

Кутилова Диана Евгеньевна, студент,
Белгородский государственный национальный
исследовательский университет, Белгород

Юрова Полина Михайловна, студент,
Белгородский государственный национальный
исследовательский университет, Белгород

Бочарова Ксения Александровна, доцент,
кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой микробиологии
и вирусологии с курсом клинической иммунологии,
Белгородский государственный национальный
исследовательский университет, Белгород

Шванова Татьяна Александровна, ассистент кафедры
микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии,
Белгородский государственный национальный
исследовательский университет, Белгород

ВЛИЯНИЕ *CL. DIFFICILE* НА РАЗВИТИЕ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА

Аннотация: В статье рассматривается влияние *Clostridium difficile* на развитие дисбиоза кишечника. Рассмотрены важные причины и патогенез дисбиоза, в котором подчеркивается роль *Clostridium difficile* в дестабилизации микробиоты кишечника и подчеркивая необходимость дополнительных стратегий лечения для поддержания баланса кишечной флоры.

Ключевые слова: инфекция *Clostridium difficile*, кишечная микробиота, дисбиоз, микробиом кишечника, пре- пробиотики, трансплантация фекальной микробиоты.

Clostridium difficile – грамположительные облигатные анаэробы, спорообразующие бактерии, содержащие множество поверхностных и секретируемых белков, ответственных за колонизацию толстой кишки и последующее воспаление, характерное для инфекции *Cl. difficile*, среди которых наиболее важными являются клостридиальные токсины: токсин А и токсин В, а в некоторых штаммах бактерий – бинарный токсин [8].

Клинические симптомы варьируются от легкой диареи до молниеносного колита, известного как псевдомембранозный колит, с его осложнениями – токсическим мегаколоном и перфорацией толстой кишки

Нарушение микробиома кишечника, которое отклоняется от нормального состояния, известно как дисбиоз. Дисбиоз характеризуется изменениями в составе и/или функциях микробиома. Изменение состава может происходить в условиях сокращения видового разнообразия и/или в результате изменения относительного содержания «здоровых» по сравнению с «менее здоровыми» микробами.

Некоторыми из основных причин дисбиоза кишечника являются лечение антибиотиками, пожилой возраст (старше 65 лет), госпитализация (особенно у пациентов, находящихся в одной палате с инфицированным пациентом, в отделениях интенсивной терапии, при длительной госпитализации), пребывание в доме престарелых, тяжелые сопутствующие заболевания, иммунологическая супрессия, подавление кислотности желудка ингибиторами протонной помпы или антагонистами 2-рецепторов гистамина, воспалительные



заболевания кишечника, операции на желудочно-кишечном тракте (в частности, колэктомия, резекция тонкой кишки и желудка были связаны с самым высоким риском, в то время как пациенты, перенесшие холецистэктомию и аппендэктомию, имели самый низкий риск), все эти обстоятельства были связаны с характерными изменениями в конфигурации кишечной микробиоты и с повышенным риском инфекции *Clostridium difficile* [2].

Инфекция *Clostridium difficile* после воздействия антибиотиков является одним из наиболее хорошо описанных последствий дисбактериоза. Различные виды кишечной микробиоты могут стать побочным ущербом в зависимости от используемых антибиотиков, что приводит к снижению бактериального разнообразия и изменению численности сообществ в микробиоме. Утрата этих сообществ может привести к потере защитных функций, которые в противном случае обеспечивались бы в присутствии *Cl. difficile*. Например, воздействие антибиотиков может привести к увеличению количества первичных по сравнению со вторичными желчных кислот в кишечнике из-за потери видов клостридий, которые, как известно, осуществляют это превращение. При наличии спор *Cl. difficile* эти первичные желчные кислоты запускают прорастание спор в вегетативные клетки, продуцирующие токсин. Ингибирующее действие на вегетативные клетки, которое обычно оказывают вторичные желчные кислоты, уменьшается при снижении превращения первичных кислот во вторичные. Эти вегетативные клетки *Cl. difficile* могут затем размножаться, когда снижается устойчивость к колонизации, из-за меньшей конкуренции за питательные вещества и сниженной экспрессии антибактериальных пептидов комменсалами. Местное воспаление кишечника и повреждение клеток толстой кишки, которые, вероятно, были вызваны дисбактериозом, связанным с приемом антибиотиков, дополнительно усугубляются токсинами, выделяемыми вегетативными клетками *Cl. difficile*. Местная иммунная функция, которая обычно модулируется присутствием комменсалов, также может быть нарушена, что еще больше способствует росту *Cl. difficile*. Чтобы усложнить этот сценарий, по-видимому, существует двунаправленный элемент дисбиоза, заключающийся в том, что он может провоцировать инфекцию *Cl. difficile*, усугубляться некоторыми антибиотиками, направленными против инфекции, и увековечивать цикл рецидивирующих инфекций с помощью механизмов в отсутствие восстановления микробиома [6].

Дисбиоз связан с многочисленными последствиями, многие из которых можно оценить, рассматривая многочисленные полезные функции, выполняемые микробиомом кишечника в здоровом состоянии. Снижение содержания важных комменсалов может привести к потере устойчивости к колонизации, что может привести к чрезмерному росту патогенных бактерий, включая *Cl. difficile*. Также может иметь место элемент функционального иммунного нарушения, учитывая роль, которую кишечная микробиота играет в модуляции иммунитета в состоянии гомеостаза. Может возникнуть воспаление кишечника, как это наблюдалось при более высоком содержании протеобактерий, что может увеличить риск системной инфекции [5].

При возникновении дисбактериоза восстановление микробиома до здорового состояния, предшествовавшего дисбиозу, может начаться либо после удаления провоцирующего фактора (например, антибиотика), либо происходить с помощью более продуманных терапевтических подходов. Одним из высокодоступных подходов к восстановлению или дополнению существующих здоровых бактерий является введение пре- или пробиотиков. Пребиотики предназначены для того, чтобы служить источником питания для здоровых кишечных бактерий (например, тех, которые вырабатывают бутират). Пробиотики предназначены для оказания положительного модулирующего воздействия на микробиом кишечника, в том числе посредством плейотропных эффектов. Распространенные пробиотические препараты включают виды *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и/или



Saccharomyces. Хотя пробиотики могут быть полезны в определенных ситуациях (например, для смягчения диареи, связанной с приемом антибиотиков), они могут создавать проблемы безопасности, включая риск инфицирования кровотока в отдельных группах высокого риска, таких как люди с ослабленным иммунитетом. Пробиотики также не в полной мере устраняют обширное бактериальное разнообразие здорового микробиома и в некоторых случаях могут задерживать восстановление до состояния, предшествующего дисбиозу [9].

Было показано, что многие штаммы бактерий, такие как *Bacillus clausii* и *Lactobacillus reuteri*, выделяют растворимые соединения, которые непосредственно ингибируют *Cl. difficile*. Организмы, продуцирующие вторичные желчные кислоты, такие как *Clostridium scindens*, повышают устойчивость к колонизации *Cl. difficile* [1].

Более ресурсоемким подходом к восстановлению микробиома является трансплантация на основе микробиоты через стул здорового донора. Было показано, что трансплантация фекальной микробиоты восстанавливает бактериальное разнообразие у пациентов и в настоящее время рекомендована по этим показаниям.

Другим терапевтическим подходом является введение нетоксигенных штаммов *Cl. difficile* или смеси спорообразующих комменсалов, которые обеспечивают конкуренцию за пищевую нишу. Несмотря на их эффективность в снижении рецидива инфекции, существует риск перехода на токсигенный фенотип [3].

Имеющиеся исследования показывают, что на колонизацию и инфекцию *Cl. difficile* влияют присутствие, отсутствие или обилие определенных бактерий в кишечнике человека, которые могут создавать благоприятные условия для прорастания, пролиферации и выработки клостридиальных токсинов, которые, в свою очередь, изменяют целостность слизистой оболочки кишечника. Таким образом, клинические проявления и тяжесть клостридиальной инфекции связаны с дисбиозом кишечника, который может иметь множество причин, среди которых прием антибиотиков [4]. Наличие защитных видов микробов вместе с особенностями иммунной системы и отсутствием рецепторов к клостридиальным токсинам может объяснить тот факт, что несмотря на высокую частоту носительства, симптоматические и тяжелые случаи встречаются редко. Однако, если существует состав кишечной микробиоты, предрасполагающий к бессимптомному носительству *Cl. difficile* или клинической инфекции, все еще требуется уточнение. Кроме того, механизмы, вовлеченные в перекрестные помехи *Cl. difficile* с комменсальной микробиотой и/или определенными растворимыми соединениями, остаются объясненными лишь частично [7].

Список литературы:

1. Abt M. C., McKenney P. T., Pamer E. G. (2016). *Clostridium difficile* colitis: pathogenesis and host defence. *Nat. Rev. Microbiol.* 14 609–620. 10.1038/nrmicro.2016.108.
2. Avni T., Babitch T., Ben-Zvi H., Hijazi R., Ayada G., Atamna A., et al. (2020). *Clostridioides difficile* infection in immunocompromised hospitalized patients is associated with a high recurrence rate. *Int. J. infect. Dis.* 90 237–242. 10.1016/j.ijid.2019.10.028.
3. Kho Z. Y., Lal S. K. (2018). The Human gut microbiome – a potential controller of wellness and disease. *Front. Microbiol.* 9:1835. 10.3389/fmicb.2018.01835.
4. Lozupone C. A., Stombaugh J. I., Gordon J. I., Jansson J. K., Knight R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 489 220–230. 10.1038/nature11550.
5. Ross C. L., Spinler J. K., Savidge T. C. (2016). Structural and functional changes within the gut microbiota and susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe* 41 37–43. 10.1016/j.anaerobe.2016.05.006.
6. Шаффлер Х., Брайтрак А. (2018). *Clostridium difficile* – от колонизации к инфекции. *Фронт. Микробиол.* 9:646. 10.3389/fmicb.2018.00646.



7. Гавриченко, С.С. Микробиология: учеб. пособие / С. С. Гавриченко, С.И. Якубовская. – Минск: РИПО, 2022. – 270 с. – ISBN 978-985-895-024-8. – Текст: электронный // ЭБС «Консультант студента»: [сайт]. – URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9789858950248.html>.

8. Зверев, В.В. Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – 2-е изд., перераб. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 616 с. – ISBN 978-5-9704-6396-3. – Текст: электронный // ЭБС «Консультант студента»: [сайт]. – URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970463963.html>.

9. Маннапова, Р.Т. Микробиология, микология и основы иммунологии: учебник / Р.Т. Маннапова. – Москва: Проспект, 2023. – 616 с. – ISBN 978-5-392-37534-9. – Текст: электронный // ЭБС «Консультант студента»: [сайт]. – URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785392375349.html>.

