

ИЗМЕНЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.Н. Лагутина, А.А. Зуйкова, И.С. Добрынина, П.А. Чижков, О.С. Скуратова

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

Обоснование. В настоящее время фиксируется рост онкологических заболеваний среди лиц пожилого возраста. Несмотря на явные успехи здравоохранения, связанные с диагностированием болезни и ее лечением, онкопатология занимает высокие позиции в структуре общей заболеваемости.

Описание клинического случая. К терапевту с жалобами на боли внизу живота, чередующиеся запоры и диарею, присутствие крови в кале на протяжении последних 6 мес, снижение веса на 8 кг за последние 4 мес обратилась 62-летняя пациентка. Жалобы на расстройства желудочно-кишечного тракта появились два года назад, обследовалась самостоятельно, по результатам исследований значительных отклонений не выявлено. В рамках диагностического поиска пациентке было выполнено 16s-ПНК секвенирование микробиома кишечника, обнаружившее значительные изменения во многих кластерах бактерий (снижение количественного состава *Lactobacterium*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, а также *Faecalibacterium*, являющейся основным представителем нормальной флоры кишечника, что может указывать на снижение защитной барьерной функции слизистой, увеличение *Fusobacterium* до 1,3%, а также других представителей патогенной флоры). В рамках лабораторно-инструментального обследования в настоящее время был поставлен диагноз: «Злокачественное образование ободочной кишки (колоректальный рак). T3M0N1». Проведено повторное исследование кишечной микробиоты, по результатам которого наблюдалось резкое снижение представителей нормофлоры (<1%) и увеличение *Fusobacterium* до 7,5%. **Заключение.** Изменение различных кластеров бактерий кишечной микробиоты может служить ранним маркером для верификации злокачественных новообразований толстого кишечника. Определение количества *Fusobacterium* в микробиоме кишечника может служить показателем первой диагностической линии, что способствует выявлению патологического процесса на стадии предрака, проведению своевременных лечебных мероприятий, улучшению качества жизни и увеличению ее продолжительности.

Ключевые слова: колоректальный рак; микробиота кишечника; *Fusobacterium*; онконастороженность; клинический случай.

Для цитирования: Лагутина С.Н., Зуйкова А.А., Добрынина И.С., Чижков П.А., Скуратова О.С. Изменение кишечной микробиоты как предиктор развития колоректального рака у лиц пожилого возраста: клинический случай. *Клиническая практика*. 2022;13(3):In Press.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract110706>

Поступила 30.08.2022

Принята 15.09.2022

Опубликована ???.2022

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время онкологические заболевания занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах. Несмотря на явные успехи здравоохранения, связанные с диагностированием и лечением онкопатологии, более 40% впервые выявленных злокачественных новообразований имеют III–IV стадию заболевания, что объясняет высокие показатели летальных исходов. Максимальное число выявленных случаев заболевания приходится на возрастную группу старше 60 лет (36,5%): 20,5% среди мужчин, 16,0% среди женщин. В то же время

в большинстве развитых стран увеличивается число пожилых людей, что делает актуальным разработку научно обоснованных подходов профилактики и лечения пациентов с данной патологией.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка Т., 62 года, 17.06.2021 обратилась к участковому терапевту в поликлинику г. Воронежа с жалобами на боли в нижней части живота, расстройство стула (чередующиеся запоры и диарея, наличие крови в кале на протяжении последних 6 мес, похудение на 8 кг за последние 4 мес.

CHANGES IN THE INTESTINAL MICROBIOTA AS A PREDICTOR OF THE DEVELOPMENT OF COLORECTAL CANCER IN THE ELDERLY PERSONS: CASE STUDY

S.N. Lagutina, A.A. Zuikova, I.S. Dobrynina, P.A. Chizhkov, O.S. Skuratova

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

Background: Currently, there is an increase in cancer among the elderly. Despite the obvious advances in health care related to the diagnosis of the disease and its treatment, oncopathology occupies a high position in the structure of the overall morbidity. **Clinical case description:** Patient T., 62 years old, came to the therapist with complaints of constant pulling pains in the lower abdomen, stool disorder — alternating constipation and diarrhea, presence of blood in the stool over the past 6 months, weight loss by 8 kg over the past 4 months. She was examined independently two years ago, when for the first time there were disorders of the gastrointestinal tract, which she associated with constant stressful situations at work. According to the study results, no significant deviations were found. The patient also underwent 16s-RNA sequencing of the intestinal microbiome, which revealed significant changes in many clusters of bacteria (a decrease in the quantitative composition of *Lactobacterium*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, which is the main representative of the normal intestinal flora, which may indicate a decrease in the protective barrier function of the colonic mucosa intestines, an increase in *Fusobacterium*, as well as other representatives of the pathogenic flora). During the period of treatment at the present time, within the framework of laboratory and instrumental examination, the diagnosis was confirmed: «Malignant formation of the colon (colorectal cancer). T3M0N1». A repeated study of the intestinal microbiota was carried out, according to the results of which an increase in *Fusobacterium* up to 7.5% was observed, a sharp decrease in the representatives of the normoflora (<1%). **Conclusion:** Changes in various bacterial clusters of the intestinal microbiota can serve as an early marker for the verification of malignant neoplasms of the large intestine. Determining the amount of *Fusobacterium* in the intestinal microbiome can be an indicator of the first diagnostic line, which helps to identify the pathological process at the stage of precancer, take timely therapeutic measures, improve the quality of life and increase its duration.

Keywords: colorectal cancer; intestinal microbiota; *Fusobacterium*; cancer alertness; clinical case.

For citation: Lagutina SN, Zuikova AA, Dobrynina IS, Chizhkov PA, Skuratova OS. Changes in the Intestinal Microbiota As A Predictor of the Development of Colorectal Cancer in the Elderly Persons: Case Study. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(3):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract110706>

Submitted 30.08.2022

Revised 15.09.2022

Published ???.2022

Из анамнеза. Обследовалась самостоятельно в 2019 г. (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, копрограмма общая, 16s-РНК секвенирование кала, колоноскопия), когда впервые появились расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, которые связывала с постоянным стрессом. По результатам лабораторных и инструментальных исследований, отклонений от нормы выявлено не было. В рамках диагностического поиска выполнено секвенирование микробиома кишечника, показавшее изменения во многих кластерах бактерий, при этом, со слов пациентки, антибиотики перед сдачей анализа она не принимала. Самостоятельно при болях принимала спазмолитические препараты (дротаверин по 40 мг/сут) без положительного эффекта.

Аллергологический и наследственный анамнез не отягощены. Вредные привычки отрицает. Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца. Стабильная стенокардия напряжения. Функциональный класс II.

Объективно. Общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, активна. Кожные покровы бледные, периферические лимфоузлы не пальпируются. При объективном исследовании костно-мышечной, дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем патологии не выявлено. Печень, селезенка не пальпируются. При поверхностной и глубокой пальпации живота отмечается болезненность в нижних отделах. Стул, со слов пациентки, неоформленный, с примесью крови.

Инструментальная и лабораторная диагностика

Данные лабораторного исследования пациентки в период первого обращения и в настоящее время представлены в табл. 1. В период первого обращения изменений в лабораторных показателях выявлено не было. При секвенировании микробиоты кишечника обнаружена сниженная концентрация *Lactobacterium*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, увеличение рода *Bacteroides*, а также кластера патогенных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Eggerthella*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*). В рамках инструментального обследования проведена колоноскопия с прицельной биопсией. Заключение: морфологическая картина соответствует гиперпластическому полипу с воспалением низкой активности, данных за опухолевый рост нет.

При повторном обследовании (спустя 1 год): в общем анализе крови анемия легкой степени тяжести (Hb 92 г/л); кал на скрытую кровь: положительная реакция; колоноскопия: заболевание ректосигмоидного перехода (взята биопсия), дивертикулез толстой кишки, колопатия с атрофией слизистой оболочки. Результаты цитологического исследования: обнаружены скопления и структуры из эпителиальных клеток слизистой оболочки,

комплексы из клеток железистого эпителия с выраженными признаками атипии и полиморфизма. Цитологическая картина соответствует аденокарциноме. Заключение мультисрезовой спиральной компьютерной томографии брюшной полости и забрюшинного пространства: компьютерно-томографическая картина опухоли ободочной кишки с инвазией в клетчаточное пространство таза.

На основании проведенных исследований поставлен диагноз: «Злокачественное образование ободочной кишки (колоректальный рак). Т3М0N1».

С целью определения микробиоты кишечника пациентка самостоятельно пересдала анализ кала (табл. 2, 3), по результатам которого была направлена на лечение в онкологический диспансер.

Клинический диагноз

На основании полученных данных пациентке поставлен диагноз: «Резектабельный локализованный и местнораспространенный рак ободочной кишки II–III стадии, Т3М0N1».

Динамика и исходы

Пациентка направлена в онкологический диспансер для дальнейшего лечения (проведения радикальной операции и лучевой терапии). В настоящее время продолжает лечение.

Таблица 1 / Table 1

Показатели общего и биохимического анализа крови при первичном и повторном обращении /
Indicators of the general and biochemical analysis of blood during the initial and repeated treatment

Показатель	Первичное обращение	Повторное обращение	Норма
Гемоглобин, г/л	126	92	120–140
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,12	2,08	3,5–5,6
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	288	160	180–320
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,9	14,8	4–9
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	21	46	0–15
С-реактивный белок, г/л	4,3	36	0–5

Таблица 2 / Table 2

Показатели родового биоразнообразия нормофлоры при первичном и повторном секвенировании микробиоты кишечника, % /
Indices of generic biodiversity of normoflora in primary and secondary sequencing of the intestinal microbiota, %

Показатель	Первичное обращение	Повторное обращение	Норма
<i>Lactobacterium</i>	0	0	0–0,02
<i>Bifidobacterium</i>	0	0	0,1–1
<i>Akkermansia</i>	0,01	0	0,02–2,5
<i>Faecalibacterium</i>	4,1	1,9	5–9
<i>Bacteroides</i>	5,3	0,6	9–19

Таблица 3 / Table 3

Показатели родового биоразнообразия патогенного кластера при первичном и повторном секвенировании микробиоты кишечника, % /
Indicators of generic biodiversity of the pathogenic cluster in primary and secondary sequencing of the intestinal microbiota, %

Показатель	Первичное обращение	Повторное обращение	Норма
<i>Escherichia coli</i>	1,6	6,3	0–1
<i>Eggerthella</i>	0,08	0,03	0–0,02
<i>Streptococcus</i>	2,1	2,5	0–1
<i>Fusobacterium</i>	1,3	7,5	0–0,02
<i>Campylobacter</i>	1,1	2,6	0–0,02

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая представленность в кишечной микробиоте у пациентки *Fusobacterium*, выявленная при первом секвенировании, может настораживать в отношении воспалительных процессов и новообразований в кишечнике. Это связано с тем, что *Fusobacterium* выделяет мощные метаболиты, которые способствуют значительному снижению барьера слизистой оболочки. Недавние исследования показали, что эпителиальные клетки толстой кишки и иммунные клетки слизистой оболочки экспрессируют несколько рецепторов клеточной поверхности и ядерных рецепторов, которые активируются специфическими бактериальными метаболитами, которые влияют на множественные сигнальные пути и экспрессию многих генов, что напрямую может способствовать развитию новообразований [1–6].

При повторном обследовании пациентки было выявлено повышение *Fusobacterium* до 7,5%, что, вероятно, является максимальным ответом со стороны бактерии на рост опухоли. Помимо этого, другие представители микробиоты кишечника — онкогенные бактерии — способны напрямую взаимодействовать с эпителиальными клетками толстой кишки, усиливая воспалительный процесс. Кроме того, некоторые бактериальные метаболиты также обладают способностью вызывать эпигенетические изменения в этих клетках посредством ингибирования селективных ферментов, участвующих в поддержании ацетилирования гистонов и метилирования ДНК. Бактерии толстой кишки связываются с хозяином с помощью селективных метаболитов, которые взаимодействуют с молекулярными мишенями хозяина. Эта химическая связь лежит в основе широкого спектра биологии и функции эпителиальных клеток толстой кишки и иммунных клеток слизистой оболочки, которые защищают от воспаления и канцерогенеза в толстой кишке при нормальных физиологических условиях. Микробиота кишечника

ка может изменять восприимчивость и способствовать прогрессированию колоректального рака за счет модуляции таких механизмов, как воспаление и повреждение ДНК, а также путем производства метаболитов. У пациентов с данной патологией наблюдается выраженный дисбиоз кишечной микробиоты с уменьшением количества комменсальных видов бактерий (бактерий, продуцирующих бутират) и увеличением популяции патогенных, провоспалительных условно-патогенных бактерий. В настоящее время известно, что бактерии *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* и *Streptococcus gallolyticus* показывают высокую численность у пациентов с данной патологией, что может быть связано с мощным иммуномодулирующим действием активных метаболитов, тогда как *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Roseburia* имеют достаточно низкие значения [4].

При повторном секвенировании у пациентки отмечалось отсутствие или крайне низкое значение данных кластеров бактерий. Увеличение представителей рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* на ранней стадии заболевания может ингибировать рост опухоли за счет подавления воспаления и ангиогенеза, а также усиления функции кишечного барьера вследствие секреции короткоцепочечных жирных кислот, что может являться новым перспективным направлением в лечении пациентов с данной патологией [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании имеющихся в литературе данных, а также собственных исследований следует сделать вывод, что изменение различных кластеров бактерий микробиоты кишечника может служить ранним маркером для верификации злокачественных новообразований толстого кишечника.

Требуется дальнейшие исследования роли *Fusobacterium* в микробиоме кишечника в развитии

колоректального рака. Если эта роль подтвердится, анализ *Fusobacterium* в микробиоте может стать одним из диагностических показателей раннего патологического процесса (стадия предрака), столь необходимого для своевременных лечебно-профилактических мероприятий, улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено добровольное информированное согласие на публикацию медицинских данных в научных целях в журнале «Клиническая практика».

INFORMED CONSENT

Written voluntary informed consent was received from the patient for the publication medical data for scientific purposes in the journal "Clinical Practice".

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. П.А. Чижков — лечение пациентов; О.С. Скуратова — лабораторные исследования биологических образцов пациентов; С.Н. Лагутина, П.А. Чижков — обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; И.С. Добрынина — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; А.А. Зуйкова — руководство лечением пациентов и обсуждение результатов исследования.

Author contribution. P.A. Chizhkov — treatment of patients; O.S. Skuratova — laboratory studies of biological samples of patients; S.N. Lagutina, P.A. Chizhkov — processing and discussion of the

results of the study, writing the text of the article; I.S. Dobrynina — search and analytical work, discussion of the results of the study, writing the text of the article; A.A. Zuykova — management of the treatment of patients and discussion of the results of the study.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования проведенного исследования.

Funding source. The authors declare that there is no funding for the study.

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Competing interests. The authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to report.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunology*. 2017;18(1):2. doi: 10.1186/s12865-016-0187-3
2. Derovs A, Laivacuma S, Krumina A. Targeting microbiota: what do we know about it at present? *Med (Kaunas)*. 2019;55(8):459. doi: 10.3390/medicina55080459
3. Burakova I, Smirnova Y, Gryaznova M, et al. 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
4. Chattopadhyay I, Dhar R, Petusami K, et al. Exploring the role of the gut microbiome in colon cancer. *Applied Biochemistry Biotechnology*. 2021;193(6):1780–1799. doi: 10.1007/s12010-021-03498-9
5. Loke YL, Chew MT, Ngeow YF, et al. Colon carcinogenesis: the interplay between diet and gut microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:603086. doi: 10.3389/fcimb.2020.603086
6. Sanchez-Alcoholado L, Ramos-Molina B, Otero A, et al. The role of the gut microbiome in colorectal cancer development and therapy response. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1406. doi: 10.3390/cancers12061406

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Лагутина Светлана Николаевна;

адрес: Россия, 394036, Воронеж,

ул. Студенческая, д. 10;

e-mail: svlagutina97@mail.ru; eLibrary SPIN: 3165-2380;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3730-5265>

Соавторы:

Зуйкова Анна Александровна, д.м.н., профессор;

e-mail: zuikova-terapia23@vrngmu.ru;

eLibrary SPIN: 7605-1630;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5378-4959>

Добрынина Ирина Сергеевна, к.м.н., доцент;

e-mail: dobrynina84@yandex.ru; eLibrary SPIN: 9143-8583;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4849-0200>

Чижков Павел Андреевич;

e-mail: qooleer@yandex.ru; eLibrary SPIN: 5108-3444;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-0579>

Скуратова Ольга Сергеевна;

e-mail: prokopova15@mail.ru; eLibrary SPIN: 5178-7940

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Svetlana N. Lagutina, MD;

address: Studencheskaya st., 10,

Voronezh, 394036, Russia;

e-mail: svlagutina97@mail.ru; eLibrary SPIN: 3165-2380;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3730-5265>

Co-authors:

Anna A. Zuikova, MD, PhD, Professor;

e-mail: zuikova-terapia23@vrngmu.ru;

eLibrary SPIN: 7605-1630;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5378-4959>

Irina S. Dobrynina, MD, PhD, Associate Professor;

e-mail: dobrynina84@yandex.ru; eLibrary SPIN: 9143-8583;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4849-0200>

Pavel A. Chizhkov, MD;

e-mail: qooleer@yandex.ru; eLibrary SPIN: 5108-3444;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-0579>

Olga S. Skuratova, MD;

e-mail: prokopova15@mail.ru; eLibrary SPIN: 5178-7940