

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.24-002-002-08

ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ЭНТЕРОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ
(обзор литературы)

О. Л. Палковский, Л. А. Алексеева, И. С. Шиманов

Гомельский государственный медицинский университет

Микроорганизмы *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* являются значимыми возбудителями госпитальных инфекций, в первую очередь в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Проблема лечения таких инфекций заключается в выраженной антибиотикорезистентности возбудителей. В представленной статье рассматриваются проблемы эпидемиологии и рациональной антимикробной терапии энтерококковой инфекции.

Ключевые слова: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, нозокомиальная инфекция, антибиотикорезистентность, рациональная антибактериальная терапия.

THE PROBLEMS OF THERAPY OF NOSOCOMIAL ENTEROCOCCAL INFECTION
(literature review)

O. L. Palkovsky, L. A. Alexeyeva, I. S. Shimanov

Gomel State Medical University

The microorganisms *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* are a common cause of nosocomial infections, particularly in intensive care units. The problem of treatment for such infections lies in antimicrobial resistance. The present article deals with the problems of epidemiology and rational antimicrobial therapy of enterococcal infections.

Key words: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, nosocomial infections, antimicrobial resistance, rational antibiotic therapy.

Конец XX и начало нынешнего века ознаменовались устойчивой тенденцией к преобладанию грамположительных микроорганизмов в нозологической структуре как внутри-, так и внебольничных инфекций. Так, с конца 90-х гг. прошлого столетия в спектре госпитальной флоры отделений интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) на первое место стали выходить грамположительные аэробные и анаэробные полирезистентные кокки: метициллинрезистентные стафилококки — *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), пенициллинрезистентные стрептококки (PRS) и ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE) [8, 9]. Частота выделения метициллинрезистентных золотистых стафилококков — *S. aureus* (MRSA) и коагулазонегативных — MRCNS (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. pyogenes* и других) колеблется в настоящее время от 6–10 до 50 % в зависимости от особенностей стационара, тактики выбора и частоты использования антибиотиков. MRSA — частые возбудители более тяжелых форм госпитальной инфекции (ангиогенный сепсис, эндокардит после протезирования клапанов, генерализованная раневая инфекция и другие), особенно в отделениях реанимации и интенсивной тера-

пии, кардиохирургии. Энтерококки — вторая группа микроорганизмов, частота выделения которых в качестве возбудителей тяжелых инфекций в стационаре (уросепсис, ангиогенный сепсис, эндокардит и другие) тоже резко возросла [11]. Это связано с природной устойчивостью энтерококков к большинству групп антибиотиков, прежде всего, к цефалоспорином, селективное влияние которых на нормальную микрофлору в процессе интенсивной антибиотикотерапии привело к распространению и превращению *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* в «виновников» тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний. На этом фоне существенна роль гликопептидов как практически единственной группы антибиотиков, стойко сохраняющих высокую активность в отношении полирезистентных штаммов стафилококков и энтерококков и клиническую эффективность при инфекциях, вызываемых этими микроорганизмами.

По данным проведенных исследований, в Республике Беларусь в г. Минске в отделениях ОРИТ частота выделения энтерококков у больных с нозокомиальной инфекцией составила 2,2 % в 2005 г, 6,9 % — в 2006 г., 6,92 % — в 2007 г. и 7,6 % — в 2008 г. По данным исследований, в Гомельской областной клинической

больнице в 2013 г. частота выделения энтерококков при госпитальных инфекциях составляла от 7 % (детская хирургия) до 14,8 % (ОРИТ) и 18 % (урологическое отделение).

В США описаны три случая выделения ванкомицин-устойчивых *S. aureus* (VRSA) [6, 16]. В первом случае подтверждена конъюгативная передача *in vivo* *vanA* гена резистентности от *E. faecalis* метициллин-резистентному стафилококку [2, 6, 11]. Эти случаи указывают на возрастающую угрозу здоровью пациентов. За два последних десятилетия *E. faecium* с множественной лекарственной устойчивостью был выделен в организациях здравоохранения на пяти континентах.

Энтерококки как причина оппортунистической инфекции

Грамположительные энтерококки являются составной частью нормальной микрофлоры кишечника человека и животных. Однако при попадании в раны и стерильные полости организма они могут вызывать раневые инфекции, уретриты, перитониты, внутриполостные абсцессы, а также бактериемии (сепсис) и эндокардиты [2].

Наиболее типичной для энтерококков является инфекция мочевыводящих путей, особенно часто катетер-ассоциированная. При лабораторной диагностике следует быть осторожным при интерпретации бактериологического анализа средней порции мочи, полученной без катетера, так как возможна контаминация. Обнаружение энтерококков в крови или суставной жидкости всегда имеет клиническое значение. В США энтерококки являются третьей по частоте причиной бактериемий [2]. Характерной клинической картиной у пожилых пациентов с иммуносупрессией является энтерококковый эндокардит, который почти никогда не бывает острым или подострым, скорее напоминает *Endocarditis lenta* с более частым поражением митрального клапана [3, 11].

Проникновение энтерококков в кровь из кишечника или урогенитального тракта может способствовать возникновению очагов инфекций, не связанных с инвазивными процедурами (менингиты, плевриты, инфекции мягких тканей). Однако энтерококки никогда не вызывали пневмонию. Поэтому нахождение этих микроорганизмов в эндотрахеальном секрете следует рассматривать как артефакт, не имеющих клинического значения [3, 11].

Особенно опасны инфекции мочевыводящих путей, вызванные энтерококками, для больных с пересаженной почкой. У *E. faecalis* описан цитотоксин, вызывающий лизис эритроцитов, нейтрофилов. Штаммы, продуцирующие цитотоксин, проявляют высокую резистентность к химиотерапевтическим препаратам [10]. Обнаружено также, что *E. faecalis* обладает высокой протеолитической активностью в отношении

ряда белков — гидролизует желатин, казеин, коллаген, гемоглобин и другие белки. Бактерии способны длительно персистировать в мочеполовой системе [12].

Будучи типичными оппортунистами, не обладающими по сравнению, например, с коагулазоположительными стафилококками (*S. aureus*) повышенной вирулентностью, но постоянно присутствующими в кишечной микрофлоре, энтерококки приобрели особенное значение в эпоху расцвета антибиотикотерапии. Селективными по отношению к энтерококкам считаются прежде всего современные пероральные цефалоспорины и фторхинолоны [1, 2, 10, 11]. Гликопептиды (в том числе ванкомицин), принадлежащие к числу резервных антибиотиков для метициллин-резистентного стафилококка, в свою очередь, оказывают селективное давление, способствующее отбору ванкомицин-резистентных энтерококков [2, 4, 10, 11].

Механизмы резистентности

Энтерококки, особенно *E. faecium*, обладают широким спектром природной (конститутивной; в зарубежной литературе распространен термин «intrinsic») резистентности. Кроме того, они легко приобретают устойчивость ко многим другим антибиотикам [2, 11]. Конститутивно энтерококки резистентны к бета-лактамам антибиотикам из-за наличия пенициллин-связывающего белка (РВР). Имеют врожденную резистентность к незащищенным (в низких дозировках) и защищенным пенициллинам, цефалоспорином, налидиксовой кислоте, азтреонаму, макролидам и к низким дозировкам клиндамицина и аминогликозидов. Энтерококки используют уже синтезированную фолиевую кислоту, позволяющую им обойти нарушение синтеза фолатов, в результате имеется резистентность к триметоприму-сульфаметоксазолу [2, 14].

Также у энтерококков имеется приобретенная устойчивость к пенициллинам, хлорамфениколу, тетрациклину, рифампину, фторхинолонам, аминогликозидам (высокие дозировки) и ванкомицину [2, 7].

Enterococcus faecalis часто чувствителен к ампициллину, пиперациллину и карбапенемам. Особенность действия аминогликозидов — неэффективность монотерапии в связи с наличием природной резистентности (для низких концентраций) [4]. Но в случае подтверждения *in vitro* чувствительности к высоким дозам гентамицина или стрептомицина или к пенициллинам стандартным выбором для лечения инфекций, вызванных *E. faecalis*, включая эндокардиты, является ампициллин с гентамицином, которые в комбинации обнаруживают синергический эффект.

Enterococcus faecium ко всем вышеперечисленным антибиотикам резистентен. Обычно эффективны гликопептиды, линезолид, хи-

нупристин/дальфопристин и тигециклин [2, 12]. Природно устойчивы к ванкомицину два довольно редких вида энтерококков: *E. gallinarum* и *E. casseliflavus*. *E. faecium* в последнее время все чаще приобретает устойчивость к тейкопланину и ванкомицину [2, 11]. Описаны единичные штаммы, резистентные к резервным антибиотикам — линезолиду и тигециклину [2, 12].

Несмотря на то, что устойчивость к хинолонам не является конститутивной [2], действие этой группы антибиотиков настолько непостоянно, что они не рассматриваются как препараты выбора для энтерококков и не включены в таблицы EUCAST-breakpoints (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) [5]. Триметоприм как монопрепарат или в комбинации с сульфаметоксазолом (ко-тримоксазол) может быть рекомендован только для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей. При этом, если при тестировании *in vitro* энтерококк не проявляет себя резистентным, в антибиотикограмме он должен быть обозначен как умеренно чувствительный [4, 5].

Приобретение энтерококками устойчивости к ванкомицину серьезно повлияло на лечение и инфекционный контроль этих микроорганизмов. Зачастую ванкомицин-резистентные энтерококки (ВРЭ) устойчивы ко всем антибиотикам, эффективным в отношении остальных энтерококков, что оставляет мало вариантов терапии. Использование новых антибиотиков (хинупристин-дальфопристин, линезолид, даптомицин, тигециклин), активных в отношении ВРЭ, улучшило ситуацию, но уже были описаны случаи резистентности и к этим препаратам. Мутация (G2576U) в домене V молекулы 23S рРНК ответственна за резистентность к линезолиду [2, 9], в то время как устойчивость к хинупристину-дальфопристину может быть обусловлена несколькими механизмами: модификацией ферментов, активным выведением и модификацией мишени действия препарата. Также задокументированы случаи устойчивости *E. faecalis* и *faecium* к даптомицину, новейшему циклическому липопептидному антибиотику [2, 6].

Различают шесть фенотипов резистентности энтерококков к ванкомицину: Van A, Van B, Van C, Van D, Van E и Van G [1, 2]. Фенотипы Van A и Van B были впервые описаны в 1988 г., имеют наибольшее клиническое значение и передаются 1–2 приобретенными оптеронами (VANA и VANB оптероны) из 7 генов и 2 участков. Чаще всего встречается тип Van A, который часто передается плазмидой и характеризуется высокой резистентностью не только к ванкомицину (минимальная подавляющая концентрация (МПК) = 8–1000 мг/л), но и к тейкопланину (МПК = 4–512 мг/л). Эн-

терококки с индуцибельным Van B фенотипом резистентны к ванкомицину (МПК = 4–512 мг/л), но чувствительны к тейкопланину (МПК = 0,5–1 мг/л). Фенотип Van C кодируется хромосомными VANC1 и VANC2 генами двух редких видов энтерококков *E. gallinarum* и *E. casseliflavus*, характеризуется довольно низким уровнем ванкомицин-резистентности (МПК = 2–32 мг/л) и обладает типично конститутивным свойством, не способен к индукции или передаче [2]. Остальные 3 фенотипа ванкомицин-резистентности (Van D, Van E и Van G) встречаются очень редко, описаны недостаточно, кодируются хромосомными генами и чаще всего чувствительны к тейкопланину [1, 2, 11].

Распространенность ванкомицин-резистентных штаммов энтерококка (VRE, ВРЭ)

Удельный вес ВРЭ является, наряду с MRSA, индикатором глобального распространения мульти-резистентных возбудителей нозокомиальных инфекций.

В США ВРЭ впервые был замечен в Нью-Йорке; впоследствии он быстро распространился по стране. По данным National nosocomial infections surveillance system (NNIS), удельный вес ВРЭ увеличился с 0,3 до 7,9 % в период 1989–1993 гг. с 34-кратным ростом в отделениях интенсивной терапии. В 2003 г. удельный вес энтерококков, резистентных к ванкомицину, стал более 28 % — 12 % увеличение по сравнению с 1998–2002 гг. [5]. Данные NNIS указывают, что пул ВРЭ в отделениях интенсивной терапии, у стационарных и амбулаторных пациентов составлял 13,9, 12 и 4,6 % соответственно за период с 1998 г. до июня 2004 г. Первоначально ВРЭ был изолирован, главным образом, в крупных клинических больницах, но последующие отчеты указывают на значительное присутствие ВРЭ в общественных больницах и учреждениях длительного ухода, где единственный клон может быстро распространяться. ВРЭ изолируется практически исключительно у госпитализированных (или недавно госпитализированных) лиц [6].

Напротив, в Европе, вероятно, существует большой общественный резервуар ВРЭ без такого быстрого увеличения уровней госпитальной заболеваемости, как в США. В Европе ВРЭ VanA тип был обнаружен у сельскохозяйственных животных, тушах птиц, прочих видах мяса и образцах воды из водоочистных сооружений. В 1994 г. в Германии был проведен скрининг на ВРЭ 100 здоровых людей, 12 из них оказались бактерионосителями [2]. Причиной эпидемиологической ситуации ВРЭ в Европе считается использование авопарцина, гликопептидного антибиотика, в качестве стимулятора роста сельскохозяйственных животных. До запрета в 1997 г. на использование

авопарцина, он применялся в ряде стран и способствовал отбору резистентных штаммов. Эта теория подтверждается исследованием датских ученых, которые обнаружили ВРЭ тип VanA в образцах испражнений животных на фермах, где использовался авопарцин, и отсутствие бактерии в образцах с ферм, где препарат не использовался. В регионе Саксония-Анхальт в Германии удельный вес ВРЭ у бактерионоси-

телей уменьшился с 12 до 3 % [2]. Несколько вспышек носительства ВРЭ и инфицирования были замечены в больницах Европы и сопровождалась повышенной летальностью [4, 7, 8].

Исследование корейских врачей указывает на неожиданно высокие уровни резистентности в изолятах ВРЭ к даптомицину, линезолиду и тигециклину, несмотря на редкое использование этих препаратов в Корее [9].

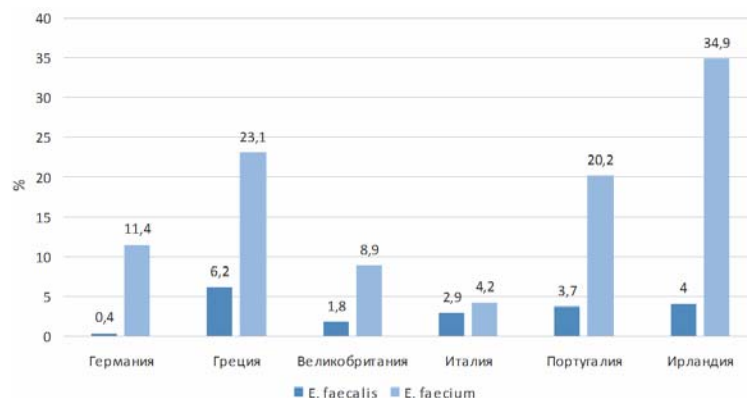


Рисунок 1 — Удельный вес ванкомицин-резистентных энтерококков, выделенных из культур крови в странах Европы в 2011 г.

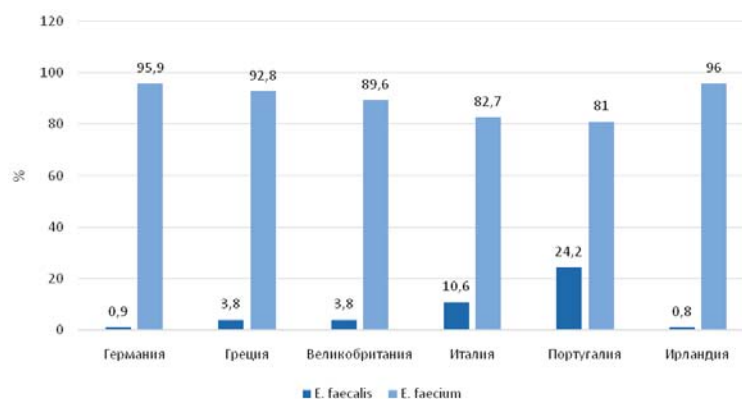


Рисунок 2 — Удельный вес аминопенициллин-резистентных энтерококков, выделенных из культур крови в странах Европы в 2011 г.

Смертность/летальность

В целом патогенность энтерококков ниже, чем, например, *S. aureus*. Однако энтерококковая инфекция зачастую случается у ослабленных пациентов и как часть полимикробных инфекций. Эти факторы затрудняют оценку независимого вклада энтерококковой инфекции в уровни летальности и смертности.

Бактеремия, вызванная ванкомицин-резистентными микроорганизмами, в среднем удлинняет продолжительность госпитализации на 2 недели, и исследования указывают на увеличение смертности до 37 % при подобных инфекциях [12]. Уровни смертности могут превышать 50 % у пациентов в критических состояниях, онкологических больных и больных после трансплантации органов. Бактеремия, вы-

званная ванкомицин-резистентными штаммами энтерококков, сопровождается более высокими уровнями смертности по сравнению с вызванной чувствительными к ванкомицину штаммами [10]. Несмотря на наличие в клинической практике активных антибактериальных препаратов в отношении ВРЭ, применение их у пациентов с бактеремией, вызванной ВРЭ, существенно улучшало клинические исходы [9].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene / S. Chang [et al] // N. Engl. J. Med. — 2003. — № 348(14). — P. 1342–1347.
2. The Enterococci: Pathogenesis, Molecular Biology, and Antibiotic Resistance / M. S. Gilmore [et al.]. — Washington, D. C.: ASM Press, 2002. — P. 52.
3. Risk factors and outcomes associated with non-Enterococcus faecalis, non-Enterococcus faecium enterococcal bacteremia /

M. A. de Perio [et al.] // Infect. Control Hosp. Epidemiol. — 2006. — № 27(1). — P. 28–33.

4. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. / L. M. Deshpande [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 2007. — № 58(2). — P. 163–170.

5. Daptomycin-resistant Enterococcus faecium in a patient with acute myeloid leukemia / J. K. Long [et al.] // Mayo Clin. Proc. — 2005. — № 80(9). — P. 1215–1216.

6. Энтерококки как возбудители инфекционных послеоперационных осложнений / И. Н. Габриэлян [и др.] // Журн. микробиол. — 2007. — № 4. — С. 50–53.

7. Molecular typing of selected Enterococcus faecalis isolates: pilot study using multilocus sequence typing and pulsed-field gel electrophoresis / S. R. Nallapareddy [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2002. — P. 868–876.

8. Сидоренко, С. В. Клиническое значение антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов / С. В. Си-

доренко // Инфекции и антимикробная терапия. — 2003. — № 5 (2). — С. 3–15.

9. Билимова, С. И. Характеристика факторов персистенции энтерококков / С. И. Билимова // Журн. микробиол. — 2000. — № 4. — С. 104–105.

10. Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant enterococci / V. Sakka [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. — 2008. — № 14(1). — С. 14–21.

11. Antimicrobial activity of mupirocin, daptomycin, linezolid, quinupristin/dalfopristin and tigecycline against vancomycin-resistant enterococci (VRE) from clinical isolates in Korea (1998 and 2005). / Lee do K. [et al.] // J. Biochem. Mol. Biol. — 2007. — № 40(6). — P. 881–887.

12. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis / C. A. DiazGranados [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2005. — № 41(3). — P. 327–333.

Поступила 12.05.2015

УДК 576.311.347:57.017.67

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ В СТАРЕНИИ ОРГАНИЗМА

Н. Е. Фомченко¹, Е. В. Воронаев¹, А. В. Скачков², Н. Ю. Затора¹

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны

Продолжительность жизни является комплексным признаком, и выявление генетических механизмов ее формирования — одна из фундаментальных проблем биологии развития, эволюционной генетики и молекулярной геронтологии. В задачу биологии старения входит выяснение механизмов старения организма, которые многообразны и подразумевают механический износ организма, генетические особенности структуры и функционирования ДНК ядра и цитоплазматических органелл — митохондрий.

В настоящее время митохондриальная генетика — самостоятельное научное направление. Открытие ведущей роли митохондрий в чувствительности к лекарствам, их ключевой роли в старении, апоптозе и нейродегенеративных расстройствах привело к созданию митохондриальной медицины, в рамках которой изучаются болезни, связанные с нарушением функции митохондрий.

Ключевые слова: митохондрии, окислительное фосфорилирование, митохондриальная генетика, митохондриальная медицина, митохондриальные болезни, митохондриальная теория старения, старение.

THE BIOLOGICAL ROLE OF MITOCHONDRIA IN BODY AGING

N. E. Fomchenko¹, E. V. Voropayev¹, A. V. Skachkov²

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Clinical Great Patriotic War Veterans Hospital

Life expectancy is a complex factor, and identification of genetic mechanisms of its formation is one of the fundamental problems in developmental biology, evolutionary genetics, and molecular gerontology. The task of the biology of aging includes elucidation of the aging mechanisms, which are diverse and involve mechanical deterioration of organism, elucidation of the genetic features of the structure and functioning of the DNA nucleus and cytoplasmic organelles — mitochondria.

Currently mitochondrial genetics is an independent scientific discipline. The discovery of the leading role of mitochondria in sensitivity to drugs, their key role in aging and neurodegenerative disorders of apoptosis led to the creation of mitochondrial medicine, which studies diseases associated with mitochondrial dysfunction.

Key words: mitochondria, oxidative phosphorylation, mitochondrial disease, mitochondrial theory of aging, aging.

Введение

Впервые митохондрию обнаружил Р. Л. Кликкер в 1850 г. в мышцах насекомых и назвал ее «саркосомой». В дальнейшем Р. Альтман (1890–1894 гг.), открывший митохондрию, назвал ее «биопластом», а в 1897 г. К. Бенда дал название органониду — «митохондрия» (от греческого *μίτος* — нить и *χόνδρος* — крупинка). Окон-

чательная идентификация органеллы была завершена в конце XIX века. Новые исследования в этой области были предприняты в 1950 г., а причастность митохондрий к заболеваниям выявлена только в 1988 г. [1].

Митохондрии — клеточные органеллы, которые присутствуют во всех эукариотических организмах, основной задачей которых