

Бойкова Д.В.,

студент

4 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Габибуллаев Р.М.,

студент

4 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Идрисова М.А.,

студент

4 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И CLOSTRIDIUM DIFFICILE: ЧТО УЖЕ ИЗВЕСТНО И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Аннотация: В желудочно-кишечном тракте, прежде всего в кишечнике, обитает огромное количество микроорганизмов, образующих микробиом. *Clostridium difficile* – это спорообразующая грамположительная бактерия, способная вызвать инфекцию, симптомы которой варьируются от клинически не проявляющейся колонизации до таких грозных осложнений, как токсический мегаколон. Связь между кишечной микробиотой и клостридиальной инфекцией (КДИ) изучалась с разных точек зрения. Одна из предлагаемых стратегий заключается в том, чтобы определить, какие типы изменений микрофлоры кишечника наиболее подвержены риску возникновения

КДИ. В этой статье описана решающая роль микробиоты для здоровья человека и неразрывной связи ее изменений с развитием заболеваний. Генез кластридиальной инфекции демонстрирует то, насколько нормальный состав микробиома человека важен для обеспечения иммунной защиты от столь грозного заболевания.

Ключевые слова: *микробиом человека, микробиота кишечника, Clostridium difficile, кластридиальная инфекция.*

Annotation: *The gastrointestinal tract, especially the intestines, is home to microorganisms that form the microbiome. Clostridium difficile is a spore-forming Gram-positive bacterium capable of causing an infection whose symptoms range from clinically silent colonization to formidable complications such as toxic megacolon. The relationship between intestinal microbiota and clostridial infection (CDI) has been studied from various perspectives. One proposed strategy is to determine which types of gut microflora alterations are most at risk for CDI. This article describes the crucial role of the microbiota for human health and the inextricable link between its changes and the development of disease. The genesis of clostridial infection demonstrates how the normal composition of the human microbiome is important in providing immune protection against such a formidable disease.*

Key words: *human microbiome, gut microbiota, Clostridium difficile, Clostridium difficile infection.*

Микробиота кишечника

В нашей пищеварительной системе, прежде всего в кишечнике, обитает огромное количество микроорганизмов, включая бактерии, археи, бактериофаги, эукариотические вирусы и грибы, называемые микробиотой [Lynch S.V. et al., 2016]. Их количество чрезвычайно велико и составляет примерно 1:1 по отношению ко всем клеткам человеческого организма, а их

генетический материал превосходит наш собственный геном как минимум в 100 раз [Thursby E. et al., 2018; Gasbarrini G. et al., 2019].

«Суперорганизм» определяется как совокупность хозяина и всех колонизирующих его микроорганизмов [Thursby E. et al., 2018].

Их большинство представлено типом Firmicutes (64%), затем следуют Bacteroidetes (23%) и Proteobacteria (8%), а затем такие грамотрицательные бактерии, как *E. coli* и *H. pylori* [Abenavoli L. et al., 2019]. Отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека представляют собой различные микросреды, в которых обитают определённые микроорганизмы [Hollister E.V. et al., 2014]. Для желудка характерен кислый pH, поэтому большинство колонизирующих его микроорганизмов являются кислотоустойчивыми. Наиболее важным микроорганизмом, обитающим в просвете желудка, является *Helicobacter pylori*, который влияет на рост второстепенных видов, способных выступать в роли мутуалистов или патогенов [Vik E.M., 2006]. Что касается тонкого кишечника, то он характеризуется наличием кислорода, быстрым люминальным потоком и наличием таких бактерицидных веществ, как желчные кислоты. В двенадцатиперстной кишке преобладающими типами являются Firmicutes и Actinobacteria [El Aidy S. et al., 2014]. В толстой кишке, напротив, анаэробная среда, здесь происходит поглощение воды и ферментация непереваренных остатков пищи. В связи с этим наиболее распространёнными микроорганизмами являются *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* и *Ruminococcus* [Kazor C.E. et al., 2003]. Такой тип сложного мутуалистического взаимодействия в нашем кишечнике, по-видимому, развивался на протяжении тысяч лет [Thursby E. et al., 2018].

Заглатывание микроорганизмов, которые впоследствии способствуют формированию флоры ЖКТ человека, известно с давних времён, о чем свидетельствуют наскальные рисунки эпохи неолита [Gasbarrini G. et al., 2019]. Взаимосвязь между питанием, микробиотой и организмом человека

привлекала внимание исследователей с начала прошлого века, когда Мечников попытался связать это сложное взаимодействие со старением [Abenavoli L. et al., 2019]. В начале исследований было не совсем ясно, является ли микробиота предрасположенной к определенным патологическим состояниям или наоборот [Fan Y. et al., 2021], в то время как в настоящее время большинство исследователей утверждают, что именно её изменения предрасполагают к возникновению определенных заболеваний. Большинство этих микроорганизмов являются комменсалами [Fan Y. et al., 2021]. Но в действительности, это сложное взаимодействие могло стать столь долговечным только благодаря тому, что в большинстве случаев выгодно обеим сторонам.

В последние годы предпринимается все больше усилий для изучения некоторых аспектов, характеризующих микробиом, и одним из них является его разнообразие. Механизм развития микробиома каждого человека, по-видимому, связан со многими факторами, одни из которых являются генетическими, а другие – экологическими, например, связанные с родами и первым периодом жизни, а также типом вскармливания младенца, приёмом лекарств и образом жизни человека [Fan Y. et al., 2021]. Интересным направлением исследований является стратегия поддержания здоровья через гомеостаз микробиоты кишечника. Некоторые авторы предлагают придерживаться вегетарианской диеты, так как продукты, содержащие глютен, красное мясо и алкоголь способны привести к дисбактериозу, который может вызвать хроническую воспалительную реакцию [Rishi P. et al., 2020]. Сам факт того, что в игру вступает так много факторов, делает очень сложным изучение каждого из них.

Еще одна увлекательная область исследований последних лет – попытки выявить и систематизировать функции микробиома. Они поистине многообразны: это и переваривание пищи, и метаболизм лекарственных средств, и регуляция эндокринной функции кишечника, и участие в

механизмах иммунной защиты организма [Lynch S.V. et al., 2016]. Неудивительно, что некоторые исследователи обратили внимание на важную роль микроорганизмов в борьбе с раком – новое направление, пока еще малодоказанное, но очень перспективное [Kalia V.C. et al., 2021].

Опять же, сложной задачей является разделение всех этих различных функций микробиома в организмах разных людей. В статье описана защитная функция микробиома у здоровых и людей и насколько губительны его изменения у пациентов с КДИ.

Clostridium difficile

Clostridium difficile – это спорообразующая грамположительная бактерия, способная вызывать инфекцию, проявления которой варьируются от бессимптомной колонизации до грозных осложнений, к числу которых относится возникновение токсического мегаколона [Lee H.S. et al., 2021]. Такой широкий спектр симптомов делает это заболевание очень коварным.

Обнаружение *C. difficile* без клинических признаков называется колонизацией, а присутствие *C. difficile* с характерными клиническими проявлениями – инфекцией (КДИ) [Crobach M.J.T. et al., 2018]. КДИ – это клиническое состояние, с которым очень часто сталкиваются врачи различных специальностей. Это одна из самых распространенных нозокомиальных инфекций.

Основными факторами риска этого заболевания являются пожилой возраст (старше 65 лет), использование антибиотиков и внутрибольничный контакт [Kelly C.R. et al., 2021]. На основании этих данных можно сделать несколько выводов.

Один из них исключительно эпидемиологический: с неизбежным увеличением численности пожилого населения число заболевших, к сожалению, будет расти. Другой вывод заключается в том, что все три упомянутых состояния являются приобретенными. Именно эти наблюдения лежат в основе вовлечения микробиома в патогенез данного заболевания.

Развитие КДИ происходит в результате фекально-оральной передачи достаточного количества спор токсин-продуцирующего штамма *C. difficile* в ЖКТ хозяина, что сопровождается их избыточным ростом в ущерб нормальным комменсальным микроорганизмам толстого кишечника [Burnham S.A. et al., 2013].

Соответственно, возникновение КДИ связано с изменением микробиоты кишечника под воздействием антибиотиков, не активных в отношении *C. difficile*, которые, таким образом, вызывают её неконтролируемый рост [Sun X. et al., 2015]. Те антибиотики, которые имеют более высокий риск, по-видимому, являются более часто используемыми, включая пенициллины (амоксциллин и ампициллин), а также цефалоспорины, клиндамицин и фторхинолоны [Leffler D.A. et al., 2015]. Поэтому основным фактором риска развития КДИ является воздействие антибиотиков широкого спектра действия из-за нарушений, которые они вызывают в нормальном микробиоме человека [Theriot S.M. et al., 2016]. Распространённость бессимптомной колонизации при поступлении в больницу оценивается в 0,6-13% [Alasmari F. et al., 2014]. Эти данные, по-видимому, объясняют столь высокую заболеваемость КДИ, которая находится под влиянием многих факторов.

Таким образом, генез данной инфекции показывает насколько важны симбиотические отношения человека с микроорганизмами его кишечника и как нарушение этих отношений может привести к катастрофическим последствиям. Поэтому лечение КДИ основывается на использовании только определённых антибиотиков, к которым относятся фидаксомицин, ванкомицин и метронидазол [Johnson S. et al., 2021].

Фидаксомицин оказался наиболее селективным антибиотиком против *C. difficile* [Tannock G.W. et al., 2010] и был показан как высокоэффективное средство лечения этого заболевания, хотя требуется больше данных о безопасности и эффективности у детей и взрослых [Guery B. et al., 2018]. Ванкомицин, по-видимому, менее селективен, чем фидаксомицин [Tannock

G.W. et al., 2010], но используется не менее часто для лечения КДИ наряду с фидаксомицином. Ранее метронидазол считался основным препаратом для лечения КДИ, пока новые рекомендации 2017 года не признали его эффективность ниже, чем у ванкомицина и фидаксомицина [Czepiel J. et al., 2019]. Длительное применение метронидазола также отягощено такими важными побочными эффектами, как нейротоксичность [Godfrey M. et al., 2015]. Поскольку лечение антибиотиками сопряжено со значительным риском рецидива, в настоящее время изучаются новые терапевтические стратегии для борьбы с КДИ [Czepiel J. et al., 2019].

Не следует также забывать, что для очень тяжелых пациентов, у которых развилась фульминантная форма клостридиального колита и наблюдаются такие серьезные симптомы, как шок и мегаколон, рассматривается возможность хирургического лечения [Lynch S.V. et al., 2016].

Однако, даже при правильной тактике лечения КДИ с использованием антибиотиков может возникнуть серьезная проблема рецидива, что особенно важно для этого заболевания. Риск рецидива остается значительным и колеблется от 12% до 64%, при медиане 22% [Chakra S.N.A. et al., 2014]. О рецидиве говорят, когда после лечения, сопровождавшегося полным исчезновением клинических симптомов, в течение двух-восьми недель вновь возникла КДИ [McDonald L.C. et al., 2018].

Лечение некоторых форм рецидивирующего колита основано на трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ), которая представляет собой введение обработанных фекалий, собранных у здорового донора, пациенту с КДИ [Mullish V.N. et al., 2018]. Некоторые аспекты ТФМ, например, наиболее эффективная доза или время подготовки, отличаются в разных центрах, но есть и такие, которые являются абсолютно общими, например, критерии исключения доноров.

На самом деле, важным аспектом такого лечения является тщательный отбор доноров, поскольку процедура ТФМ несёт потенциальный риск

заражения. Соответственно, исключаются пациенты, являющиеся носителями или подверженные риску передачи инфекционных заболеваний, пациенты с заболеваниями ЖКТ или те, кто недавно принимал определенные препараты (антибиотики, иммунодепрессанты и т.д.), изменяющие состав микробиоты [Bakken J.S. et al., 2011]. Что касается безопасности этой процедуры, то, по некоторым данным, побочные эффекты, включая смерть (3,5%), инфекцию (2,5%) и рецидив заболевания (0,6%), возникли у 9,2% [Wang S. et al., 2016].

Существует множество путей введения трансплантируемой микробиоты: пероральные капсулы, установка назоюнального и назоудоденального зонда, колоноскопия, клизма. Путь введения через нижние отделы ЖКТ, по-видимому, более эффективен, чем через верхние, хотя данный вопрос требует дальнейших исследований. Использование ТФМ также рассматривается для лечения фульминантного колита, что подтверждается несколькими исследованиями, включая ретроспективное с участием 199 пациентов. В нём ТФМ была связана со снижением смертности и частоты колэктомии [Cheng Y.W. et al., 2020]. Между тем, данные об использовании ТФМ для лечения рецидивирующей КДИ получены как в результате рандомизированных исследований [Hvas C.L. et al., 2019], так и мета-анализов [Tariq R. et al., 2019]. ТФМ представляет собой одно из последних направлений в лечении КДИ и является постоянно развивающейся областью, в которой микробиом имеет первостепенное значение.

Взаимодействие между микробиомом кишечника и инфекцией

Clostridium difficile

Связь между микробиотой кишечника и инфекцией *Clostridium difficile* изучалась с разных позиций:

- Здоровые носители: до 17,5% взрослых являются здоровыми носителями *Clostridium difficile*, у которых не развивается заболевание под защитой комменсальной бактериальной флоры.

- Колонизация у младенцев: в образцах кала новорожденных и младенцев присутствие *Clostridium difficile* составляет около 70%; кишечник младенца, по-видимому, устойчив к токсинам *Clostridium difficile*.

- Нарушение микробиома и факторы риска КДИ: изменения в микробиоте могут привести к возникновению КДИ. К факторам риска возникновения КДИ относятся употребление антибиотиков, возраст, приём ингибиторов протонной помпы (ИПП), наличие воспалительных заболеваний кишечника. Перенесённая КДИ является серьёзным фактором риска рецидива.

- Трансплантация фекальной микробиоты при КДИ: используется при некоторых рецидивирующих формах, именно потому, что эта терапия направлена на устранение дисбиоза, который привёл к возникновению инфекции.

Состав микробиоты кишечника после быстрого изменения в раннем возрасте остаётся практически стабильным на протяжении всей взрослой жизни, а затем претерпевает новые изменения с возрастом. Колонизационная резистентность означает особую способность микробиома кишечника противостоять колонизации патогенными организмами, включая *C. difficile*. Было выдвинуто несколько механизмов, лежащих в основе этой устойчивости к колонизации против *C. difficile*, начиная от стимуляции иммунной защиты хозяина, конкуренции за питательные вещества, производства защитного физического барьера на слизистой оболочке кишечника и заканчивая производством ингибирующих веществ, таких как вторичные желчные кислоты и бактериоцины [Revolinski S.L. et al., 2018].

Здоровые носители

Бессимптомная колонизация *C. difficile* без каких-либо признаков заболевания была описана во многих исследованиях как на людях, так и на животных [Ozaki et al., 2004]. По данным литературы, частота колонизации кишечника *C. difficile* у здоровых взрослых может составлять от 2,4% до 17,5% [Zhang L. et al., 2015], и она может быть связана не только с составом

микробиома кишечника, но и с другими внешними факторами, такими как среда обитания, а также состояние иммунной системы организма. Ozaki et al. сообщили, что колонизация *C. difficile* относительно распространена среди здоровых людей. У здорового бессимптомного носителя нет существенных различий в микробном сообществе кишечника по сравнению со здоровым человеком. Поэтому Rea M.C. и др. предположили, что комменсальная флора у таких людей может защищать хозяина, предотвращая колонизацию, размножение и выработку токсинов потенциально патогенной *C. difficile* [Rea M.C., 2012]. Однако, в отличие от здорового человека с отрицательной культурой, у носителя может развиться КДИ из-за изменений в микробиоме, которые могут способствовать и благоприятствовать росту микроба и в итоге КДИ, таких как лечение антибиотиками, диета, возраст, иммунное состояние хозяина, окружающая среда и госпитализация. Присутствие *C. difficile* у здоровых носителей является одним из наиболее важных доказательств одной из многочисленных ролей, которую играет нормальная комменсальная флора. В данном случае микробиом выполняет свою физиологическую и важную иммунную регуляторную функцию, тем самым препятствуя развитию КДИ.

Инфекция *Clostridium difficile*

Нарушение микробиома и факторы риска инфекции *Clostridium difficile*

Очевидно, что наиболее известным фактором риска развития КДИ является применение антибиотиков, как краткосрочное, так и долгосрочное, из-за его влияния на разнообразие микробиоты. На самом деле, «здоровая» микробиота кишечника способна противостоять спорам *C. difficile*, и это не обязательно приводит к заболеванию. Однако каждое изменение микробной среды может привести к прорастанию спор, росту *C. difficile* и выработке токсинов [Seekatz A.M. et al., 2014]. Другим известным фактором риска является увеличение возраста. У пожилых людей состав микробиома претерпевает изменения, становится менее разнообразной и наблюдается уменьшение защитных видов, таких как *Bifidobacteria* и некоторые *Firmicutes*,

а также увеличение Bacteroidetes и Proteobacteria [Claesson M.J. et al., 2011]. Данные изменения также затрагивают иммунную систему пожилого человека, которая с уменьшением состава защитной микрофлоры ослабевает. Фактически, частота заражения *C. difficile* выше среди людей в возрасте 65 лет. Повышение возраста также связано с госпитализацией, использованием антибиотиков и развитием различных заболеваний. Ещё одним фактором риска являются ИПП, которые повышают pH желудка и модулируют микробиоту, влияя, прежде всего, на *Lactobacillus* [Vesper B.J., 2009]. Патологии ЖКТ, такие как ВЗК, могут влиять на восприимчивость к *C. difficile*. Как показывают некоторые исследования, у людей, страдающих от ВЗК, уменьшено разнообразие Firmicutes и Bacteroidetes и повышено присутствие патогенных бактерий, таких как представители типа Proteobacteria [Berg A.M. et al., 2013]. Более того, его продукты воспаления при ВЗК (антимикробные пептиды липокалин-2 и кальпротектин) потенциально влияют на рост окружающих микробов [Faber F. et al., 2014].

Хороший состав микробиоты кишечника и сильный иммунный ответ могут быть полезны против КДИ. Сывороточные антитела IgG против токсинов А и В в некоторых исследованиях ассоциировались с защитой. Поэтому иммунизация, как активная, так и пассивная, может быть хорошей стратегией для лечения КДИ [Gerding D.N. et al., 2010]. Таким образом, полное понимание всех этих факторов риска имеет первостепенное значение для разработки новых профилактических стратегий, позволяющих избежать возникновения этой опасной инфекции.

Рецидивирующая инфекция *Clostridium difficile* и неполное восстановление микробиоты

Наиболее распространенным осложнением КДИ является неполное выздоровление и рецидивирующая инфекция. Этот показатель составляет около 20-30% после первой инфекции и до 60% после трёх инфекций [Cho J.M. et al., 2020]. В некоторых исследованиях отмечается, что каждый эпизод КДИ

приводит к увеличению вероятности рецидива, что также связано с увеличением применения антибиотиков и тяжестью заболевания [Drekonja D.M. et al., 2011]. Однако существует также гипотеза, что лечение антибиотиками препятствует способности микробиоты кишечника полностью восстановиться и восстановить колонизационную резистентность у некоторых людей. В качестве альтернативы рецидив может отражать неспособность хозяина вызвать защитный иммунный ответ против *C. difficile* [Chang J.Y. et al., 2008]. Таким образом, дисбаланс может перерасти в практически непоправимую ситуацию. Можно смело утверждать, что возможность предотвратить одно из наиболее частых осложнений, а именно рецидив этой широко распространённой инфекции, является одной из важнейших задач общественного здравоохранения.

Трансплантация фекальной микробиоты при инфекции *Clostridium difficile*

В более поздних работах изучалась трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) для лечения рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile*. Пациенты с тяжёлой КДИ, не поддающейся традиционному лечению антибиотиками, успешно применяют ТФМ, которая восстанавливает гомеостаз толстой кишки путем повторного введения бактерий из стула здорового донора. Успех ТФМ составляет более 90% для пациентов с рецидивирующей КДИ, но механизм, лежащий в основе этого лечения, частично неизвестен [Koenigskecht M.J. et al., 2013]. Успешная ТФМ коррелирует с разрешением дисбиоза путем пополнения популяции *Roseburia* и *Bacteroidetes*, которые также участвуют в производстве бутирата. В исследованиях, проведённых после трансплантации фекалий, сообщалось об увеличении богатства и разнообразия, уничтожении видов *Proteobacteria* и восстановлении видов *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [Shahinas D. et al., 2012]. Они также обнаружили, что микробиота пациентов полностью восстанавливалась в течение трёх дней после пересадки фекалий с сохранением видовой

стабильности в течение как минимум четырёх месяцев и неотличимостью от сообщества донора [Shankar et al., 2014]. После ТФМ увеличилось количество бактериоидов и уменьшилось количество протеобактерий. Некоторые другие наблюдаемые защитные микробные таксоны (*Alistipes*, *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Peptostreptococcaceae* и *Verrucomicrobiaceae*) отрицательно коррелируют с колонизацией *C. difficile*.

Это яркий пример того, как, сумев восстановить фундаментальные отношения между хозяином и микробиотой кишечника, можно восстановить одну из её важнейших функций – иммунную регуляцию. Все эти новые открытия, несомненно, делают её одной из самых перспективных и стабильно развивающихся областей во всей медицине.

Новые направления терапии

Учитывая такую тесную связь между микробиомом и возникновением инфекции *Clostridium difficile*, в настоящее время проводится несколько исследований, направленных на разработку новых направлений терапии. Несмотря на все новые данные, в настоящее время все еще нет единого мнения в выделении видов микроорганизмов, которые объясняли бы бессимптомную колонизацию, по сравнению с теми, которые связаны с возникновением КДИ, что остается одной из важнейших проблем, требующих решения. Одна из предлагаемых стратегий заключается в том, чтобы иметь возможность конкретно определить, какие типы изменения микробиоты наиболее подвержены риску возникновения КДИ.

Эта область является перспективной в связи с тем, что все чаще наблюдается технологическое развитие при снижении затрат на секвенирование. В данном случае именно эволюция науки в широком смысле, понимаемая как развитие новых технологий, которые становятся все более доступными для исследователей, также может оказаться решающим фактором в этой конкретной области исследования. Другие авторы пишут о том, как диета может влиять на состав микробиоты и, следовательно, ее

взаимодействие с различными патологическими состояниями, включая КДИ, таким образом, пытаюсь найти взаимосвязь между диетой и развитием этого заболевания [Shaji A. et al., 2022]. Данный аспект также является достаточно изученным для других заболеваний, таких как метаболический синдром и ВЗК, но менее изучен для клостридиальной инфекции. С патофизиологической точки зрения, связь между диетой и микробиомом очень ясна. Однако возникновение клостридиальной инфекции, как мы видели, также ставит под сомнение ряд других факторов, что делает эту область исследования очень сложной, хотя и очень перспективной.

Между тем, в качестве новой линии терапии стали использовать пробиотики и пребиотики. Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при употреблении в достаточном количестве, способствуют улучшению состояния микробиома человека [Hill C. et al., 2014]. Пребиотики – это вещества, которые ферментируются микрофлорой толстой кишки, обеспечивая тем самым специфические изменения, как в составе, так и в активности микрофлоры ЖКТ, что благоприятно влияет на здоровье человека. Синбиотик, в свою очередь, означает введение пребиотика вместе с определенным пробиотиком для усиления действия конкретного микроорганизма [Mills J. et al., 2018]. Недавно было проведено исследование, в котором лечение живыми очищенными спорами бактерий Firmicutes было успешно предложено пациентам с рецидивирующей КДИ [Feuerstadt P. et al., 2022]. Повышение концентрации вторичных желчных кислот по сравнению с первичными желчными кислотами является одним из факторов, препятствующих прорастанию спор *Clostridium difficile*. Именно по этой причине спорообразующие бактерии Firmicutes были введены с целью увеличения концентрации вторичных желчных кислот, чтобы таким образом ингибировать прорастание спор *Clostridium difficile* [Feuerstadt P. et al., 2022]. Точное понимание этого сложного взаимодействия может дать новую терапевтическую стратегию в лечении КДИ. Некоторые из последних

исследований включают эксперименты *in vitro* с использованием синбиотиков, выделяемых бактериями соединений, которые подавляют активность токсинов *C. difficile* [Mills J. et al., 2018]. Эти исследования, хотя в настоящее время и находятся на ранних стадиях, являются очень перспективными.

В настоящее время проводится несколько клинических исследований КДИ: одно из них является биотерапевтическим, потенциальное применение которого при рецидивах КДИ только изучается [Orenstein R. et al., 2022], в то время как другое включает в себя использование антибиотиков узкого спектра действия, воздействующих на грамположительные микроорганизмы [Garey K.W. et al., 2022] для пациентов с КДИ. Опять же, предпринимаются меры по профилактике КДИ путем изучения факторов, которые влияют на состояние иммунной системы организма. Другие исследователи сосредоточились на изучении взаимодействия между началом КДИ и присутствием валерата, короткоцепочечной жирной кислоты. Валерат, по-видимому, является одним из факторов, подавляющих рост *C. difficile*; фактически, его уровень повышается после ТФМ [McDonald J.A.K. et al., 2018]. Некоторые из самых удивительных исследований связаны с использованием бактериофагов. Бактериофаги – это вирусы, которые заражают и реплицируются в бактериальной клетке [Zhang Y. et al., 2022]. Их неоспоримое применение заключается в том, чтобы бороться с *C. difficile* без использования антибиотиков. Были также предположения, что терапия с помощью бактериофагов может быть использована против *C. difficile*, но в настоящее время не получено существенных доказательств. Недавно была опубликована очень многообещающая статья, в которой был идентифицирован ADS024, новый штамм *Bacillus velezensis*, который, как оказалось, обладает сильной активностью против *C. difficile* при незначительном воздействии на остальную микрофлору, а также обладающий протеазной активностью, направленную

против токсинов TcdA и TcdB, которые, как мы видели, ответственны за клинические проявления данного заболевания.

Заключение

В этой статье мы тщательно изучили аспекты, касающиеся сложного взаимодействия между *C. difficile* и микробиотой кишечника.

Микробиом – это сложная система, фундаментальная важность которой заключается как в сохранении здоровья, так и в развитии различных заболеваний. Потребуется еще много времени, чтобы полностью понять его, по многим причинам, включая его чрезвычайную изменчивость у разных людей. Инфекция *C. difficile* – одна из распространенных проблем общественного здравоохранения. Это одна из наиболее частых инфекций, где роль ее взаимодействия с микробиотой имеет решающее значение. Исходя из этих предположений, возникло несколько терапевтических направлений для борьбы с КДИ и в настоящее время они все еще изучаются. Наиболее понятная из них – это борьба с самими микроорганизмами, вызывающими это заболевание. В настоящее время осуществляется с помощью антибиотиков, или путем экспериментов с новыми и различными инновационными методами, такими как бактериофаги.

Другая стратегия заключается в воздействии на субстрат, который способствует патогенезу КДИ. В связи с этим была упомянута ТФМ и все другие многочисленные терапевтические стратегии, которые все еще исследуются. Недостаточно устранить бактерии, вызывающие КДИ, поскольку при отсутствии защитного субстрата микробиома риск рецидива чрезвычайно высок. Именно для предотвращения таких рецидивов и используется ТФМ. Сейчас большое число исследований для поиска новых методов лечения КДИ, надеемся, что это будет продолжаться, чтобы появилась новая терапевтическая тактика в лечении данной инфекции.

Использованные источники:

1. Cheng Y.W., Phelps E., Nemes S., Rogers N., Sagi S., Bohm M., El-Halabi M., Allegretti J.R., Kassam Z., Xu H., et al. Fecal Microbiota Transplant Decreases Mortality in Patients with Refractory Severe or Fulminant *Clostridioides difficile* Infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;18:2234–2243.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2019.12.029.
2. Crobach M.J.T., Vernon J.J., Loo V.G., Kong L.Y., Péchiné S., Wilcox M.H., Kuijper E.J. Understanding *Clostridium difficile* Colonization. *Clin. Microbiol. Rev.* 2018;31:e00021-17. doi: 10.1128/CMR.00021-17.
3. Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021;19:55–71. doi: 10.1038/s41579-020-0433-9.
4. Gasbarrini G., Mosoni C. The gut microbiota: Its history, characterization and role in different ages and environmental conditions and in gastrointestinal, metabolic and neurodegenerative pathologies. *Microb. Health Dis.* 2019;1:e143.
5. Hamilton M.J., Weingarden A.R., Unno T., Khoruts A., Sadowsky M.J. High-throughput DNA sequence analysis reveals stable engraftment of gut microbiota following transplantation of previously frozen fecal bacteria. *Gut Microbes.* 2013;4:125–135. doi: 10.4161/gmic.23571.
6. Kelly C.R., Fischer M., Allegretti J.R., LaPlante K., Stewart D.B., Limketkai B.N., Stollman N.H. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am. J. Gastroenterol.* 2021;116:1124–1147. doi: 10.14309/ajg.0000000000001278. Erratum in *Am. J. Gastroenterol.* 2022, 117, 358.
7. Lee H.S., Plechot K., Gohil S., Le J. *Clostridium difficile*: Diagnosis and the Consequence of Over Diagnosis. *Infect. Dis. Ther.* 2021;10:687–697. doi: 10.1007/s40121-021-00417-7.
8. Leffler D.A., Lamont J.T. *Clostridium difficile* Infection. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1539–1548. doi: 10.1056/NEJMra1403772.

9. Revolinski S.L., Munoz-Price L.S. Clostridium difficile Exposures, Colonization, and the Microbiome: Implications for Prevention. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2018;39:596–602. doi: 10.1017/ice.2018.36.
10. Zhang L., Dong D., Jiang C., Li Z., Wang X., Peng Y. Insight into alteration of gut microbiota in Clostridium difficile infection and asymptomatic C. difficile colonization. *Anaerobe.* 2015;34:1–7. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.03.008.