

Особенности функционирования и факторы вирулентности уропатогенных штаммов *Esherichia coli* и их значение в клинической практике

И.А. Жабченко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

В статье приведены современные данные о факторах вирулентности уропатогенных штаммов кишечной палочки, способных инициировать развитие инфекций мочевыводящих путей. Сделан акцент на клинической значимости данной проблемы в акушерской и перинатальной практике.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, кишечная палочка, уропатогенные штаммы, вирулентность, беременность, осложнения.

Бактериальные инфекции являются наиболее частыми заболеваниями человека на протяжении всей его жизни. Человечество с момента возникновения и до наших дней несет потери от невидимой войны с микробами. Общеизвестно, что бактерии правят миром, являясь доминирующей формой жизни. В течение тысячелетий инфекции были основной причиной смерти.

К бактериальным инфекциям принадлежат так называемые мочевые инфекции. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний, которые широко встречаются как в амбулаторной, так и в стационарной практике. Это одна из наиболее актуальных проблем в большинстве стран мира, в том числе в Украине.

Среди всех заболеваний мочевыводящих путей инфекционно-воспалительные болезни занимают первое место и имеют высокий удельный вес (60–70%) как среди городского, так и сельского населения [6, 7]. Урологические заболевания – серьезная социальная, медицинская и экономическая проблема. Они являются одной из ведущих причин снижения качества жизни, инвалидизации и преждевременной смертности. Высокая заболеваемость обуславливает не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость этой проблемы, а также необходимость совершенствования диагностики и методов их лечения.

Особое значение приобретают ИМП в период беременности, так как они осложняют само течение периода гестации и состояние женщины, а также являются фактором риска для развития внутриутробного инфицирования плода. Проявлению ИМП на фоне беременности способствуют изменения иммунологического и гормонального статуса женщины в этот период [1, 3]. Значимость данной проблемы и действия врачей при ИМП у беременных регламентированы приказом МЗ Украины № 906 от 27.12.2006 г. «Перинатальные инфекции».

Еще Р.Р. Вреден в 1893 году в опубликованном классическом труде «К этиологии цистита» указывал, что инфекция является необходимым фактором для возникновения ИМП и, в частности цистита, при условии наличия ряда дополнительных, благоприятных моментов. Развитие ИМП является результатом преобладания вирулентности этиологического инфекционного фактора над защитными механизмами мочевыводящей системы. Для возникновения ИМП недостаточно присутствия инфекционного возбудителя – необходимо наличие структурных, морфологических и функциональных изме-

нений в органах мочевыводящей системы [7]. Инфицирование мочевого пузыря является только предпосылкой к воспалению, развитие же воспалительного процесса происходит при нарушении структуры и функции органа.

Так, слизистая оболочка мочевого пузыря имеет множество механизмов, защищающих ее от проникновения инфекции. К ним относятся фагоцитарная активность слизистой оболочки мочевого пузыря, гидродинамическая защита, ночное концентрирование мочи, антиадгезивное действие мукополисахаридного слоя уротелия, выработка слизи периуретральными железами с бактерицидными свойствами, высокая осмолярность мочи, слущивание эпителиальных клеток мочевого пузыря, антибактериальная активность некоторых ингредиентов мочи.

Очищение мочевой системы происходит методом поверхностного тока сверху вниз. Мочевой пузырь очищается от микрофлоры путем регулярного ее смывания и удаления с мочой. При нарушениях мочеиспускания (прерывистое, неполное опорожнение, произвольная задержка) наблюдается недостаточное «вымывание» микробов из мочевого пузыря. Естественным барьером для проникновения микроорганизмов из мочеиспускательного канала в мочевой пузырь является регулярное достаточно интенсивное его опорожнение при скорости движения мочевого потока по мочеиспускательному каналу, равной 180–310 см/с, чем достигается быстрое механическое очищение мочеиспускательного канала от бактериальной флоры (Рябинский В.С., Садин В.Ф., 1976). Считается, что при несостоятельности этих защитных механизмов возникает цистит. Во время беременности развиваются физиологически обоснованные препятствия для нормального опорожнения мочевого пузыря за счет механического препятствия в виде увеличенной в размере беременной матки, что при определенных условиях может также приводить к активации ИМП. При неповрежденном эпителии с нормальной функцией детрузора проникшие в мочевой пузырь микроорганизмы не приводят к возникновению цистита и выделяются в течение 3 дней.

Согласно современным воззрениям воспаление – это реакция организма на чужеродные микроорганизмы и корпускулярные продукты тканевого распада. Это основной механизм врожденного и приобретенного иммунитета. С биологической точки зрения этот процесс имеет защитно-приспособительный характер, направлен на уничтожение агента, вызвавшего повреждение, и восстановление поврежденной ткани. Любой инфекционный процесс в слизистых оболочках независимо от этиологии развивается по одному и тому же сценарию. В развитии инфекционного процесса различают следующие основные этапы: адгезия, инвазия, колонизация, пролиферация, повреждение тканей хозяина (Сидоренко С.В., 1999).

Первым этапом взаимодействия микроорганизмов и человека является адгезия микробов к клеткам эпителия, опосредуемая специфическими бактериальными структурами – адгезинами. После адгезии нормальный ток мочи или слизи не смывает бактерии. Результатом адгезии микроорганизмов к

поверхности эпителия является его колонизация. Если у микроорганизмов отсутствуют дополнительные факторы вирулентности, то колонизация клинически не проявляется. Клиническая симптоматика может проявляться при колонизации условно-патогенными микроорганизмами эпителия мочевыводящих путей кишечной палочкой и протеем, повышенная способность уропатогенных штаммов которых к адгезии рассматривается как фактор вирулентности.

В период между начальной адгезией и развитием инфекции макроорганизм с помощью различных защитных механизмов в мочевом пузыре пытается удалить проникшие клетки. В ответ на проникновение уропатогенных бактерий и их адгезию к эпителиальным клеткам макроорганизм включает универсальный защитный механизм – апоптоз пораженных клеток, их слущивание с последующим удалением при мочеиспускании. Элиминация микроорганизмов с мочой является защитным механизмом, препятствующим развитию воспалительных заболеваний в нижних мочевых путях. Бактерии, успевшие проникнуть в более глубокие слои и находящиеся в биопленке, избегают процесса апоптоза. Инфицированные поверхностные эпителиальные клетки («зонтичные» клетки уротелия) слизистой оболочке мочевого пузыря включают продукцию цитокинов – ИЛ-6 и ИЛ-8, которые привлекают в очаг воспаления лейкоциты. Таким образом объясняется появление лейкоцитурии при ИМП. Уропатогенные штаммы *E.coli* способны формировать биопленки (микрocolонии) на слизистой оболочке мочевого пузыря и внутри эпителиальных клеток. Бактерии, формирующие биопленку, значительно отличаются от планктонных свободно плавающих микробных клеток, они более устойчивы к факторам окружающей среды, антибиотикам. Биопленки при электронной микроскопии имеют вид гладких коконообразных выпячиваний на поверхности слизистой оболочки мочевого пузыря, внутри которых располагаются встроенные в цитоплазматический матрикс бактерии. Микроорганизмы, образующие биопленку, обладают устойчивостью (рефрактерностью) к 3–10-дневным курсам антимикробной терапии.

При нарушении барьерных функций эпителия или механизмов общей и местной резистентности происходит инвазия патогенных бактерий в уроэпителиальные клетки и близлежащие ткани.

Считается, что развитию ИМП препятствуют:

- анатомическая и функциональная сохранность детрузора;
- регулярное и полное опорожнение мочевого пузыря;
- целостность эпителиального покрова;
- местная иммунологическая защита.

К частому развитию ИМП у женщин предрасполагает малая длина мочеиспускательного канала, ее близость к анальному отверстию – источнику потенциально уропатогенных микроорганизмов. Резервуаром инфицирования мочевого пузыря является микрофлора прямой кишки, колонизирующая промежность, влагалище, периуретральную область и дистальную часть мочеиспускательного канала. В основном это так называемые условно-патогенные микроорганизмы семейства энтеробактерий. Это свидетельствует о том, что процесс проникновения инфекции в мочевой пузырь происходит путем самоинфицирования при несоблюдении правил личной гигиены и половой жизни, ношении узкой плотно облегающей одежды, воспалительных заболеваниях половых органов.

В развитии инфекции мочевыводящих путей играют роль целый ряд факторов. Главные из них – вирулентность возбудителя и восприимчивость человека. Наиболее частым микроорганизмом, колонизирующим влагалище, периуретральную область и мочеиспускательный канал, является кишечная палочка (*Esherichia coli*), а именно ее уропатогенные штаммы – УПЭК.

По данным последних международных мультицентровых исследований, среди всей микрофлоры, выявляющейся при бактериологическом исследовании пациентов с ИМП, кишечная палочка в клинически значимых концентрациях регистрируется в 75–90% случаев [6].

Исходя из этих данных, представляет интерес рассмотрение вопроса об особенностях строения, функционирования и факторах вирулентности данного микроорганизма в контексте именно развития ИМП, в том числе и во время беременности.

Esherichia coli – факультативно-анаэробный компонент нормальной толстокишечной флоры семейства энтеробактерий. Впервые данный микроорганизм был описан в 1886 году австрийским педиатром Т. Escherich. *Esherichia coli* – это наиболее представленная часть нормофлоры (до 10^8 КОЕ/г), которая в норме способствует стимуляции иммунореактивности организма за счет постоянного раздражения системы локального иммунитета [4, 8]. Кроме того, отдельные эшерихий способны синтезировать витамины группы В и К, антибактериальные вещества (микроцины и колицины), короткоцепочные жирные кислоты. Однако при снижении популяции и ослаблении протекторных свойств облигатных сахаролитических микробов концентрация клеток *Esherichia coli* может резко увеличиваться, проявляя целый ряд патогенных свойств [4].

Esherichia coli обладают широким спектром ферментативных свойств и в отличие от других факультативных анаэробов – гемопротейнами (цитохромами и каталазой), могут активно развиваться и получать энергию как в аэробных, так и в анаэробных условиях. Это объясняет уникальный адаптивный механизм этих микроорганизмов и их способность быстро реагировать на изменения условий жизни. Способность *Esherichia coli* реализовывать аэробный механизм, имеющий значительные энергетические и биосинтетические преимущества перед анаэробным, определяет постоянное стремление эшерихий мигрировать в зоны обитания, содержащие кислород [4, 8, 9].

Одной из наиболее серьезных опасностей превышения концентрации клеток энтеробактерий вида *E. coli* выше допустимой является способность этих микроорганизмов мигрировать в мезентериальные лимфатические узлы и кровь, что сопровождается инфицированием паренхиматозных органов (печень, почки, селезенка, мозг, легкие) с развитием многочисленных экстраинтестинальных инфекций (сепсис, менингит, пиелонефрит, перитонит и пр.) [4]. Чаще всего транслокация эшерихий имеет место при массивной антибиотикотерапии, химиотерапии, гормональной и иммунодепрессивной терапии, подавляющей индигенную флору и способствующей селективной пролиферации *coli*-бактерий с высокой лекарственной резистентностью [8].

В нормальной популяции *E. coli* могут одновременно встречаться клоны мутуалистов, функционирующих в кишечном биотопе на основе взаимовыгодного симбиоза с организмом хозяина; комменсалы, получающие выгоду от взаимодействия с хозяином, но в определенных условиях способные вызывать патологические процессы (потенциальные патогены); паразиты (истинные патогены) и «случайные» симбионты (транзиторная кишечная палочка).

Соотношение между отдельными кластерами эшерихий зависит от микрoэкологической ситуации в кишечнике. При снижении концентрации и активности индигенной микрофлоры в популяции эшерихий могут произойти изменения, способствующие увеличению клонов облигатных и потенциальных патогенов. Опасность таких микробиологических нарушений становится очевидной, принимая во внимание чрезвычайно широкий спектр факторов вирулентности *E. coli*: эндо- и экзотоксины, цитотоксины, факторы адгезии, колонизации и инвазии, антилизоцимная и антикомплементарная активность, способность подавлять фагоцитоз, гистоповреждающие ферменты и метаболиты, гемолиз, резистентность к лекарствен-

ным препаратам, способность клеток к L-трансформации, синтез колицинов и др. Причем многие из перечисленных свойств кодируются плазмидами и могут легко передаваться близкородственным особям, формируя обширную популяцию агрессивной по отношению к хозяину флоры [4, 8, 9].

Все перечисленное в полной мере относится и к уропатогенным штаммам кишечной палочки (УПЭК), которые реализуют свои патогенные свойства в мочеполовой системе, инициируя ИМП. Как уже отмечалось, более 85 % первичных пиогенных уропатий, так называемых «бытовых» инфекций (англ. community infections), т.е. инфекций мочевыводящей системы, регистрируемых у практически здоровых людей (чаще женщин – в 14 раз) вне госпитальных условий, связано с кишечной палочкой. Уропатогенные штаммы *E. coli* имеют ряд особенностей, которые повышают их адаптацию к условиям мочевыводящего тракта и наделяют пиогенной агрессивностью, т.е. способностью индуцировать гнойное воспаление [2]. Уропатогенные штаммы кишечной палочки принадлежат к ограниченному числу O-групп: O1, O4, O6 и O18. Кроме того, они лучше приспособлены к размножению в мочевом пузыре, оперативно экспрессируя ряд генов, индуцируемых мочой. Прикрепление к уроэпителию связано с адгезинами, оформленными в виде фимбрий/пилей1. Они закодированы в плазмидах и/или сегментах хромосомы, именуемых островами патогенности. Здесь же находятся гены, детерминирующие другие признаки вирулентности (синтез сидерофоров, цитотоксинов и пр.). Обнаружено около десятка островов патогенности (размером от 25 до 190 kb), которые разбросаны по хромосоме и неодинаково представлены среди уропатогенных штаммов [2, 8]. Они определяют фенотипические особенности эшерихий, подтверждая обоснованность их патогенетической классификации.

УПЭК, кроме всего прочего, вырабатывают *сидерофоры*, играющие важную роль в захвате железа для бактерий во время или после колонизации. Для выживания этих бактерий необходима цитоплазматическая концентрация железа около 10^{-6} M, которую они обеспечивают с помощью сидерофоров, отличающихся низким молекулярным весом и выраженным сродством к железу (Fe^{+3}), которое не растворяется, как свободный катион. Бактерии получают железо через рецепторы, облегчающие транспорт комплексов сидерофор–железо через бактериальную мембрану в цитозоль, где оно высвобождается. В противовес данному механизму организм хозяина может ограничивать поступление железа в бактериальные клетки за счет хелатных соединений внутреннего железа и трансферрина. Наиболее активным сидерофором УПЭК выступает *энтеробактин*, конкурирующий именно с трансфер-

рином за связывание и транспортировку железа. В последнее время идентифицирован такой белок в организме хозяина, как липокалин 2 (также известный как желатиназо-нейтрофильно связанный липокалин, сидерокалин, 24r3 или утерокалин), который выступает в качестве контрмеры для борьбы с энтеробактином [9].

В данной статье мы сознательно не касались подробного анализа адгезивных свойств *E. coli*, поскольку данный механизм настолько важен в реализации патогенных свойств УПЭК, что его следует описывать в отдельном сообщении, что и планируется в ближайшем будущем.

В защите макроорганизма от патогенного воздействия УПЭК основную роль выполняет иммунная система в кооперации с ассоциированной с ней физиологической индигенной микрофлорой. Таким образом, фенотипический полиморфизм популяций *E. coli*, удивительная пластичность структурного и энергетического метаболизма этих бактерий, позволяющая им быстро адаптироваться к новым условиям жизни, высокая природная резистентность к лекарственным препаратам и способность увеличивать ее путем приобретения плазмид от других резистентных бактерий, заставляет с большим вниманием относиться к увеличению популяции эшерихий в биотопах организма, что часто наблюдается при ослаблении иммунных свойств организма (в частности, при беременности).

Особливості функціонування і фактори вірулентності штамів *Esherichia coli* та їхнє значення у клінічній практиці

I.A. Жабченко

У статті наведені сучасні дані про фактори вірулентності уропатогенних штамів кишкової палички, здатних ініціювати розвиток інфекцій сечовивідних шляхів. Зроблено акцент на клінічній значущості даної проблеми в акушерській та перинатальній практиці.

Ключові слова: інфекції сечовивідних шляхів, кишкова паличка, уропатогенні штами, вірулентність, вагітність, ускладнення.

Features of functioning and factors of virulence of uropathogenic stamms of *Esherichia coli* and their value in clinical practice

Zhabchenko I.A.

To the article modern data are driven about the factors of virulence of uropathogenic stamms of colibacillus, able to initiate development of infections of urinoexcretory ways. An accent is done about clinical meaningfulness of this problem in obstetric and perinatal practice.

Keywords: infections of urinoexcretory ways, colibacillus, uropathogenic stamms, virulence, pregnancy, complications.

Сведения об авторе

Жабченко Ирина Анатольевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: mailto:izhab@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гребельная Н.В. Проблемы инфекций мочевыводящих путей у женщин // Украинский медицинский альманах. – 2004, Т. 7. – № 5. – С. 201–203.
- Маянский А.Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 4. – С. 1–8.
- Медведь В.И., Исламова О.В., Наконечна І.В. та ін. Частота та фактори ризику хронізації патології нирок після перенесеного гестаційного пієлонефриту // Перинатологія та педіатрія. – 2001. – № 4. – С. 13–15.
- Медична мікробіологія, вірусологія, імунологія / За ред. акад. В.П. Широбокова / Видання 2-е. – Вінниця: Нова Книга, 2011. – 952 с.

- Наказ МОЗ України № 906 від 27.12.2006 р. про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції». – К., 2006. – 12 с.
- Урологические инфекции / Под ред. N. Grabe. – Европейская ассоциация урологов, 2011. – 115 с.
- Циститы (учебное пособие) / Скрабин Г.Н., Александров В.П., Кореньков Д.Г., Назаров Т.Н. – С.Пб, 2006. – 127 с.
- Широбоков В.П., Янковский, Дымент Г.С. Микробная экология человека. – К.: ООО «Червона Рута-Турс», 2010. – 340 с.
- Travis J. Wiles, Richard R. Kulesus, Matthew A. Mulvey. Origins and Virulence Mechanisms of Uropathogenic *Escherichia coli* // Exp. Mol. Pathol. – 2008, August. – 85 (1): 11–19.

Статья поступила в редакцию 31.01.2013