

## ЗНАЧЕНИЕ БАКТЕРИЙ РОДА *ENTEROCOCCUS* В ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Красная Ю.В.<sup>1</sup>, Нестеров А.С.<sup>1</sup>, Потатуркина-Нестерова Н.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: jev@mail.ru

Приведенные данные литературы указывают на неоднозначную роль энтерококков. Они широко распространены в природе, являются представителями нормальной микрофлоры человека и животных, встречаются в пищевых продуктах, воде, растениях, в организме животных, птиц и насекомых. У людей, как и у животных, они обитают в кишечнике, женском генитальном тракте, реже в уретре мужчин, могут колонизировать слизистые оболочки полости рта и кожу, особенно в условиях стационаров. Энтерококки, входящие в состав нормальной микрофлоры человека, играют важную роль в обеспечении колонизационной резистентности слизистых. В то же время они являются представителями группы условно-патогенных бактерий, способных вызывать аутоинфекцию, а при накоплении в окружающей среде – приводить к экзогенному инфицированию. Следовательно, роль представителей рода *Enterococcus* в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний мочевого тракта у человека не подвергается сомнению, но остается недостаточно изученной.

Ключевые слова: энтерококки, нормальная микрофлора, вирулентность, колонизационная резистентность, условно-патогенные бактерии

## VALUE OF BACTERIA ENTEROCOCCUS IN THE PERSON'S ACTIVITY

Krasnaya Y.V., Nesterov A.S., Potaturkina-nesterova N.I.

*Head of the course of Skin and Venereal Diseases VPO " Ulyanovsk State University, e-mail: jev@mail.ru*

These literature data indicate the ambiguous role of enterococci . They are widely distributed in nature , part of the normal microflora of humans and animals , are found in food , water, plants , in animals , birds and insects. In humans , like animals , they live in the intestines, the female genital tract , at least in the urethra of men , can colonize the mucous membranes of the mouth and skin , especially in hospitals. Enterococci which are the part of the normal human microflora play an important role in colonization resistance of the mucous membranes. At the same time, they are representatives of a group of opportunistic bacteria that can cause autoinfection , and with the accumulation in the environment - lead to exogenous infection. Consequently, the role of the genus *Enterococcus* in the pathogenesis of inflammatory diseases of the urinary tract in humans is not questioned , but remains understudied .

Keywords: enterococci, normal microflora, virulence, colonization resistance, opportunistic bacteria

Энтерококки играют неоднозначную роль в жизни человека. Энтерококки широко распространены в природе. Они являются представителями нормальной микрофлоры человека и животных, встречаются в пищевых продуктах, в воде, растениях, у животных, птиц и насекомых. У людей, как у животных, они обитают в кишечнике, женском генитальном тракте, реже в уретре мужчин и в условиях стационара. Некоторые штаммы данных микроорганизмов, приобретя ряд признаков патогенности, могут вызывать серьезные инфекционные заболевания, а другие штаммы служат необходимым компонентом нормального микробиоценоза. Ключевым критерием для энтерококка является наличие или отсутствие у штамма генов патогенности.

В последние годы изучение энтерококков как биологических объектов и оценка их роли в физиологии и патологии человека чаще всего рассматриваются сквозь призму участия энтерококков в возникновении инфекционных заболеваний, количество которых постоянно

нарастает. Однако односторонняя оценка микроорганизмов зачастую не позволяет объективно оценить их значение, так как многие из них являются составной частью нормальной микрофлоры. Обнаружение у больного энтерококков часто ставит неразрешимые вопросы перед клиницистами в плане определения врачебной тактики [4].

Род *Enterococcus* включает 16 основных видов, из которых наиболее распространены *E. faecalis* и *E. faecium*. В клиническом материале от человека чаще других видов встречаются *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. gilvus* и *E. pallens*. Длительное время данные микроорганизмы рассматривали как представителей сапрофитной флоры, не способной вызывать патологический процесс. Они входят в состав микрофлоры ротовой полости, кишечника и мочеполовой системы. *E. faecium* выделяется при исследованиях микрофлоры влагалища 25,3 % здоровых женщин. Большинство инфекций, вызываемых энтерококками, носит эндогенный характер и обусловлено инвазией микроорганизмов при избыточной колонизации данными бактериями сайтов прикрепления. Исследованиями убедительно показана возможность возникновения нозокомиальной инфекции, особенно при высокой частоте применения цефалоспоринов широкого спектра действия [8, 6].

Особую опасность представляет пролиферация мультирезистентных видов *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*. Эти микроорганизмы являются постоянными обитателями различных экосистем организма, в том числе и вагинального биотопа, и, кроме того, обладают способностью быстро приобретать устойчивость ко многим антибактериальным препаратам и передавать ее другим бактериям. Энтерококки являются одним из наиболее распространенных участников развития анаэробно-аэробных микст-инфекций. Являясь факультативными аэробами, они способны эффективно стимулировать рост облигатно-анаэробных патогенов, усиливая их вирулентный потенциал [1]

Наиболее частые проявления энтерококковых поражений мочеполовой системы наблюдаются при длительном использовании катетеров, у клинически здоровых лиц подобные поражения наблюдаются значительно реже. Генерализованные формы энтерококковых инфекций могут развиваться как следствия поражений мочеполовой системы, однако более чем в 40% случаев путь попадания энтерококков в кровоток остается невыясненным [3].

В последнее десятилетие возросла роль двух видов энтерококков – *E. faecalis* и *E. faecium* – как нозокомиальных патогенов в различных клиниках [17, 20]. Принимая во внимание увеличение числа лиц с иммунодефицитными состояниями, нельзя исключить возможное увеличение спектра видов энтерококков, причастных к патологии у человека [16].

Показано значение энтерококков как возбудителей инфекционных осложнений после операций аортокоронарного шунтирования, реконструктивных операций на сердце и

трансплантации почек. Было изолировано 465 штаммов энтерококков из крови, операционного материала (клапанов сердца), мочи, отделяемого трахеи, ран, плевральной жидкости, внутрисосудистых катетеров. Энтерококки были обнаружены при воспалительных процессах у 39,8% пациентов отделений трансплантации почек, у 34,6% больных реанимационного отделения, 20,4% – сердечно-сосудистой хирургии и в 4,2% материала из операционного блока. Наибольшее количество этих микробов было изолировано из мочи (47,7%) и из трахеи (24,3%). Из крови пациентов различных отделений выделено 45 штаммов (*E. faecalis* – 0,7%, *E. faecium* – 14,6%). У выделенных энтерококков отмечена высокая степень резистентности к антибиотикам [5].

По данным В.Е.Мургау, в 1990 году 80-90% выделенных у человека энтерококков приходилось на долю *E. faecalis* и 5-10% – на *E. faecium* [19]. Энтерококки, изолированные при бактериемиях, составили 38,5% от грампозитивной микрофлоры и 9,7% – от всех изолятов энтерококков. По этиологической значимости энтерококки заняли второе место после коагулазоотрицательных стафилококков. Показано, что в 7-10% случаев бактериемии имеют энтерококковую этиологию. Свыше 60% тяжелых энтерококковых инфекций зарегистрированы в отделениях интенсивной терапии [11].

Исследования последних лет показали, что энтерококки синтезируют существенное количество веществ, так называемых факторов вирулентности, способствующих развитию инфекционного процесса.

Патогенные свойства энтерококков определяются несколькими основными механизмами и связаны, в первую очередь, с факторами устойчивости к эффекторам иммунитета и так называемым «факторам агрессии» [7]. Для энтерококков характерна природная способность приобретать, аккумулировать и трансформировать экстрахромосомные элементы, кодирующие вирулентность, дающие преимущество в выживании энтерококков при необычных внешних условиях, стрессовых и неблагоприятных состояниях, что может объяснить их возрастающую важность как нозокомиальных патогенов.

Энтерококки продуцируют факторы вирулентности, которые могут объяснить их патогенетическую значимость в инфекционном процессе. К таким факторам можно отнести поверхностные белки, участвующие в процессе адгезии и инвазии *esp*, *asal*, *efaA*, поверхностные белки участвующие в процессе адгезии и инвазии *cyl A*, *cylM* – цитолизины, *gel E* – желатиназа, *Spr E* – сериновая протеиназа. Некоторые штаммы энтерококка обладают гиалуронидазной активностью. У клинических изолятов *E. faecalis* обнаружена плаزمид, кодирующая синтез поверхностного белка, сообщающего способность энтерококкам к интеграции с клетками кишечного эпителия. К факторам вирулентности относят также белки

и токсины, обеспечивающие повреждение тканей хозяина, белки, обуславливающие устойчивость к антибиотикам, а также факторы, индуцирующие воспаление [14].

Следует указать, что энтерококки редко являются причиной инфицирования здоровых лиц. Только при значительном снижении резистентности макроорганизма, особенно при травмах кишечника или мочеполового тракта в результате инструментальных исследований они могут проникать в стерильные в нормальных условиях органы и ткани организма хозяина, вызывая оппортунистические инфекции мочевыводящих путей, бактериемию, сепсис, подострый септический эндокардит, инфекции желчных путей или абсцессы в брюшной. Нельзя не отметить, что многие из так называемых факторов патогенности энтерококков являются необходимыми компонентами их функционирования, обеспечивающими их существование в свойственной им экосистеме, и не связаны напрямую с повреждением тканей хозяина или подавлением системы иммунитета. Так адгезины жизненно необходимы для нормальной колонизации в желудочно-кишечном тракте, а гидролаза желчных кислот повышает их шансы выжить в двенадцатиперстной кишке [15].

Детальный молекулярно-генетический анализ вирулентных штаммов энтерококков показал, что большинство генов вирулентности компактно локализовано на геноме данных штаммов. В настоящее время установлено, что участки генома с генами вирулентности являются мобильными элементами и могут передаваться от одного штамма другому. Данные генетические элементы, называемые «островами» патогенности, могут содержать различный набор генов вирулентности, включая гены устойчивости к антибиотикам. Большинство исследователей полагает, что именно данные гены наиболее важны для развития энтерококкового инфекционного процесса. На «островах» патогенности обнаруживают комплекс генов цитолизина *cyl*, ген адгезина *esp*, ген поверхностно экспрессируемой сериновой протеиназы *spr*, гидролазы желчных кислот *bhs*, гены устойчивости к ванкомицину и ряд других. Однако достоверной связи между каким-либо из факторов в геноме и развитием инфекции показать до сих пор не удалось [2]

Известно, что факторы вирулентности энтерококков (цитолизин, желатиназа, агрегационная субстанция) могут быть вовлечены в патогенез инфекционного процесса по-разному, то есть экспрессия вирулентности может меняться от одного типа инфекции к другому и от одного вида макроорганизма к другому (таблица).

#### Факторы патогенности энтерококков

Функция	Фактор	Ген(ы)	Литература
Адгезия колонизация	Капсула Адгезин Esp Адгезин Asa	<i>cps</i> <i>asa1, 373</i> <i>esp</i>	Bentley et al., 2006 Hancock et al., 2002 Nallapareddy et al., 2000

	Фактор агрегации Адгезин EfaA Рецептор коллагена	<i>agg</i> <i>efaA</i> <i>ase</i>	Bensing, Dunny, 1993 Creti et al., 2004
Пенетрация, колонизация повреждение тканей	Желатиназа Сериновая протеиназа Fsr-регулятор Гиалуронидаза Цитолизин	<i>gelE</i> <i>spr</i> <i>fsr</i> <i>cyl</i>	Qin et al., 2000 Tacao et al., 1997 Gilmore, 1990 Nakayama et al., 2006 Danny et al., 1978
Устойчивость к антибиотикам и микробицидным факторам организма ингибция других бактерий	Устойчивость к антибиотикам; Фактор устойчивости к желчным кислотам	<i>tetM</i> , <i>vanA B, C</i> <i>eryA, B</i> <i>bsh</i> <i>glsB</i>	Roberts et al., 2005 Evers et al., 1993 Manson et al., 2003 Oh et al., 1998 Begley et al., 2005 Dashkevicz et al., 1989 Nannini et al., 2005 Giard et al., 2002
Гемолиз, токсигенность, бактериоциногенность	Гемолизины Цитолизины и бактериоцины Феромоны	<i>hly</i> <i>cylA, B, M</i> <i>cpd</i> <i>cob</i> <i>ccf</i>	Ike, Clewell, 1992 Gilmore et al., 1994 Nakayama et al., 2006 Dunny et al., 1979

Отмечаются различия в степени выраженности вирулентных свойств энтерококков в моно- и микстинфекциях, так в эксперименте по моделированию перитонита у крыс при смешанном перитоните факторы вирулентности энтерококков по большей части увеличивали выраженность воспалительных реакций, тогда как различия по микробиологическим параметрам были минимальными. Комбинация двух факторов вирулентности незначительно повышала тяжесть инфекции и в модели на мышах, и в полимикробной модели на крысах [5].

Несмотря на то, что продукция гемолизина-бактериоцина рассматривается исследователями как фактор вирулентности, имеется и другая точка зрения на роль этого фактора в обеспечении жизнеспособности энтерококковой популяции. Оказалось, что данный цитолизин обладает эффектом замедления роста других микроорганизмов биоценоза полости рта, что существенно влияет на колонизацию поверхности зубов и на формирование кариозной полости. Кратковременная колонизация бактериоцин-продуцируемым штаммом *E. faecalis* приводила к значительным количественным и качественным изменениям в структуре популяций чувствительных микроорганизмов. Как считают авторы, *E. faecalis* – продуцент бактериоцина может оказаться одним из кандидатов для применения в качестве штамма при замещающей терапии.

Все сказанное выше указывает на существенную роль энтерококков в развитии инфекционных процессов и может определять отношение клиницистов к данным бактериям. Самым простым решением было бы элиминировать энтерококки из нашей экосистемы. Однако простые решения не всегда возможны. Дело в том, что энтерококки различных видов являются естественными обитателями нашего организма, они одними из первых колонизируют организм новорожденных, а система врожденного иммунитета не распознает их как врагов. Более того, практически все птицы и млекопитающие в норме колонизированы энтерококками.

Установлено, что не всегда штаммы с факторами вирулентности вызывают заболевание, и, наоборот, штаммы, у которых не обнаружены эти факторы, могут быть причиной инфекционно-воспалительного процесса. Исследования, проведенные на клинических изолятах от пациентов с эндокардитами или с другими энтерококковыми инфекциями, а также на кишечных изолятах от здоровых волонтеров, показали, что продукция гемолизина была практически равной в обоих случаях – 37% и 31% соответственно. Являясь условно-патогенными бактериями, энтерококки имеют преимущества перед другими микроорганизмами в выживании в неблагоприятных условиях. С помощью иммуноблотинга у энтерококков были определены стресс-протеины, отвечающие за устойчивость к действию тепла, этанола, желчных кислот, повышенной концентрации (6,5%) NaCl, перекиси водорода и сдвига pH. Энтерококки одни из немногих микроорганизмов, которые выживают и растут в присутствии желчных кислот, что дает им преимущество перед другими бактериями [13].

Одной из отличительных особенностей энтерококков является их способность эффективно подавлять болезнетворные бактерии в самих пищевых продуктах. Незначительное содержание энтерококков не позволяет размножаться таким микроорганизмам, как стафилококки, листерии и кишечные палочки. Основная причина антагонистической активности энтерококков – их способность продуцировать короткие пептиды – энтероцины. Данные пептиды, которые чаще всего относятся к педиоциноподобным бактериоцинам второго класса, способны при контакте с бактерией вызывать повреждение клеточной стенки с последующей гибелью клеток [18].

Приведенные данные литературы указывают на неоднозначную роль энтерококков. Они широко распространены в природе, являются представителями нормальной микрофлоры человека и животных, встречаются в пищевых продуктах, воде, растениях, в организме животных, птиц и насекомых. У людей, как и у животных, они обитают в кишечнике, женском генитальном тракте, реже в уретре мужчин, могут колонизировать слизистые оболочки полости рта и кожу, особенно в условиях стационаров.

Энтерококки, входящие в состав нормальной микрофлоры человека, играют важную роль в обеспечении колонизационной резистентности слизистых. В то же время они являются представителями группы условно-патогенных бактерий, способных вызывать аутоинфекцию, а при накоплении в окружающей среде – приводить к экзогенному инфицированию [10, 12]. Следовательно, роль представителей рода *Enterococcus* в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний человека у человека не подвергается сомнению, но остается недостаточно изученной.

### Список литературы

1. Билимова С.И. Характеристика факторов персистенции энтерококков // Журнал микробиологии. – 2005. – № 4. – С. 104-105.
2. Бондаренко В.М. «Острова» патогенности бактерий // Журнал микробиологии. – 2004. – № 4. – С. 67-74.
3. Бондаренко В.М., Суворов А.Н. Симбиотические энтерококки и проблемы энтерококковой оппортунистической инфекции // Журнал микробиологии. – 2008. – № 3 – С. 14-27.
4. Вершинин А. Е., Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Микробиологические и иммунологические характеристики дисбиотических нарушений биотопов слизистых оболочек респираторного и урогенитального трактов // Вестник РАМН. – 2006. – № 1. – С. 3-5.
5. Габриэлян И.Н., Горская Е.М., Спирина Т. С. Энтерококки как возбудители инфекционных послеоперационных осложнений // Журнал Микробиологии. – 2007. – № 4. – С. 50-53.
6. Долгушина В.Ф., Колесников О. Л., Эрлихман Н. М. Микробиоценоз влагалища у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным герпетической инфекцией // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 3. – С. 165-166.
7. Долгушин И.И. Нейтрофилы и продукты их секреции оказывают регулирующее влияние на факторы колонизационной резистентности слизистых оболочек // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 3 (Прил. 1). – С. 263-264.
8. Ершов Г.В., Бочкарёв Д. Н., Смоленов И.В. Этиологическая структура и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 193-199.

9. Рюмин Д.В. Характеристика симбионтного состава микрофлоры мочеполовых путей у больных с рецидивирующим течением урогенитального хламидиоза // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 10. – 12с.
10. Серов В.Н. Тайны биоценоза: дисбиоз влагалища и вагинальные инфекции // Vita vita. – 2003. – № 6. – С. 10-11.
11. Сидоренко С.В. Клиническое значение антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов // Инфекции и антимикробная терапия. – 2003. – № 5 (2). – С. 3-15.
12. Сидорова И.С. Микрофлора половых путей у женщин репродуктивного возраста // М.: Практическая медицина, 2007. – 80 с.
13. Хуснутдинова Л.М, Мамбетова Г.Ж. Количественный и качественный состав биотопа тела человека //Успехи современного естествознания. – 2007.- №7. – С. 66-72.
14. Чертаков К.Л. Характеристика биологических свойств энтерококков, выделенных из различных экотопов // Автореф. дисс. канд. биол. наук. Москва, 2001.–19 с.
15. Coburn P.S., Gilmore M.S. The Enterococcus faecalis cytolysin: a novel toxin active against eukaryotic and prokaryotic cells // Cell. Microbiol.- 2003, №5 (10). – P.661-669.
16. Eaton T.J., Gasson M.J./ Molecular screening of Enterococcus virulence determinants and potential for genetic exchange between food and medical isolates. Appl. Environ.// Microbiol. – 2005(67). – 1628-1635.
17. Edmond M.B., Wenzel R.P. Multidrug-resistant enterococci and the threat of vancomycin-resistant Staphylococcus aureus // Prevention and Control of Nosocomial Infections. - 2007. – P. 339-441.
18. Klein G. Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastro-intestinal tract. Int. J.// Food Microbiol.- 2005 (88). – P.123-131.
19. Nallapareddy S.R., Duh R.W., Singh K.V., Murray B.E. Molecular typing of selected Enterococcus faecalis isolates: pilot study using multilocus sequence typing and pulsed-field gel electrophoresis// J. Clin. Microbiol.- 2007.-№ 40. – P. 868-876.
20. Wiedemann I., Bottiger T., Bonelli R. The mode of action of the lantibiotic lactacin 3147 – a complex mechanism involving specific interaction of two peptides and the cell wall precursor lipid II //Mol. microbiol. -2006.-№ 61 (2). – P. 285-297.

**Рецензенты:**

Соловьева И.Л., д.м.н., профессор, кафедры педиатрии ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Кан Н.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Последипломного образования и семейной медицины» ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.