

Выбор антимикробной терапии инфекционного эндокардита в Российской Федерации в условиях доминирования грамположительных микроорганизмов в этиологической структуре

*А. И. ДАНИЛОВ, Р. С. КОЗЛОВ, А. В. ЕВСЕЕВ, Л. Л. ЛЯМЕЦ

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация

The Choice of Antimicrobial Therapy For Infective Endocarditis In The Conditions of Gram-Positive Microorganism Dominance In The Etiological Structure In The Russian Federation

*ANDREY I. DANILOV, ROMAN S. KOZLOV,
ANDREY V. EVSEEV, LEONID L. LYAMETS

Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russian Federation

Резюме

Проблема инфекционного эндокардита в настоящее время заслуживает особого внимания. Согласно данным, внутриспитальная летальность при данной патологии достигает 20%, что во многом обусловлено развитием потенциальных осложнений, среди которых наиболее часто отмечаются развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, а также тромбоэмболические проявления с поражением органов-мишеней различной локализации. В статье представлены результаты многоцентрового исследования, в котором были установлены особенности антимикробной терапии пациентов с инфекционным эндокардитом в условиях доминирования в этиологической структуре грамположительных микроорганизмов в Российской Федерации. Проанализировано 440 случаев определённого и вероятного инфекционного эндокардита в период с сентября 2006 г. по декабрь 2020 г.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит; этиологическая структура; антимикробная терапия.

Для цитирования: Данилов А. И., Козлов Р. С., Евсеев А. В., Лямец Л. Л. Выбор антимикробной терапии инфекционного эндокардита в Российской Федерации в условиях доминирования грамположительных микроорганизмов в этиологической структуре. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66 (5–6): 30–34. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-30-34.

Abstract

The problem of infectious endocarditis currently deserves special attention. According to the data, intrahospital mortality caused by this pathology reaches 20%, which is largely due to the development of potential complications, the most common among which are the development and progression of heart failure, as well as thromboembolic manifestations with the damage to target organs of various localization. The article presents the results of a multicenter study establishing the features of antimicrobial therapy in patients with infectious endocarditis under the conditions of the dominance of gram-positive microorganisms in the etiological structure in the Russian Federation. 440 cases of definite and probable infectious endocarditis in the period from September 2006 to December 2020 were analyzed.

Keywords: infective endocarditis; aetiological structure; antimicrobial therapy.

For citation: Danilov A. I., Kozlov R. S., Evseev A. V., Lyamets L. L. The choice of antimicrobial therapy for infective endocarditis in the conditions of gram-positive microorganism dominance in the etiological structure in the Russian Federation. *Antibiot i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66 (5–6): 30–34. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-30-34.

Актуальность

В настоящее время, заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) составляет до 10 случаев на 100 тыс. человек в год, а внутриспи-

тальная летальность в некоторых регионах мира может достигать 20% [1–3].

Высокие цифры летальности при ИЭ во многом обусловлены развитием тяжёлых осложнений, среди которых наиболее часто отмечаются

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to:
E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

Характеристика включенных в проведенное исследование случаев ИЭ.**Characteristics of the cases of infective endocarditis included in the study.**

Характеристики	Январь 2006 г. — август 2011 г.	Сентябрь 2011 г. — декабрь 2020 г.	Весь период
Возраст, М±m	42,5±15,4	46,8±17,4	44,7±16,4
Пол			
Мужчины	155/240 (64,6%)	150/200 (75,0%)	305/440 (68,9%)
Женщины	85/240 (35,4%)	50/200 (25,0%)	135/440 (31,1%)
Локализация поражения			
Митральный клапан	103/240 (42,9%)	82/200 (41,0%)	185/440 (42,0%)
Аортальный клапан	88/240 (36,7%)	74/200 (37,0%)	162/440 (36,8%)
Трикуспидальный клапан	84/240 (35,0%)	71/200 (35,5%)	155/440 (35,2%)
Клапан легочной артерии	1/240 (0,4%)	1/200 (0,5%)	2/440 (0,5%)
Тип клапана			
Нативный	217/240 (90,4%)	164/200 (82,0%)	381/440 (86,6%)
Протезированный	23/240 (9,6%)	36/200 (18,0%)	59/440 (13,4%)

развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, тромбоэмболические проявления, формирование инфекционных аневризм [1, 4].

В течение последних десятилетий увеличилось количество и изменилось соотношение основных факторов риска ИЭ. Наиболее важную роль стали играть инъекционная наркомания, кардиохирургические операции и инвазивные медицинские манипуляции, что, согласно современным исследованиям, привело к смене ведущего возбудителя, которым в настоящее время является *Staphylococcus aureus* [1, 4, 5].

Параллельно отмечается рост резистентности большинства возбудителей к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике. В случае ИЭ основную проблему представляют метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) [5, 6].

Долгое время единственным активным антимикробным препаратом в отношении MRSA был ванкомицин. Вместе с тем, в последнее время всё чаще регистрируются случаи сниженной чувствительности *S. aureus* к данному препарату. На сегодняшний день разработан и введён в клиническую практику ряд современных антистафилококковых препаратов. Одним из них является даптомицин, обладающий высокой активностью как в отношении метициллиночувствительных *S. aureus* (MSSA), так и MRSA, а также в отношении штаммов со сниженной чувствительностью к гликопептидам [4, 7].

Учитывая вышеизложенное, была поставлена цель — определить соотношение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов в этиологической структуре ИЭ и изучить особенности назначения антимикробной терапии (АМТ) у пациентов с данной патологией, проживающих в Российской Федерации.

Материал и методы

Проведено многоцентровое исследование этиологии, антибиотикорезистентности и фармакоэпидемиологии ИЭ, состоящее из 2 частей: ретроспективной (январь 2006 г. — август 2011 г.) и проспективной (сентябрь 2011 г. — декабрь 2020 г.).

В исследование включены пациенты обоего пола всех возрастных групп с установленным диагнозом ИЭ (таблица). Диагноз ИЭ выставлялся согласно общепризнанным критериям Duke [8, 9]. Критериями включения в исследование были: наличие диагноза определённого или вероятного ИЭ в медицинской карте стационарного больного, факт взятия образцов крови для бактериологического исследования, проведённая эхокардиография, доступность медицинской документации для заполнения индивидуальной регистрационной карты пациента.

Всего в исследование включено 440 (в ретроспективной части — 240, в проспективной — 200) пациентов с ИЭ, средний возраст которых составил 44,7±16,4 лет.

Пациенты находились на стационарном лечении в 11 лечебных учреждениях 9 городов Российской Федерации (Архангельск, Иркутск, Казань, Москва, Омск, Смоленск, Тюмень, Якутск, Ярославль).

Данные каждого пациента вносились в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты и вводились с использованием метода двойного ввода в специализированную базу данных, разработанную на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows. Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows XP.

Результаты и обсуждение

Этиотропная направленность АМТ пациентов с ИЭ подробно освещена в разработанных зарубежных рекомендациях и имеет важное значение при выборе наиболее рациональных схем лечения [4]. С учётом этого обстоятельства была проведена микробиологическая идентификация включённых в исследование случаев (рис. 1).

В соответствии с существующими рекомендациями, основополагающим принципом АМТ пациентов с ИЭ является ранняя и длительная терапия. При этом гораздо более предпочтительным является применение препаратов с бактерицидной активностью [4].

В проведённом исследовании в качестве стартовой терапии в общей структуре исследования комбинированная АМТ использовалась только в 40,6%, монотерапия — в 59,4% случаев. При этом наиболее часто применялись аминогликозиды (22,6%), парентеральные цефалоспорины III поколения (22,1%) и гликопептиды (14,7%). Гораздо реже назначались фторхинолоны (8,7%), незащищённые аминопенициллины (6,6%) и ан-

тистафилококковые пенициллины (6,3%). Другие antimicrobные препараты назначались в единичных случаях (рис. 2).

Эффективность стартовой АМТ в общей структуре исследования: улучшение — 46,9%, выздоровление — 7,4%, нет эффекта — 42,2%, летальный исход — 2,7%, ухудшение — 0,7%.

В 70,9% случаев стартовая АМТ была изменена. Наиболее часто в данном случае назначались гликопептиды (20,9%), аминогликозиды (16,3%), фторхинолоны (10,2%) и парентеральные цефалоспорины III поколения (9,8%), (рис. 3).

Эффективность АМТ при смене терапии в общей структуре исследования: улучшение — в 70,3%, выздоровление — в 15,3%, нет эффекта — 3,4%, летальный исход — 11,0%.

Назначение адекватной АМТ у пациентов с ИЭ способствует снижению летальности и излечению с минимальными анатомическими изменениями клапанного аппарата сердца [4, 10]. При этом следует отметить, что существующая практика назначения antimicrobных препаратов при ИЭ в Российской Федерации не всегда соответствует современным рекомендациям.

В подавляющем большинстве случаев стартовая АМТ пациентов с ИЭ носит эмпирический характер с потенциальной активностью в отношении ведущих возбудителей [4, 11]. В условиях лидирующей позиции *S.aureus* в этиологической структуре ИЭ следует отметить неоправданно низкую частоту назначения в Российской Федерации высокоактивных в отношении данного возбудителя antimicrobных препаратов (липопептидов).

Несмотря на отсутствие на сегодняшний день чётких доказательств преимущества комбинированной терапии ИЭ над монотерапией, в ряде слу-

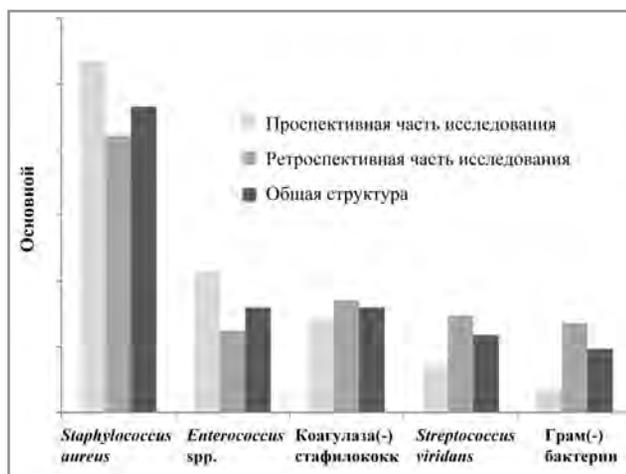


Рис. 1. Структура возбудителей, выделенных в ходе проведённого исследования (в %).

Fig. 1. The structure of pathogens isolated in the course of the study, %.

чаев комбинированный характер терапии имеет принципиально важное значение. Согласно данным иностранных литературных источников, комбинированная АМТ способствует профилактике рецидивов и снижению длительности терапии, в особенности в случае энтерококковой этиологии [4]. Согласно результатам проведённого исследования, в ходе стартовой АМТ доля комбинированной терапии крайне низка.

Следует отметить, что пациенты с ИЭ имеют потенциально полиорганную недостаточность, в том числе почечную недостаточность. В связи с этим одновременное назначение гликопептидов и аминогликозидов в течение длительного времени существенно повышает риски развития и прогрессирования нефропатии [4].

С учётом увеличения частоты развития бактериемии, вызванной MRSA, проведено достаточно большое количество исследований, в ходе которых изучался вопрос сравнения стандартной схемы (ванкомицин + гентамицин) и даптомицина. Согласно результатам подавляющего большинства этих исследований, даптомицин не уступает по эффективности стандартной схеме и его назначение при бактериемии, вызванной MRSA является оправданным. Дополнительными его преимуществами яв-

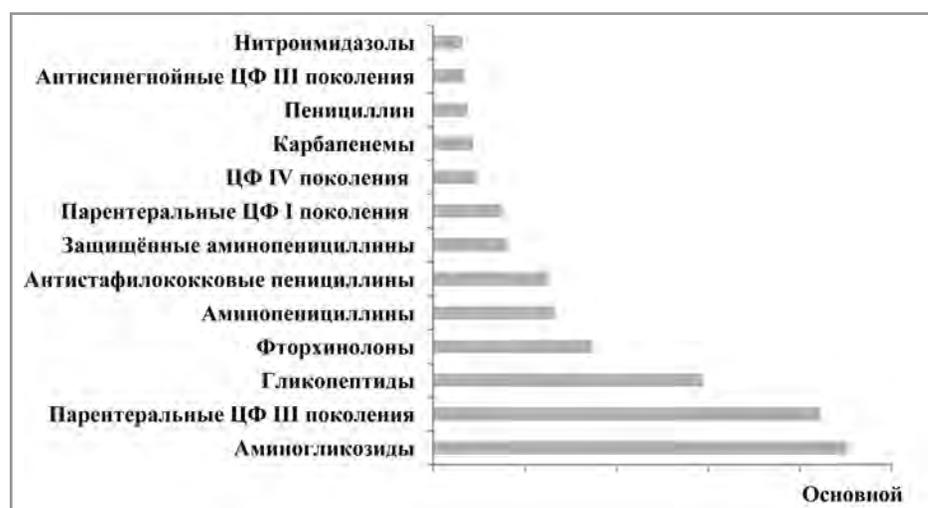


Рис. 2. Структура основных групп antimicrobных препаратов в ходе назначения стартовой терапии (в %).

Fig. 2. The structure of the main groups of antimicrobial drugs in the course of initial treatment, %.

ляются более быстрый бактерицидный эффект по сравнению с ванкомицином и отсутствие потенциальной нефротоксичности. Низкую частоту назначения даптомицина в Российской Федерации можно объяснить его высокой стоимостью и отсутствием до недавнего времени зарегистрированных дженериков [4, 7, 12].

Длительность АМТ пациентов с ИЭ составляет 4–6 нед., в ряде случаев достигает 8 нед. [4, 13]. Вместе с тем, не всегда имеется возможность столь длительной госпитализации пациента. В связи с этим, на сегодняшний день имеются данные о потенциальной возможности применения амбулаторной парентеральной АМТ. При этом следует отметить, что данный вид терапии имеет ограничения, и она допустима лишь тогда, когда у изначально госпитализированного в стационар пациента отмечается положительная клиническая динамика, отсутствуют серьезные риски развития осложнений и существуют необходимые условия ухода за пациентом в амбулаторных условиях.

В современных международных рекомендациях, касающихся вопросов ведения пациентов с ИЭ, отмечено, что в случае развития инфекционного процесса, не поддающегося контролю при назначении АМТ, необходимо прибегать к хирургическому лечению. Вместе с тем, многие ответственные специалисты призывают подходить к решению данного вопроса достаточно взвешенно, учитывая, что качество терапевтически пролеченных пациентов значительно выше по сравнению с пациентами, перенесшими оперативное вмешательство на клапанном аппарате сердца и вынужденных впоследствии получать непрямые антикоагулянты.

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; 62 (1–2): 30–34. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Decnich A.V. Praktika vedeniya pacientov s infekcionym ehndokarditom v Rossijskoj Federacii. Antibiotiki i Khimioterapiya. 2017; 62 (1–2): 30–34. (in Russian)]
2. Erichsen P, Gislason G.H., Bruun N.E. The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994–2011. Eur J Inter Med. 2016; 35: 95–99.
3. Dayer M.J., Jones S., Prendergast B., Baddour L.M., Lockhart P.B., Thorn-

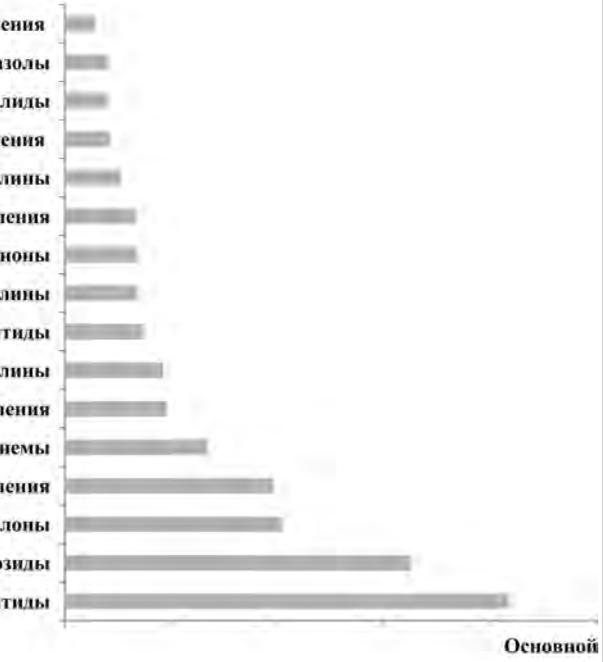


Рис. 3. Структура основных групп антимикробных препаратов при смене схемы терапии (в %).

Fig. 3. The structure of the main groups of antimicrobial drugs following the change of the therapy regimen, %.

Заключение

Несмотря на установленные алгоритмы АМТ в отношении подавляющего большинства случаев ИЭ, в настоящее время продолжают дискуссии специалистов, касающиеся вопросов рационального выбора терапии ИЭ.

С появлением современных препаратов практические врачи получили возможность проведения эффективной АМТ инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными возбудителями. В случае ИЭ особенно важно наличие у препарата выраженной бактерицидной активности.

Проведение настоящего исследования позволило выявить основные проблемы АМТ пациентов с ИЭ, разработать пути их решения и сформулировать рекомендации по оптимизации лечения пациентов с ИЭ в Российской Федерации.

hill M.H. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. Lancet. 2015; 385: 1219–1228.

4. Habib G., Lancellotti P, Antunes M.J., Bongiorni M.G., Casalta J.P., Del Zotti F. 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). Eur Hear. J2015; 36 (44): 3075–3128.
5. Гусманов Д.С. Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2013; 14 (1): 18–25. [Gusmanov D.S. Infekcionnyj endokardit u in"ekcionnyh narko-

- manov. Byulleten' NCSSKHim. A.N. Bakuleva RAMN. 14 (1): 18–25 (in Russian)].
6. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В., Власова Е.Е., Данилова Е.М., Дехнич А.В. и соавт. Этиология инфекционного эндокардита в России. Клинико-микробиологический журнал. 2015; 17 (1): 4–10. [Danilov A.I., Alekseeva I.V., Asner T.V., Vlasova E.E., Danilova E.M., Dehnich A.V. i soavt. Etiologija infekcionnogo jendokardita v Rossii. Klin Mikrobiol Antimikrob Khimioter. 2015; 17 (1): 4–10. (in Russian)]
 7. Данилов А.И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации. Вестник СГМА. 2018; 17 (4): 107–111. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Lyamets L.L. Struktura faktorov riska infekcionnogo endokardita v Rossijskoj Federacii. Vestnik SGMA. 2018; 17 (4): 107–111. (in Russian)]
 8. Durack D.T., Lukes A.S., Bright D.K. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. Am J Med. 1994; 96 (3): 200–209.
 9. Li J.S., Sexton D.J., Mick N., Nettles R., Fowler V.G., Ryan T. et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2000; 30 (4): 633–638.
 10. Cancan Gursul N., Vardar I., Demirdal T., Gursul E., Ural S., Yesil M. Clinical and microbiological findings of infective endocarditis. J Infect Develop Countr. 2016; 10 (5): 478–487.
 11. Данилов А.И., Козлов Р.С. Общие принципы ведения пациентов с инфекционным эндокардитом. Клиническая фармакология и терапия. 2019; 28 (2): 57–60. [Danilov A.I., Kozlov R.S. Obshchie principy vedeniya pacientov s infekcionnym endokarditom. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya. 2019; 28 (2): 57–60.
 12. Gould I.M., Miro J.M., Rybak M.J. Daptomycin: the role of high-dose and combination therapy for Gram-positive infections. Intern J Antimicrob Agents. 2013; 42(3): 202–210.
 13. Моисеев В.С., Котова Е.О., Караулова Ю.Л. Эпидемиология и клиническое течение современного инфекционного эндокардита (по данным муниципальной больницы) Клиническая фармакология и терапия. 2014; 23 (3): 62–66. [Moiseev V.S., Kotova E.O., Karaulova Ju.L. Epidemiologija i klinicheskoe techenie sovremennogo infekcionnogo jendokardita (po dannym municipal'noj bol'nicy). Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya. 2014; 23 (3): 62–66. (in Russian)]

Информация об авторах

Данилов Андрей Игоревич — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация

Козлов Роман Сергеевич — д. м. н., член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация

Евсеев Андрей Викторович — д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательским центром, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация

Лямец Леонид Леонидович — к. тех. н., доцент, заведующий кафедрой физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация

About the authors

Andrey I. Danilov — Ph. D. in medicine, Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russian Federation

Roman S. Kozlov — D. Sc. in medicine, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russian Federation

Andrey V. Evseev — D. Sc. in medicine, Professor, Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russian Federation

Leonid L. Lyamets — Ph. D. in technical sciences, Associate Professor, Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russian Federation