

Колтунова Г.Б.¹, канд. мед. наук, завідувачка відділення анестезіології, <https://orcid.org/0000-0002-9409-7346>

Чиж К.П.¹, лікар-анестезіолог, <https://orcid.org/0000-0003-2479-3685>

Руденко О.В.¹, канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу патології з патологічною анатомією, <https://orcid.org/0000-0003-3640-566X>

Антомонов М.Ю.², д-р біол. наук, професор, завідувач лабораторії епідеміології НІЗ та медичної інформатики, <https://orcid.org/0000-0003-3939-6156>

¹ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

²ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України», м. Київ, Україна

Антибіотикорезистентність у пацієнтів з інфекційним ендокардитом

Резюме

Захворюваність на інфекційний ендокардит (ІЕ) оцінюється в 3 – 7/100 000 випадків. В міжнародних дослідженнях інфекція була одним із найчастіших провокуючих факторів гострої серцевої недостатності зареєстрованою в 18,7% випадків у пацієнтів з інфекційним ендокардитом. Через пов'язану з цим високу захворюваність і смертність, призначення відповідної антибіотикотерапії та вивчення антибіотикорезистентності, залишаються в центрі уваги досліджень.

Мета. Провести аналіз динаміки антибіотикорезистентності у пацієнтів з інфекційним ендокардитом.

Матеріали та методи. В дослідження були включені клінічні дані 150 пацієнтів, прооперованих в умовах штучного кровообігу з приводу активного ІЕ в період з 01.01.2019 по 01.07.2020 рік. При госпіталізації пацієнтів проводився діагностичний посів крові з наступною мікробіологічною ідентифікацією та антибактеріальною резистентністю.

Результати. Серед позитивних результатів бактеріологічного дослідження крові в групі пацієнтів з ІЕ частота реєстрації грампозитивної флори склала – 22% випадки, грамнегативна флора була виявлена у 1,3% випадках. Рівень резистентних до даптоміцину штамів становив 42,9% в групі пацієнтів без ознак ГСН та 20,0% – в групі з ГСН. Рівень антимікробної резистентності до лінезоліду склав 40% в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим ГСН та 14,3% в групі пацієнтів без клінічних проявів ГСН на етапі госпіталізації.

Висновки. Наше дослідження виявило високий рівень антибіотикорезистентності у пацієнтів з інфекційним ендокардитом. Зокрема, аналіз антимікробної резистентності до амікацину показав 76,9% у групі пацієнтів без клінічних проявів гострої серцевої недостатності. Частка штамів, стійких до даптоміцину та тейкопланіну, становила 42,9% та 40,5% відповідно. Водночас рівень резистентності до іміпенему був відносно низьким – 12,5% у групі без клінічних проявів ГСН. Ефективне лікування інфекційного ендокардиту має ґрунтуватися на поєднанні раннього кардіохірургічного втручання та раціональної етіотропної антибіотикотерапії з урахуванням актуальних даних щодо антибіотикорезистентності.

Ключові слова: сепсис, полірезистентність, грамнегативна інфекція, кардіохірургія, карбонени, глікопептиди.

Вступ. Інфекційний ендокардит – інфекція ендокардіальної поверхні серця, що вражає переважно серцеві клапани та пов'язаний з ризиками і ускладненнями, які можна контролювати за допомогою хірургічного втручання. Захворюваність на ІЕ оцінюється у світі в 3–7/100 000 випадків, та зростає протягом останніх десятиліть [1]. Відповідно до демографічного опитування, проведеного у Франції, стандартизо-

вана за віком і статтю, щорічна захворюваність на ІЕ становила 33,8 випадків на мільйон людей із 22,7% загальною внутрішньолікарняною смертністю [2]. Крім того, вартість госпіталізації пацієнтів з ІЕ в Сполучених Штатах з часом різко зростає: з 1,56 мільярда доларів США у 2003 році до 2,34 мільярда доларів США у 2016 році [3].

У 2019 році при проведенні Всесвітньою організацією охорони здоров'я (WHO) оцінки смертності серед населення, було виявлено 1,27 мільйона смертей, прямим наслідком яких були антибіотикорезистентні інфекції, що робить стійкість до антимікробних препа-

ратів причиною глобальної смертності, яку можна порівняти з ВІЛ-інфекцією та малярією [4]. Позитивний посів крові у пацієнтів з ІЕ хоч і вражає різноманіттям мікробіологічного спектру збудників та їх властивостями, але все ще залишається наріжним каменем діагностики. Частота негативного мікробіологічного посіву крові варіабельна та часто створює діагностичні та терапевтичні дилеми в лікуванні. Переважна більшість виділених в крові грамнегативних бактерій у пацієнтів з ІЕ вважається патогенними, відрізняючись своєю унікальною структурою клітинної оболонки та пов'язаною вищим рівнем смертності та захворюваності в глобальному масштабі [5,6]. Серед грампозитивних бактерій увага приділяється резистентним інфекціям, пов'язаним із суспільством і медичною допомогою, викликаними стійкими до метициліну бактеріями: *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecium*, стійкими до ванкомицину – *Streptococcus pneumoniae* [7,8]. Інфекції, викликані грампозитивними стрептококами, стафілококами та ентерококами, спричиняють переважну більшість випадків ІЕ, де тільки *Staphylococcus aureus* викликає близько 30% випадків ІЕ [9]. Інші поширені орофарингеальні колонізатори, такі як мікроорганізми НАСЕК (види *Haemophilus*, види *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* і види *Kingella*), більшість з яких мають грамнегативну приналежність, становлять приблизно 20% усіх інфекцій ендокардиту [10,11]. У міжнародному дослідженні ALARM-HF (Global Survey of Standard Treatment Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment) зазначалось, що інфекція була одним із найчастіших провокуючих факторів гострої серцевої недостатності (ГСН) зареєстрованою в 18,7% випадків. Висока захворюваність і смертність зумовлюють необхідність призначення відповідної антибіотикотерапії та вивчення антибіотикорезистентності, що залишається пріоритетом досліджень.

Мета. Провести аналіз динаміки антибіотикорезистентності у пацієнтів з інфекційним ендокардитом.

Матеріали та методи. У дослідження включені клінічні дані 150 послідовних пацієнтів з ІЕ, які пройшли обстеження та лікування в Державній установі «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України» у період з 01.01.2019 по 01.07.2020 року. Діагноз ІЕ був встановлений відповідно до критеріїв Duke [12]. Було проведено аналіз мікробіологічного спектру збудників із подальшим аналізом показників чутливості, резистентності та визначенням мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) у пацієнтів з ІЕ.

Усі пацієнти в нашому дослідженні для точнішої верифікації ступеня серцевої недостатності були систематизовані за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA).

Антимікробна резистентність (AMP) визначалася як здатність мікроорганізмів (бактерій, вірусів, грибів, паразитів) чинити опір дії протимікробних препаратів.

Ехокардіографія (ЕхоКГ) проводилася всім пацієнтам за стандартною методикою на апараті Toshiba SSA-380A (*Toshiba*, Японія). В одновимірному режимі оцінювали об'єми лівого шлуночка за формулою Сімпсона та фракцію викиду (ФВ). Об'єми лівого шлуночка нормували на площу тіла та виражали як індекси: кінцево-діастолічний (КДІ) і кінцево-систолічний (КСІ).

Для аналізу клінічного перебігу ІЕ досліджували демографічні показники, лабораторні дані за допомогою «Selectra ProM» (*ElitechGroup B.V.*, Нідерланди).

Мікробіологічний аналіз проводили за допомогою аналізатора Vitek 2 Compact (*bioMérieux, Inc, USA*) та системи BACT/ALERT 3D60 для виявлення бактеріального росту. Дослідження включало посів крові, мікроскопію зразків, забарвлених за Грамом, та культивування на агаризованих середовищах для підрахунку колоній і оцінки чутливості до антибіотиків. Антимікробну резистентність визначали методами дискової дифузії, мінімальної інгібуючої концентрації, а також фенотипової та генотипової характеристики. Дискова дифузія базувалася на поширенні антимікробного агента в живильному середовищі з імплантованою культурою.

В нашому дослідженні ми використовували категорії визначення для чутливості до антибактеріальних препаратів за правилами Європейського комітету з тестування чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST)[13].

Для первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовувався пакет Excel. Обробка даних проводилася за допомогою пакета статистичної обробки СТАТИСТИКА 10.0. Нормальність даних порівнювали за критерієм Колмогорова–Смирнова. Абсолютні та відносні частоти категоріальних змінних обчислювалися та порівнювалися за допомогою критеріїв χ^2 -квадрат. Для порівняння середніх рангових різниць між непараметричними змінними використовувався U-тест Манна-Уїтні. Статистично значущим вважали $p < 0,05$. Результати представлені у вигляді середнього значення (стандартне відхилення) та відсотка випадків до відповідного показника.

Результати. Для загальної групи пацієнтів з ІЕ, були дослідженні основні клінічні характеристики, які включили тривалість захворюваності на ІЕ, тривалість перебування в стаціонарі та основні антропометричні дані (Таблиця 1).

Всі пацієнти включені в дослідження були розподілені на доопераційному етапі в залежності від клінічних ознак на класи за функціональною класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів хронічної серцевої недостатності (ХСН) (NYHA) (Рисунок 1).

Таблиця 1

Клінічні характеристики пацієнтів з ІЕ (n=150)

Параметри	Медіана	Q1	Q3
Вік, роки	48	35	61
Вага, кг	77,5	69	86
Зріст, см	175	170	180
Площа поверхні тіла, м ²	1,9	1,8	2,0
Тривалість ІЕ, місяці	2	2	4
Тривалість перебування в стаціонарі, днів	15	12	21

Згідно з отриманими даними, найбільшу частку склали пацієнти з II та III функціональним класом за NYHA – 46,6% (70 випадків) та 32,7% (49 випадків) відповідно. До I функціонального класу було віднесено 4 (2,7%) пацієнтів з ІЕ.

Найбільший інтерес у дослідженні становили пацієнти з IV класом серцевої недостатності за NYHA – 27 (18,0%) випадків, у яких реєструвалися клінічні ознаки декомпенсації ХСН або вперше діагностованої гострої серцевої недостатності. Усі пацієнти, віднесені до IV класу за NYHA, склали досліджувану групу – пацієнти з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН.

Залежно від ідентифікації ознак ГСН на доопераційному етапі пацієнти були розподілені на дві групи: 123(82,0%) пацієнти без клінічних ознак ГСН (контрольна група) та 27(18,0%) пацієнтів з ознаками ГСН (досліджувана група).

Порівняльний аналіз кількісних клінічних характеристик у хворих на ІЕ в залежності від наявності

ГСН не виявив відмінності за віком. Так, в групі пацієнтів без ознак ГСН медіана середнього віку становила – 47 (діапазон 34-60) років, а в групі пацієнтів з ГСН характеризувалась більшими значеннями – 53 (діапазон 43-64) роки (p=0,085).

Розподіл пацієнтів за статтю виявив, що переважали чоловіки – 125 (83,3%) випадків, жінки склали відповідно – 25 (16,7%) випадків. Достовірних відмінностей в середній тривалості захворювання між порівнюваними групами виявлено не було: медіана в групі пацієнтів без ГСН склала – 2 (діапазон 2-4) місяці та 2 (1-3) місяці в групі пацієнтів з ГСН (p=0,149).

Оперативне втручання було проведено у 149 пацієнтів з активним ІЕ, з них: екстрених – 25 (16,8%) операцій, планових – 124 (83,2%) операцій (Рисунок 2).

У групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, 25 (96,2%) пацієнтів були доставлені до операційної з відділення реанімації та інтенсивної терапії у важкому стані та прооперовані в екстреному порядку за життєвими показаннями. В одному випадку (3,8%) пацієнт з ІЕ та клінічними ознаками доопераційної ГСН дав згоду на операцію через 4 дні після госпіталізації та не був віднесений до групи пацієнтів, прооперованих екстрено.

Лихоманку було виявлено у 113 (75,3%) пацієнтів на доопераційному етапі. Вона була зареєстрована у 96 (78,0%) пацієнтів без клінічних ознак ГСН та у 17 (63,0%) пацієнтів з ГСН до операції ($\chi^2=2,711$; p=0,099) (Рисунок 3).

У всієї когорти пацієнтів було проведено бактеріологічне дослідження крові. Був проведений аналіз мікробіологічного спектру збудників з наступним

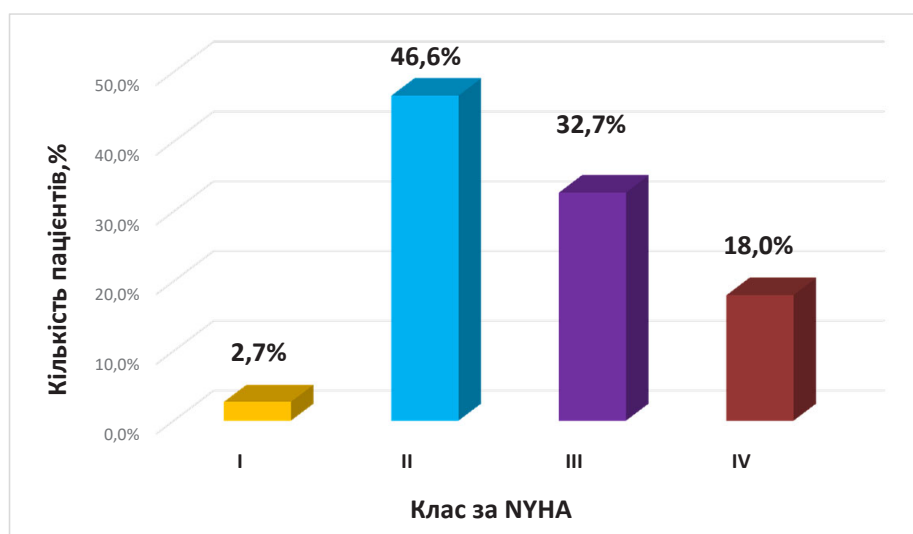


Рисунок 1. Розподіл пацієнтів з ІЕ на класи за функціональною класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів хронічної серцевої недостатності

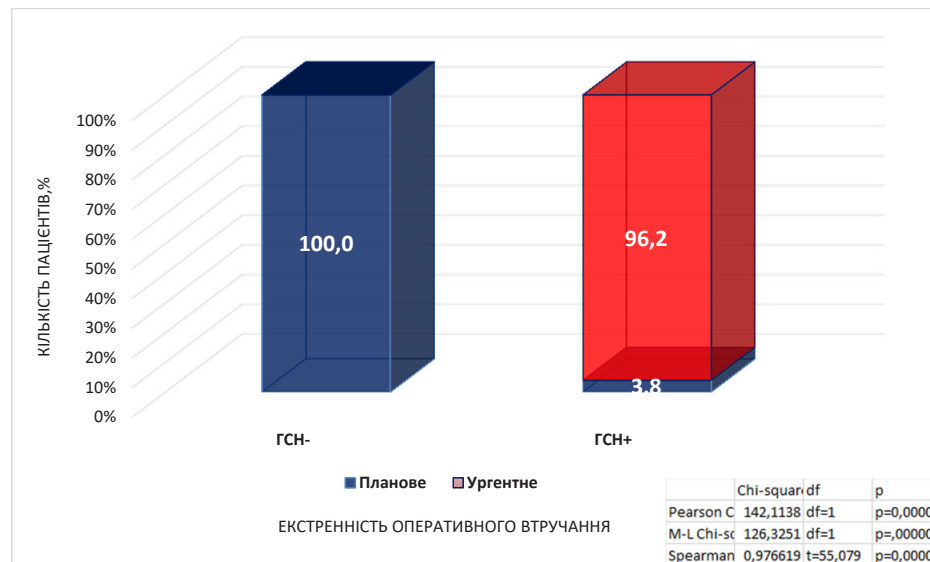


Рисунок 2. Порівняльний аналіз за екстремністю оперативного втручання у пацієнтів з ІЕ залежно від наявності доопераційної ГСН (N=149)

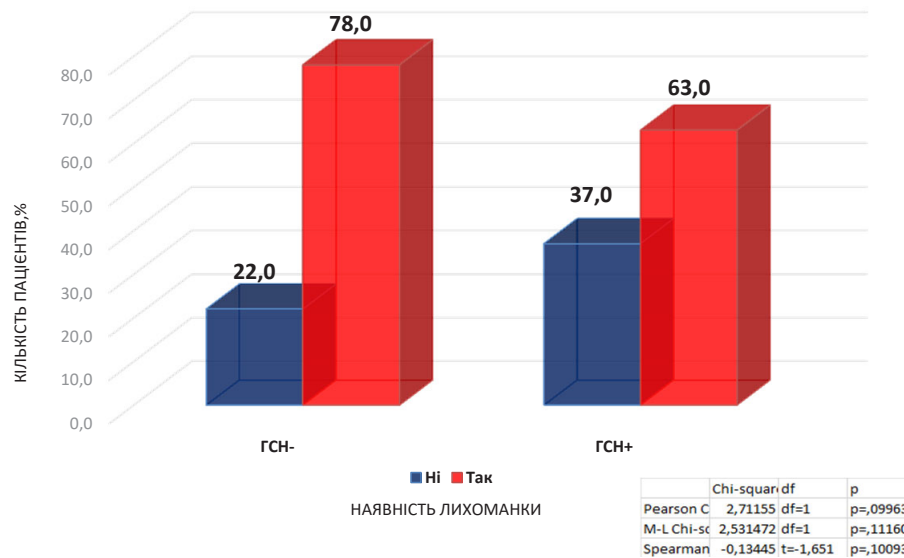


Рисунок 3. Лихоманка у пацієнтів з ІЕ в залежності від наявності доопераційної ГСН (N=150)

аналізом показників чутливості та резистентності у пацієнтів з ІЕ.

Позитивний результат бактеріологічного дослідження крові було отримано у 23,3% випадків (35 пацієнтів). Відповідно, у 76,7% випадків (115 пацієнтів) ріст збудника ІЕ в крові не було виявлено (Рисунок 4).

Серед позитивних результатів бактеріологічного дослідження крові в загальній групі пацієнтів з ІЕ частота реєстрації грампозитивної флори склала – 22% (33 пацієнта) випадки, грамотришечна флора була виявлена у 1,3% (2 пацієнта) випадках (Таблиця 2).

При порівняльному аналізі частоти реєстрації негативного результату мікробіологічного дослідження крові достовірних відмінностей між порівнюваними групами не виявлено ($\chi^2 = 0,178$; $p = 0,914$). Частота отримання негативного бактеріологічного дослідження в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, становила 75,6% (93 пацієнти), а в групі пацієнтів без ГСН – 81,5% (22 пацієнти) випадків (Таблиця 2). У спектрі грампозитивних збудників, виділених з крові пацієнтів з ІЕ, переважали мікроорганізми родини *Staphylococcus spp.* У групі пацієнтів без клінічних

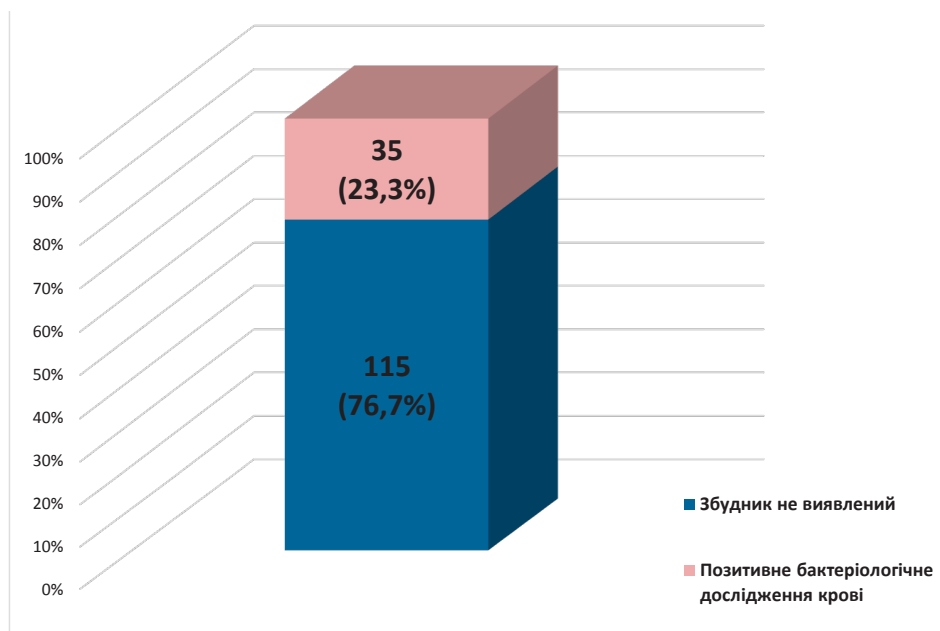


Рисунок 4. Результати бактеріологічного дослідження крові у пацієнтів з ІЕ

Таблиця 2

Мікробіологічний пейзаж в крові у пацієнтів з ІЕ в залежності від наявності доопераційної ГСН (N=150)

Показник	ВСЬОГО (N=150)		ГСН - (n=123)		ГСН+ (n=27)		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Збудник не виявлений	115	76,7	93	75,6	22	81,5	0,178	0,914
Грампозитивна мікрофлора								
Streptococcus spp.								
Streptococcus mitis	1	0,7	1	0,8	0	-	0,220	0,638
Staphylococcus spp								
Staphylococcus aureus	6	4,0	5	4,1	1	3,7		
Staphylococcus epidermidis	4	2,7	3	2,4	1	3,7		
Staphylococcus intermedius	1	0,7	1	0,8	0	-	0,712	0,982
Staphylococcus haemolyticus	4	2,7	3	2,4	1	3,7		
Staphylococcus capitis	1	0,7	1	0,8	0	-		
Enterococcus spp.								
Enterococcus faecalis	14	9,2	12	9,9	2	7,4	0,144	0,704
Micrococcus spp.								
Kocuria rosea	2	1,3	2	1,6	0	-	0,444	0,504
Грамнегативна мікрофлора								
Klebsiella spp.								
Klebsiella pneumoniae	2	1,3	2	1,6	0	-	0,444	0,504

проявів ГСН до операції було виявлено: *Staphylococcus aureus* – 5 (4,1%) пацієнтів, *Staphylococcus epidermidis* – 3 (2,4%) пацієнти, *Staphylococcus intermedius* – 1 (0,8%) пацієнт, *Staphylococcus haemolyticus* – 3 (2,4%) пацієнти, *Staphylococcus capitis* – 1 (0,8%) пацієнт. Поді-

бний розподіл частоти виявлення збудників родини *Staphylococcus* spp. спостерігався і в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН: *Staphylococcus aureus* – 1 (3,7%) пацієнт, *Staphylococcus epidermidis* – 1 (3,7%) пацієнт, *Staphylococcus haemolyticus* – 1 (3,7%)

пацієнт. Достовірних відмінностей між порівнюваними групами не зареєстровано ($\chi^2 = 0,712$; $p = 0,982$) (Таблиця 2).

Streptococcus mitis був виявлений у пацієнта з ІЕ без клінічних ознак ГСН в 1 (0,8%) випадку. *Cocuria rosea* було ідентифіковано у пацієнтів з ІЕ без клінічних ознак ГСН в 2 (1,6%) випадках.

Найчастіше в групі пацієнтів без ознак ГСН реєструвався *Enterococcus faecalis* – 12 (9,9%) пацієнтів, в порівнянні з групою пацієнтів з доопераційною ГСН – 2 (7,4%). Достовірних відмінностей не зареєстровано ($\chi^2 = 0,144$; $p = 0,704$).

Щодо мікробіологічного пейзажу грамнегативних збудників – за результатами нашого дослідження виявлено *Klebsiella pneumoniae* в крові пацієнтів без клінічних ознак ГСН в 2 (1,6%) випадках (Таблиця 2).

За результатами мікробіологічного дослідження була визначена чутливість та резистентність виявлених збудників до антибактеріальних препаратів та отримані наступні результати (Рисунок 5; Рисунок 6).

Аналіз показників чутливості та резистентності збудників ІЕ до тейкопланіну виявив, що частка чутливих штамів становила 59,5% (25 пацієнтів) випадків в групі пацієнтів без ознак доопераційної ГСН,

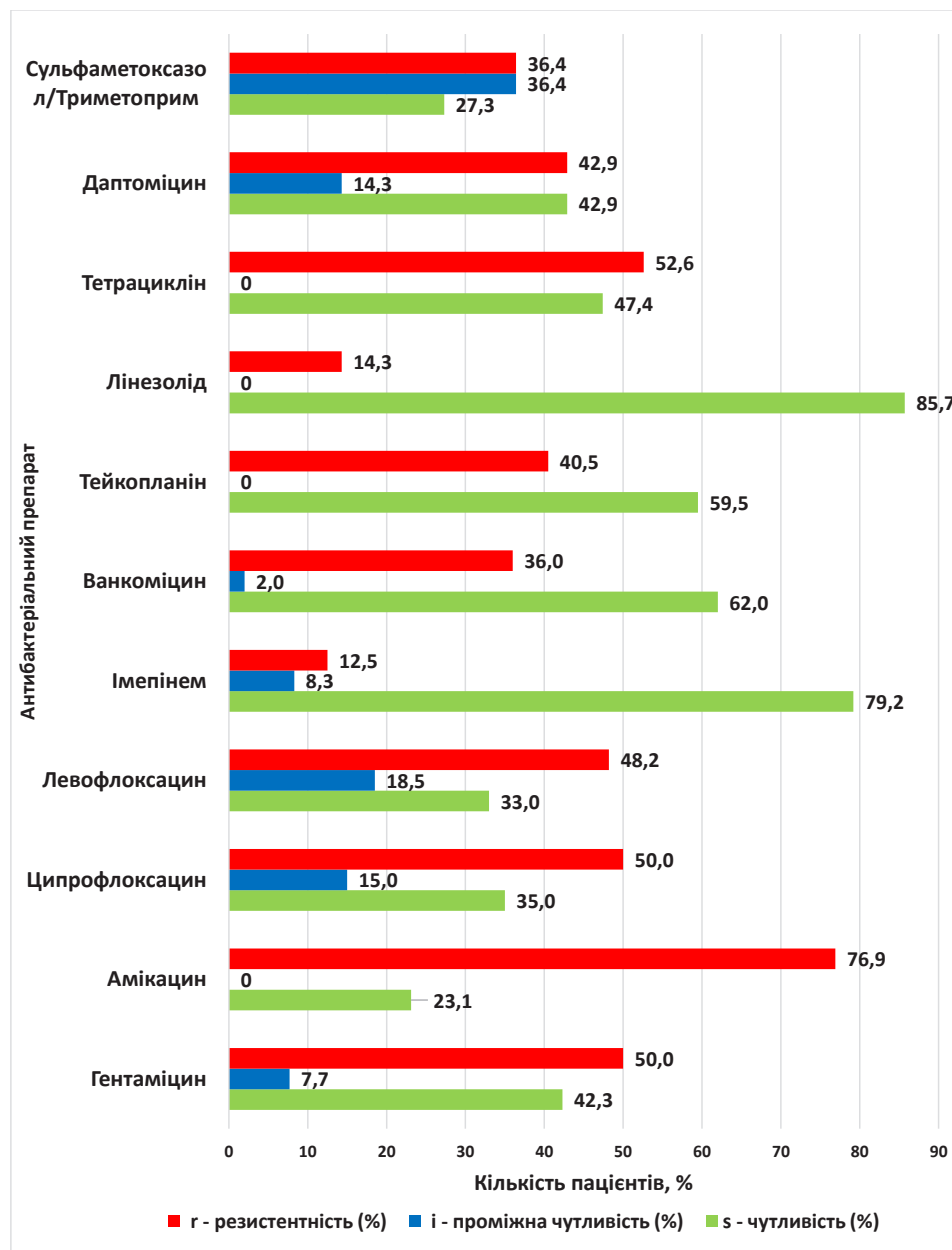


Рисунок 5. Антибіотикограми у пацієнтів без ознак доопераційної ГСН

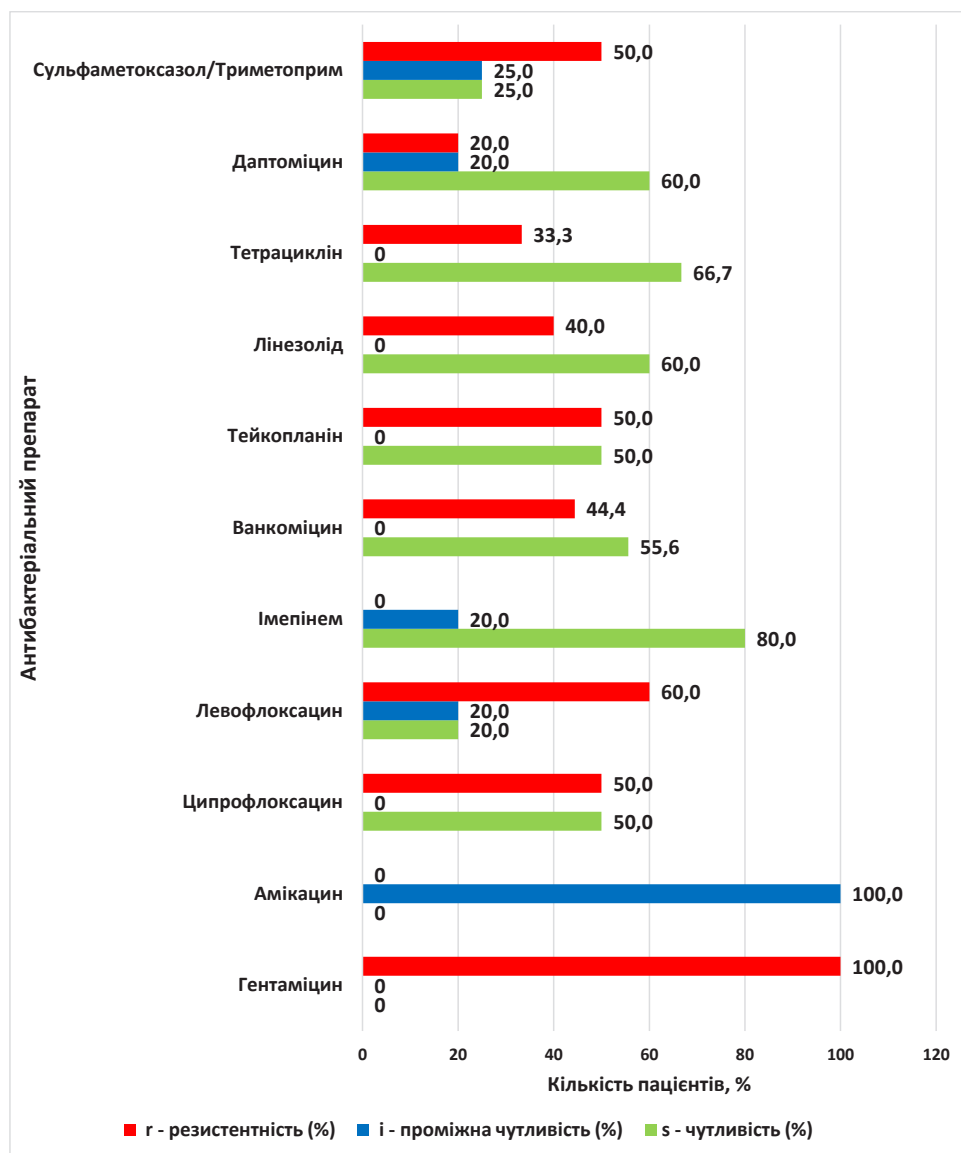


Рисунок 6. Антибіотикограма у пацієнтів з ознаками доопераційної ГСН

а в групі з ознаками ГСН – 50,0% (5 пацієнтів) випадків. Антимікробна резистентність до тейкопланіну в групі пацієнтів без ознак доопераційної ГСН становила – 40,5% (17 пацієнтів) випадків, тоді як в групі з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, резистентність до тейкопланіну склала – 50,0% (5 пацієнтів). Достовірні відмінності між порівнюваними групами відсутні ($\chi^2 = 0,300$; $p=0,583$) (Рисунок 7).

При аналізі показників чутливості та резистентності збудників ІЕ до лінезоліду, частка чутливих штамів склала 85,7% (42 пацієнти) випадків в групі пацієнтів без ознак ГСН на доопераційному етапі, однак, в групі пацієнтів з ознаками доопераційної ГСН чутливість склала – 60,0% (6 пацієнтів). Частка резистентних штамів до лінезоліду склала – 14,3% (7 пацієнтів)

випадків в групі пацієнтів без клінічних ознак ГСН, а в групі з ознаками ГСН на доопераційному етапі – 40,0% (4 пацієнти) випадків ($\chi^2 = 3,620$; $p=0,057$) (Рисунок 8).

При аналізі групи пацієнтів з ІЕ без клінічних ознак ГСН чутливість збудників до ванкоміцину була зареєстрована в 62,0% (31 пацієнт) випадків, а в групі пацієнтів з доопераційними ознаками ГСН чутливість склала 55,6% (5 пацієнтів) випадків. Антимікробна резистентність до ванкоміцину у пацієнтів з ознаками ГСН на доопераційному етапі становила 44,4% (4 пацієнти) випадків, а в групі без клінічних ознак ГСН – 36,0% (18 пацієнтів) випадків ($\chi^2 = 0,3777$; $p = 0,827$) (Рисунок 9).

Виявлено достовірні відмінності в чутливості та резистентності збудників до амікацину. Так, в групі

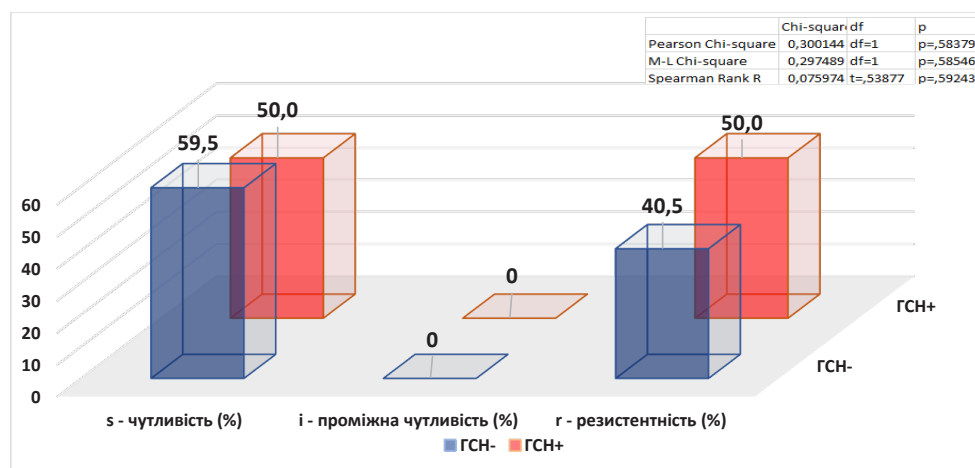


Рисунок 7. Порівняльний аналіз чутливості та резистентності до тейкопланіну у пацієнтів з ІЕ на доопераційному етапі

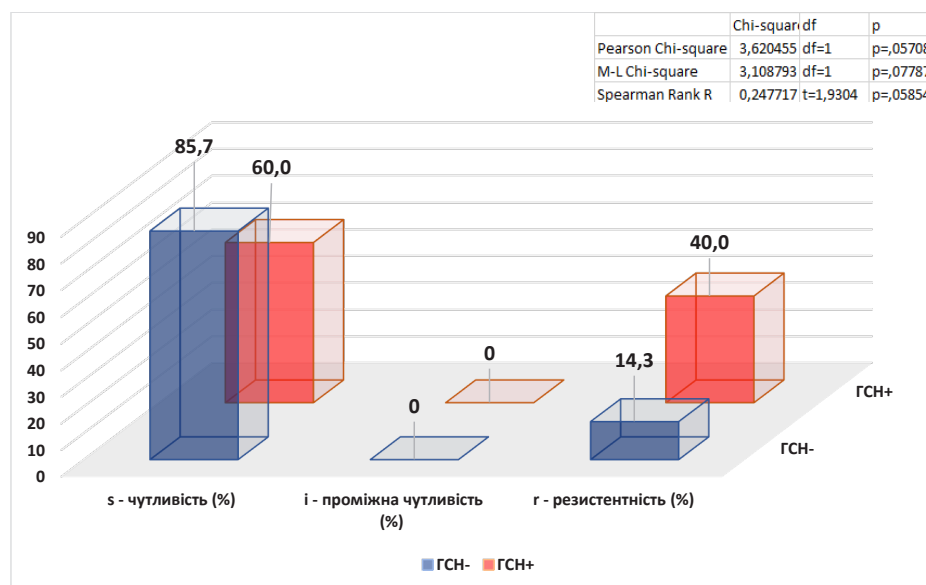


Рисунок 8. Порівняльний аналіз чутливості та резистентності до лінезоліду у пацієнтів з ІЕ на доопераційному етапі

пацієнтів без ГСН резистентність до амікацину становила 76,9%, а чутливість – 23,1% випадків. На відміну, в групі пацієнтів з клінічними проявами ГСН до операції у 100% випадків зареєстровано помірну чутливість до амікацину ($\chi^2 = 14,000$; $p=0,0009$) (Рисунок 10).

Аналіз показників чутливості та резистентності збудників ІЕ до даптоміцину виявив, що частка чутливих штамів до препарату становила 42,9% (3 пацієнта) випадків в групі пацієнтів без ознак доопераційної ГСН, а в групі з ознаками ГСН – 60,0% (3 пацієнта) випадків. Частка резистентних до даптоміцину штамів в групі пацієнтів без ознак доопераційної ГСН складала 42,9%(3 пацієнта) випадки, тоді як в групі з клініч-

ними ознаками ГСН резистентність до даптоміцину складала – 20,0% (1 пацієнт) ($\chi^2 = 0,685$; $p = 0,709$) (Рисунок 11).

Аналіз показників чутливості та резистентності до іміпенему виявив, що частка чутливих штамів до препарату становила 79,2% (19 пацієнтів) випадків в групі пацієнтів без ознак доопераційної ГСН, а в групі з ознаками ГСН – 80,0% (4 пацієнти) випадків. Частка резистентних до іміпенему штамів в групі пацієнтів без ознак доопераційної ГСН складала – 12,5%(3 пацієнта) випадків ($\chi^2 = 1,169$; $p=0,557$) (Рисунок 12).

За результатами проведеного аналізу чутливості збудників до антибактеріальних препаратів у паціє-

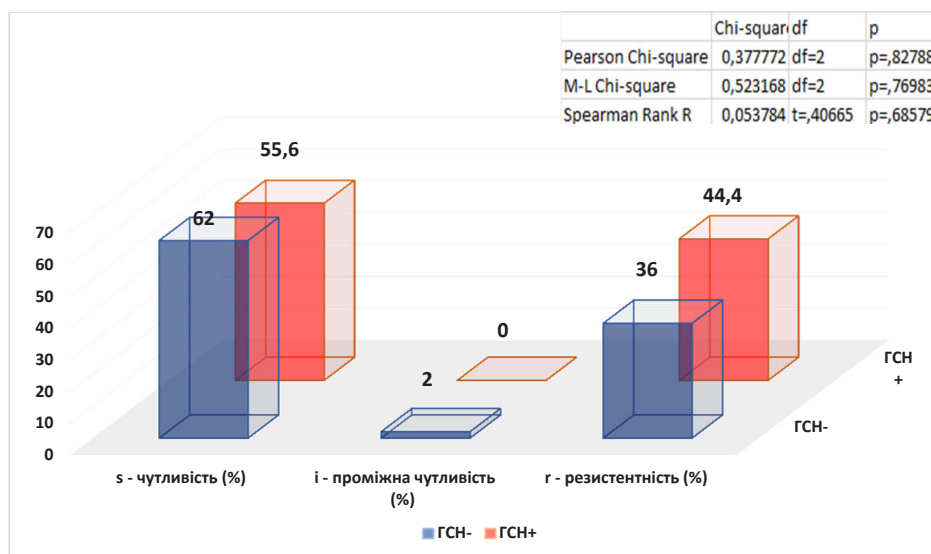


Рисунок 9. Порівняльний аналіз чутливості та резистентності до ванкоміцину у пацієнтів з ІЕ на доопераційному етапі

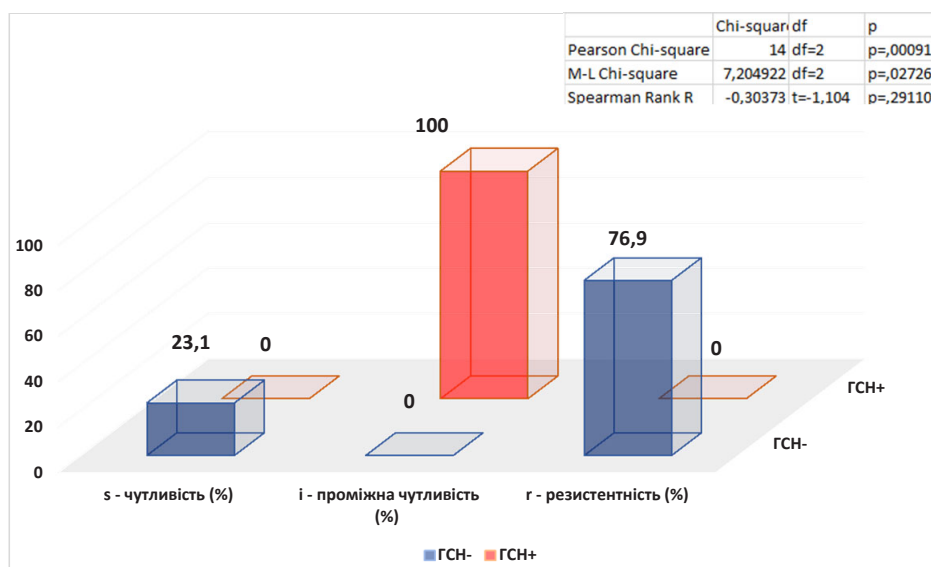


Рисунок 10. Порівняльний аналіз чутливості та резистентності до амікацину у пацієнтів з ІЕ на доопераційному етапі

ентів з ІЕ відмічається збільшення у групі пацієнтів з ГСН тенденції резистентності до антибактеріальних препаратів: тейкопланін, лінезолід, ванкоміцин.

Обговорення. ІЕ асоціюється з важкими ускладненнями та високим рівнем смертності [14]. Різноманітність природи та динамічний епідеміологічний профіль ІЕ роблять його складною діагностичною проблемою. Перебіг і прогноз ІЕ значно варіюють, залежно від вихідного стану пацієнта (наявність серцевих захворювань, протезованих клапанів чи імплантованих пристроїв), особливостей імунної відповіді,

виду збудника та ефективності лікування (антибіотикотерапія, медикаментозне ведення серцевої недостатності, хірургічне втручання). Взаємодія цих чинників зумовлює високий рівень госпітальної смертності, що коливається в межах 15–30% [15].

Швидка ідентифікація збудника інфекційного ендокардиту та призначення етіотропної антимікробної терапії є критично важливими для оптимального лікування пацієнтів. Мікробіологічний аналіз крові залишається золотим стандартом для визначення мікробної етіології ІЕ, дозволяючи виявити більшість

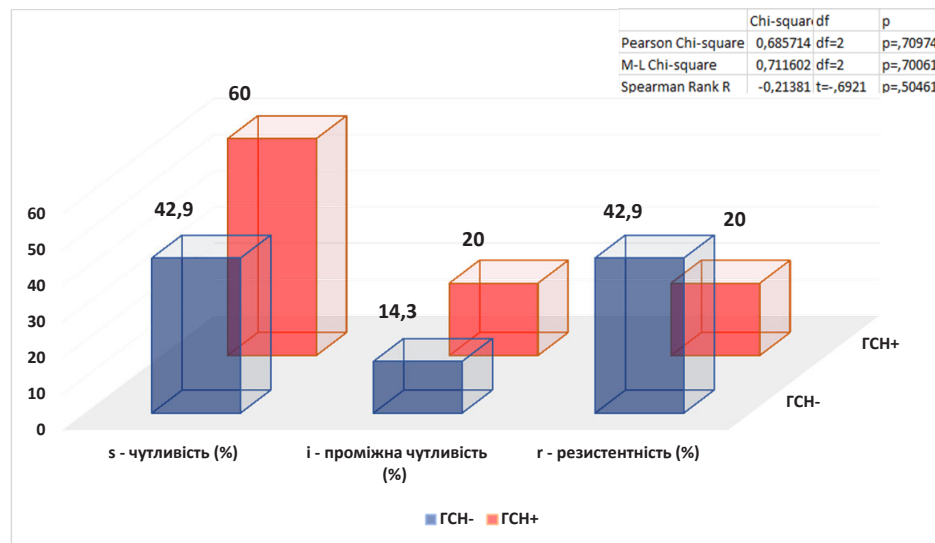


Рисунок 11. Порівняльний аналіз чутливості та резистентності до даптоміцину у пацієнтів з ІЕ на доопераційному етапі

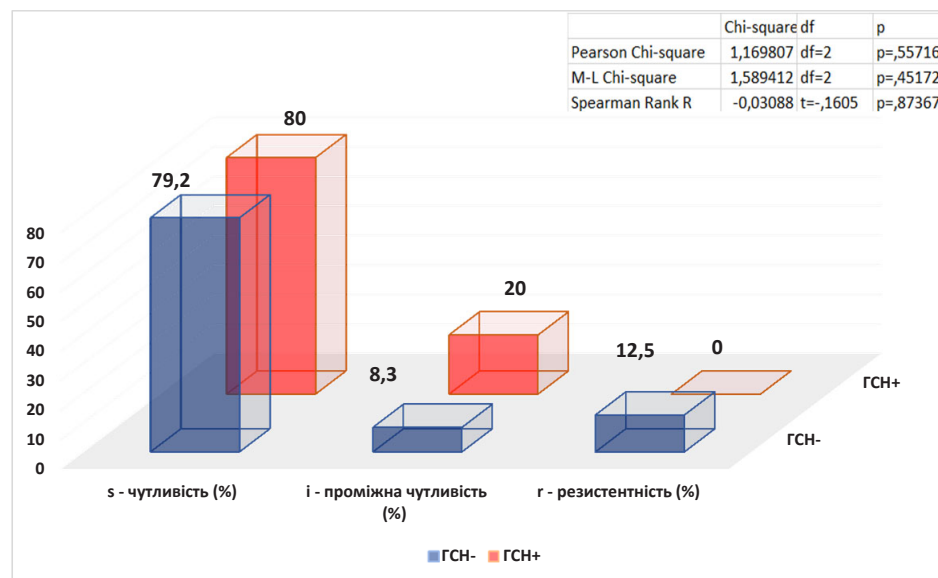


Рисунок 12. Порівняльний аналіз чутливості та резистентності до іміпенему в пацієнтів з ІЕ на доопераційному етапі

збудників. Однак негативні результати посіву крові нерідко ускладнюють діагностику.

Висока патогенність ІЕ зумовлена здатністю мікроорганізмів адгезуватися, колонізуватися та персистувати на нативних або протезованих клапанах, утворюючи септичні вегетації. Ці структури складаються з фібрину, тромбоцитів, запальних клітин і бактерій, захищених біоплівковим матриксом. Клінічні та *in vitro* дослідження підтверджують, що біоплівки значно підвищують толерантність збудників ІЕ до антибіотиків, ускладнюють лікування

та часто зумовлюють необхідність хірургічного втручання.

Успішне лікування ІЕ залежить від повної ерадикації збудника за допомогою антимікробної терапії, а хірургічне втручання сприяє видаленню інфікованих тканин. Однією з головних перешкод для ефективного лікування є стійкість бактерій до антибіотиків.

Комбінована антибіотикотерапія перевершує монотерапію у боротьбі з толерантними бактеріями. Наприклад, при ІЕ, спричиненому *Enterococcus faecalis*, ефективною є комбінація ампіциліну з цефтріаксоном.

У дослідженні Peghin M, et al., в 2019 році – даптоміцин був рекомендований для лікування стафілококового та ентерококового ендокардиту. У разі його призначення слід використовувати високі дози та комбінувати з іншим антибіотиком – бета-лактамом або, у разі алергії на нього, фосфоміцином. Такий підхід підвищує ефективність терапії та знижує ризик розвитку резистентності [16].

У дослідженні Marques A et al. факторами ризику госпітальної летальності при ІЕ були: розвиток серцевої недостатності або септичного шоку, клапанна обструкція за даними ехокардіографії, стафілококова етіологія, негативний результат посіву крові та відсутність хірургічного лікування [14].

Наше дослідження виявило високий рівень антибіотикорезистентності серед пацієнтів з ІЕ. Пацієнти були розподілені на групи залежно від наявності доопераційної ГСН, проте достовірних відмінностей у рівні антибіотикорезистентності між ними не зафіксовано. Проблема антибіотикорезистентності при ІЕ залишається актуальною, оскільки пацієнти нерідко отримують кілька курсів антибіотикотерапії ще до встановлення діагнозу або ж проходять медикаментозне лікування без належного ефекту. Як наслідок, до моменту госпіталізації в кардіохірургічний стаціонар частота позитивних бактеріологічних посівів крові є низькою, тоді як частка антибіотикорезистентних збудників, навпаки, зростає. Ключову роль у лікуванні пацієнтів з ІЕ відіграє рання кардіохірургічна допомога та мультидисциплінарний підхід за участі Endocarditis Team. Оптимальна стратегія лікування передбачає ранній хірургічний контроль інфекційного осередку у поєднанні з корекцією гемодинамічного профілю пацієнта. Особлива увага має приділятися своєчасному визначенню показань до раннього хірургічного втручання.

Висновки

Наше дослідження виявило високий рівень антибіотикорезистентності збудників у пацієнтів з інфекційним ендокардитом. Аналіз антимікробної резистентності до амікацину показав 76,9% у групі пацієнтів без клінічних проявів ГСН.

Частка штамів, стійких до даптоміцину та тейкопланіну, становила 42,9% та 40,5% відповідно. Водночас рівень резистентності до іміпенему був відносно низьким – 12,5% у групі без клінічних проявів ГСН.

Ефективне лікування ІЕ має базуватися на комбінації раннього кардіохірургічного втручання та раціональної етіотропної антибіотикотерапії, з урахуванням актуальних даних щодо антибіотикорезистентності.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування. Зовнішні джерела фінансування і підтримки відсутні. Гонорари або інші компенсації не виплачувалися.

Список використаних джерел References

1. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. ESC Scientific Document Group. 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 Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075-3128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320109.
2. Chen H, Zhan Y, Zhang K, Gao Y, Chen L, Zhan J, Chen Z, Zeng Z. The Global, Regional, and National Burden and Trends of Infective Endocarditis From 1990 to 2019: Results From the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 9;9:774224. DOI: 10.3389/fmed.2022.774224. PMID: 35355601; PMCID: PMC8959916.
3. Alkhouli M, Alqahtani F, Alhaji M, Berzingi CO, Sohail MR. Clinical and economic burden of hospitalizations for infective endocarditis in the United States. *Mayo Clin Proc*. 2020 May;95(5):858-866. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.08.023. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31902529.
4. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Epub 2022 Jan 19. Erratum in: *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1102. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. PMID: 35065702; PMCID: PMC8841637.
5. Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-negative bacteria to current antibacterial agents and approaches to resolve it. *Molecules*. 2020 Mar 16;25(6):1340. DOI: 10.3390/molecules25061340. PMID: 32187986; PMCID: PMC7144564.
6. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol*. 2018 Jun 26;4(3):482-501. DOI: 10.3934/microbiol.2018.3.482. PMID: 31294229; PMCID: PMC6604941.
7. Zhu Q, Yue Y, Zhu L, Cui J, Zhu M, Chen L, Yang Z, Liang Z. Epidemiology and microbiology of Gram-positive bloodstream infections in a tertiary-care hospital in Beijing, China: a 6-year retrospective study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 Sep 3;7:107. DOI: 10.1186/s13756-018-0398-x. PMID: 30202520; PMCID: PMC6122739.
8. Algammal AM, Hetta HF, Elkelish A, Alkhalifah DHH, Hozzein WN, Batiha GE, El Nahhas N, Mabrok MA. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): One Health Perspective Approach to the Bacterium Epidemiology, Virulence Factors, Antibiotic-Resistance, and Zoonotic Impact. *Infect Drug Resist*. 2020 Sep 22;13:3255-3265. DOI: 10.2147/IDR.S272733. PMID: 33061472; PMCID: PMC7519829.
9. Liesenborghs L, Meyers S, Lox M, Criel M, Claes J, Peetermans M, Trenson S, Vande Velde G, Vanden Berghe P, Baatsen P, Missiakas D, Schneewind O, Peetermans WE, Hoylaerts MF, Vanassche T, Verhamme P. *Staphylococcus aureus* endocarditis: distinct mechanisms of bacterial

- adhesion to damaged and inflamed heart valves. *Eur Heart J*. 2019 Oct 14;40(39):3248-3259. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz175. PMID: 30945735; PMCID: PMC7963134.
10. Messika J, La Combe B, Ricard JD. Oropharyngeal colonization: epidemiology, treatment and ventilator-associated pneumonia prevention. *Ann Transl Med*. 2018 Nov;6(21):426. DOI: 10.21037/atm.2018.10.17. PMID: 30581834; PMCID: PMC6275415.
 11. Bouza E, Muñoz P, Burillo A. Gram-negative endocarditis: disease presentation, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2021 Dec 1;34(6):672-680. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000788. PMID: 34670255.
 12. Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, Athan E, Bayer AS, Chamis AL, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis*. 2023 Aug 22;77(4):518-526. DOI: 10.1093/cid/ciad271. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2023 Oct 13;77(8):1222. doi: 10.1093/cid/ciad510. PMID: 37138445; PMCID: PMC10681650.
 13. Jiménez-Belenguer, A.I.; Ferrús, M.A.; Hernández, M.; García-Hernández, J.; Moreno, Y.; Castillo, M.Á. Prevalence and Characterization of Beta-Lactam and Carbapenem-Resistant Bacteria Isolated from Organic Fresh Produce Retailed in Eastern Spain. *Antibiotics* 2023, 12, 387. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020387>.
 14. Marques A, Cruz I, Caldeira D, Alegria S, Gomes AC, Broa AL, João I, Pereira H. Risk Factors for In-Hospital Mortality in Infective Endocarditis. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Jan;114(1):1-8. DOI: 10.36660/abc.20180194. PMID: 31751437; PMCID: PMC7025303.
 15. Di Domenico EG, Rimoldi SG, Cavallo I, D'Agosto G, Trento E, Cagnoni G, Palazzin A, Pagani C, Romeri F, De Vecchi E, Schiavini M, Secchi D, Antona C, Rizzardini G, Dichirico RB, Toma L, Kovacs D, Cardinali G, Gallo MT, Gismondo MR, Ensoli F. Microbial biofilm correlates with an increased antibiotic tolerance and poor therapeutic outcome in infective endocarditis. *BMC Microbiol*. 2019 Oct 21;19(1):228. DOI: 10.1186/s12866-019-1596-2. PMID: 31638894; PMCID: PMC6802308.
 16. Peghin M, Russo A, Givone F, et al. Should High-dose Daptomycin be an Alternative Treatment Regimen for Enterococcal Endocarditis? *Infect Dis Ther*. 2019 Dec;8(4):695-702. doi: 10.1007/s40121-019-00261-w. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31428940; PMCID: PMC6856472.

Antibiotic Resistance in Patients with Infective Endocarditis

Hanna B. Koltunova¹, Kostiantyn P. Chyzh¹, Olena V. Rudenko¹, Mikhailo Yu. Antomonov²

¹National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Marzieiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract

The incidence of infective endocarditis (IE) is estimated at 3-7/100,000 cases. In international studies, infection was one of the most frequent provoking factors of acute heart failure, recorded in 18.7% of cases in patients with infective endocarditis. Due to the associated high morbidity and mortality, the prescription of appropriate antibiotic therapy and the study of antibiotic resistance remain the focus of research.

Aim. To analyze the dynamics of antibiotic resistance in patients with infective endocarditis.

Materials and methods. The study included clinical data from 150 patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery for active IE from 01.01.2019 to 01.07.2020. Upon hospitalization, patients underwent diagnostic blood cultures with subsequent microbiological identification and antibacterial resistance.

Results. Among the positive results of bacteriological blood tests in the group of patients with IE, the frequency of gram-positive flora was 22% of cases, gram-negative flora was detected in 1.3% of cases. The rate of daptomycin-resistant strains was 42.9% in the group of patients without signs of acute heart failure (AHF) and 20.0% in the group with AHF. The level of antimicrobial resistance to linezolid was 40% in the group of patients with IE complicated by AHF and 14.3% in the group of patients without clinical manifestations of AHF at the stage of hospitalisation.

Conclusions. Our study revealed a high level of antibiotic resistance in patients with infective endocarditis. In particular, the analysis of antimicrobial resistance to amikacin showed 76.9% in the group of patients without clinical manifestations of acute heart failure. The proportion of strains resistant to daptomycin and teicoplanin was 42.9% and 40.5%, respectively. At the same time, the level of resistance to imipenem was relatively low-12.5% in the group without clinical manifestations of AHF. Effective treatment of infective endocarditis should be based on a combination of early cardiac surgery and rational etiotropic antibiotic therapy, taking into account current data on antibiotic resistance.

Keywords: sepsis, multidrug resistance, gram-negative infection, cardiac surgery, carbopenems, glycopeptides.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 24.01.2025

Після доопрацювання / Revised: 12.02.2025

Прийнято до друку / Accepted: 11.03.2025