ± 0,04%), высокая представленность которого может настораживать в отношении воспалительных процессов и развития колоректального рака. Данная бактерия выделяет мощные метаболиты, способствующие значительному снижению активности барьера слизистой оболочки за счет экспрессии рецепторов клеточной поверхности и ядерных рецепторов, что напрямую влияет на канцерогенез клеток. Увеличение показателей среди патогенных бактерий (*Klebsiella* – 3,4 ± 0,1 %, *Campylobacter* – 2,6 ± 0,15 %, *Clostridium* – 3,4 ± 0,62 % при референтном значении – 0 – 0,02 %), также может определять тяжесть воспалительного процесса. Снижение представителей рода *Roseburia* (0,6±0,15%), увеличение *Akkermansia* (16,7±0,21%), *Blautia* (2,3±0,25%), *Lachnospira* (5,8±0,25%), может быть связано с избыточным

производством короткоцепочечных жирных кислот. Данные бактерии обладают пробиотическими свойствами, способны регулировать метаболизм желчных кислот, продуцировать выработку янтарной кислоты, стимулировать процесс глюконеогенеза. Но высокие уровни могут ассоциироваться с развитием артериальной гипертензии и нарушением углеводного обмена. Крайне низкое значение рода *Alistipes* ( $0,05 \pm 0,01\%$ ) может быть связано с повышением жировой массы тела. Кроме того, данная бактерия обратно коррелирует с общим уровнем холестерина, а также с параметрами гомеостаза глюкозы, включая уровень гликированного гемоглобина. Помимо этого, отмечалось увеличение воспалительного кластера по сравнению с контрольной группой – сульфатредуцирующих бактерий (*Desulfovibrio*, *Bilophila*, *Methanobrevibacter*), что может определять степень тяжести аутоиммунного поражения (Рисунок 2).



**Рис. 2 – Состав сульфатредуцирующих бактерий в исследуемых группах**

**Выводы.** Установлено значимое уменьшение биоразнообразия микробиоты у пациентов с ВЗК по сравнению с группой контроля. При этом изменение патогенного кластера бактерий, а также значимый дисбаланс представителей типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes* может указывать на тяжесть аутоиммунного воспаления. Увеличение количества бактерий «метаболического кластера» способно привести к массивной выработке субстратов для глюконеогенеза и липогенеза, а также снижению экспрессии проглюкагона, влияя на гомеостаз глюкозы и чувствительность тканей к инсулину. Полученные данные свидетельствуют о роли кишечной микробиоты в развитии основного заболевания, что требует дальнейшего изучения родо – видового биоразнообразия, так как это может стать новым критерием в диагностике и лечении патологии.

**Литература.**

1. 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.
2. Loke YL, Chew MT, Ngeow YF, Lim WWD, Peh SC. Colon Carcinogenesis. The Interplay Between Diet and Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;8(10):603086:DOI: 10.3389/fcimb.2020.603086.
3. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):16-27. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.003.

4. Новые пути диагностики неспецифического язвенного колита / С. Н. Лагутина, А. А. Зуйкова, И. С. Добрынина, Ю. А. Котова // Терапия. – 2022. – № S4. – С. 71-74. – DOI 10.18565/therapy.2022.4suppl.71-75.

5. Оценка биоразнообразия кишечной микробиоты как новый диагностический признак метаболических нарушений / С. Н. Лагутина, А. А. Зуйкова, И. С. Добрынина, Ю. А. Котова // Терапия. – 2022. – № S4. – С. 75-78. – DOI 10.18565/therapy.2022.4suppl.76-79. – EDN XRXBTC.

6. Изменение кишечной микробиоты как предиктор развития колоректального рака у лиц пожилого возраста: клинический случай / С. Н. Лагутина, А. А. Зуйкова, И. С. Добрынина [и др.] // Клиническая практика. – 2022. – Т. 13. – № 3. – С. 109-113. – DOI 10.17816/clinpract110706.

**Abstract.**

*S.N. Lagutina<sup>1</sup>, A.A. Zuikova<sup>1</sup>, P.A. Chizhkov<sup>1,2</sup>, I.S. Dobrynina<sup>1</sup>, V.N. Popov<sup>2</sup>*

**CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY DISEASES OF THE INTESTINE ON THE BACKGROUND OF METABOLIC DISORDERS**

<sup>1</sup>Voronezh State Medical University, Department of Polyclinic Therapy

<sup>2</sup>Voronezh State University, Department of Genetics, Cytology, Bioengineering

Currently, inflammatory bowel diseases (IBD) occupy a leading position in the structure of diseases of the gastrointestinal tract (GIT). Nonspecific ulcerative colitis, Crohn's disease are progressive chronic diseases with an autoimmune type of inflammation. The presence of severe forms of IBD is observed in patients with comorbid pathology, a large proportion of which are metabolic disorders (obesity, type 2 diabetes mellitus).

**Keywords:** gut microbiota, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, type 2 diabetes mellitus.

**References.**

1. 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.

2. Loke YL, Chew MT, Ngeow YF, Lim WWD, Peh SC. Colon Carcinogenesis. The Interplay Between Diet and Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;8(10):603086:DOI:10.3389/fcimb.2020.603086.

3. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):16-27. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.003.

4. New ways of diagnosing nonspecific ulcerative colitis / S. N. Lagutina, A. A. Zuykova, I. S. Dobrynina, Yu. A. Kotova // Therapy. – 2022. – No. S4. - S. 71-74. – DOI 10.18565/therapy.2022.4suppl.71-75.

5. Assessment of the biodiversity of the intestinal microbiota as a new diagnostic sign of metabolic disorders / S. N. Lagutina, A. A. Zuykova, I. S. Dobrynina, Yu. A. Kotova // Therapy. – 2022. – No. S4. - S. 75-78. – DOI 10.18565/therapy.2022.4suppl.76-79.

6. Changes in the intestinal microbiota as a predictor of the development of colorectal cancer in the elderly: a clinical case / S. N. Lagutina, A. A. Zuykova, I. S. Dobrynina [et al.] // Clinical practice. - 2022. - T. 13. - No. 3. - S. 109-113. – DOI 10.17816/clinpract110706.

**Сведения об авторах:** Лагутина Светлана Николаевна, ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, [svlagutina97@mail.ru](mailto:svlagutina97@mail.ru). Зуйкова Анна Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, [zuikova-therapia@vrngmu.ru](mailto:zuikova-therapia@vrngmu.ru). Чижков Павел Андреевич, ординатор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, аспирант заочной формы обучения кафедры генетики, цитологии, биоинженерии ФГБОУ ВО ВГУ, [qooleer@yandex.ru](mailto:qooleer@yandex.ru). Добрынина Ирина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, [dobrynina84@yandex.ru](mailto:dobrynina84@yandex.ru). Попов Василий Николаевич, д.б.н., профессор, заведующий кафедрой генетики, цитологии, биоинженерии ФГБОУ ВО ВГУ, [popov@vsuit.ru](mailto:popov@vsuit.ru).