

УДК 616.126-002-08

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.4.7 EDN: HZIPTV

ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ В УСЛОВИЯХ ОТСУТСТВИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ© Данилов А.И.¹, Сливкин М.Д.¹, Фоминых С.Г.², Трубина Л.В.²¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Омский государственный медицинский университет, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12*Резюме*

Цель. Осветить вопросы выбора антимикробной терапии инфекционного эндокардита в условиях отсутствия выделения этиологически значимых возбудителей.

Методика. На основании утвержденных рекомендаций представлены наиболее значимые критерии выбора антимикробной терапии культурально-негативного инфекционного эндокардита.

Результаты. Сложившаяся практика в отечественном здравоохранении в ходе назначения антимикробной терапии не всегда соответствует современным рекомендациям. Практические врачи зачастую пренебрегают правилами проведения бактериологического исследования, в частности необходимости взятия биологического материала до назначения антимикробной терапии. В связи с этим, проблема выделения этиологически значимых возбудителей и корректного выбора антимикробной терапии при инфекционном эндокардите в Российской Федерации крайне актуальна.

Заключение. На сегодняшний день в Российской Федерации, данных, отражающих реальную практику введения пациентов с культурально-негативным инфекционным эндокардитом, крайне недостаточно. В связи с этим, крайне важно проведение многоцентровых исследований и последующее внедрение их результатов в клиническую практику.

Ключевые слова: культурально-негативный инфекционный эндокардит, бактериологическое исследование крови, факторы риска, антимикробная терапия, клиническая практика

PRINCIPLES OF CHOOSING ANTIMICROBIAL THERAPY FOR INFECTIVE ENDOCARDITIS IN THE ABSENCE OF ETIOLOGICALLY SIGNIFICANT PATHOGENSDanilov A.I.¹, Slivkin M.D.¹, Fomin S.G.², Trubinal L.V.²¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Omsk State Medical University, 12, Lenina St., 644019, Omsk, Russia*Abstract*

Objective. To highlight the issues of choosing antimicrobial therapy for infectious endocarditis in the absence of etiologically significant pathogens.

Methods. Based on the approved recommendations, the most significant criteria for choosing antimicrobial therapy for culture-negative infectious endocarditis are presented.

Results. The established practice in domestic healthcare during the appointment of antimicrobial therapy does not always correspond to modern recommendations. Practitioners often neglect the rules for conducting bacteriological research, in particular the need to take biological material before prescribing antimicrobial therapy. In this regard, the problem of identifying etiologically significant pathogens and the correct choice of antimicrobial therapy for infectious endocarditis in the Russian Federation is extremely relevant.

Conclusions. To date, in the Russian Federation, there is extremely insufficient data reflecting the actual practice of managing patients with culture-negative infectious endocarditis. In this regard, it is extremely important to conduct multicenter studies and the subsequent implementation of their results into clinical practice.

Keywords: culture-negative infective endocarditis, bacteriological examination of blood, risk factors, antimicrobial therapy, clinical practice

Введение

Согласно современным публикациям, инфекционный эндокардит представляет собой существенную проблему во многих странах мира. При этом, несмотря на применение современных методов диагностики и разработанные схемы рациональной антимикробной терапии (АМТ), летальность при данной патологии остается высокой [1, 4].

В соответствии с существующими рекомендациями, с целью достижения максимального эффекта, АМТ при инфекционном эндокардите должна носить этиотропную направленность. Вместе с тем, согласно многоцентровому исследованию МАЭСТРО, выделение этиологически значимых возбудителей при данной патологии в Российской Федерации составляет 35,5%, что подчеркивает актуальность культурально-негативного инфекционного эндокардита (КНИЭ) в современной клинической практике [1, 3].

Потенциальные трудности в достижении положительной динамики при инфекционном эндокардите во многом обусловлены развитием жизне-угрожающих осложнений, среди которых наиболее часто отмечаются развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, тромбоэмболические проявления, а также поражение внутренних органов различной локализации [6].

Диагностика культурально-негативного инфекционного эндокардита

Бактериологическое исследование крови (БИК) наряду с визуализирующими методами исследования играет ключевую роль в диагностике и в целом в ведении пациентов с инфекционным эндокардитом [5, 11].

Согласно правилам проведения БИК, следует проводить взятие образцов (включая, один аэробный и один анаэробный), каждый из которых содержит не менее 10 мл крови, полученной из периферической вены с тщательным соблюдением стерильности. Рекомендуется взятие не менее 3 образцов крови объемом 10 мл с интервалом 30 минут. Принципиально важным, но не всегда соблюдаемым правилом является необходимость взятия образцов крови до назначения АМТ. Кроме того, наиболее правильным является взятие образцов крови в момент повышения температуры, когда количество микробных клеток в крови максимально [8].

Среди недавно появившихся методов идентификации микроорганизмов представляет интерес идентификация бактерий по пептидному спектру на основе матричной лазерной десорбционной ионизационной масс-спектрометрии. Эта технология позволяет выявлять возбудителя не только из колоний, выращенных на плотных питательных средах, но и путем прямой идентификации бактериальных колоний из первичной культуры крови [3, 8].

Наиболее важное значение среди молекулярно-генетических методов диагностики инфекционного эндокардита играет полимеразная цепная реакция, позволяющая быстро обнаружить трудно-идентифицируемые возбудители. Вместе с тем, существует ряд вопросов, ограничивающих проведение данного исследования при диагностике описываемой патологии. Прежде всего, это высокие риски контаминации при использовании в ходе полимеразной цепной реакции универсальных праймеров, а также потенциальное присутствие дезоксирибонуклеиновой кислоты микроорганизмов в организме пациента в течение нескольких месяцев после исчезновения клинической картины инфекционного эндокардита [8].

Дополнительной возможностью в диагностике инфекционного эндокардита является проведение иммунохимических методов (иммуноферментный анализ) с целью определения антител прежде всего к таким микроорганизмам, как *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Brucella* spp. [8].

В случае отсутствия положительных результатов вышеописанных методов диагностики, выставляется диагноз КНИЭ, что обуславливает дополнительные сложности при выборе и оценки эффективности АМТ.

Антимикробная терапия культурально-негативного инфекционного эндокардита

Одним из основных принципов назначения АМТ пациентов с инфекционным эндокардитом, включая КНИЭ, является как можно более раннее и длительное назначение антимикробных

препаратов. При этом гораздо более предпочтительным считается применение препаратов с бактерицидной активностью [7].

Согласно разработанным рекомендациям назначение комбинированной терапии способствует профилактике рецидивов КНИЭ и снижению длительности его терапии [8, 11].

Наиболее частыми комбинациями антимикробных препаратов при терапии пациентов с данной патологией являются сочетания β -лактамных антибиотиков и гликопептидов с аминогликозидами. В условиях того, что эти пациенты имеют потенциально полиорганную недостаточность, в том числе почечную, данные схемы вызывают опасения, связанные с риском развития нефропатии, что обуславливает необходимость проведения динамического контроля за состоянием функции почек [8, 12].

В условиях крайне низкого количества выделения этиологически значимых возбудителей при инфекционном эндокардите в Российской Федерации, особое значение приобретает определение структуры факторов риска, косвенно свидетельствующих о потенциальных возбудителях.

Так, согласно исследованию МАЭСТРО, наиболее частыми факторами риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации являются инъекционная наркомания, приобретенные пороки сердца и ранее перенесенный инфекционный эндокардит (рис.), обуславливающие ведущее значение в настоящее время *S. aureus* в этиологической структуре инфекционного эндокардита [2].

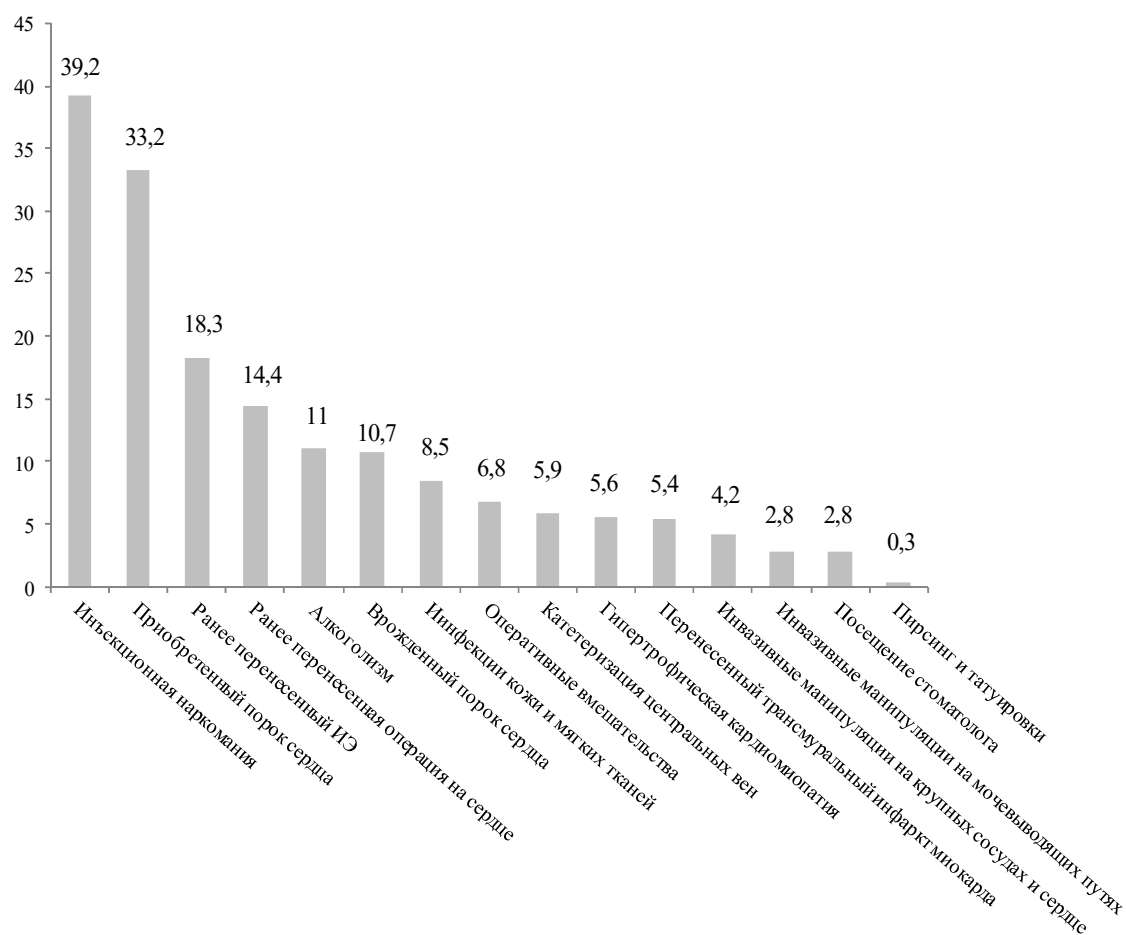


Рис. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации, %

В связи с повышением роли *S. aureus* в этиологической структуре инфекционного эндокардита и увеличением частоты бактериемии, вызванной MRSA, проведено большое количество исследований, затрагивающих вопрос сравнения одной из стандартных схем (ванкомицин +

гентамицин) и даптомицина. Согласно большинству из них, даптомицин не уступает по эффективности стандартной схеме и его назначение при бактериемии, вызванной MRSA, является вполне оправданным. К его дополнительным преимуществам относятся отсутствие потенциальной нефротоксичности, а также гораздо меньший уровень резистентности *S. aureus* по сравнению с ванкомицином [1, 3].

Парентеральный путь введения антимикробных препаратов при терапии инфекционного эндокардита более предпочтительный. Однако, в ряде случаев, например, у лиц, длительно имеющих в анамнезе инъекционную наркоманию, этот путь введения может быть затруднен из-за генерализованного поражения сосудистого русла [9].

Заключение

Значимость проблемы инфекционного эндокардита подтверждается отсутствием тенденции к снижению заболеваемости и летальности при данной патологии.

Современная диагностика инфекционного эндокардита основывается на предложенных в 1994 г. и впоследствии дополненных Duke-критериях, согласно которым ключевая роль в установлении диагноза инфекционного эндокардита отводится визуализирующим и микробиологическим методам. Вместе с тем, частота выделения этиологически значимых возбудителей при инфекционном эндокардите в Российской Федерации существенно ниже по сравнению со странами Европы и США, что обуславливает необходимость детализации структуры факторов риска.

Подчеркнем, что улучшение ведения пациентов с инфекционным эндокардитом невозможно без знания особенностей диагностики и терапии, четких представлений об этиологической структуре, учета глобальных и локальных данных об антимикробной резистентности наиболее часто встречающихся возбудителей. В этой связи чрезвычайно важной представляется совместная работа микробиологических лабораторий с целью получения достоверных данных о возбудителях и их чувствительности к антимикробным препаратам и врачей, занимающихся лечением пациентов с инфекционным эндокардитом.

Литература (references)

1. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – Т.62, №1-2. – С. 7-11. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Deknich A.V. *Antibiotiki i himioterapiya*. Antibiotics and chemotherapy. – 2017. – V.62, N1-2. – P. 7-11. (in Russian)]
2. Данилов А.И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №4. – С. 113-117. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Lymets L.L. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2018. – V.17, N4. – P. 113-117. (in Russian)]
3. Данилов А.И., Сливкин М.Д., Фоминых С.Г., Шукиль Л.В. Обзор Российских рекомендаций по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №4. – С. 153-157. [Danilov A.I., Slivkin M.D., Fomin S.G., Shukil L.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2022. – V.21, N4. – P. 153-157. (in Russian)]
4. Dayer M.J., Jones S., Prenderqast B. et. al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis // *Lancet*. – 2015. – V.385. – P. 1219-1228.
5. Durack D., Lukes D.K., Bright D.K. et. al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service // *American Journal of Medicine*. – 1994. – V.96, N3. – P. 200-209.
6. Chambers J., Sandoe J., Ray S., Prendergast B. et. al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group // *Heart*. – 2014. – V.100. – P. 524-527.
7. Erwin J.P., Otto C.M. Infective endocarditis: old problem, new guidelines and still much to learn // *Heart*. – 2014. – V.100, N13. – P. 996-998.
8. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et. al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

- endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) // *European Heart Journal*. – 2015. – V.36(44). – P. 3075-3128.
9. Iversen K., Host N., Bruun N.E. et. al. Partial oral treatment of endocarditis // *American Heart Journal*. – 2013. – V.165, N2. – P. 116-122.
 10. Kirk F., Vaselli N.M. Blood culture-negative infective endocarditis: are we looking hard enough? // *Infection*. – 2023. – V.51(6). – P. 1629-1631.
 11. Li J., Sexton D.J., Mick N. et. al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis // *Clinical Infectious Disease*. – 2000. – V.30, N4. – P. 633-638.
 12. Thuny F., Grisoli D., Collart F. et. al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives // *Lancet*. – 2012. – V.379. – P. 965-975.

Информация об авторах

Данилов Андрей Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

Сливкин Максим Дмитриевич – врач-клинический фармаколог ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер». E-mail: maksonlongboy1994@gmail.com

Фоминных Стелла Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: stella_fominyh@mail.ru

Трубина Лариса Владимировна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: stella_fominyh@mail.ru

Поступила 16.11.2023

Принята к печати 17.11.2023