

ВЛИЯНИЕ КЛОСТРИДИАЛЬНЫХ ТОКСИНОВ НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Лемеш А.В.¹, Бородавко О.Н.², Войтович В.С.³

¹Гродненский государственный медицинский университет,

²Гродненская университетская клиника,

³Гродненская областная детская клиническая больница

Актуальность. *Clostridium difficile* является частым возбудителем нозокомиальной диареи и представляет собой серьезную проблему современного здравоохранения. За последние три десятилетия резко увеличилась заболеваемость и тяжесть инфекции *C. difficile* (ИКД) во всем мире.

Цель. Провести анализ результатов научных исследований, определяющих влияние клостридиальных токсинов на тяжесть течения инфекции *Clostridium difficile*.

Методы исследования. Проведен качественный анализ русскоязычных и англоязычных источников, определяющих роль токсинов *Clostridium difficile*.

Результаты и их обсуждение. *Clostridium difficile* (*C. difficile*) – это грамположительная анаэробная, спорообразующая и токсин-продуцирующая бактерия, принадлежащая к роду *Clostridium*. *C. Difficile* получила признание как важный патоген человека, когда она была идентифицирована как этиологический агент псевдомембранозного колита, связанного с применением антибиотиков [1]. После этого открытия стало ясно, что *C. Difficile* может вызывать у людей целый спектр клинических состояний, известных как инфекции *C. Difficile* (ИКД), которые варьируются от легкой и, возможно, рецидивирующей диареи до опасных для жизни осложнений, таких как псевдомембранозный колит, токсический мегаколон и перфорация толстой кишки [2]. ИКД встречается примерно у 1-2 % пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Пациенты в ОИТ подвергаются особенно высокому риску ИКД из-за наличия множества факторов риска: лечение большим количеством антибиотиков, кортикостероидов, ингибиторов протонной помпы, энтерального питания, наличия сопутствующих заболеваний (почечная недостаточность, сахарный диабет, иммунодефицит), операций на желудочно-кишечном тракте. *C. difficile* является наиболее частой причиной инфекционной диареи в ОИТ [3, 4].

Передача *C. difficile* происходит фекально-оральным путем, преимущественно в виде спор. Споры преодолевают кислый pH желудка и прорастают в тонком кишечнике в ответ на действие определенных первичных желчных кислот [8]. Метаболически активные вегетативные клетки колонизируют и инфицируют толстую кишку после вызванного антибиотиками дисбактериоза микробиоты кишечника [4]. Факторами вирулентности *C. difficile* являются высокомолекулярные клостридиальные токсины: токсин А (TcdA) и токсин В (TcdB). Однако гипервирулентные штаммы *C. difficile*

способны продуцировать в дополнение к TcdA и TcdB третий токсин: бинарный АДФ-рибозилирующий токсин (трансфераза *C. difficile* – CTD) [5, 6].

TcdA и TcdB представляют собой белки массой 308 и 270 кДа соответственно. Гены, кодирующие TcdA (*tcdA*) и TcdB (*tcdB*), расположены в хромосомной области размером 19.6-kb, называемой локусом патогенности (PaLoc). Нетоксигенные штаммы *Clostridium difficile* могут приобретать PaLoc от токсигенных штаммов посредством горизонтального переноса генов, что приводит к превращению нетоксигенных штаммов в продуценты токсинов. Помимо токсинов, PaLoc в большинстве патогенных штаммов кодирует три белка: TcdR, TcdC и TcdE, которые, как полагают, регулируют выработку и секрецию токсинов. Бинарный токсин CDT, продуцируемый некоторыми штаммами *C. difficile*, кодируется двумя генами, *cdtA* и *cdtB*, которые расположены в хромосомной области размером 6,2-kb (отличной от PaLoc), называемой локусом Cdt или CdtLoc [9].

Индивидуальная роль и относительная важность TcdA и TcdB в патогенезе заболеваний являются предметом активных исследований. TcdA и TcdB в широком смысле классифицируются как АВ-токсины, где субъединица В участвует в доставке ферментативной субъединицы А в цитозоль клетки-мишени. После связывания со своими рецепторами TcdA и TcdB путем эндоцитоза проникают в клетку-хозяина. Было показано, что TcdA и TcdB используют динамин-зависимый механизм проникновения для интоксикации клеток-хозяев. Динамин представляет собой большую ГТФазу, которая обычно способствует расщеплению и высвобождению вновь образованных эндоцитарных структур из плазматической мембраны в цитозоль. Вмешательство в экспрессию или функцию динамин-ГТФаз с использованием генетических или фармакологических подходов предотвращает проникновение TcdA и TcdB и ингибирует индуцированные токсинами клеточные эффекты в эпителиальных клетках [10].

TcdA и TcdB в конце автокаталитического процесса высвобождаются в цитозоль клетки-хозяина, где они глюкозилируют несколько членов подсемейства Rho путем переноса фрагмента глюкозы с UDP-глюкозы на остаток Thr35/37 белков Rho. Глюкозилирование белков Rho вызывает инактивацию, что подтверждает представление о том, что глюкозилтрансферазная активность токсинов *C. Difficile* важна для патогенеза заболевания [11].

TcdA и TcdB оказывают два основных эффекта: цитопатический и цитотоксический. Цитопатические эффекты визуализируются как резкие морфологические изменения, такие как сморщивание и округление клеток, и первоначально сопровождаются образованием нейритоподобных ретракционных волокон, блокирующих Rho-зависимую передачу сигналов и вызывающих разрушение актинового цитоскелета, а также плотных соединений между клетками. Потеря межклеточных контактов и повышенная проницаемость эпителия – все это, вероятно, является причиной диареи [12]. Помимо цитопатических эффектов, токсины *C. Difficile* могут вызывать

цитотоксические эффекты на поврежденные клетки. Интоксигированные клетки отвечают на инактивацию RhoA усилением регуляции проапоптотического продукта немедленного раннего гена RhoB, который временно избегает гликозилирования при активации и участвует в регуляции запрограммированной гибели клеток. Цитотоксические эффекты также связаны с активацией воспалительного процесса гликозилированным RhoA, что, вероятно, является причиной воспаления и колита, индуцированного *C. Difficile* [7].

Масштаб клинических проявлений вышел за пределы кишечника и распространился на другие органы, такие как сердце, почки и мозг, что указывает на наличие системной токсемии, которая, возможно, играет фундаментальную роль в определении прогноза пациентов с ИКД. До сих пор не существовало надежных методов измерения токсиневой нагрузки в сыворотке или тканях человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Clostridium difficile* infection // *Nat Rev Dis Primers*. – 2016. – Vol. 7, № 2. – P. 16021.
2. *Clostridium difficile* binary toxin CDT: mechanism, epidemiology, and potential clinical importance / D. N. Gerding [et al.] // *Gut Microbes*. – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 15-27.
3. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics / M. P. Hensgens [et al.] // *J Antimicrob Chemother*. – 2012. – Vol. 67, № 3. – P. 742-8.
4. Initial therapy affects duration of diarrhoea in critically ill patients with *Clostridioides difficile* infection (CDI) / C. F. Manthey [et al.] // *Crit Care*. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 399.
5. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) / L. C. McDonald [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2018. – Vol. 66, № 7. – P. e1-e48.
6. High *Clostridium difficile* Infection among HIV-Infected Children with Diarrhea in a Tertiary Hospital in Mwanza, Tanzania / M. Seugendo [et al.] // *Int J Pediatr*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 3264923.
7. *Clostridium difficile* toxin-induced inflammation and intestinal injury are mediated by the inflammasome / J. Ng [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139, № 2. – P. 542-52.
8. *Clostridium difficile* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* shedding by slaughter-age pigs / J. S. Weese [et al.] // *BMC Vet Res*. – 2011. – Vol. 7. – P. 41.
9. Definition of the single integration site of the pathogenicity locus in *Clostridium difficile* / V. Braun [et al.] // *Gene*. – 1996. – Vol. 181, № 1-2. – P. 29-38.
10. Chandrasekaran, R. The role of toxins in *Clostridium difficile* infection. / R. Chandrasekaran, D. B. Lacy // *FEMS Microbiol Rev*. – 2017. – Vol. 4, № 6. – P. 723-750.

11. Clostridium difficile Toxins A and B: Insights into Pathogenic Properties and Extraintestinal Effects / S. Di Bella [et al.] // Toxins (Basel). – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. 134.

12. Differential effects of varying concentrations of clostridium difficile toxin A on epithelial barrier function and expression of cytokines / S. S. Johal [et al.] // J Infect Dis. – 2004. – Vol. 189, № 11. – P. 2110-9.

ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЕМ

Лежук Т.Ю. Гельберг И.С., Вольф С.Б.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Туберкулез является одной из главных инфекционных причин смерти в мире [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире в 2019 г. туберкулёзом заболели 10 млн. человек и 1,4 млн. человек умерли [1]. Один из наиболее неблагоприятных факторов, приводящих к распространению туберкулезной инфекции, повышению инфицированности и заболеваемости населения туберкулёзом, – бактериовыделение, особенно с лекарственно-устойчивыми формами микобактерий туберкулёза [2, 3]. Приобретение возбудителем множественной лекарственной устойчивости (МЛУ-ТБ) является актуальной проблемой современной фтизиатрии [4]. Ежегодно в мире регистрируется полмиллиона новых случаев туберкулёза с МЛУ-ТБ. По официальным данным, средняя предполагаемая распространенность туберкулёза с МЛУ-ТБ в мире составляет 3,7 % (колебания – от 2,1 до 5,2 %), а в 27 странах, в том числе бывшего Советского Союза, данный показатель превышает 6,5 % [5, 6]. В Республике Беларусь туберкулёз с МЛУ-ТБ выявляется у 37 % впервые выявленных пациентов [7, 8]. Это свидетельствует о значимой роли первичной лекарственной устойчивости в эпидемиологии туберкулёза. Одно из направлений снижения этого показателя – выявление бактериовыделителей, выделяющих микобактерии туберкулёза (МБТ) с МЛУ [9, 10].

Туберкулёз, иногда в течение длительного времени, может протекать скрыто, при наличии скудной симптоматики или вовсе без клинических проявлений заболевания [11], и ранняя диагностика становится затруднительной. Известно, что при ограниченных формах ТОД (очаговый туберкулёз, круглый инфильтрат, туберкулема лёгких и др.) клинические проявления заболевания часто отсутствуют. В то же время среди пациентов с ограниченными формами туберкулёза могут быть лица с выделением МБТ туберкулёза [12]. При обращении пациентов с жалобами респираторного характера чаще наблюдаются деструктивные процессы в легких, которые сопровождаются массивным бактериовыделением [13].

В настоящее время, в соответствии с клиническим протоколом