

Аналіз антибіотикорезистентності збудників активного клапанного інфекційного ендокардиту

Крикунов О. А., Буряк Р. В., Колтунова Г. Б., Списаренко С. П.,
Пустовалова Г. О., Хмелевський А. М.

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН» (Київ)

Розширення спектру збудників інфекційного ендокардиту (ІЕ) та зростання антибіотикорезистентності мікроорганізмів чинять негативний вплив на виникнення ускладнених форм перебігу захворювання та зростання госпітальної летальності. Основу дослідження становлять клінічні дані 116 хворих на інфекційний ендокардит, що пройшли обстеження та лікування в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН» з 01.01.2014 по 01.12.2016 рр. Мікробіологічний спектр збудників інфекційного ендокардиту свідчить про перевагу *Staphylococcus* spp. – 65 (56%). *Streptococcus* spp. та *Enterococcus* spp. були ідентифіковані в 11 (9,5%) та 27 (23,3%) випадках відповідно. Грамнегативні збудники та грибова мікрофлора були виділені в 10 (8,6%) та 2 (1,7%) випадках відповідно. Проведений аналіз свідчить, що серед грампозитивних мікроорганізмів інфекційного ендокардиту реєструється 70,1% оксацилінрезистентних збудників: отже, для 2/3 хворих у схемі емпіричної антибіотикотерапії не можуть бути застосовані препарати пеніцилінового та цефалоспоринового ряду. Тому в цих хворих необхідно застосовувати альтернативні препарати з груп глікопептидів, ліпопептидів та лінезолід. При цьому частка резистентних штамів до *Vancomycin* та *Linezolid* становила 22,1% та 4,8% випадків відповідно. Резистентність до *Gentamicin* становила 27,9% випадків. Відтак для досягнення синергізму дії комбінації антибіотиків бажано поєднувати групи бактерицидних препаратів (глікопептиди, ліпопептиди) з аміноглікозидами. Не було зареєстровано резистентності до *Tigecycline*, але бактериостатичність дії цього препарату обмежує його застосування у випадках ІЕ.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, інфекційний ендокардит.

Сучасною тенденцією в епідеміології інфекційного ендокардиту (ІЕ) є розширення спектру збудників і зростання антибіотикорезистентності мікроорганізмів (антибіотики резерву включно). Зростання антибіотикорезистентності збудників чинить негативний вплив на виникнення ускладнених форм перебігу захворювання та зростання госпітальної летальності [1]. При цьому клінічні прояви ІЕ залежать перш за все від вірулентності (патогенності) збудника. Ці якості збудника корелюють із гостротою клінічних проявів, частотою виявлення внутрішньосерцевих абсцесів та випадками септикопемії (позасерцеве абсцедування) [2].

Бактеріологічні дослідження у хворих на інфекційний ендокардит є основою для адекватного формування діагнозу та успіху лікування. При цьому специфіка досліджуваної патології полягає в тому, що всі без винятку хворі до встановлення діагнозу інфекційний ендокардит отримували різні комбінації антибактеріальних препаратів, що знижувало частоту та вираженість бактеріємії і тим самим зменшувало вірогідність виявлення збудника при культурологічних дослідженнях. Крім того, етапи патогенезу формування інфекційних уражень ендокарда свідчать про те, що збудник захворювання в більшості випадків інкапсульований у

глибоких шарах вегетації, що перешкоджає повноцінній культивуванню мікроорганізму при бактеріологічних дослідженнях.

Успіх у лікуванні хворих інфекційним ендокардитом залежить від комплексу заходів, що включають термін хірургічного втручання, раціональну етіотропну антибіотикотерапію, вибір матеріалу для внутрішньосерцевих реконструкцій, температурних режимів ведення хворих під час штучного кровообігу та запобігання органній дисфункції [3, 4].

Мета роботи – вивчити антибіотикорезистентність грампозитивних та грамнегативних збудників активного клапанного інфекційного ендокардиту.

Матеріали та методи. Основу дослідження складають клінічні дані 116 хворих на інфекційний ендокардит, що пройшли обстеження та лікування в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН» з 01.01.2014 по 01.12.2016 рр. Критеріями включення хворих у дослідження були: виявлення збудника при бактеріологічному дослідженні крові або інтраопераційного матеріалу, наявність синдрому системної запальної відповіді. Середній вік становив 48,7±15,5 р. (9,0–78,0 рр.). Співвідношення хворих чоловічої та жіночої статі становило 5,8:1. При

доопераційному обстеженні трансторакальна ехокардіографія була виконана в усіх випадках. Для додаткового уточнення діагнозу черезстравохідна ехокардіографія була проведена в 17 (14%) випадках.

Антибіотикорезистентність збудника ІЕ була визначена як феномен стійкості штаму збудників інфекції до дії одного або декількох антибактеріальних препаратів. Основними напрямками при бактеріологічному дослідженні були:

- 1) виявлення збудника ІЕ і тим самим констатація основного діагностичного критерію, а саме – бактеріологічного;
- 2) аналіз інформації про ступінь вірулентності (патогенності) збудника для вирішення екстреності лікувальних заходів;
- 3) отримання інформації про чутливість збудника до антибактеріальних препаратів;
- 4) контроль ефективності призначеного режиму антибіотикотерапії.

Для максимальної реалізації можливостей бактеріологічного та гістологічного дослідження нами були проведені такі етапи виявлення збудника:

- 1) триразове бактеріологічне дослідження проб крові пацієнтів після госпіталізації, взятих пункційно, черезшкірно з інтервалом 12 год.;
- 2) бактеріологічне дослідження інтраопераційного матеріалу – вегетації, вміст внутрішньосерцевих абсцесів, фрагменти фіброзного кільця, шовний матеріал, тефлон і фрагменти штучного клапана серця (манжета);
- 3) гістологічне дослідження інтраопераційного матеріалу.

Враховуючи значення мінімальної інгібуючої концентрації (MIC ($\mu\text{g/ml}$)), ми застосовували критерії (EUCAST 2.0) антибіотикорезистентності грампозитивних збудників для таких препаратів – Охацилін (>2,0), Ампицилін (>8,0), Ванкомицин (>2,0), Теїкопланін (>2,0), Лінезолід (>4,0), Рифампіцин (>0,5), Кліндаміцин (>0,5).

Також, зважаючи на значення мінімальної інгібуючої концентрації (MIC ($\mu\text{g/ml}$)), ми застосовували критерії (EUCAST 2.0) антибіотикорезистентності грамнегативних збудників для таких препаратів: Цефтазидим (>8,0), Меропенем (>8,0), Імерепенем (>8,0), Доріпенем (>8,0), Ціпрофлоксацин (>1,0), Амікацин (>16).

Результати та обговорення. Переважною локалізацією інфекційного процесу у хворих на інфекційний ендокардит були нативні клапани серця – 104 (89,7%) випадки; захворювання, що виникли на фоні імплантованих штучних клапанів серця або штучного водія ритму, представлені 11 (9,5%) випадками та 1 (0,9%) випадком відповідно.

У нашому дослідженні ми спостерігали перевагу уражень аортального клапана – 61 (52,6%) випадок,

при цьому абсцес фіброзного кільця АК діагностувався в 32 (27,6%) випадках. Ураження мітрального клапана було зареєстровано в 48 (41,4%) випадках, абсцес фіброзного кільця мітрального клапана – у 9 (7,8%) випадках. Для всіх випадків інфекційного ендокардиту клапанів лівих відділів серця частота внутрішньосерцевих абсцесів стала 41 (37,6%) випадок. Інфекційний ендокардит клапанів правих відділів серця включав 14 (12,1%) випадків, а саме ураження тристулкового клапана та клапана легеневої артерії склало 13 (11,2%) випадків та 1 (0,9%) випадок відповідно. Супутні гемодинамічно значущі ураження вінцевих артерій виявлено у 14 (12,1%) випадках.

Ускладнений перебіг захворювання спостерігався у 39 (33,6%) випадках. Переважали ураження легень – 29 (25,0%) випадків, які включали сегментарні пневмонії та абсцеси паренхіми легень – 26 (22,4%) та 3 (2,6) випадки відповідно. Найбільш складною групою пацієнтів були хворі після гострого порушення мозкового кровообігу – 9 (7,8%) випадків. Абсцес селезінки був діагностований в 1 випадку. Середні показники рівня креатиніну та білірубіну дорівнювали $110 \pm 68,3$ мкмоль/л та $16,5 \pm 7,4$ мкмоль/л. Середній рівень лактату крові становив $0,8 \pm 0,4$ мкмоль/л.

У більшості хворих, у 62 (53,4%) випадках, була встановлена причина захворювання: переохолодження та бронхолегеневі захворювання – 11 (9,5%) та 13 (11,2%) випадків відповідно. Особливе занепокоєння викликає значна доля пацієнтів, які захворіли на ІЕ внаслідок проведення інвазивних діагностичних або лікувальних маніпуляцій, – 26 (22,4%). Інфекційний ендокардит унаслідок парентерального застосування наркотичних засобів був діагностований у 3 (5,2%) випадках.

Аналіз основних складових частин синдрому системної запальної відповіді хворих на активний інфекційний ендокардит свідчить про наявність лихоманки і тахікардії, середні рівні яких становили $38,3 \pm 0,8$ °C та $89,7 \pm 16,8$ за 1 хв. відповідно. Спостерігається лейкоцитоз і збільшення рівня паличкоядерних нейтрофілів – $11,1 \pm 4,7 \times 10^9$ та $17,8 \pm 8,1\%$ відповідно при ШОЕ $23,6 \pm 10,1$ мм/год. Рівні додаткових показників запального процесу, такі як С-реактивний протеїн та прокальцитонін, становили $64,2 \pm 47,3$ мг/л та $2,6 \pm 2,4$ нг/мл відповідно (табл. 1).

Мікробіологічний спектр збудників інфекційного ендокардиту свідчить про перевагу *Staphylococcus* spp. – 65 (56%). *Streptococcus* spp. та *Enterococcus* spp. були ідентифіковані в 11 (9,5%) та 27 (23,3%) випадках відповідно. Грамнегативні збудники та грибова мікрофлора були виділені в 10 (8,6%) та 2 (1,7%) випадках відповідно. Бактеріологічний спектр збудників свідчить про домінування грампозитивних коків серед збудників інфекційного ендокардиту – 104 (89,6%) випадки (табл. 2).

Таблиця 1

Характеристика синдрому системної запальної відповіді

Показники	Значення	
	М	m
Лихоманка (OC)	38,3	0,8
ЧСС (за 1 хв.)	89,7	16,8
Лейкоцити (×10 ⁹)	11,1	4,7
Паличкоядерні (%)	17,8	8,1
ШОЕ (мм/год.)	23,6	10,1
C-реактивний протеїн (мг/л)	64,2	47,3
Прокальцитонін (нг/мл)	2,6	2,4

При аналізі чутливості грампозитивних збудників інфекційного ендокардиту до антибіотиків було встановлено:

- 1) резистентність до оксациліну складає 73 (70,1%) штами, середнє значення MIC – 2,06 (0,25–4,0);
- 2) резистентність до гентаміцину становить 29 (27,9%) штамів;
- 3) резистентність штамів до фторхінолонів (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) коливається в межах від 30,7% до 50,0%;
- 4) резистентність до рифампіцину складає 19 (18,3%) штамів, середнє значення MIC – 2,65 (0,5–32);
- 5) резистентність до ванкомицину складає 23 (22,1%) штами, середнє значення MIC – 6,3 (0,5–32,0);
- 6) резистентність до лінезоліду становить 5 (4,8%) штамів, середнє значення MIC – 3,8 (0,25–8,0);
- 7) відносно тайгецикліну реєструється 100% чутливість збудників ІЕ (табл. 3, рис. 1).

Аналіз чутливості грамнегативних збудників інфекційного ендокардиту до антибіотиків свідчить:

- 1) резистентність до амікацину складає 6 (50,0%) штамів, середнє значення MIC – 4,06 (2,0–16,0);

Таблиця 3

Чутливість грампозитивних збудників ІЕ до антибактеріальних препаратів (n=104)

Антибіотик	Ступінь чутливості MIC (µg/ml)			Мінімальна інгібуюча концентрація MIC (µg/ml)	
	S	I	R	M	min–max
Оxacillin	≤2,0	–	>2,0	2,06	0,25–4,0
Ampicillin	≤4,0	8	>8,0	4,7	2,0–8,0
Vancomycin	≤2,0	–	>2,0	6,3	0,5–32,0
Teicoplanin	<2,0	–	>2,0	–	–
Linezolid	≤4,0	–	>4,0	3,8	0,25–8,0
Rifampicin	≤0,06	–	>0,5	2,65	0,5–32
Clindamycin	≤0,25	–	>0,5	–	–

Таблиця 2

Мікробіологічний спектр збудників інфекційного ендокардиту

Збудник	Кількість	%
Staphylococcus spp.	65	56,0
Streptococcus spp.	11	9,5
Enterococcus spp.	27	23,3
Micrococcus spp.	1	0,9
Pseudomonas spp.	5	4,3
Klebsiella spp.	1	0,9
Serratia spp.	1	0,9
Escherichia spp.	2	1,7
Stenotrophomonas spp.	1	0,9
Candida	2	1,7
Разом	116	100

- 2) резистентність до ципрофлоксацину становить 4 (30,3%) штами, середнє значення MIC – 3,4 (0,25–4,8);
- 3) резистентність до цефтазидиму складає 4 (30,3%) штами, середнє значення MIC – 14,5 (1,0–64,0);
- 4) резистентність до меропенему складає 6 (50,0%) штамів, середнє значення MIC – 1,0 (0,5–8,0);
- 5) резистентність до імепенему складає 6 (50,0%) штамів, середнє значення MIC – 0,33 (0,25–32,0);
- 6) резистентність до дорипенему становить 6 (50,0%) штамів, середнє значення MIC – 1,33 (1,0–8,0) (табл. 4, рис. 2).

Таким чином, проведений аналіз показує, що серед грампозитивних мікроорганізмів інфекційного ендокардиту реєструється 70,1% оксацилінрезистентних збудників: отже, для 2/3 хворих у схемі емпіричної антибіотикотерапії не можуть бути застосовані препарати пеніцилінового та цефалоспоринового ряду. Тому в цих хворих необхідно застосовувати альтернативні



Рис. 1. Частота реєстрації резистентних штамів грампозитивних збудників ІЕ до антибактеріальних препаратів (n=104)

Таблиця 4

Чутливість грамнегативних збудників ІЕ до антибактеріальних препаратів (EUCAST 2.0) (n=10)

Антибіотик	Ступінь чутливості MIC (µg/ml)			Мінімальна інгібуюча концентрація MIC (µg/ml)	
	S	I	R	M	min-max
Ceftazidime	≤8,0	-	>8,0	14,5	1-64
Meropenem	≤4,0	8	>8,0	1,0	0,5-8,0
Imepenem	≤2,0	4-8	>8,0	0,33	0,25-32,0
Doripenem	≤2,0	4-8	>8,0	1,33	1-8,0
Ciprofloxacin	≤0,5	1	≥1	3,4	0,25-8,0
Amikacin	<8,0	-	≥16	4,6	2,0-16,0

препарати з груп глікопептидів, ліпопептидів і лінезолід. При цьому потрібно враховувати, що частка резистентних штамів до Vancomycin та Linezolid становила 22,1% та 4,8% випадків відповідно. Резистентність до Gentamicin становила 27,9% випадків. Тому для досягнення синергізму дії комбінації антибіотиків бажано поєднувати групи бактерицидних препаратів (глікопептиди, ліпопептиди) з аміноглікозидами. Не було зареєстровано резистентності до Tigecycline, але бактеріостатичність дії цього препарату обмежує його застосування при ІЕ.

Найбільш проблематичним є вибір режиму антибіотикотерапії для хворих на інфекційний ендокардит, спричинений грамнегативними збудниками, особливо коли збудники належать до групи ESKAPE (*Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp.). Дані проведеного аналізу свідчать, що резистентність штамів до карбапенемів становить 50%, тобто ці бактерицидні препарати потребують обов'язкового комбінювання. Можливими препаратами для комбінації є антибіотики з групи аміноглікозидів. Препаратами резерву залишаються колістин та фосфоміцин.

Висновки

- Грампозитивні та грамнегативні збудники в мікробіологічному спектрі інфекційного ендокардиту становлять 104 (89,7%) та 10 (8,6%) випадків відповідно.
- При культурологічних дослідженнях грибок мікрофлора реєструється у 2 (1,7%) випадках.

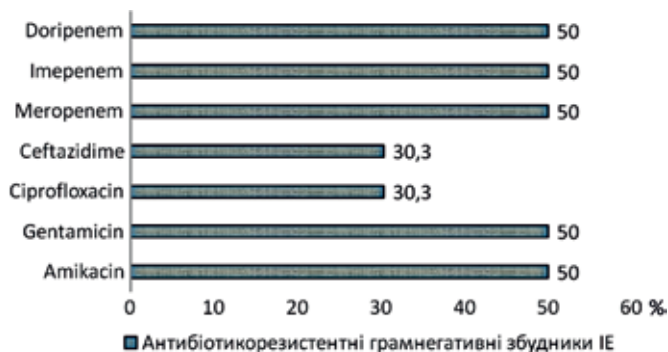


Рис. 2. Частота реєстрації резистентних штамів грамнегативних збудників ІЕ до антибактеріальних препаратів (n=10)

- Частота реєстрації оксацилінрезистентних грампозитивних збудників становить 70,1% випадків.
- Резистентність до ванкоміцину та лінезоліду становить 22,1% та 4,8% випадків відповідно.
- Частота реєстрації грамнегативних збудників, резистентних до карбапенемів та аміноглікозидів, складає 50%.

Таким чином, регіональна тактика застосування антибіотиків для лікування інфекційного ендокардиту має базуватися на даних постійного мікробіологічного моніторингу місцевих провідних збудників цих інфекцій та їх чутливості до антибіотиків.

Література

1. Kahlmeter G. EUCAST – are we heading towards international agreement? // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2015. – Vol. 70 (9). – P. 2427–2439.
2. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011 / Pant S., Patel N. J., Deshmukh A. et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – Vol. 65. – P. 2070.
3. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey / Selton-Suty C., Célard M., Le Moing V. et al. // *Clin Infect Dis*. – 2012. – Vol. 54. – P. 1230.
4. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study / Murdoch D. R., Corey G. R., Hoen B. et al. // *Arch Intern Med*. – 2009. – Vol. 169. – P. 463.

Analysis of antibiotic resistance in active valve infective endocarditis

Krykunov O. A., Buryak R. V., Koltunova G. B., Spisarenko S. P., Pustovalova G. O., Khmelevsky A. M.

National M. M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv)

Current trends in the epidemiology of infective endocarditis (IE) are expansion of the pathogens spectrum and antibiotic resistance of microorganisms. The growth of pathogens antibiotic resistance has negative impact on the occurrence of complicated forms of disease and increase hospital mortality. The data were retrieved from 116 patients with infective

endocarditis, who passed examination and treatment in SE «Amosov National Institute of Cardio-Vascular surgery of the Academy of Medical Sciences of Ukraine» from January 2014 to December 2016. The microbiological constitutions of positive cultures revealed the prevalence of *Staphylococcus* spp. – 65 (56%) cases. *Streptococcus* spp. and *Enterococcus* spp. were identified in 11 (9.5%) and 27 (23.3%) cases respectively. Gram-negative pathogens and fungal microflora were identified in 10 (8.6%) and 2 (1.7%) cases respectively. Conducted study showed that among Gram-positive microorganisms in patients with infective endocarditis in 70.1% of cases oxacillin-resistant pathogens were registered. It means that for 2/3 of patients penicillin and cephalosporin drugs should not be included to the scheme of empirical antibiotic therapy. Therefore, for these patients alternative drug groups – glycopeptides, lipopeptides and linezolid - should be used. It should be borne in mind that the proportion of strains resistant to Vancomycin, Linezolid, and Gentamicin was 22.1%, 4.8% and 27.9% of cases respectively. To achieve synergy of action it is desirable to combine bactericidal drugs (glycopeptides, lipopeptides) with Gentamicin. Resistance to Tigecycline was not found, but bacteriostaticity of this drug limits its use.

Key words: *antibiotic resistance, infective endocarditis.*

Анализ антибиотикорезистентности возбудителей активного клапанного инфекционного эндокардита

Крикунов А. А., Буряк Р. В., Колтунова А. Б., Списаренко С. П., Пустовалова А. А.,
Хмелевский А. Н.

ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН» (Киев)

Расширение спектра возбудителей инфекционного эндокардита (ИЭ) и рост антибиотикорезистентности микроорганизмов оказывают негативное влияние на возникновение осложненных форм течения заболевания и рост госпитальной летальности. Основу исследования составляют клинические данные 116 больных инфекционным эндокардитом, прошедших обследование и лечение в ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН» с 01.01.2014 по 01.12.2016 гг. Микробиологический спектр возбудителей инфекционного эндокардита свидетельствует о преобладании *Staphylococcus* spp. – 65 (56%). *Streptococcus* spp. и *Enterococcus* spp. были идентифицированы в 11 (9,5%) и 27 (23,3%) случаях соответственно. Грамотрицательные возбудители и грибковая микрофлора были выделены в 10 (8,6%) и 2 (1,7%) случаях соответственно. Проведенный анализ показал, что среди грамположительных микроорганизмов инфекционного эндокардита регистрируется 70,1% оксациллинрезистентных возбудителей, поэтому для 2/3 больных в схеме эмпирической антибиотикотерапии не могут быть применены препараты пенициллинового и цефалоспоринового ряда. У этих больных необходимо применять альтернативные препараты из групп гликопептидов, липопептидов и линезолид. При этом доля резистентных штаммов к Vancomycin и Linezolid составила 22,1% и 4,8% случаев соответственно. Резистентность к Gentamicin составляла 27,9% случаев. Поэтому для достижения синергизма действия комбинации антибиотиков желательно сочетать группы бактерицидных препаратов (гликопептиды, липопептиды) с аминогликозидами. Не было зарегистрировано резистентности к Tigecycline, но бактериостатичность действия этого препарата ограничивает его применение в случаях ИЭ.

Ключевые слова: *антибиотикорезистентность, инфекционный эндокардит.*