

## Диагностические маркеры иерсиниозов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

А. Н. Сорокин\*<sup>1</sup>, М. В. Соловьев<sup>1</sup>, К. П. Раевский<sup>1</sup>, Е. А. Воскресенская<sup>2</sup>,  
Г. И. Кокорина<sup>2</sup>, Е. А. Богумильчик<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург

### Резюме

**Актуальность.** У ряда пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), рефрактерных к противовоспалительной и/или иммуносупрессивной терапии, возможно заподозрить текущую либо перенесенную недиагностированную иерсиниозную инфекцию (псевдотуберкулез, кишечный иерсиниоз). **Цель.** Определить особенности течения, диагностики и лечения ВЗК у пациентов с выявленными маркерами иерсиниозов. **Материалы и методы.** 22 пациентам с установленным в соответствии с современными диагностическими критериями диагнозом ВЗК (язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК)) в фазе обострения (ММДАИ 5–11 баллов для ЯК и индексом Беста 221–396 баллов для БК) проведено исследование кала бактериологическим методом и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления патогенных иерсиний, а также определение специфических противоиерсиниозных антител методом иммуноферментного анализа (ИФА) и иммуноблота. Больные ВЗК разделены на две группы: с подтвержденным диагнозом «Иерсиниоз» и без него. Всем обследованным пациентам проводили традиционную противовоспалительную и/или иммуносупрессивную терапию. **Результаты и обсуждение.** У значительной части пациентов (45%) с ВЗК были выявлены специфические антитела к патогенным иерсиниям – маркеры перенесенной либо текущей иерсиниозной инфекции. В дебюте ВЗК у пациентов с маркерами иерсиниозов имеется тенденция к большей манифестации системных проявлений. Клинические проявления ВЗК и иерсиниозов полиморфны, часто сходны, неспецифичны. Факт улучшения на фоне эмпирической антибактериальной терапии у 24% пациентов с ВЗК, достижения в ранние сроки клинической ремиссии у 57% пациентов, получавших этиотропную антибиотикотерапию, свидетельствует о значимой роли иерсиний в генезе хронического интестинального воспаления у ряда больных. **Выводы.** Метод иммуноблота наиболее информативен для выявления маркеров иерсиниозов у больных ВЗК. Иерсиниозная инфекция значима в генезе ЯК и БК. Достижение ремиссии ВЗК при использовании различных антибактериальных средств в большинстве случаев связано преимущественно с применением в качестве стартовой антибиотикотерапии.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, кишечный иерсиниоз, псевдотуберкулез, иммуноблот

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Сорокин А. Н., Соловьев М. В., Раевский К. П. и др. Диагностические маркеры иерсиниозов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(3):36-43. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-36-43>

### Diagnostic Markers of Yersiniosis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases

AN Sorokin\*\*<sup>1</sup>, MV Solovyov<sup>1</sup>, KP Raevsky<sup>1</sup>, EA Voskresenskaya<sup>2</sup>, GI Kokorina<sup>2</sup>, EA Bogumilchik<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Military medical academy of S.M. Kirov, Russia

<sup>2</sup> St. Petersburg Pasteur Institute, Russia

### Abstract

**Relevance.** This study is related to the study of the etiology, pathogenesis and clinic of inflammatory bowel diseases (IBD). In a number of patients with IBD who are refractory to anti-inflammatory/immunosuppressive therapy, there are signs of current or transferred yersiniosis infection, not diagnosed by routine methods. **Aim.** According to the scientific literature and the results of our own research, to identify the presence and assess the nature of the influence of yersinia on the occurrence and development of IBD. **Materials Methods.** In our study, we conducted a bacteriological examination of feces by polymerase chain reaction (PCR)

\* Для переписки: Сорокин Арсений Николаевич, курсант 6-го курса, ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, 198152, Санкт-Петербург, ул. Автовская, д.25, кв. 34. +7 (812) 783-54-73, [arsenysorokin@mail.ru](mailto:arsenysorokin@mail.ru). ©Сорокин А. Н. и др.

\*\* For correspondence: Sorokin Arseny Nikolaevich, 6th year cadet, Military medical academy of S.M. Kirov, 25, sq. 34, Avtovskaya str., Saint Petersburg, 198152, Russia. +7 (812) 783-54-73, [arsenysorokin@mail.ru](mailto:arsenysorokin@mail.ru). ©Sorokin AN, et al.

in patients with a diagnosis of IBD (UC and CD) in the acute phase (MMDAI  $\geq$  4 points for UC and Best index  $\geq$  150 points for CD), as well as immunological diagnostics using enzyme immunoassay (IFA) in the version of line-blotting (IB). Using the results obtained, clinical and instrumental semiotics were evaluated in subgroups of individuals suffering from IBD with confirmed yersiniosis ("IBD+ IER+") and without it ("IBC+ IER-"). We also assessed the role of intestinal infection by determining the effectiveness of initial antibacterial therapy in the treatment of exacerbation of IBD. **Results.** A significant part (in the case of our sample – 45%) of patients with IBD, when examined by high-tech methods, demonstrate the presence of markers of a transferred or current yersiniosis infection. Its role in the initiation and development of autoimmune intestinal inflammatory process requires further clarification. **Conclusions.** In 45% of patients with IBD, high-precision examination reveals markers of transferred or current yersiniosis infection. Routine clinical methods for the diagnosis of yersiniosis have low sensitivity and do not allow us to convincingly assess the role of this bacterial agent as a trigger factor for the onset or recurrence of IBD. There is a tendency for greater manifestation in the debut of IBD in patients with markers of systemic yersiniosis. The fact of improvement against the background of empirical antibacterial therapy in 24% of patients with IBD, achievement of early clinical remission in 57% of patients receiving antibiotic therapy, indicates a significant role of bacterial enterocolopathogens in the genesis of chronic intestinal inflammation in a number of patients. **Keywords:** inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, intestinal yersiniosis, pseudotuberculosis, immunoblotting. No conflict of interest to declare.

**For citation:** Sorokin AN, Solovyov MV, Raevsky KP et al. Diagnostic markers of yersiniosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2023;22(3):36-43 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-3-36-43>

## Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) остаются серьезной проблемой современной гастроэнтерологии из-за высокой распространенности и увеличения частоты осложнений [1]. Кроме того, немаловажным фактором является растущее число больных, рефрактерных к традиционной противовоспалительной и/или иммуносупрессивной терапии, представленной препаратами 5-АСК [2], системными [3] и топическими [4] глюкокортикостероидами (ГКС), тиопуринами [5], а также средствами генно-инженерной биологической терапии, вошедшими в широкую клиническую практику [6].

За последние годы в лечении ВЗК произошли изменения благодаря научным достижениям в раскрытии субклеточных, молекулярных механизмов патогенеза, появлению современных методов диагностики и новых лекарственных средств [5,7,8]. Однако успех лекарственной терапии достигается в недостаточном числе случаев. Например, эффективность препаратов 5-АСК в достижении и удержании ремиссии при язвенном колите (ЯК) колеблется в пределах 79,1–75,7% [9,10], при БК – 27–31% [11]. Тиопурины способствуют поддержанию стойкой ремиссии ЯК у 60% больных, БК – у 75% [5]. Частота индуцированной ГКС ремиссии не превышает 50% [11], использование препаратов данной группы для поддержания медикаментозной ремиссии признано нецелесообразным [12]. Частота гормонорезистентной формы ЯК колеблется от 9 до 16% [13, 14], резистентность к ГКС отмечается у 16–20% пациентов с БК [15,16].

Среди возбудителей инфекций, которые могут снижать эффективность терапии ВЗК, рассматриваются цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус простого герпеса, *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile* [17]. Некоторые ученые выделяют в эту группу также *Pseudomonas fluorescens*

[18], энтеропатогенные *Esherichia coli* [19], *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis* [20,21].

*Y. enterocolitica* у пациентов с ВЗК вызывает илеоколит, проявляющийся болью в животе, диареей и лихорадкой. Заболевание обычно протекает благоприятно, без значительных осложнений. На сегодняшний день в литературе описано несколько случаев обнаружения иерсиниозов при ВЗК [7,16,22]. М. Payne в своем исследовании показал инфицирование *Y. enterocolitica* при БК и признаки различия между двумя заболеваниями [19]. В. De Berardis приводит клиническое наблюдение пациента, ранее перенесшего аппендэктомию, которому потребовалась срочная операция по поводу пельвиоперитонита в связи с перфорацией кишечника в результате некротически-язвенного илеита с аденомезентеритом, вызванным *Y. enterocolitica*. Хирургическое лечение (резекция кишечника) в сочетании с таргетной антибактериальной терапией доказало свою эффективность [20].

Одним из наименее изученных вопросов в проблеме лечения иммуносупрессорами является эффект прямого воздействия данной терапии на микрофлору макроорганизма, в первую очередь, микробиом кишечника [22]. На фоне заболевания и специфического лечения развивается снижение резистентности макроорганизма, ослабление системного и местного иммунитета кишечника, повышение проницаемости кишечного барьера, что приводит к усилению размножения патогенных микроорганизмов, усилению поступления их эндо- и экзотоксинов во внутреннюю среду макроорганизма, развитию системной антигенемии, интоксикации и воспалительного ответа, ухудшающего течение и прогноз собственно воспалительных заболеваний кишечника.

Важную роль в этом отношении играют *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*. У ряда пациентов с ВЗК, рефрактерных к иммуносупрессивной

## Original Articles

и/или противовоспалительной терапии, можно заподозрить текущую либо перенесенную ранее иерсиниозную инфекцию, не диагностированную рутинными методами.

**Цель работы** – определить особенности течения, диагностики и лечения ВЗК у пациентов с выявленными маркерами иерсиниозов.

**Материалы и методы**

С августа по январь 2021 г. в клинике госпитальной терапии ВМедА им. С. М. Кирова обследовано 22 пациента с хроническим рецидивирующим течением ВЗК в фазе обострения, 10 мужчин и 12 женщин (средний возраст –  $43,9 \pm 3,3$  года); 17 пациентов с ЯК, 5 – с БК (MMDAI 5 – 11 баллов для ЯК и индексом Беста 221 – 396 баллов для БК)

Для формирования изучаемой группы проводили обследование пациентов с ВЗК, у которых, несмотря на проводимую терапию, сохранялись признаки заболевания: осуществляли сбор анамнеза, оценку данных медицинской документации и клинико-лабораторного обследования с формированием когорты на основании критериев включения и исключения. Затем выполняли лабораторные исследования (крови, кала) для установления возможной иерсиниозной этиологии заболевания.

В результате больные ВЗК, у которых наблюдался недостаточный эффект от проведенной традиционной терапии были разделены на две группы по признаку наличия или отсутствия специфических иерсиниозных маркеров.

В данных группах ретроспективно оценивались различия симптомов заболевания на момент дебюта и в течение первых шести недель от начала заболевания, результаты инструментальных исследований (фиброколоноскопии и ультразвукового исследования органов брюшной полости), наличие, эффективность инициальной терапии, в том числе антибактериальной.

**Критерии включения в исследование**

Воспалительное заболевание кишечника (ЯК или БК), подтвержденное комплексным обследованием, включающим фиброколоноскопию и гистологическое исследование биоптата слизистой оболочки; длительность заболевания более одного года; возраст от 18 до 80 лет; отсутствие лабораторных (серологических или копрологических) признаков наличия инфекционного колита на момент дебюта заболевания и в течение первых шести недель подписание письменного информированного согласия на участие в исследовании.

**Критерии исключения из исследования**

Сопутствующая патология, влияющая на течение основного заболевания; осложненное течение заболевания (колоректальный рак, колэктомия в анамнезе, токсический мегаколон).

Диагноз «ВЗК» устанавливался на основании комплексной оценки жалоб, данных анамнеза, осмотра и параклинических данных: результатов лабораторных и инструментальных методов, в том числе обязательного морфологического подтверждения диагноза в анамнезе или на момент включения в исследование (согласно рекомендациям «European evidence based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis» (ECCO), 2016). Продолжительность заболевания у обследуемых пациентов составила от 1 до 34 лет.

Для лабораторного подтверждения иерсиниозной инфекции использовали методы выявления возбудителей иерсиниозов и антител к ним. При исследовании образцов сыворотки крови (ОСК) методом ИФА с использованием тест-систем «Иерсиниоз-ИФА-IgA», «Иерсиниоз-ИФА-IgG» (ООО «Омникс», Санкт-Петербург) выявляли антитела класса А, G к родоспецифическим белковым антигенам *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* без дифференциации нозологических форм псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз. Методом иммунолота с использованием наборов «recomLine Yersinia IgA», «recomLine Yersinia IgG» (MIKROGEN Diagnostik, Германия) выявляли антитела классов А, G к видоспецифическим белкам *Y. pseudotuberculosis* или *Y. enterocolitica*, что, в ряде случаев, позволило дифференцировать псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз.

Идентификацию возбудителя в кале выполняли бактериологическим и молекулярно-генетическим (ПЦР) методом с применением наборов реагентов «АмплиСенс *Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis-FL*» (ФБУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием набора прикладных программ MS Office 2010, БИОСТАТ 4.03 и STATISTICA 6.0 for Windows (StatSoft, USA).

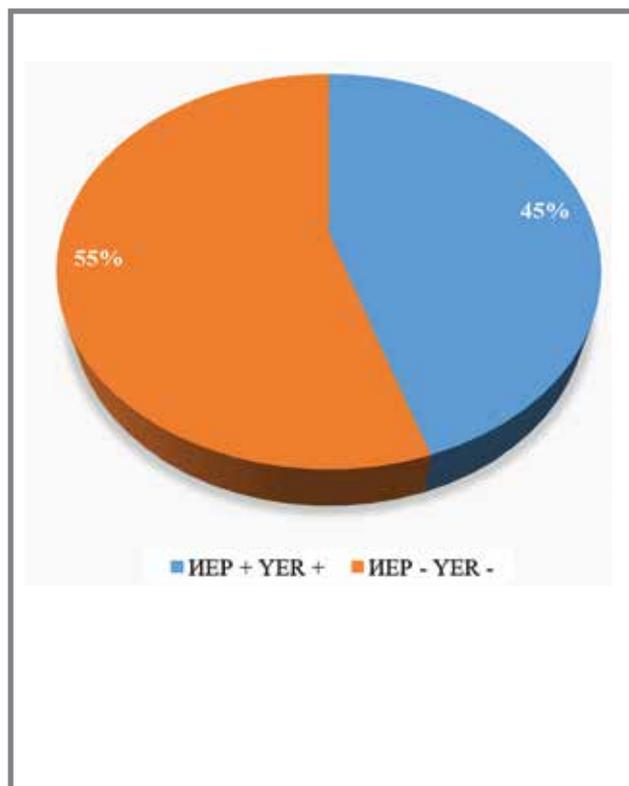
**Результаты и обсуждение**

Всем участвовавшим в изучении пациентам перед назначением терапии ВЗК в ходе первичного обследования для исключения инфекционного колита, в том числе иерсиниозной природы, выполняли бактериологическое исследование кала, при котором не удалось выявить возбудителей кишечных инфекций. При использовании более чувствительного молекулярно-генетического метода, ПЦР для выявления ДНК *Y. pseudotuberculosis* и патогенных *Y. enterocolitica*, также получен отрицательный результат.

Обнаружение антител к патогенным иерсиниям в ИФА оказалось неэффективным. При исследовании методом иммунолота в ОСК у 10 из 22 обследованных пациентов (45%) выявлено наличие диагностических маркеров иерсиниозов – специфических антител.

По результатам лайн-блота (рис. 2) специфические антитела к YopD обнаружены у 7 пациентов

**Рисунок 1. Результаты исследования методом иммуноблота**  
**Figure 1. Results of Western blot**

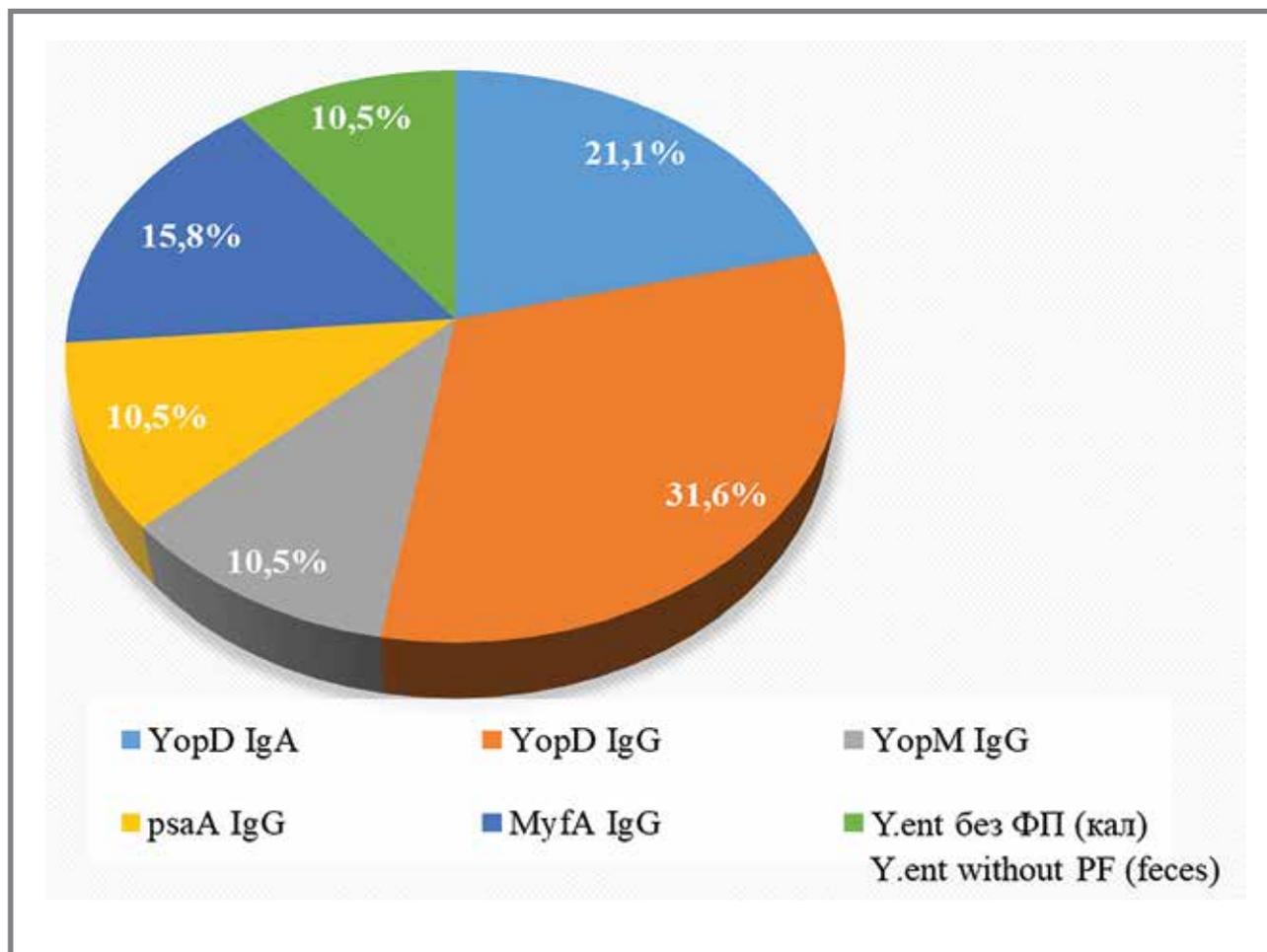


(у одного пациента – только IgA, у трёх – только IgG, у трёх 3 – IgG и IgA), у двух пациентов выявлены IgG к YopM, у двух – IgG к PsaA, у трёх – Ig G к MyfA. У двух пациентов с ЯК при исследовании кала методом ПЦР было обнаружено ДНК *Yersinia enterocolitica* без факторов патогенности (ФП). Следует отметить, что у 6 пациентов детектировалось два и более маркеров иерсиниоза в различных сочетаниях (IgG к YopM (кровь) + IgG к YopD (кровь) + ДНК *Y. enterocolitica* без ФП (кал); IgA к YopD (кровь) + ДНК *Y. enterocolitica* без ФП (кал); IgA к Yop-D (кровь) + IgG к Yop-D (кровь) + IgG к PsaA (кровь) и пр.).

Полученные результаты показывают, что значительное количество больных ВЗК имеют антитела к возбудителям иерсиниозов. Также можно заключить, что иммуноблот является наиболее информативным диагностическим методом выявления специфических иерсиниозных маркеров.

При целенаправленном сборе анамнеза только у четырёх пациентов (19%) заболевание изначально манифестировалось изолированной диареей, у трёх (14%) – исключительно гематохезией, у девяти (42%) – их сочетанием. Абдоминальные боли и лихорадка выявлялись у 20 (95%) и 8 (38%) пациентов. Наблюдается статистически незначимое различие ( $p > 0,5$ ) с большей частотой проявлений

**Рисунок 2. Результаты ИФА и ПЦР**  
**Figure 2. ELISA and PCR results**



**Таблица 1. Частота клинических проявлений ВЗК (n = 21) в зависимости от наличия или отсутствия маркеров иерсиниозов****Table 1. The frequency of clinical manifestations of IBD (n = 21) depending on the presence or absence of yersiniosis markers**

Маркеры иерсиниозов Yersiniosis markers	Клинические проявления ВЗК Clinical manifestations of IBD									
	АБ AP	ТН TN	ГХ HC	ДР DR	ЗП CP	ЛХ F	ОС GW	МЛ ML	ПС JD	ПК SD
Есть Yes	43%	9%	43%	43%	5%	23%	23%	5%	29%	9%
Нет No	52%	14%	52%	48%	9%	14%	38%	9%	14%	19%

Примечание: АБ – абдоминальные боли, ТН – тенезмы, ГХ – гематоchezия, ДР – диарея, ЗП – запоры, ЛХ – лихорадка, ОС – общая слабость, МЛ – миалгии, ПС – поражение суставов, ПК – поражение кожи  
 Note: AP – abdominal pain, TN – tenesmus, HC – hematochezia, DR – diarrhea, CP – constipation, F – fever, GW – general weakness, ML – myalgia, JD – joint damage, SD – skin damage

интоксикации и поражения суставов у пациентов, инфицированных иерсиниями, тогда как при отсутствии маркеров иерсиниозов в дебюте заболевания чаще манифестируют проявления астении и поражения кожи (табл. 1).

У пациентов с выявленными маркерами иерсиниозов в дебюте ВЗК наблюдается большая частота развития геморрагий и системных проявлений, в частности, гепатоспленомегалия (табл. 2).

Антибактериальную терапию в качестве стартовой получали 14 (67%) больных, при этом переходящее клиническое улучшение наблюдалось только у пяти (24%) из них, а достижение клинической ремиссии заболевания к концу 6-й недели от момента его дебюта отмечалось у восьми больных (57% получавших этиотропную антибиотикотерапию, значение t-критерия Стьюдента = 0.62, различия статистически не значимы,  $p = 0.540509$ ).

Ремиссия ВЗК при использовании различных антибактериальных средств в большинстве случаев достигалась преимущественно с применением в качестве стартовой антибиотикотерапии средств

широкого спектра либо поликомпонентной терапии, а не лекарственных препаратов избирательного действия.

Проводимая в ряде случаев стартовая эмпирическая антибактериальная терапия не имела принципиального влияния на ближайшие результаты лечения (купирование обострения заболевания), но могла способствовать снижению частоты развития бактериальных инфекций в отдаленной перспективе. Необходимо проводить тщательный анализ каждого случая обострения ВЗК либо неэффективности стандартной терапии на предмет инфицирования иерсиниями «de novo», либо обострения латентно протекающего инфекционного иерсиниозного процесса.

В литературных источниках в качестве возможных этиопатогенетических факторов ВЗК рассматривается генетическая предрасположенность, врожденные и приобретенные нарушения механизмов неспецифической и специфической резистентности и реактивности макроорганизма, влияние факторов внешней среды и микробиома

**Таблица 2. Сравнительная характеристика результатов фиброколоноскопии и УЗИ органов брюшной полости у пациентов с ВЗК (n = 12) в зависимости от наличия или отсутствия маркеров иерсиниозов****Table 2. Comparative characteristics of the results of fibrocolonoscopy and ultrasound of the abdominal organs in patients with IBD (n = 12) depending on the presence or absence of yersiniosis markers**

Клинические проявления ВЗК Clinical manifestations of IBD	Маркеры иерсиниозов Yersiniosis markers	
	есть yes (n=6)	нет no (n=6)
Гиперемия Hyperemia	6	6
Эрозия Erosion	6	6
Геморрагия Hemorrhage	3	1
Язвы Ulcers	2	3
Гепатомегалия Hepatomegaly	5	3
Спленомегалия Splenomegaly	2	0

**Таблица 3. Влияние характера инициальной эмпирической антибактериальной терапии при ВЗК на выявляемость маркеров иерсиниоза****Table 3. Influence of the nature of the initial empiric antibiotic therapy in IBD on the detection of yersiniosis markers**

Препарат (-ы)/количество пациентов Drug(s)/number of patients	Маркеры иерсиниоза Yersiniosis markers	Ремиссия в течение 6 недель Remission in 6 weeks
Цефоперазон + метронидазол/1 Cefoperazone + metronidazole/1	IgA, IgG к YopD, IgG к PsaA	Да Yes
Метронидазол/1 Metronidazole/1	IgA, IgG к YpD, IgG к PsaA	Да Yes
Макмирор/1 Macmiror/1	Нет No	Нет No
Цефтриаксон + левофлоксацин/1 Ceftriaxone + levofloxacin/1	Нет No	Да Yes
Цефтриаксон + метронидазол/2 Ceftriaxone + metronidazole/2	Нет No	Да Yes
Ципрофлоксацин + эрсефурил/1 Ciprofloxacin + ersefuril/1	Нет No	Да Yes
Неизвестные АБ/3 Unknown AB/3	IgG к MyfA, IgG к YopD, IgG к YopM	Нет 1/да 2 No 1/Yes 2

кишечника, а также их сочетаний, реализующихся посредством воспаления с последующем появлением «порочного круга»: избыточная активации иммунных механизмов: развитие воспаления на клеточном, тканевом и системном уровнях; формирование повышенной проницаемости слизистой кишечника с нарушением ее барьерных функций: распространение воспалительного процесса на близлежащие и отдаленные ткани и органы с развитием клинической симптоматики. При этом каждый фактор может выступать как причиной ВЗК, так и следствием вызванных ими нарушений. Вопрос о направленности причинно-следственной связи «иерсиниоз – ВЗК» остается открытым. В нашем исследовании у части больных выявлено наличие связи между ВЗК и инфекциями, вызываемыми *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*. Учитывая полиэтиологичность ВЗК и многофакторность патогенеза болезни нельзя исключить участие инфекционного фактора в возникновении данного заболевания. В результате проведения исследования мы предлагаем три возможных варианта течения ВЗК с подтвержденным иерсиниозом и с его отсутствием в зависимости от наличия или отсутствия специфических иерсиниозных маркеров:

- иерсиниоз<sup>+</sup> – триггер-фактор ВЗК, в ряде случаев запускающий механизмы его инициации и рецидивирования;
- иерсиниоз<sup>-</sup> – «маска» прогрессирующего течения ВЗК, рефрактерного к противовоспалительной и/или иммуносупрессивной терапии;
- иерсиниоз<sup>+</sup> – сопутствующее заболевание ЯК или БК, ухудшающее прогноз при применении стандартных методов лечения ВЗК.

Опираясь на доступные к настоящему времени факты, можно сделать вывод, что

иерсиниоз при ВЗК часто сопровождается появлением специфических маркеров, а в ряде случаев клиническими проявлениями, недооцениваемыми врачами-диагностами при рутинном сборе анамнеза. Необходимо уточнение роли иерсиниозной инфекции как возможного патогенетического фактора ВЗК. Полнота соблюдения требований, действующих нормативных и методических документов, регламентирующих диагностику иерсиниоза, определяется степенью оснащённости лаборатории современным оборудованием и необходимыми диагностическими наборами. В реальной клинической практике значительная часть медицинских учреждений в случае подозрения на кишечную инфекцию ограничивается выполнением бактериологического посева кала и исследованием ОСК в РНГА (ИФА) для выявления наиболее распространенных заболеваний. В случае получения отрицательного результата возбудитель считается неустановленным и назначается эмпирическая (антибактериальная), патогенетическая (дезинтоксикационная) и симптоматическая терапия. В ряде случаев больные прибегают к самолечению, что может способствовать развитию стертых форм иерсиниозов и хронизации течения заболеваний, а в ряде случаев – формированию иммунопатологических синдромов, приводящих к системному аутоиммунному процессу. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии маркеров иерсиниоза у пациентов, имевших на момент установления диагноза «ВЗК» отрицательные результаты выявления патогенных иерсиний и антител к ним.

Несмотря на выраженный прогресс в разработке современных методов диагностики иерсиниозов, значительное количество случаев заболеваний остается нераспознанным либо диагностируется

ретроспективно [18,22,23]. Клинически дебют аутоиммунного воспалительного поражения кишечника и гастроинтестинальной, абдоминальной формы иерсиниоза в значительном числе случаев трудно-различимы. Так, симптоматика БК и иерсиниоза, помимо абдоминального синдрома, имеющего признаки острого аппендицита, терминального илеита, мезентериального аденита, включает проявления синдрома интоксикации, астенического синдрома, системность патологических проявлений с развитием поражения внутренних паренхиматозных органов, периферических суставов, кожи, органов зрения, полилимфаденопатии. К тому же при иерсиниозной инфекции встречается увеличение печени, селезенки, моно- или полиаденит, генерализованная пятнисто-папулезная или мелкоочаговая сыпь, явления полиочаговости [24] с возможным развитием вторично-очаговых поражений. Последнее мало характерно для типичных ВЗК (ЯК и БК) и позволяет заподозрить иерсиниоз. У лиц с обострением ВЗК, инфицированных иерсиниями, наблюдается статистически незначимая тенденция к увеличению частоты проявлений общей интоксикации и поражения суставов, тогда как при отсутствии маркеров иерсиниоза в дебюте заболевания несколько чаще манифестируют проявления астении и поражения кожи. Также в дебюте ВЗК у пациентов с маркерами иерсиниоза более выражено проявление геморрагий (как кожных покровов, так и слизистых оболочек ЖКТ по данным эндоскопии), увеличение частоты системных проявлений, в частности, артралгий и гепатоспленомегалии (см. табл. 1 и 2). Выявление иерсиниозов у больных ВЗК чрезвычайно перспективно в отношении лечения больных со стероидозависимостью и стероидорезистентностью. Ниже мы приводим рекомендации по ведению пациентов с ВЗК с подозрением на иерсиниоз, имеющих признаки гормональной резистентности.

**1.** Тщательный повторный сбор анамнестических сведений (эпидемиологический анамнез, уточнение характера предшествующей терапии, доз препаратов, в том числе влияющих

на микробиом кишечника, пути их введения, регулярности и длительности применения). Важным с точки зрения недопущения гиподиагностики иерсиниоза может быть выявление инициальной гипертрансаминаземии [5] у лиц с отсутствием активной алкоголизации, вирусного поражения печени, ожирения, лимфоаденопатии, отсутствие адекватной реакции на стартовую противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию.

**2.** Обязательное выполнение обзорной рентгенографии органов брюшной полости, ультразвукового исследования органов брюшной полости в первые дни госпитализации для исключения осложнений ВЗК (токсический мегаколон, перфорация кишки, наличие абсцесса, инфильтрата и пр.). При необходимости дополнительно выполняется КТ или МРТ брюшной полости, МРТ малого таза.

**3.** Для выявления маркеров иерсиниозов у больных ВЗК наиболее информативен метод иммуноблота. Выполнение данного исследования целесообразно проводить до назначения антибактериальной терапии.

### Заключение

Клинические проявления ВЗК и иерсиниозов полиморфны, часто сходны, неспецифичны. Метод иммуноблота наиболее информативен для выявления маркеров иерсиниозов у больных ВЗК.

Факт клинического улучшения на фоне эмпирической антибактериальной терапии у 24% пациентов с ВЗК, наличие у 45% пациентов данной группы при исследовании ОСК методом иммуноблота маркеров перенесенной либо текущей иерсиниозной инфекции может свидетельствовать о значимой роли иерсиний в генезе ЯК и БК

Достижение ремиссии ВЗК при использовании различных антибактериальных средств в большинстве случаев связано преимущественно с применением в качестве стартовой антибиотикотерапии средств широкого спектра либо поликомпонентной терапии, но не лекарственных препаратов избирательного действия.

### Литература

1. Авандук К. Гастроэнтерология. М.: Практика; 2013. Никонов Е.Л.,
2. Аксёнов В. А., Скворцова Т. А. и др. Иммуноterapia воспалительных заболеваний кишечника. Доктор.Ру. 2019. Т.10, №165. С.31–37.
3. Федулова Э. Н., Тутина О. А., Федорова О. В. и др. Язвенный колит и болезнь Крона у детей: новые подходы к лечению. Медицинский альманах. 2008. № 5. С.160–163.
4. Bonovas S., Nikolopoulos G.K., Lytras T., et al. Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: Systematic review and network meta-analysis. Br. J. Clin. Pharmacol. 2018. Vol. 84, N2. P. 239–251.
5. Бакулин И. Г., Скалинская М. И., Маев И. В., и др. Фармакотерапия воспалительных заболеваний кишечника: управление эффективностью и безопасностью. Терапевтический архив. 2021. Т. 93, №8. С.841–852.
6. Turner D., Ruemmele F.M., Orlanski-Meyer E., et al. Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2018. Vol. 67, N2. P. 292–310.
7. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: Триада; 2002.
8. Маев И. В., Шельгин Ю. А., Скалинская М. И. и др. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника // Вестник РАМН. 2020. Т.75, №1. С.27–35.
9. Шапина М. В., Халиф И. Л. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования // Медицинский Совет. 2017. №15. С.44–50.
10. Шукина О.Б. Препараты 5-АСК в терапии воспалительных заболеваний кишечника. Эффективная фармакотерапия. 2010. №6. С.16–23.
11. Вольнец Г. В., Хавкин А. И. Воспалительные заболевания кишечника и лекарственно индуцированное поражение печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. №10. С.138–146.
12. Халиф И. Л., Нанаева Б. А., Головенко А. О. и др. Отдаленные результаты консервативного лечения больных с тяжелым обострением язвенного колита. Терапевтический архив. 2015. Т.87, №2. С.34–38.
13. Ardizzone S., Maconi G., Russo A., et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. Gut. 2006. Vol. 55, N1. P.47–53.

14. Faubion W.A., Loftus E.V., Harmsen W.S., et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study // *Gastroenterology*. 2001. T.121, №2. P.255–260.
15. Yoon J.Y., Cheon J.H., Park J.J., et al. Clinical outcomes and factors for response prediction after the first course of corticosteroid therapy in patients with active ulcerative colitis. *J. Gastroenterol Hepatol*. 2011. Vol.26, N7. P.1114–1122.
16. Munkholm P., Langholz E., Davidsen M., et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994. Vol.35, N3. P.360–362.
17. Wei B., Huang T., Dalwadi H., et al. *Pseudomonas fluorescens* Encodes the Crohn's Disease-Associated 12 Sequence and T-Cell Superantigen. *Infect Immun*. 2002. Vol. 70, N12. P.6567–6575.
18. Rhodes J.M. The role of *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease // *Gut*. 2007. Vol.56, N5. P. 610–612.
19. Payne M., Girdwood A.H., Roost R.W., et al. *Yersinia enterocolitica* and Crohn's disease. A case report. *South Afr Med J*. 1987. Vol.72, N1. P.53–55.
20. De Berardis B., Torresini G., Brucchi M., et al. *Yersinia enterocolitica* intestinal infection with ileum perforation: report of a clinical observation // *Acta Biomed*. 2004. Vol.75, N1. P.77–81.
21. Van Vliet M.J., Harmsen H.J., de Bont E.S., et al. The Role of Intestinal Microbiota in the Development and Severity of Chemotherapy-Induced Mucositis // *Journal PLoS Pathog*. 2010. Vol. 6, N5. P.1045–1060.
22. Назаров В. Е., Воскресенская Е. А., Ценева Г. Я. и др. Иерсиниозы – новые «терапевтические» инфекции в гастроэнтерологической практике? *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии* 2015; (6):16–24.
23. Сагынбаева В. Э., Голованова Е.В., Лазебник Л. Б. и др. Иерсиниоз – причина развития внекишечных воспалительных заболеваний кишечника или признак реактивации оппортунистических инфекций на фоне биологической терапии? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018. №5. С.78–85.
24. Ивашкин В. Т., Шельгин Ю. А., Абдулганеев Д. И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. Т.16, №1. С.48–65.

## References

1. Avanduk K. *Gastroenterologiya*. Moscow. *Praktika*; 2013. (In Russ).
2. Nikonov E.L., Aksyonov V.A., Skvortsova T.A., et al. Immunotherapy for Inflammatory Bowel Disease. *Doctor.Ru*. 2019;10(165):31–7. (In Russ). doi:10.31550/1727-2378-2019-165-10-31-37
3. Fedulova E.N., Tutina O.A., Fedorova O.V., et al. Yazvennyy kolit i bolezni' Krona u detey: novyye podkhody k lecheniyu. *Meditsinskiy al'manakh*. 2008;(5):160–3. (In Russ).
4. Bonovas S, Nikolopoulos GK, Lytras T, et al. Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: Systematic review and network meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2018;84(2):239–51. doi:10.1111/bcp.1345
5. Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Maev I.V., et al. Pharmacotherapy of inflammatory bowel diseases: efficacy performance and safety management. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. (In Russ). 2021;93(8):841–852. doi:10.26442/00403660.2021.08.200982
6. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2018;67(2):292–310. doi:10.1097/MPG.0000000000002036
7. Belousova Ye.A. Yazvennyy kolit i bolezni' Krona. Tver': Triada; 2002. (In Russ).
8. Maev I.V., Shelygin Yu.A., Skalinskaya M.I., et al. The Pathomorphosis of Inflammatory Bowel Diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(1):27–35. (In Russ). doi:10.15690/vramn1219
9. Shapina M.V., Khalif I.L. Use of 5-aminosalicylic acid for treatment of ulcerative colitis in different dosage modes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(15):44–50. (In Russ). doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-44-50
10. Shchukina O.B. Preparaty 5-ASK v terapii vospalitel'nykh zabolevaniy kishhechnika. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2010;(6):16–23. (In Russ).
11. Volynets G.V., Khavkin A.I. Inflammatory bowel disease and drug-induced liver damage. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(10):138–146. (In Russ). doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-138-146
12. Khalif I.L., Nanaeva B.A., Golovenko A.O., et al. Long-term results of medical treatment in patients with a severe attack of ulcerative colitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. (In Russ). 2015;87(2):34–8. doi.org/10.17116/terarkh201587234-38
13. Ardzzone S, Maconi G, Russo A, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55(1):47–53. doi.org/10.1136/gut.2005.068809.
14. Faubion W.A., Loftus E.V., Harmsen W.S., et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121(2):255–60. doi.org/10.1053/gast.2001.26279.
15. Yoon J.Y., Cheon J.H., Park J.J., et al. Clinical outcomes and factors for response prediction after the first course of corticosteroid therapy in patients with active ulcerative colitis. *J. Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(7):1114–22. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.06688.x.
16. Munkholm P., Langholz E., Davidsen M., et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35(3):360–2.
17. Wei B., Huang T., Dalwadi H., et al. *Pseudomonas fluorescens* Encodes the Crohn's Disease-Associated 12 Sequence and T-Cell Superantigen. *Infect Immun*. 2002;70(12):6567–75. doi:10.1128/IAI.70.12.6567-6575.2002.
18. Rhodes J.M. The role of *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2007;56(5):610–2. doi:10.1136/gut.2006.111872.
19. Payne M., Girdwood A.H., Roost R.W., et al. *Yersinia enterocolitica* and Crohn's disease. A case report. *S Afr Med J*. 1987;72(1):53–5.
20. De Berardis B., Torresini G., Brucchi M., et al. *Yersinia enterocolitica* intestinal infection with ileum perforation: report of a clinical observation. *Acta Biomed*. 2004;75(1):77–81.
21. Van Vliet M.J., Harmsen H.J., de Bont E.S., et al. The role of intestinal microbiota in the development and severity of chemotherapy-induced mucositis. *PLoS Pathog*. 2010;6(5):e1000879. doi:10.1371/journal.ppat.1000879.
22. Nazarov V.E., Voskresenskaya E.A., Tseneva G.Ya., Kokorina G.I., Bogumilchik E.A. Yersiniosis – new «therapeutic» infections in gastroenterological practice? *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii* 2015; (6):16–24. (In Russ.).
23. Sagynbaeva V.E., Golovanova E.V., Lazebnik L.B., et al. Yersiniosis - the reason for the development of extraintestinal inflammatory bowel disease, or symptom of reactivation of opportunistic infections against the background of biological therapy? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(5):78–85. (In Russ.).
24. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdalganiyeva D.I., et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;16(1):48–65. (In Russ.).

## Об авторах

- **Арсений Николаевич Сорокин** – курсант 6-го курса Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург. +7 (911) 185-45-19, arsenysorokin@mail.ru. ORCID ID 0000-0001-7921-667X.
- **Михаил Викторович Соловьев** – к. м. н., старший преподаватель кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург. +7 (921) 742-77-97, mvsol@mail.ru. ORCID ID 0000-0001-6832-0498.
- **Кирилл Павлович Раевский** – студент 6-го курса Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург. +7 (981) 103-70-14, sicarius001@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-9939-3443.
- **Екатерина Александровна Воскресенская** – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург. +7 (812) 498-09-39, tsenevapasteur@yandex.ru. ORCID ID 0000-0001-6380-1153.
- **Галина Ивановна Кокорина** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург. +7 (812) 498-09-39, tsenevapasteur@yandex.ru. ORCID ID 0000-0002-1973-3138.
- **Елена Александровна Богумилчик** – научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург. +7 (812) 498-09-39, tsenevapasteur@yandex.ru. ORCID ID 0000-0002-3181-4328.

Поступила: 31.08.2022. Принята к печати: 18.01.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0

## About the Authors

- **Arseny N. Sorokin** – 6th year cadet, Military medical academy of S.M. Kirov, Russia. +7 (911) 185-45-19, arsenysorokin@mail.ru. ORCID ID 0000-0001-7921-667X.
- **Mikhail V. Soloviev** – Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Department of Hospital Therapy, Military medical academy of S.M. Kirov, Russia. +7 (921) 742-77-97, mvsol@mail.ru. ORCID ID 0000-0001-6832-0498.
- **Kirill P. Rayevsky** – 6th year student, Military medical academy of S.M. Kirov, Russia. +7 (981) 103-70-14, sicarius001@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-9939-3443.
- **Ekaterina A. Voskresenskaya** – Cand. Sci. (Biol.), leading researcher of laboratory of medical bacteriology St. Petersburg Pasteur Institute, Russia. +7 (812) 498-09-39, tsenevapasteur@yandex.ru. ORCID ID 0000-0001-6380-1153.
- **Galina I. Kokorina** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of laboratory of medical bacteriology, St. Petersburg Pasteur Institute Russia. +7 (812) 498-09-39, tsenevapasteur@yandex.ru. ORCID ID 0000-0002-1973-3138.
- **Elena A. Bogumilchik** – researcher of laboratory of medical bacteriology, St. Petersburg Pasteur Institute Russia. +7 (812) 498-09-39, tsenevapasteur@yandex.ru. ORCID ID 0000-0002-3181-4328.

Received: 31.08.2022. Accepted: 18.01.2023.

Content доступен под лицензией CC BY 4.0.