

Атопобии и их роль в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний человека

Н. В. Евдокимова, к.б.н., с.н.с. лаборатории клинической микробиологии

Т. В. Черненькая, к.м.н., зав. лабораторией клинической микробиологии

ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы

Bacteria Atopobium genus and their role in development of infectious inflammatory diseases

N. V. Evdokimova, T. V. Chernenkaya

Research Institute of Emergency Care n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Резюме

В обзоре рассмотрены результаты изучения представителей рода *Atopobium* как этиологических агентов широкого круга инфекционно-воспалительных заболеваний человека. Обнаружена способность бактерий этого рода вызывать периодонтиты, вагиниты, уретриты, а также бактериемию и сепсис. Наиболее изученным среди других видов атопобий является вид *A. vaginae*, с которым связывают развитие таких воспалительных заболеваний и осложнений, как тубовариальный абсцесс, эндометрит, инфицирование плода, преждевременные роды и внутриутробную гибель плода. Этот вид считается высокоспецифичным маркером бактериального вагиноза. Редкое обнаружение атопобий в клиническом материале связано с несовершенством методов их диагностики. Оценка этиологической роли атопобий затруднена вследствие недостатка объективных критериев клинической значимости видов, обитающих в нестерильных локусах человека.

Ключевые слова: атопобии, труднокультивируемые виды, *A. vaginae*, бактериальный вагиноз, воспалительные заболевания органов малого таза, бактериемия, сепсис.

Summary

In this review the results of the study of the genus *Atopobium* members as etiological agents of a wide range of infectious inflammatory diseases has been regarded. The ability of *Atopobium* spp. to cause periodontitis, vaginitis, urethritis, as well as bacteremia and sepsis was found. Among *Atopobium* the most well-studied is *A. vaginae*, which was associated with the development of such inflammatory diseases and complications, as tuboovarian abscess, endometritis, infections of the fetus, premature birth and intrauterine fetal death. *A. vaginae* is considered to be a highly specific marker of bacterial vaginosis. Infrequent detection of atopobium in clinical material associated with the diagnostic methods imperfections. Evaluation of the etiological role of atopobium is difficult due to a lack of objective criteria of clinical significance for species from non-sterile human locus.

Key words: atopobium, fastidious species, *A. vaginae*, bacterial vaginosis, inflammatory diseases of the pelvic organs, bacteremia, sepsis.

В течение последних двух десятилетий активная разработка методов молекулярной биологии (секвенирование 16S-единицы рибосомальной РНК, амплификационные методы, ДНК-секвенирование) и их внедрение в лабораторную практику позволило выявить целый спектр новых некультивируемых или трудно культивируемых видов микроорганизмов (*fastidious species*). Клиническая значимость этих видов зачастую декларируется еще на стадии накопления статистических данных. Значительную часть *fastidious species* не удается культивировать даже в хорошо оснащенных научных лабораториях. Реальность существования многих новых видов доказывается в рамках постулатов генной систематики, а они не столь уж незыблемы (чего стоит только горизонтальный перенос генов, в том числе тех, по которым устанавливается степень филогенетического родства).

Бактерии рода *Atopobium* были открыты в результате секвенирования 16S-единицы рибосомальной РНК в 1992 году [1]. Традиционные морфологические и биохимические методы идентификации не позволяли отделить их от других видов «коринеморфных» бактерий. Ретроспективно проведенный анализ показал, что бактерии рода *Atopobium*, по всей вероятности, часто идентифицировали по фенотипическим признакам как лактобактерии или стрептококки, поскольку они активно продуцировали молочную кислоту и имели сходное со стрептококками строение клеточной стенки [1].

Согласно современной гено-систематике представители рода *Atopobium* входят в состав семейства *Coriobacteriaceae*, к которому также относят бактерии 14 новых родов (все они типичные *fastidious species*): *Adlercreutzia*, *Asaccharobacter*, *Atopobium*, *Collinsella*,

Coriobacterium, *Cryptobacterium*, *Denitrobacterium*, *Eggerthella*, *Enterorhabdus*, *Gordonibacter*, *Olsenella*, *Paraeggerthella*, *Parvibacter* и *Slackia* [2]. Бактерии этой группы являются строгими анаэробами, типичными обитателями ротовой полости, желудочно-кишечного и урогенитального трактов. Их культивирование и идентификация по биохимическим признакам представляет собой довольно трудную задачу, поэтому их выявление проводят молекулярно-биологическими методами (секвенирование 16S-единицы рибосомальной РНК, амплификационные методы). Являясь представителями так называемой резидентной (постоянной) микробиоты, бактерии этого семейства выполняют ряд важных для человека физиологических функций. Так, они участвуют в метаболизме солей желчных кислот, стероидов, полифенолов, а также в биосинтезе витамина К и его аналогов [2, 3]. Все бактерии семейства

Coriobacteriaceae внешне совсем невыразительны, представляют собой неподвижные не образующие спор грамположительные мелкие палочки неправильной формы. Приложив достаточные усилия и затратив немало времени, некоторые типовые виды можно культивировать на богатых средах в строго анаэробных условиях. Они отличаются медленным ростом, метаболически малоактивны (несахаролитики, не образуют индол, не синтезируют оксидазу, уреазу, каталазу).

На сегодняшний день к роду *Atopobium* относят шесть видов (*A. vaginae*, *A. minutum*, *A. parvulum*, *A. rimae*, *A. fossor*, *A. deltae*). Однако видовое разнообразие этим явно не ограничивается. Работы последних трех лет показали очень сильную генетическую неоднородность, характерную даже для штаммов одного вида [4]. В настоящее время предлагается пересмотреть критерии допустимой вариабельности, в том числе среди штаммов внутри одного вида.

В описании морфологических и физиологических особенностей атопобий, обнаруживаемых в русскоязычной медицинской литературе, часто встречаются неточности (кокки или палочки, строгие или факультативные анаэробы). Поэтому сразу определим, что бактерии рода *Atopobium* представляют собой полиморфные грамположительные укороченные палочки, располагающиеся в мазках одиночно, парами или цепочками.

На сегодняшний день редкое обнаружение атопобий в клиническом материале не отражает реальной картины. Даже нечастые находки свидетельствуют о разнообразии мест их выделения: из очагов гнойного воспаления десен, из пролежней, из урогенитального тракта и из кишечника [7–11]. Показано, что бактерии этого семейства могут вызывать разнообразные инфекционно-воспалительные заболевания: периодонтиты, вагиниты, уретриты, а также бактериемию и сепсис.

A. vaginae является наиболее изученной среди всех видов атопобий. Этот вид был официально зарегистрирован в 1999 году [12]. Установлено, что *A. vaginae* является типичным обитателем влагалища и обнаруживается

в отделяемом из влагалища здоровых женщин [13, 14]. При этом показана причастность *Atopobium vaginae* как этиологического агента к таким заболеваниям, как тубовариальный абсцесс, эндометрит, бесплодие, а также к преждевременным родам и внутриутробной гибели плода [15–17].

На сегодняшний день бактерии вида *A. vaginae* считаются высокоспецифичными маркерами бактериального вагиноза (БВ) и отличаются резистентностью к метронидазолу [18], особенно в случае хронических или рецидивирующих БВ. Согласно рекомендациям EUCAST антибиотикочувствительность *A. vaginae*, как и других анаэробных микроорганизмов, следует определять методом разведений [19]. Традиционно препаратами выбора при лечении анаэробной инфекции являются клиндамицин, метронидазол и другие нитроимидазолы [20]. Также клинически эффективны бета-лактамы антибиотиков. Частота обнаружения *A. vaginae* достоверно выше у женщин с диагностированным БВ: 78–96 против 3–10% [21]. Следует отметить, что многочисленные исследования последних лет, выявившие те или иные дисбиотические нарушения микробиоценоза влагалища, были выполнены в основном с помощью молекулярно-биологических методов без сопоставления с «золотым бактериологическим стандартом» — культивированием и выделением чистых культур микроорганизмов. Число высокоспецифичных микробиологических маркеров БВ растет год от года. Постоянно происходит пересмотр номенклатурных названий уже существующих видов.

Консорциум американских ученых в 2012 году опубликовал результаты пятилетней работы над проектом национальных институтов здоровья «Микробиом человека» (Human Microbiome Project) [22]. Оказалось, что в организме человека проживают не менее 10 тысяч видов микроорганизмов, среди которых доля тех, что вызывают те или иные заболевания человека, не столь велика. Как эта гигантская система (порядка 8 млн микробных генов) функционирует, пока неясно. Однако было обнаружено, что микробиом каждого человека уникален (видовой состав и количественное

соотношение). Иными словами, одни и те же функции выполняют разные группы микроорганизмов. Эти результаты удивительным образом перекликаются с представлениями микробиологов, стоявших у истоков современной микробиологии. Невольно вспоминается так называемое правило М. Бейеринка (1921), голландского микробиолога, ботаника и вирусолога, одного из основоположников микробной экологии. Оно гласит: «Все есть всюду, среда отбирает» [23]. Обнаружение того или иного микроорганизма есть следствие того, что он отобран средой обитания и победил в конкурентной борьбе с другими видами, и задача исследователя — понять, какие факторы способствовали этому.

Заключение

Оценка клинической значимости атопобий, как и других трудно культивируемых видов микроорганизмов, до сих пор остается не вполне объективной. Их роль вероятнее всего недооценивается. Тому есть много причин, среди которых можно выделить следующие:

1. недостаток фактических данных — диагностика базируется исключительно на выявлении ДНК, а эти методы пока не нашли широкого применения в реальной практике;
2. несовершенство методов гено-систематики (они продолжают разрабатываться);
3. расплывчатость критериев оценки клинической значимости (мы даже не всегда знаем, что есть норма для того или иного нестерильного локуса организма человека).

На сегодняшний день достаточно убедительно доказана роль вида *A. vaginae* в развитии длительно рецидивирующих бактериальных вагинозов, вагинитов, уретритов, эндометритов и других воспалительных заболеваний органов малого таза женщин.

Список литературы

1. Collins M. D., Wallbanks S. Comparative sequence analyses of the 16S rRNA genes of *Lactobacillus minutus*, *Lactobacillus rimae* and *Streptococcus parvulus*: proposal for the creation of a new genus *Atopobium*. *FEMS Microbiol. Lett.* 1992; 74 (2–3): 235–240.

2. Benson A.K., Kelly S.A., Legge R. et al. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2010; 107 (44): 18933–18938.
3. Blaut M., Clavel T.J. Metabolic diversity of the intestinal microbiota: implications for health and disease. *J. Nutr.* 2007; 137 (3, Suppl. 2): S 751–S 755.
4. Fine-scale analysis of 16S rRNA sequences reveals a high level of taxonomic diversity among vaginal *Atopobium* spp. *Pathog Dis*. 2015; 73 (4): pii: ftv020.
5. Dewhirst F.E., Paster B.J., Tzellas N. et al. Characterization of novel human oral isolates and cloned 16S rDNA sequences that fall in the family Coriobacteriaceae: description of *Olsenella* gen. nov., reclassification of *Lactobacillus uli* as *Olsenella uli* comb. nov. and description of *Olsenella profusa* sp. nov. *Int. J. Syst. Evol. Micr.* 2001; 51 (Pt. 5): 1797–1804.
6. Marvaud J.C., Mory F., Lambert T. *Clostridium clostridioforme* and *Atopobium minutum* clinical isolates with vanB-type resistance in France. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49 (9): 3436–3438.
7. Aas J.A., Griffen A.L., Dardis S.R. et al. Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46 (4): 1407–1417.
8. Chan J.F., Lau S.K., Curree S.O. et al. First report of spontaneous intrapartum *Atopobium vaginae* bacteremia. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50 (7): 2525–2528.
9. Angelakis E., Roux V., Raoult D., Drancourt M. Human case of *Atopobium rimaе* bacteremia. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15 (2): 354–355.
10. Chen W., Liu F., Ling Z. et al. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One*. 2012; 7 (6): e39743.
11. Chow J., Tang H., Mazmanian S.K. Pathobionts of the gastrointestinal microbiota and inflammatory disease. *Curr. Opin. Immunol.* 2011; 23 (4): 473–480.
12. Rodriguez Jovita M., Collins M.D., Sjoden B., Falsen E. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: description of *Atopobium vaginae* sp. Nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1999; 49 (Pt. 4): 1573–1576.
13. De Backer E., Verhelst R., Verstraelen H. et al. Quantitative determination by real-time PCR of four vaginal *Lactobacillus* species, *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* indicates an inverse relationship between *L. gasseri* and *L. iners*. *BMC Microbiol.* 2007; 7: 115.
14. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive age women. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2011; 108 (Suppl. 1): 4680–4687.
15. Geissdorfer W., Bohmer C., Pelz K. et al. Tuboovarian abscess caused by *Atopobium vaginae* following transvaginal oocyte recovery. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41 (6): 2788–2790.
16. Yamagishi Y., Mikamo H., Tanaka K., Watanabe K. A case of uterine endometritis caused by *Atopobium vaginae*. *J. Infect. Chemother.* 2011; 17 (1): 119–121.
17. Knoester M., Lashley L.E., Wessels E. et al. First report of *Atopobium vaginae* bacteremia with fetal loss after chorionic villus sampling. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49 (4): 1684–1686.
18. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Thomas K.K. et al. Changes in vaginal bacterial concentrations with intravaginal metronidazole therapy for bacterial vaginosis as assessed by quantitative PCR. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47 (3): 721–726.
19. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 8.0, valid from 2018–01–01. URL: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints.
20. Petrina M.A.B., Cosentino L.A., Rabe L.K., Hillier S.L. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. *Anaerobe*. 2017; 47: 115–119.
21. Zozaya-Hinchliffe M., Lillis R., Martin D.H., Ferris M.J. Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48 (5): 1812–1819.
22. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486 (7402): 207–214.
23. Beijerinck M.; eds. Lerner K.L., Lerner B.W. *World of Microbiology and Immunology*. Thomas Gage Publishing, 2002. 600p.



Кафедра неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Ежегодная научно-практическая конференция

Неврология в клинических примерах.

2-е Штульмановские чтения

14 декабря 2018, Москва

Председатель

Левин Олег Семенович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний, член Европейской Академии неврологии

В программе конференции:

- Наследственная амилоидная невропатия: возможности диагностики и лечения
- Поведенческие нарушения при болезни Альцгеймера ● Синдром Мюнхгаузена при синдроме леопарда
- Поведенческие нарушения болезни Паркинсона: от акайрии к обсессивнокомпульсивным расстройствам
- Психические нарушения при фокальных дегенерациях ЦНС ● Мир хорей ● Ното spinalis: о боли в нижней части спины
- Метавестибулярные расстройства ● Перекрученный мир: психологические особенности при цервикальной дистонии
- Головная боль и травма головы ● От злокачественного экзофтальма к энцефалопатии Хашимото
- Болезнь Паркинсона: в поисках... орексина ● Патогенез-обоснованная терапия ведения пациентов с болью в спине

Место проведения: ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России
Москва, 125047, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00

Заявка на оценку мероприятия отправлена в Координационный совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России (www.sovetnmo.ru)

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по телефонам +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29.



EEC Medical
Educational Event Coordinator