

Т. І. Коваленко

кандидат біологічних наук,
старший викладач кафедри мікробіології, вірусології та імунології
імені професора Д. П. Гриньова
Харківський національний медичний університет
м. Харків, Україна

Д. Р. Сіротніков

студент
Харківський національний медичний університет
м. Харків, Україна

ВАНКОМІЦИН-РЕЗИСТЕНТНІ ЕНТЕРОКОКИ ЯК ОДИН ІЗ ПРОВІДНИХ ЗБУДНИКІВ ВНУТРІШНЬОЛІКАРНЯНИХ ІНФЕКЦІЙ. НОВІ ПРОТОКОЛИ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ, ВИКЛИКАНИХ ВАНКОМІЦИН-РЕЗИСТЕНТНИМИ ЕНТЕРОКОКАМИ

***Анотація.** У статті розглядаються актуальні проблеми внутрішньолікарняних інфекцій, викликаних Ванкоміцин-резистентними ентерококами, а також ключові етапи лікування захворювань викликаних Ванкоміцин-резистентних ентерококів (VRE). До того ж пильний аналіз приділений профілактиці поширення внутрішньолікарняної інфекції у відділеннях медичних установ.*

***Ключові слова:** Ванкоміцин-резистентні ентерококи, госпітальні інфекції.*

Ентерококи – це грампозитивні бактерії (аероби), які є представниками нормальної мікрофлори кишечника людини. Ентерококи відносяться до групи D стрептококів, але зараз вважаються окремим родом. Існує > 17 видів, проте *E. faecalis* та *E. faecium* є найбільш частими етіологічними причинами інфекції у людини [1].

Ванкоміцинорезистентні ентерококи (VRE) – це штами ентерококів, які зазвичай нечутливі при використанні антибіотика ванкоміцину для лікування. Часто вони бувають стійкими і до інших антибактеріальних препаратів, тому такі інфекції складніше лікувати. VRE самі по собі не викликають більш важкі форми інфекцій. Захворювання, що викликаються Ванкоміцин-резистентними ентерококами, – ендокардит, інфекції шкіри і м'яких тканин, ураження сечостатевої системи, остеомієліт, септичний артрит, бактеріємії, катетер-асоційовані інфекції, інфекції дихальних шляхів, інтра абдомінальні інфекції. Збудник *E. faecalis* 80-90 % є етіологічним фактором ентерококових інфекцій, інші види рідко бувають причиною системних інфекцій [2; 3].

Інтенсивна терапія антибіотиками, не ефективними щодо ентерококів, може сприяти виникненню генералізованих ентерококових інфекцій, пригнічуючи нормальну мікрофлору шлунково-кишкового тракту. У дослідженнях, проведених із метою виявлення активності до груп антибіотиків, фіксується клональне поширення VRE, однак нерідко зустрічаються поліклональні спалахи, асоційовані із застосуванням антибіотиків. Зв'язок між застосуванням антибіотиків і колонізацією VRE складна і пов'язана з антиентероковою активністю, біліарною секрецією і антианаеробною активністю застосовуваних антибіотиків. Ентерококи можуть витримувати нагрівання до 60 ° протягом 30 хв, тривалий час здатні зберігати життєздатність на предметах побуту зовнішнього середовища. Ці фактори роблять їх небезпечними для осіб зі зниженою резистентністю, іммунодефіцитними станами, і хронічними захворюваннями [4].

У зв'язку із цим становить інтерес молекулярно-генетичне дослідження антибіотикорезистентності ентерококів як потенційного збудника внутрішньолікарняних інфекцій. Придбана стійкість до антибактеріальних препаратів дозволяє ентерококам добре пристосуватися до існуванню і поширенню в лікарняних умовах [5].

Природна і набута стійкість до широкого спектру антибактеріальних препаратів не є єдиною причиною вірулентності ентерококів. Відомо, що патогенні штами ентерококів містять так звані ферменти патогенності, в яких зосереджені гени, що обумовлюють їх вірулентність, а саме:

- *ace* (Білок, що зв'язується з колагеном);
- *act* (Поверхневий антиген);
- *agg* (Агрегаційна субстанція);
- *hyl* (Гіалуронідаза);
- *cytABLM* (Гемолізін);
- *efaAfs* (Ендокардит-специфічний антиген) та інші.

Такі фактори патогенності добре охарактеризовані у штамів виду *E. faecalis*. Більшість генів патогенності, як, наприклад, комплекс генів цитолізину, виявлено тільки у *E. faecalis* в межах ферментів патогенності [6,7]

Оскільки резистентні до ванкоміцину коки стають все більшою проблемою при лікуванні госпітальних інфекцій, триває розробка нових антибіотиків із активністю проти нечутливих до ванкоміцину і метициліну грампозитивних коків.

Таблиця 1

Природна та набута резистентність ентерококів

Природна	Набута
Напівсинтетичні пеніциліни (оксацилін)	Ампіцилін (особливо <i>E. faecium</i>)
Аміноглікозиди (низького рівня)	Тетрацикліни (включаючи тігециклін)
Ланкозаміди (<i>E. faecalis</i>)	Аміноглікозиди (високого рівня)
Макроліди	Хінолони
Мупіроцин (<i>E. faecalis</i>)	Хлорамфенікол
Поліміксини (колістин)	Стрептограміни (<i>E. faecium</i>)
Ванкоміцин (<i>E. galinarum</i> , <i>E. casseli flavus</i>)	Нітрофурани
Стрептограміни (<i>E. faecalis</i>)	Глікопептиди (<i>E. faecium</i>)

У разі виявлення мікроорганізму заражені пацієнти підлягають суворій ізоляції. Рекомендоване лікування включає призначення стрептограмінів (хінупристин / дальфопристин тільки проти *E. faecium*) і оксазолідинонів (лінезолід, тедизолід). Даптоміцин, тігециклін і еравациклін мають активність проти ванкоміцин-резистентних ентерококів *in vitro* і можуть розглядатися як резервний варіант лікування ентерокової інфекції.

На жаль, в Україні, крім лінезоліду (Зивокс), що володіє активністю проти резистентної грампозитивної флори, антибіотиків не зареєстровано, що ускладнює лікарям вибір оптимального препарату [8]. Лінезолід-оксазолідиновий антибіотик, який застосовується перорально і внутрішньовенно, активний проти грампозитивних коків, включаючи VRE, альтернативний глікопептидний засіб. Лінезолід добре проникає у тканини, особливо в легені, тому більш ефективний, ніж ванкоміцин, особливо при викликаних метицилін резистентних штамів золотистого стафілококу (MRSA) пневмоніях. Резистентність до лінезоліду *in vitro* розвивається дуже повільно. Механізм розвитку резистентності пов'язаний із модифікацією рибосомальної мішені дії, що реалізується в мутаціях гену 23S rRNA. Розвиток резистентності не відзначалось при експозиції лінезоліду в концентраціях 2, 4 і 8 мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК). Частота спонтанних мутацій при дослідженні не перевищила $1 \cdot 10^{-9}$ [9]. Резистентність до лінезоліду серед клінічних ізолятів описана двома штамми *E. faecium* (МПК зросла з 2 до ≥ 16 мкг / мл) після тривалої парентеральної терапії (4 і 6 тижнів.). Ризик розвитку резистентності до лінезоліду пов'язують із тривалим лікуванням, відсутністю дренажу вогнища інфекції і наявністю невиданих чужорідних тіл [10].

Тедизолід – новий клас оксазолідинонів, був недавно схвалений для терапії ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин, викликаних грампозитивними мікроорганізмами, включаючи VRE. Механізм дії тедизоліду, як і всіх оксазолідинонів, – інгібування синтезу бактеріальних білків. Як і для оксазолідинонів в цілому, частота спонтанних мутацій, що призводять до зниження чутливості до тедизоліду, вкрай низька, причому нижче, ніж для лінезоліду в 16 разів. Тедизолід в 4-32 рази *in vitro* активніше, ніж лінезолід, щодо стафілококів, ентерококів і стрептококів. Потенційно важливим є збереження *in vitro* чутливості до тедизоліду проти багатьох штамів, стійких до лінезоліду за рахунок наявності гена *scf* – найбільш значимого механізму стійкості з горизонтальним типом передачі. Тедизолід має період напіввиведення приблизно 12 годин, що дозволяє використовувати його 1 раз на добу і при внутрішньовенному, і при пероральному шляху введення.

Порівняння фармакокінетичних параметрів лінезоліду і тедизоліду після прийому [11]

Параметр	Тедизолід 200 мг 1 р / добу	Лінезолід 600 мг 2 р / добу
Біодоступність (%)	91	~ 100
C _{max} (мг / л)	1,8	12,2
Період полівиведення (год)	11	3,8
ПФК (мг / лхч)	21,6	78,1
Зв'язування з білками (%)	70-90	30
Обсяг розподілу (л)	117	42,9
Виведення	20 % з сечею / 80% - з фекаліями.	50 % з сечею / 9% - з фекаліями. У вигляді антибіотиків: 30 % з сечею.

У пацієнтів із порушенням функції нирок і печінки зміна режиму дозування не потрібна. Два дослідження проведених у пацієнтів з інфекціями шкіри і м'яких тканин показали, що відносно короткий курс терапії тедизолід в дозі 200 мг 1 раз / добу не поступається за ефективністю та безпекою стандартному по тривалості режиму терапії лінезолідом в дозі 600 мг 2 рази / добу. На даний час тривають клінічні дослідження тедизоліду з ряду інших властивостей.

Профіль безпеки виглядає для тедизоліду більш переважним у порівнянні з лінезолідом: зазначимо нижче потенціал розвитку гематотоксичності, нейротоксичності, небажаних побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту. Таким чином, зважаючи на вищу *in vitro* активність, зручного режиму дозування, наявності пероральної та парентаральної форми введення, доведеної ефективності короткого 6-добового курсу терапії, більш сприятливого в порівнянні з лінезолідом профіля безпеки, тедизолід є найкращою формою для терапії грампозитивних ентерококів, особливо ускладнених інфекціями шкіри та м'яких тканин.

Результат досліджень показує, що стосовно ванкомицинорезистентності штамів *E. faecium* (n = 120) і *E. faecalis* (n = 100) МПК 90 тедизоліду склали 1 мг/л і 0,25 мг/л, що на 4 розведення нижче, ніж для лінезоліду. Для штамів ентерококів, стійких до лінезоліду (10 штамів *E. faecium*, всі сфг-негативні), значення МПК тедизоліду склали від 1 мг/л до 4 мг/л (при цьому МПК лінезоліду варіювали від 8 мг/л до 32 мг/л). Для 25 нечутливих до даптоміцину ізолятів *E. faecium* значення МПК тедизоліду склали від 0,25 до 4 мг/л (МПК для 56 % ізолятів ≤ 1 мг/л), при цьому МПК лінезоліду були від 1 до 32 мг/л.

Висновок. Виходячи з перерахованого вище матеріалу, важливо вказати, що збільшення пацієнтів з госпітальними штамми ентерококів, представляє високий потенційний ризик, який визначається полівогнищевою ентероковою інфекцією, здатністю їх через високу вірулентність створювати інфекційні осередки в різних органах, в тому числі дихальних шляхах, ранах, клапанах серця, колонізувати катетери різних видів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Larry M. Bush, MD, FACP, Charles E. Schmidt College of Medicine, Florida Atlantic University; 2018.
2. Maria T. Vazquez-Pertejo, MD, FACP, Wellington Regional Medical Center. 2018.
3. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology*. 2009; 155 (6): 1749–1757.
4. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302 (21): 2323–2329.
5. EUCAST: Expert rules in antimicrobial susceptibility testing, Version 2, Oct. 2011;
6. Manson JM, Hancock LE, Gilmore MS. Mechanism of chromosomal transfer of *Enterococcus faecalis* pathogenicity island, capsule, antimicrobial resistance, and other traits. *Proc. Nat. Acad. Sci USA*. 2010; 107 (27): 12 269– 12 274.
7. Batista DW, Gontijo-Filho PP, Conceicao N, Oliveira AG et al. Risk factors for vancomycin-resistant *enterococci* colonization in critically ill patients. *Mem. Ins. Oswaldo Cruz*. 2012; 107 (1): 57–63.
8. Ф.С. Глумчер, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца. Грамположительная полирезистентная инфекция, 2008.
9. Marchese A, Schito GC. The oxazolidinones as a new family of antimicrobial agent. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (Suppl. 4): 66-74.
10. Andes D., van Ogtrop M.L., Peng J., Craig W.A. In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(11):3484–3489.
11. Douros A., Grabowski K., Stahlmann R. Drug-drug interactions and safety of linezolid, tedizolid, and other oxazolidinones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(12):1849-1859.

Т. І. Коваленко, Д. Р. Сыротников. Ванкомицин-резистентные энтерококки как один из основных возбудителей внутрибольничных инфекций. Новые протоколы лечения заболеваний, вызванных Ванкомицин-резистентными энтерококками. – Статья.

Аннотация. В статье рассматриваются актуальные проблемы внутрибольничных инфекций, вызванных Ванкомицин-резистентными энтерококками, а также ключевые этапы лечения заболеваний, вызванных Ванкомицин-резистентными энтерококками (ВРЭ). Также уделено внимание профилактике распространения внутригоспитальных инфекций в отделениях медицинских учреждений.

Ключевые слова: Ванкомицин-резистентные энтерококки, госпитальные инфекции.

T. Kovalenko, D. Syrotnykov. Vancomycin-resistant enterococci as one of the leading causative agents of nosocomial infections. New protocols for the treatment of diseases caused by vancomycin-resistant enterococci. – Article.

Summary. The article discusses the actual problems of nosocomial infections caused by Vancomycin-resistant enterococci, as well as key stages of treatment of diseases caused by vancomycin-resistant enterococci (VRE). In addition, the analysis is paid to the prevention of the distribution of nosocomial infection in the departments of medical institutions.

Key words: Vancomycin-resistant enterococci, nosocomial infections.

УДК 616-008.3/5

В. О. Малиновський

кандидат біологічних наук, доцент,
доцент кафедри загальної та клінічної фармакології
Одеський медичний інститут
Міжнародного гуманітарного університету
м. Одеса, Україна

В. П. Жовтан

студентка другого курсу медичного факультету
Одеський медичний інститут
Міжнародного гуманітарного університету
м. Одеса, Україна

ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ СЕРЦЯ

Анотація. Представлений глибокий аналіз причин, механізмів виникнення, класифікації, симптоматики, електрокардіологічних ознак, моніторингу, діагностики і лікування фібриляції передсердь.

Ключові слова: фібриляція передсердь серця, контроль ритму, абляція, антикоагулянти, антиаритмічні препарати, кардіоверсія.

Фібриляція передсердь (ФП), або миготлива аритмія, – це порушення ритму роботи серця внаслідок розладів джерела збудження серця, проведення імпульсу, порушення зв'язку і/або послідовності між активацією передсердь і шлуночків, у разі якого відсутня механічна систола передсердь внаслідок хаотичної електричної активності їх міокарда, що супроводжується нерегулярними скороченнями шлуночків і гемодинамічними розладами [1; 2].

Фібриляція передсердь (ФП) є найчастішою аритмією і трапляється у 0,5–2% дорослих людей [3; 4; 5]. Водночас напади ФП можуть відзначатися більш ніж у 20% населення [6]. Ця форма аритмії переважає в основному у людей похилого і старечого віку (70% хворих – люди віком від 65 до 85 років) [5] і рідко зустрічається у людей до 25 років. У чоловіків ФП розвивається частіше, ніж у жінок. Ризик розвитку ФП протягом життя становить близько 25% віком після 40 років. ФП асоціюється з підвищеним ризиком смерті, серцевою недостатністю, тромбоемболією, інсультом, цукровим діабетом, апное під час сну, хронічними обструктивними захворюваннями легень, а також зі зниженням толерантності до фізичного навантаження і погіршенням якості життя. Часто ФП не проявляється у вигляді клінічних симптомів і виявляється пізно [4].