

УДК: 616.1/4 – 022.7:579.842.1/2

Кострікова Ю. А.

ENTEROCOCCUS FAECALIS ЯК ПОТЕНЦІЙНИЙ ІНФЕКЦІЙНИЙ ПАТОГЕН В КЛІНИЦІ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

В статті представлені дані щодо особливостей розвитку інфекцій в клінічній практиці лікаря інтерніста, етіологічна роль в яких належить ентерококу. аводяться фактори патогенності мікроорганізму, їх роль у розвитку патології, фактори резистентності до антибіотиків, умови, в яких може розвинути резистентність. Перелічені захворювання, зумовлені ентерококовою інфекцією, умови їх виникнення. Виділені групи ризику серед населення, фактори, які впливають на розвиток інфекції. Показана фізіологічна роль ентерококів в житті людини. Продемонстровані неоднозначні взаємозв'язки макроорганізму з мікроорганізмом.

Ключові слова: ентерокок, фактори патогенності, резистентність, джерело інфекції, групи ризику.

Робота є власною ініціативою автора.

Хоча ентерококи є частиною нормальної кишкової мікрофлори людини та тварин, відіграють важливу роль в процесах колонізаційної резистентності слизових оболонок, вони також є представниками групи умовно-патогенних бактерій, що здатні викликати аутоінфекцію, а при накопиченні у навколишньому середовищі – призводити до екзогенного інфікування. Лікар загальної практики сімейної медицини має бути готовим до зустрічі з цим мікроорганізмом під час вивчення результатів посівів біологічних середовищ при різноманітних захворюваннях, а також має знати, що очікувати від такої знахідки.

Enterococcus faecalis – вид ентерококів, що раніше відносився до стрептококів групи D та мав назву *Streptococcus faecalis*, тому часто й досі лабораторії іноді пишуть стару назву ентерококу. З ростом резистентності до антибіотиків він визнаний в світі однією з причин нозокоміальних інфекцій, що важко піддаються лікуванню. *Enterococcus faecalis* – факультативний анаероб, що вирізняється стійкістю та можливістю рости й розвиватися на різноманітних середовищах. До того ж цей мікроорганізм є найбільш розповсюдженим в культуральному відношенні серед людей та найбільш резистентним до ванкоміцину серед ентерококів [1].

Роль ентерококу як екзогенного джерела інфекції визначається тим, що він здатний тривало зберігати життєздатність на об'єктах зовнішнього середовища навіть в присутності антисептичних розчинів.

Ентерококи мають внутрішню невразливість, та можуть набувати стійкість до антибіотиків, що робить їх важливими нозокоміальними патогенами. Існує внутрішня резистентність до бета-лактамічних антибіотиків внаслідок існування пеницилін зв'язуючих протеїнів, а також до цефалоспоринових, налідиксової кислоти, азтреонаму, макролітів. Вони мають низький рівень чутливості до кліндаміцину та аміноглікозидів. Використання вже сформованої фолієвої кислоти дозволяє їм обходити систему її інгібіції та набувати резистентності до сульфаметоксазолу та триметоприму [2]. Таким чином, дія багатьох антибіотиків пригнічує, але не знищує ентерококи.

До кінця 80-х років минулого століття ентерококи ще зберігали чутливість до ванкоміцину, але до теперішнього часу вони все частіше заміщуються ванкоміцин резистентними штамми.

Здатність цих мікроорганізмів набувати резистентності суттєво сказалася на ефективності лікування хворих. Описані шість фентипів ванкоміцин резистентності: VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, та VanG. Два перших (VanA, VanB) є найбільш клінічно значущими. В США та Європі розповсюдженими є VanA, VanB та VanC фенотипи ентерокока. VanA фенотип відповідає за розвиток високого рівня резистентності до ванкоміцину та тейкопланіну, тоді як VanB групи ентерококів проявляють перемінну чутливість до ванкоміцину та стійку до тейкопланіну. Здавалося б, нові антимікробні засоби, такі як квінупристин, лінезолід, даптоміцин, що з'явилися на ринках Європи, мали б покращити цю ситуацію, але вже описані випадки розвитку резистентності і до них [3].

Протягом багатьох років мікроорганізми цієї групи вважали клінічно несуттєвими. Перегляду оцінки патогенетичної ролі ентерококів сприяло виявлення у них факторів вірулентності. Найбільш вивченим серед них є цитотоксин, що також має властивості бактеріоцину. Під час експериментальних досліджень в 1992 році було встановлено, що при інфекціях, викликаних штамми, які виробляють цитотоксин, виражені запальні зміни в тканинах спостерігаються навіть в тих випадках, коли мікроорганізм ефективно пригнічуються антибіотиками [4]. Цитотоксин також має здатність викликати лізис еритроцитів, нейтрофілів. Штами, що виробляють цитотоксин, демонструють високу протеолітичну активність по відношенню до ряду антибіотиків [5].

До найбільш розповсюджених факторів вірулентності ентерококів відносять желатиназу, здатність до продукції поверхневого протеїну та позаклітинного супероксиду, здатність гідролізувати казеїн, колаген, гемоглобін та інші білки [1, 6]. Якщо поділити всі фактори вірулентності на групи, то отримуємо 4 основні: фактори адгезії, до яких відносяться капсула, адгезин Esp, адгезин Asa, фактор агрегації, адгезин EfaA, та ре-

цептор колагену; фактори пенетрації, колонізації та ураження тканин: желатиназа, серинова протеїназа, Fsr-регулятор, гіалуронидаза, цитолізін; фактори стійкості до антибіотиків та мікробіцидним факторам організму: фактор стійкості до жовчних кислот; а також фактори гемолізу, токсигенності, бактеріогенності: гемолізину, цитолізину та бактеріоцину, феромони. Тоді як ентерококовий цитолізін уражує еритроцити та деякі інші еукариотичні типи клітин, бактеріальний феромон є низькомолекулярним пептидом, що сприяє кон'югативній передачі плазмідної ДНК від штаму до штаму. Існує думка, що феромон може діяти як хемоаттрактант для нейтрофілів, підсилюючи запальну відповідь на інфекцію.

Багато з факторів патогенності ентерококів є необхідними компонентами їх функціонування та не пов'язані безпосередньо з ураженням тканин макроорганізму та пригніченням систему імунітету. Наприклад адгезини життєво необхідні для нормальної колонізації в шлунково-кишковому тракті, а гідролаза жовчних кислот підвищує їх шанси на виживання в дванадцятипалій кишці. До теперішнього часу достатньо добре встановлено, що ділянки геному з генами вірулентності є рухливими елементами та можуть передаватися від одного штаму до іншого, а також виявлене їх компактне розташування на геномі вірулентних штамів бактерій. Ці генетичні елементи отримали назву «острівці» патогенності, та можуть містити різний набір генів вірулентності такі як ген резистентності до антибіотиків [7, 8]. Більшість дослідників вважають, що саме ці гени є найбільш важливими для розвитку ентерококового інфекційного процесу. На «острівцях» патогенності розташовані комплекси генів цитолізину, адгезину, ген поверхнево експресуємої серинової протеїнази, гідролази жовчних кислот, гени стійкості до ванкомицину та інші.

Захворювання, зазвичай викликані ентерококами, включають: інфекції сечовивідних шляхів, ендокардит, сепсис, катетер-асоційовані інфекції, раньові, тазові, та інфекції черевної порожнини. Багато випадків зараження відбувається внаслідок бактеріальної транслокації кишкової флори пацієнта. Ентерококи можуть розповсюджуватися та призводити до контамінації сечовивідних шляхів, інтраабдомінального інфікування. Бактериємія є причиною заселення більш віддалених тканин, таких як ендокард. Також в літературі зустрічаються описи випадків ентерококового менінгіту, плевриту, абсцесів печінки. Кишкове носійство резистентних штамів ентерококів зустрічається частіше ніж клінічні прояви цієї інфекції. Носії ентерококів є потенційно небезпечними як вогнище зараження працівників охорони здоров'я, навколишнього середовища в лікарнях та інших пацієнтів. Ентерококи мають здатність виживати тривалий час на предметах побуту, що сприяє їх передачі та збереженню.

Виявлені фактори ризику інфікування штамми, резистентними до ванкомицину. Власне

використання ванкомицину має значення для інфікування, а також третє покоління цефалоспоринов, аміноглікозидів, азтреонам, ципрофлоксацин, іміпенем, кліндоміцин, метронідазол при їх тривалому використанні, підвищують ризик колонізації. Має велике значення тривалість експозиції мікробного агенту внаслідок безпосередньої близькості носіїв до інших пацієнтів в умовах лікувального закладу.

До осіб підвищеного ризику відносять пацієнтів в критичному стані, реципієнтів для трансплантації, онкологічних хворих, осіб з сечовими катетерами, тих, що знаходяться на парентеральному вигодовуванні, отримують терапію кортикостероїдами, медичних працівників [9-11].

Нещодавно була проведена оцінка значення ентерококів як збудників післяопераційних інфекційних ускладнень при проведенні аортокоронарного шунтування, реконструктивних операцій на серці та трансплантації нирок. Бактерії ізолювали з крові, операційного матеріалу, сечі, ран, плевральної рідини, внутрішньосудинних катетерів. Ентерококи зустрічались при запаленнях у пацієнтів відділень трансплантації нирок в 39,8% випадків, наступними по значенню кількості висіяного матеріалу були хворі реанімаційного відділення – 34,6 %, серцево-судинної хірургії, – 20,4 %, та матеріал з операційного блоку – 4,2 %. Найбільшу кількість цих мікроорганізмів вміщувала сеча – 47,7 % та матеріал з трахеї – 24,3 %. Відмічений високий ступінь резистентності ентерококів до антибіотиків [12].

Ентерококові інфекції частіше виникають у осіб похилого віку, що пов'язано з особливостями імунної відповіді, частотою проведення хірургічних втручань та наступною терапією антибіотиками. Існують дані, що ентерококовий ендокардит частіше розвивається у літніх людей. У новонароджених, ці бактерії часто стають причиною розвитку менінгіту та сепсису, хоча в цілому, вони менш розповсюджені ніж у дорослих [13].

Інфекції сечової системи, спричинені ентерококами, є найбільш розповсюдженим типом інфекції та часто пов'язані з катетеризацією сечового міхура. Нерідко виявляється цистит та пієлонефрит, іноді можуть розвиватися простатит та перинефральні абсцеси.

Джерелом ентерококового сепсису частіше за все є сечовивідні шляхи, інтраабдомінальні вогнища, рани, внутрішньосудинні катетери, особливо при катетеризації судин стегна. Ентерококи, ізолювані при бактериємії, склали 38,5% грампозитивної мікрофлори, та за етіологічною значущістю ще в 2006 році зайняли друге місце після коагулазонегативних стафілококів. Позалікарняна бактериємія асоціюється з ендокардитом в 36 % випадків. Внутрішньолікарняна бактериємія може виникнути з різноманітних джерел. Наявність полімікробної флори завжди підозріла на внутрішньочеревне вогнище. Культура крові також може бути позитивною на ентеро-

кок при неправильній обробці місця забору матеріалу, через забруднення шкіри цією бактерією [14].

Ентерококи є причиною ендокардиту від 5 до 15 % випадків. Найчастіше він розвивається у людей літнього віку та перебігає підгостро, в більшості випадків є одностороннім, з ураженням лівого серця та частіше саме аортального клапану [15, 16].

Інфекції черевної порожнини та органів тазу, викликані ентерококом, включають запалення жовчних шляхів, інтраабдомінальні абсцеси, перитоніт, ендометрит, сальпінгіт [17].

Ентерококовий менінгіт зустрічається доволі рідко і пов'язаний з нейрохірургічними втручаннями. Можуть мати місце інфекції дихальних шляхів, казуїстичним є розвиток остеомієліту.

Значна кількість штамів ентерококів виділена з відділяемого трахеї пацієнтів, що знаходяться на штучній вентиляції легень – 24,3 % всього пулу ентерококів, проте вони висіваються лише в 1,7 % випадків інфекцій дихальних шляхів [18].

В 2002 році ентерококи були названі внутрішньолікарняним патогеном дев'яностих років минулого століття [19]. Їх множинна резистентність до антибіотиків підсилює роль цих бактерій як нозокоміального збудника.

Після інформації, наведеної вище, у клініцистів може скластися відповідне негативне відношення до ентерококів. Хоча їх роль у виникненні інфекційних процесів є суттєвою, не слід забувати, що ентерококи різних видів є природною флорою нашого організму, вони одні з перших колонізують кишечник новонароджених, а система вродженого імунітету не реагує на них як на чужорідний агент. За нормальних умов кишечник має містити від 10^7 до 10^8 ентерококів. Завдяки унікальній, навіть для бактерій, життєздатності (стійкість до низьких значень кислотності, до жовчних кислот, до широкого температурного діапазону) ентерококи населяють практично всі відділи кишечника [20]. Ентерококи, як природна мікрофлора, приймають саму активну участь у метаболічних процесах: синтезі вітамінів, гідролізі протистих вуглеводів (лактози), декон'югації жовчних кислот, елімінації патогенних бактерій. Кількісний вміст ентерококів знаходиться у суворій відповідності до рівня вмісту інших бактерій, таких як кишкова паличка, лактобактерії, біфідобактерії [21]. Ентерококи є ефективними імуностимуляторами, що здатні підтримувати адекватний для нормальної роботи вродженого імунітету рівень цитокінів.

Основна причина антагоністичної активності ентерококів – їх здатність виробляти короткі пептиди – ентероцини. Ці пептиди, здатні при контакті з бактерією викликати ураження клітинної стінки з наступною загибеллю клітини [22].

Таким чином, є зрозумілим, що роль ентерококу в житті та забезпеченні здоров'я людини не є однозначною. Ці бактерії широко розповсюджені в природі, є представниками нормальної

мікрофлори людини та тварин, можуть в нормі зустрічатися в харчових продуктах, воді, рослинах. В той же час, деякі штами мікроорганізмів, набуваючи ряд ознак патогенності, можуть викликати інфекційні захворювання. Важливе значення для диференціювання патогенних та непатогенних ентерококів має лабораторне визначення генів, контролюючих синтез відомих факторів патогенності.

Слід наголосити, що ентерококи не часто є причиною інфікування у здорових осіб. Тільки при значному зниженні резистентності макроорганізму, особливо при травмах кишечника або сечостатевого тракту в результаті інструментальних досліджень, вони можуть проникати в стерильні за нормальних умов порожнини, органи та тканини з наступним запаленням.

Література

1. De Perio M.A. Risk factors and outcomes associated with non-Enterococcus faecalis, non-Enterococcus faecium enterococcal bacteremia / M.A. de Perio, P.R. Yarnold, J. Warren, [et al.] // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. – 2006. – 27(1). – P. 28-33.
2. Klibi N. Detection of virulence factors in high-level gentamicin-resistant Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium isolates from a Tunisian hospital. / N.Klibi, K.Ben Slama, Y.Sáenz [et al.] // Can. J. Microbiol. – 2007 – №53(3). – P. 372-379.
3. Long J.K. Daptomycin-resistant Enterococcus faecium in a patient with acute myeloid leukemia / J.K. Long, T.K.Choueiri, G.S.Hall, R.K.Avery, M.A. Sekeres // Mayo Clin. Proc. – 2005 – №80(9). – P.1215.
4. Coque T.M. Incidence of hemolysin, gelatinase-andeagregation substance among enterococci isolated from patients with endocarditis and other infections and from feces of hospitalized and community-based persons / T.M.Coque, J.E.Patterson, J.M.Steckelberg [et al.] // J. Infect. Dis. – 1995. – 171 (5). – P. 1223-1229.
5. Билимова С.И. Характеристика факторов персистенции энтерококков / С.И.Билимова // Журн. микробиол. – 2000. – №4. – С. 104-105.
6. Бондаренко В.М. «Острова» патогенности бактерий / В.М.Бондаренко // Журн. микробиол. – 2001. – №4. – С. 67-74.
7. Murray B.E. The life and times of the Enterococcus / B.E.Murray // Clin. Microbiol. – 1990 – №3. – P. 46-65.
8. Chang S. Infection with vancomycin-resistant Staphylococcus aureus containing the vanA resistance gene / S.Chang, D.M.Sievert, J.C.Hageman [et al.] // N Engl J Med. – 2003. – №348(14). – P. 1342-1347.
9. Sakka V. Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant enterococci / V.Sakka, S.Tsiodras, L.Galani [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2008. – №14(1). – P. 14-21.
10. Schmidt-Hieber M. Intensified strategies to control vancomycin-resistant enterococci in immunocompromised patients / M.Schmidt-Hieber, I.W.Blau, S.Schwartz [et al.] // Int J Hematol. – 2007. – №86(2). – P.158-162.
11. Габриэлян И.Н. Энтерококки как возбудители инфекционных послеоперационных осложнений / И.Н.Габриэлян, Е.М.Горская, Т.С.Спирина, Т.Б.Преображенская // Журн. микробиол. – 2007. – №4. – С. 50-53.
12. Butler K.M. Enterococcal infection in children / K.M.Butler // Semin Pediatr Infect Dis. – 2006. – №17(3). – P.128-139.
13. Wiedemann I. 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 / I.Wiedemann, T.Bottiger, R.Bonelli [et al.] // Mol. microbiol. – 2006. – №61 (2). – P.285-296.
14. Stevens M.P. Endocarditis due to vancomycin-resistant enterococci: case report and review of the literature / M.P.Stevens, M.B.Edmond // Clin Infect Dis. – 2005. – №41(8). – P.1134-1142.
15. McDonald J.R. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database / J.R. McDonald, L. Olaison, D.J.Anderson [et al.] // Am J Med. – 2005. – №118(7). – P.759-766.
16. Chatterjee I. The implications of enterococci for the intensive care unit / I.Chatterjee, J.R.Iredell, M.Woods [et al.] // Crit. Care Resusc. – 2007. – №9(1). – P.69-75.
17. Сидоренко С.В. Клиническое значение антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов / С.В.Сидоренко // Инфекции и антимикробная терапия. – 2003. – №5 (2). – С. 3-15.

18. Nallapareddy S.R. Molecular typing of selected Enterococcus faecalis isolates: pilot study using multilocus sequence typing and pulsed-field gel electrophoresis / S.R.Nallapareddy, R.W. Duh, K.V.Singh, B.E.Murray. // J. Clin. Microbiol. – 2002. – №40. – P.868–876.
19. Kolodjjeva V. Incidence of virulence determinants in enterococcal strains of probiotic and clinical origin. New Insights Into and Old Enemy/ V.Kolodjjeva, R.Yafaev, E.Yermolenko, A.Suvorov // J. Clin. Microbiol. – 2006. – P. 367–370.
20. Бондаренко В.М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В.М.Бондаренко, Т.В.Мацулевич. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
21. Klein G. Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastro-intestinal tract / G.Klein // Int. J. Food Microbiol. – 2003. – №88 – P.123–131.

Реферат

ENTEROCOCCUS FAECALIS КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ ПАТОГЕН В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ КОСТРИКОВА Ю.А.

Ключевые слова: энтерококк, факторы патогенности, резистентность, источник инфекции, группы риска

В статье представлены данные относительно особенностей развития инфекций в клинической практике врача интерниста, этиологическая роль в которых принадлежит энтерококку. Приводятся факторы патогенности микроорганизма, их роль в развитии патологии, факторы резистентности к антибиотикам, условия, при которых может развиться резистентность. Перечислены заболевания, обусловленные энтерококковой инфекцией, условия их возникновения. Выделены группы риска среди населения, факторы, влияющие на развитие инфекции. Показана физиологическая роль энтерококка в жизни человека. Продемонстрированы неоднозначные взаимосвязи макроорганизма с микроорганизмом.

Summary

ENTEROCOCCUS FAECALIS AS POTENTIAL INFECTIOUS PATHOGEN IN CLINICAL PICTURE OF INTERNAL MEDICINE Kostrikova Yu.A.

Key words: enterococcus, pathogen, drug resistance, source of infection, risk groups.

The article presents data about the characteristics of infection in the clinical practice of internist, where the etiological role belongs to enterococci. Pathogenicity factors, their role in the development of a disease, antibiotic resistance factors, the conditions under which resistance can develop are paid special attention on. We have listed the diseases caused by enterococci and their predisposing factors, as well as have identified the risk groups of population. Physiological role of enterococci in human life and ambiguous relationship between the host organism and the micro-organism have also been shown in the paper.

УДК:616-082:614.23/.25

Крекотень О. М.

ПРОБЛЕМНІ АСПЕКТИ МЕДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРАЦЮЮЧОЇ КОГОРТИ

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

У статті висвітлено проблеми медичного забезпечення працюючих за критеріями доступності та якості надання медичних послуг, звертання за медичною допомогою, спадкоємності між лікувальними закладами та ін.

Ключові слова: робітники, медичне забезпечення, профілактика.

Вступ

Проблемними питаннями профпатологічної служби в Україні є недосконалість законодавчо-правового забезпечення надання первинної та спеціалізованої медичної допомоги працюючому населенню, недостатність фінансування наукових розробок щодо вдосконалення діагностики, лікування, медичної профілактики професійних захворювань, прогнозування впливу, гігієнічного нормування і регламентування пріоритетних факторів ризику виробництва на здоров'я працюючих, а також незабезпеченість матеріально-технічної бази медичних установ відповідного профілю ускладнюють вирішення загальних проблем професійної патології [1-4].

Економічний збиток, пов'язаний з втратою трудового потенціалу, відшкодуванням компенсацій у зв'язку з втратою працездатності, медичними витратами на лікування та реабілітацію хворих, а також відтворенням робочої сили, ро-

бити проблему профілактики і ранньої діагностики професійних захворювань однією з пріоритетних у сфері медицини праці та системі охорони здоров'я як в Україні, так і на міжнародному рівні [1-2].

Професійна захворюваність формується тільки в системі «людина – умови праці» за рахунок впливу багатьох чинників на організм людини та іноді є вирішальною щодо можливості виникнення професійного захворювання.

В Україні набуто значного досвіду щодо вивчення дії небезпечних та шкідливих умов праці на здоров'я працюючих, наукового обґрунтування гігієнічних нормативів та регламентів; відпрацьовано процедуру встановлення зв'язку захворювання з умовами праці, проте рівень виявленої профзахворюваності в Україні в кілька разів нижче, ніж у розвинених країнах Європи (Данія, Швеція, Ісландія, Норвегія та інші), на повноту виявлення якої впливають різні системи медичного обслуговування працюючих, конфлікт інте-