

В.Н. Голубничая, Н.Г. Малыш

Сумский государственный университет, Украина

## Острые кишечные инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus*: эпидемиолого-биологические особенности

В настоящее время существенно изменилась структура возбудителей острых кишечных инфекций, что связано с постоянной эволюцией бактерий и вовлечением в патологические процессы условно-патогенных микроорганизмов. Целью исследования явилось изучение распространенности в Северо-Восточном регионе Украины острых кишечных инфекций стафилококковой этиологии, определение наличия у выделенных возбудителей факторов патогенности. Материалами для работы послужили данные отраслевой статистической отчетности Сумской областной санитарно-эпидемиологической станции. Были исследованы биологические свойства у 50 штаммов *Staphylococcus aureus*. В работе применяли дескриптивные и аналитические приемы эпидемиологического метода исследований, бактериологические и статистические методы. Уровень заболеваемости острыми кишечными инфекциями стафилококковой этиологии в 2007–2012 гг. находился в диапазоне 17,1–20,3 на 100 тыс. населения. В возрастной структуре преобладали дети в возрасте до 2 лет. Наибольшее число случаев регистрировали в январе, феврале, апреле, июне и августе. Штаммы *S. aureus*, выделенные от пациентов, характеризовались широким спектром факторов патогенности и персистенции. Антилизозимной активностью обладали 100% исследованных культур, антиинтерфероновой и антикомплемментарной, соответственно, 96,0 и 64,0%, способностью к адгезии — 36,0%. Одновременно антилизозимную, антиинтерфероновую и антикомплемментарную активность проявляли 52,0% штаммов *S. aureus*. Эти данные негативно характеризуют прогнозируемую на ближайшее время региональную тенденцию динамики показателей заболеваемости.

**Ключевые слова:** острые кишечные инфекции, заболеваемость, биологические свойства.

24

### Введение

Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии. Они приводят к развитию тяжелого состояния у части больных, создают непосредственную угрозу жизни пациента. Ежегодно в мире от ОКИ умирает 5–10 млн человек [1–3]. На современном этапе структура возбудителей острых диарейных заболеваний существенно изменилась. Боль-

шинство ОКИ обусловлено условно-патогенными микроорганизмами (УПМ) [3, 4]. Одной из причин роста этиологической значимости УПМ в инфекционной патологии является изменение их биологических свойств под влиянием различных факторов окружающей среды. Имея выраженную биологическую и экологическую пластичность, эти микроорганизмы способны как к широкому распространению в окружающей среде, так и к долговременной персистенции в организме человека [5, 6]. Факт

V.N. Holubnichaya, N.G. Malysch

Sumy State University, Ukraine

## Epidemiology-Biological Features of the Acute Intestinal Infections Caused by *Staphylococcus Aureus*

Nowadays the structure of acute intestinal infections pathogens changed substantially. It is caused by constant evolution of bacteria and involvement of the opportunistic pathogens in the pathological processes. The aim of the study was to investigate the prevalence of the acute intestinal infections caused by staphylococci in the North-Eastern region of Ukraine, to determine the pathogenic factors in isolated pathogens. The materials for the study were the data of statistical reporting of Sumy regional sanitary-epidemiological station. Biological properties of the 50 *Staphylococcus aureus* strains were investigated. In the work used The descriptive and analytical techniques of the epidemiological, bacteriological and statistical methods were used. In the 2007–2012 the incidence of acute intestinal infections caused by staphylococci was in the range 17,1–20,3 on the 100 thousand. 2 years children were prevailed in the age structure. The largest numbers of cases were recorded in January, February, April, June and August. Strains of *Staphylococcus aureus*, isolated from the patients were characterized by a wide spectrum of pathogenic and persistence factors. Anti-lisozym activity was in 100% of the investigated cultures, anti-interferon and anti-complement activity were detected in 96,0 and 64,0% stains, ability to adhesion was present in 36,0% stains. At the same time anti-lisozym, anti-interferon and anti-complement activity were showed in the 52,0% stains of the *Staphylococcus aureus*. These data characterize negatively predicted for the near future regional trends in morbidity

**Key words:** acute intestinal infections, morbidity, biological properties.

выделения УПП при ОКИ не всегда свидетельствует об их этиологической роли, более существенным является определение у выделенных культур факторов патогенности [7, 8].

**Цель исследования:** установить особенности эпидемиологии ОКИ стафилококковой этиологии в Северо-Восточном регионе Украины и изучить биологические свойства у *Staphylococcus aureus* — возбудителя диарейных заболеваний.

### Материалы и методы

#### Материал для исследования

Динамика показателей заболеваемости ОКИ изучалась по материалам отраслевой статистической отчетности (государственная статистическая отчетность ф. № 1, месячная, государственная статистическая отчетность ф. № 2), предоставленным Сумской областной санитарно-эпидемиологической станцией за 2007–2012 гг. Изучение проводилось среди жителей Сумской обл. с общей численностью населения в 2007 г. — 1 209 260 чел., в 2008 г. — 1 194 628; в 2009 г. — 1 181 842; в 2010 г. — 1 170 125; в 2011 г. — 1 159 352; в 2012 г. — 1 159 352. Этиологическую структуру диарейных инфекций исследовали по отчетам бактериологических лабораторий г. Сумы и Сумской области (2007–2012 гг.). В материалы были включены 1445 случаев заболеваний ОКИ стафилококковой этиологии.

Материалом для бактериологических исследований служили испражнения пациентов. С целью изучения биологических свойств были исследованы 50 штаммов *S. aureus*.

#### Методы исследования

Особенности эпидемического процесса ОКИ изучались в рамках описательного и аналитического этапов ретроспективного эпидемиологического анализа с использованием сплошных данных [9].

Забор материала от больных ОКИ, а также установление количественного содержания *S. aureus* в исследуемом материале проводили с использованием общепринятых методов [10].

Адгезивные свойства определяли по методу В.И. Брилиса [11], при этом учитывали средний показатель адгезии (СПА). Адгезивность считали нулевой при СПА от 0 до 1,0, низкой — при СПА от 1,01 до 2,0, средней — при СПА от 2,01 до 4,0, высокой — при СПА более 4,0. Для изучения наличия у клинических изолятов антиинтерфероновой (АИА) и антикомплемментарной активности (АКА) применяли препарат человеческого лейкоцитарного интерферона («Биолек», Украина) в разведении 10, 5, 2, 1 усл. ед. в присутствии *Corynebacterium xerosis* NC 12078 и комплемент («Биолек», Украина) в концентрациях 20, 10, 5 гем. ед./мл с индикаторным штаммом *Escherichia coli* ATCC (F-80) № 25922 [12]. Антилизоцимную активность (АЛА) исследовали по методу А.В. Бухарина [13] в диапазоне концентрации лизоцима («Fisher», Германия) 25, 15, 10, 5 мкг/мл в качестве тест-культуры использовали штамм *Micrococcus lysodeikticus* ATCC 10240.

#### Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением общепринятых параметрических (показатель заболеваемости, ошибка показателя (m), средний темп прироста) критериев статистики [14]. Результаты сравнений считали статистически значимыми при (p<0,05).

### Результаты и обсуждение

В результате проведенного нами эпидемиологического анализа установлено, что за исследуемый период уровень заболеваемости ОКИ среди населения Сумской обл. находился в пределах от 159,8 на 100 тыс. населения в 2007 г. до 281,9 на 100 тыс. в 2012 г. (рис. 1). При этом средний темп прироста инцидентности составил 4,8%.

Известно, что ОКИ характеризуются полиэтиологичностью. Стафилококки как неотъемлемый элемент практически всех микробиоценозов организма человека не только принимают участие в обеспечении колонизационной резистентности макроорганизма, но также могут быть инициаторами инфекционно-воспалительных процессов различной локализации. С целью определения этиологической роли *S. aureus* в формировании показателей заболеваемости острыми диарейными инфекциями мы исследовали уровень, удельный вес, возрастную структуру, сезонность ОКИ стафилококковой этиологии.

Установлено, что доля острых диарейных инфекций, вызванных *S. aureus*, в общей структуре ОКИ была весомой и составляла 10,7% в 2007 г., 11,6% в 2008 г., 10,5% в 2009 г., 9,3% в 2010 г., 9,6 и 7,2% — в 2011 и 2012 гг., соответственно. В возрастной структуре заболеваемости преобладали дети. Заболеваемость у детей была равна 74,2 на 100 тыс. детского населения в 2007, 104,1 в 2008, 95,4 в 2009, 100,4 в 2010, 102,4 и 107,2 — в 2011 и 2012 гг., соответственно, и превышала таковую у взрослых (в 7,9 раза в 2007, в 11,7 — в 2008, в 11,4 — в 2009, в 15,2 — в 2010, в 22,3 и 13,8 — в 2011 и 2012 гг., соответственно) (p<0,01). При этом следует отметить, что удельный вес детей в возрасте до 2 лет был самым высоким и находился в пределах от 58,7 до 67,4%.

По нашему мнению, вышеуказанные факты можно объяснить прежде всего анатомо-физиологическими особенностями желудочно-кишечного тракта детей младшего возраста (недостаточная моторная, ферментативная активность и бактерицидность желудочного сока, секретов поджелудочной железы, желчи и тому подобное) и несовершенством ретикулоэндотелиальной системы. В то же время мы считаем, что для данной группы лиц чрезвычайно большое значение имеет эндогенный путь инфицирования. Входными воротами для *S. aureus* у них может быть поврежденная кожа, слизистые оболочки ротовой полости, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, конъюнктивы, пупочная ранка. В месте внедрения возбудителя возникает первичный гнойно-воспалительный очаг. Вследствие снижения числа гранулоцитов в крови и способности к перевариванию микробов фагоцитоз вирулентных штаммов стафилококка остается незавершенным, и в организме детей возникает персистирующая и долговременная бактериемия. Ферменты, которые выделяют стафилококки, способствуют

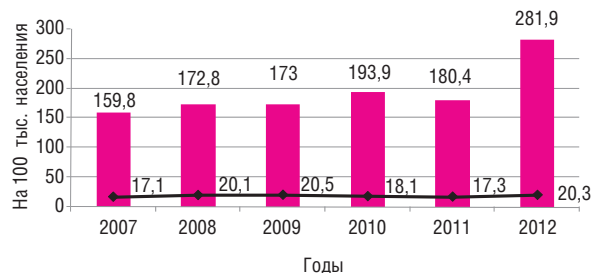


Рис. 1. Динамика заболеваемости острыми кишечными инфекциями в Сумской обл. (2007–2012 гг.).

размножению микробов в очаге воспаления и распространению в ткани (лимфо- и гематогенным путем) [15].

С целью изучения наличия факторов патогенности у *S. aureus* — возбудителей ОКИ — были исследованы их адгезивные свойства относительно клеток макроорганизма, а также способность секретировать бактериальные субстанции АЛА, АИА и АКА, направленные на инактивацию механизмов иммунитета и способствующие персистенции бактерий. Известно, что адгезия является первичным этапом в развитии инфекционного процесса и присуща как патогенным бактериям, так и УПМ. Она происходит в результате молекулярного взаимодействия между адгезинами микробной клетки и рецепторами клеток хозяина (лиганд-рецепторное взаимодействие). В результате проведенных исследований мы обнаружили, что более 1/3 *S. aureus* — возбудителей ОКИ демонстрировали адгезивную активность (в  $36,0 \pm 6,8\%$  случаев). При этом в  $30,0 \pm 6,5\%$  случаев стафилококки имели низкую адгезивность, в  $5,0 \pm 3,1\%$  — среднюю.

Деградация лизоцима — антилизоцимная активность — является важным условием, которое способствует закреплению микроорганизмов в экологической нише. Она благоприятствует устойчивости бактерий к фагоцитозу и действию внеклеточного лизоцима, создает селективные преимущества в биоценозе перед микробами-антагонистами. Наличие данного признака у *S. aureus* является закономерным и биологически целесообразным. Обнаруженную АЛА можно рассматривать как фактор патогенности бактерий. Результаты нашего исследования показали, что АЛА обладали все исследуемые штаммы *S. aureus*. При концентрации лизоцима в среде 5, 10, 15 мкг/мл 100% клинических культур стафилококков проявляли АЛА, при концентрации 25 мкг/мл она зарегистрирована у  $96,0 \pm 2,8\%$  штаммов.

Полученные нами результаты свидетельствовали о том, что исследованным клиническим изолятам была свойственна и АИА. Выделенные из фекалий штаммы *S. aureus* в рабочем разведении интерферона 1 усл. ед. в 100% исследованных проб демонстрировали АИА (наблюдался рост индикаторного штамма *C. xerosis*), при разведении 2 усл. ед. — в  $96,0 \pm 2,8\%$  случаев, 5 усл. ед. — в  $68,0 \pm 6,6\%$ , 10 усл. ед. — в  $36,0 \pm 6,8\%$ .

Наличие у бактериальных патогенов фенотипически проявляющейся резистентности к бактерицидным ме-

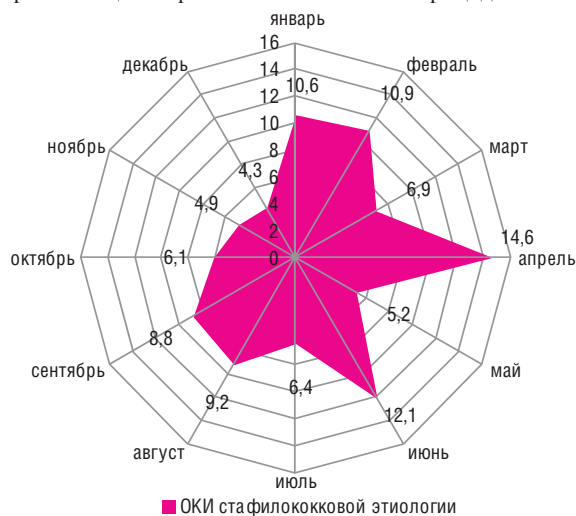


Рис. 2. Структура сезонности острых кишечных инфекций стафилококковой этиологии в Сумской обл. (2007–2012 гг.).

ханизмам хозяина является универсальным средством увеличения шансов возбудителя на выживание, персистенцию и реализацию вирулентного потенциала. С этих позиций сам феномен выживания бактерий в макроорганизме рассматривается как одно из важных звеньев в патогенезе инфекционного процесса, а их способность к инаktivации комплемента — как существенная составляющая персистентного потенциала патогенов.

С целью изучения способности *S. aureus* к инаktivации системы комплемента мы определяли их АКА. Инаktivация комплемента данными микроорганизмами (наблюдался рост индикаторного штамма *E. coli 212*) происходила при конечной концентрации комплемента в агаре 5 гем. ед/мл в  $64,0 \pm 6,8\%$  исследований, при 10 гем. ед/мл — в  $20,0 \pm 5,7\%$ . Таким образом, установлено, что большинству штаммов *S. aureus* присуща и АКА.

Изучение биологических свойств *S. aureus* (а именно распространенности адгезивной, антилизоцимной, антиинтерфероновой и антикомплемментарной активности внутри популяции *S. aureus* — возбудителей ОКИ) показало их неоднородность как по частоте встречаемости, так и по интенсивности выраженности признаков. Адгезивность, АЛА, АИА и АКА стафилококков свидетельствовали о способности значительной части исследованных клинических штаммов к длительной персистенции в макроорганизме хозяина и, как следствие, о возможности вызвать стафилококковые инфекции той или иной локализации, т.е. часть ОКИ, обусловленных *S. aureus*, могла возникнуть вторично в результате переноса возбудителя с участка колонизации или воспаления в кишечник.

Косвенно не только об экзо-, но и эндогенном пути инфицирования свидетельствовал факт того, что сезонность ОКИ, вызванных *S. aureus*, четко не прослеживалась, не укладывалась в классическую сезонность острых диарейных инфекций. Наибольшее число случаев заболеваний регистрировали в апреле (14,6%) и июне (12,1%), наименьшее — в ноябре (4,9%) и декабре (4,3%) (рис. 2).

Таким образом, в современных условиях, несмотря на профилактические мероприятия, осуществляемые с целью обеспечения населения доброкачественными, безопасными в эпидемическом отношении пищевыми продуктами и водой, и противоэпидемические мероприятия, в случае возникновения или подозрения на острую диарейную инфекцию, актуальность ОКИ не уменьшилась. Они не только остаются распространенными инфекциями, но и имеют выраженную тенденцию к увеличению частоты встречаемости. Удельный вес ОКИ стафилококковой этиологии в общей структуре ОКИ в 2007–2012 гг. составил  $9,8 \pm 0,4\%$ . Дети входили в группу риска по заболеваемости ОКИ стафилококковой этиологии. Их показатели инцидентности превышали таковые у взрослых ( $p < 0,01$ ). Особенностью диарейных инфекций стафилококковой этиологии было отсутствие четко выраженной сезонности. Наибольшее число случаев заболеваний было зарегистрировано в январе, феврале, апреле, июне и августе. Штаммы *S. aureus* — возбудители ОКИ характеризовались широким спектром факторов патогенности и персистенции. Антилизоцимную, антиинтерфероновую и антикомплемментарную активность проявляли 52,0% исследованных культур, способность к адгезии была присуща 36,0% штаммам стафилококков.

Считаем, что вышеизложенные данные негативно характеризуют прогнозируемую на ближайшее время региональную тенденцию динамики показателей заболеваемости ОКИ.

REFERENCES

1. Malyi V.P. *Klinicheskaya immunologiya allergologiya infektologiya — Clinical immunology, allergology, infectology*. 2010; 7(36): 14–32.
2. Moskalyuk V.D., Bogachik N.A., Venglovs'ka Ya.V., Golyar O.I. *Bukovinskii meditsinskii vestnik — Bukovina Medical Journal*. 2009; 13(1): 122–128.
3. Vozianova Zh.I. *Sovremennye infektsii — Modern infections*. 2008; 3: 4–9.
4. Podkolzin A.T., Fenske E.B., Abramychева N.Yu. *Terapevticheskii arkhiv — Therapeutic Archives*. 2007; 79(11): 10–16.
5. Mikhailova L.V. *Vestn. RGMU — Bulletin of the Russian State Medical University*. 2008; 2(61): 314.
6. Chemurzieva N.V. *Sovershenstvovanie laboratornoi diagnostiki infektsionnykh protsessov, assotsirovannykh s uslovno-patogennymi mikroorganizmami, s ispol'zovaniem komp'yuternykh tekhnologii. Avtoref. diss. ... kand. biol. nauk* [Improvement of Laboratory Diagnosis of Infectious Processes Associated with Opportunistic Microorganisms Using Computer Technologies. Author's abstract]. Perm, 2008. 16 p.
7. Mikhailova L.V., Kramar' V.O., Savchenko T.N., Klimova T.N. *Vestn. VolGMU — Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2010; 4(36): 76–79.
8. Gabidullin Z.G., Akhtarieva A.A., Tuigunov M.M. etc. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana — Bashkortostan Medical Journal*. 2009; 4(5): 86–94.
9. Zueva L.P., Yafaev R.Kh. *Epidemiologiya* [Epidemiology]. Saint Petersburg, Foliant, 2005. 748 p.
10. *Prikaz MZ SSSR ot 22.04.85 g. № 535 «Ob unifikatsii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya, primenyaemykh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyakh lechno-profilakticheskikh uchrezhdenii»* [Order of the Ministry of Health of the USSR of 04.22.85, № 535 “On the Unification of Microbiological (Bacteriological) Research Methods Used in Clinical Diagnostic Laboratories of Medical Institutions”]. Moscow, 1985. 126 p.
11. Brilis V.I., Brilis T.A., Lantsner Kh.G., Lantsner A.A. *Laboratornoe delo - Laboratory work*. 1986; 4: 210–212.
12. *Metod. rekomendats. Departamenta gossanepidnadzora Minzdrava RF «Diagnostika i sanatsiya stafilokokkovykh bakterionositelei»* [Methodical Recommendations of the Department of Sanitary Inspection in the Ministry of Health of the Russian Federation «Diagnosis and Treatment of Staphylococcal Bacteria Carriers»]. Moscow, 2001. 14 p.
13. Bukharin O.V., Usvyatsov B.Ya., Malyshkin A.P., Nemtseva N.V. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii i immunologii — Journal of microbiology, epidemiology, and immunology*. 1984; 2: 27–28.
14. Savilov E.D., Astaf'ev V.A., Zhdanova S.N. *Epidemiologicheskii analiz. Metody statisticheskoi obrabotki materiala* [Epidemiological Analysis. Methods of Statistical Analysis]. Novosibirsk, Nauka-Tsentr, 2011.
15. Beloborodov V.B., Mitrokhin S.D. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya — Infection and Antimicrobial Therapy*. 2003; 5(1): 31–38.

FOR CORRESPONDENCE

**Golubnichaya Viktoriya Nikolaevna**, MD, associate professor of the Department Hygiene and Ecology of Microbiology, Virology and Immunology of Sumy State University.

**E-mail:** golubnichiy@ukr.net

**Malysh Nina Grigor'evna**, MD, assistant of the Department of Infection Disease with Epidemiology of Sumy State University.

**E-mail:** ninamalysh@mail.ru