

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Трудноконтролируемое осложненное течение инфекционного эндокардита трикуспидального клапана вследствие несоответствия лечения клиническим рекомендациям с решающей ролью молекулярно-биологического исследования тканей клапана в этиологической диагностике

Котова Е. О.^{1,3*}, Моисеева А. Ю.¹, Домонова Э. А.², Сильвейстрова О. Ю.², Писарюк А. С.^{1,3}, Кахкцян П. В.⁴, Бабухина Ю. И.⁴, Кобалава Ж. Д.^{1,3}

¹Российский университет дружбы народов (РУДН), Медицинский институт, Москва, Россия

²Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

³ГБУЗ ГКБ им. В. В. Виноградова ДЗМ, Москва, Россия

⁴Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия.

Представлено клиническое наблюдение несоответствия лечения клиническим рекомендациям и принципам подбора эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) у молодой пациентки с внутривенной наркоманией, длительно страдающей вирусным гепатитом С, с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, с перенесенной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и развитием неконтролируемого стафилококкового инфекционного эндокардита (ИЭ) трикуспидального клапана, осложненного рецидивом раннего протезного ИЭ. Успешное лечение было достигнуто только сочетанием репротезирования трикуспидального клапана и назначением этиотропной терапии против methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA). Типовой клинический сценарий на всех этапах стационарного лечения не сопровождался выбором адекватной эмпирической АБТ, несмотря на высокую вероятность связи с MSSA, что и определило трудности этиологической диагностики и осложненное течение ИЭ. Ключевую роль для этиологической диагностики имело только исследование тканей сердечного клапана методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Применение ПЦР-исследования тканей резецированного клапана в дополнение к традиционным микробиологическим является ценным диагностическим методом, особенно при ИЭ неустановленной этиологии.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, полимеразная цепная реакция, ПЦР-исследование тканей клапана, внутривенная наркомания, клинические рекомендации, антибактериальная терапия.



Для цитирования: Котова Е. О., Моисеева А. Ю., Домонова Э. А., Сильвейстрова О. Ю., Писарюк А. С., Кахкцян П. В., Бабухина Ю. И., Кобалава Ж. Д. Трудноконтролируемое осложненное течение инфекционного эндокардита трикуспидального клапана вследствие несоответствия лечения клиническим рекомендациям с решающей ролью молекулярно-биологического исследования тканей клапана в этиологической диагностике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(3):240-247. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2689. EDN AMCDP

Intractable complicated course of tricuspid valve infective endocarditis due to non-compliance of treatment with clinical guidelines with a decisive role of molecular biological study in etiological diagnosis: a case report

Kotova E. O.^{1,3*}, Moiseeva A. Yu.¹, Domonova E. A.², Silvestrova O. Yu.², Pisaryuk A. S.^{1,3}, Kakhktsyan P. V.⁴, Babukhina J. I.⁴, Kobalava Zh. D.^{1,3}

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Medical Institute, Moscow, Russia

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

³V. V. Vinogradov City Hospital, Moscow, Russia

⁴A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

A clinical observation of the treatment non-compliance consequences with clinical guidelines and principles of empirical therapy selection in a female patient with intravenous drug abuse, viral hepatitis C and HIV infection, with a history of a COVID-19 and the development of uncontrolled staphylococcal infective endocarditis (IE) of the tricuspid valve, complicated recurrence of early prosthetic IE is presented. Successful treatment was achieved only by a combination of tricuspid valve replacement and the appointment of etiotropic therapy for *S. aureus* (MSSA). The typical clinical scenario was not accompanied by the choice of adequate empirical antibiotic therapy, despite the high suspicion of association with MSSA, which determined the complicated course of IE. Only the polymerase chain reaction of the heart valve tissue played a key role in the etiological diagnosis. The use of valve tissue polymerase chain reaction in addition to traditional microbiological methods is a valuable diagnostic study.

Keywords: infective endocarditis, polymerase chain reaction, valve PCR, intravenous drug addiction, clinical guidelines, antibiotic therapy.

For citation: Kotova E. O., Moiseeva A. Yu., Domonova E. A., Silvestrova O. Yu., Pisaryuk A. S., Kakhktsyan P. V., Babukhina J. I., Kobalava Zh. D. Intractable complicated course of tricuspid valve infective endocarditis due to non-compliance of treatment with clinical guidelines with a decisive role of molecular biological study in etiological diagnosis: a case report. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):240-247. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2689. EDN AMCDP

Введение

Внутривенное употребление психоактивных препаратов и иммуносупрессия, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), перенесенной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), вирусным гепатитом С (ВГС) увеличивают риск и тяжесть течения инфекционного эндокардита (ИЭ) [1-4]. ИЭ — потенциально смертельное заболевание, требующее госпитализации с длительным курсом антибактериальной терапии (АБТ), часто в сочетании с кардиохирургическим лечением. В настоящее время диагностика ИЭ основывается на модифицированных критериях Duke, при этом идентификация возбудителя имеет решающее значение для выбора оптимальной этиотропной терапии, определяя благоприятный прогноз заболевания [1, 4]. Высокий процент ИЭ с отрицательными результатами традиционно применяемого микробиологического исследования крови диктует поиск высокоточных и чувствительных методов диагностики, таких, как полимеразная цепная реакция (ПЦР) [5]. Следует отметить, что несмотря на все трудности диагностики ИЭ, в реальной клинической практике соответствие ведения пациентов с ИЭ клиническим рекомендациям составляет не более 58% [6].

Описание клинического случая

Пациентка С. 47 лет с 20-летним стажем употребления внутривенных психоактивных препаратов, курящая, без предшествующего кардиологического анамнеза. Начало заболевания с марта 2021 г., когда появилась лихорадка, максимально до 39,5°C, с ознобом и потливостью (рис. 1). Амбулаторное лечение азитромицином — без эффекта. С учетом лихорадки заподозрен и подтвержден COVID-19 (по компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки 1 стадия), тогда же выявлены положительные маркеры ВИЧ и ВГС, при эхокардиографии (ЭхоКГ) предположительно ИЭ трикуспидального клапана (ТК). Также известно, что в 2019 г. установлены 4 зубных имплантата без осложнений и АБТ, а незадолго до начала лихорадки подтверждает несколько внутривенных инъекций психоактивных препаратов.

При исследовании крови в первую госпитализацию: общевоспалительный синдром [С-реактивный белок (СРБ) 55,5 (0-5 мг/л), лейкоциты 13,7 ($4-9 \times 10^9$ /л), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 43 (2-15 мм/ч)], анемия легкой степени тяжести [гемоглобин 95 (120-160 г/л)], сохранная функция почек [креатинин 73 (59-104 мкмоль/л), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI 85 (90-140 мл/мин/1,73 м²)]. Микробиологическое исследование крови для этиологической диагностики ИЭ не выполнялось. Проводилась терапия левофлоксацином 500 мг и дексаметазоном 8 мг внутривенно.

В апреле 2021 г. переведена в инфекционную больницу, где подтвержден диагноз ВИЧ-инфекции (стадия 3, субклиническая) и ИЭ ТК, двусторонняя полисегментарная септическая пневмония. За время госпитализации наблюдались нарастание воспалительных маркеров [СРБ с 12,8 до 56,5 мг/л, лейкоциты с 3,4 до $8,8 \times 10^9$ /л], прогрессирование анемии до средней степени тяжести (гемоглобин 73 г/л), но функция почек была сохранена [креатинин 50-52 мкмоль/л, СКФ по формуле CKD-EPI 111-110 мл/мин/1,73 м²]. При микробиологическом исследовании крови — роста нет; мочи — *Klebsiella pneumoniae* 10^4 КОЕ/мл, резистентная к АБТ; мокроты — *Klebsiella pneumoniae* 10^6 КОЕ/мл, чувствительная к меропенему, полимиксину, амикацину. ПЦР-исследование крови отрицательное. При ЭхоКГ: две вегетации ТК 14×10 и 19×12 мм, трикуспидальная регургитация (ТР) 3-4 степени.

Получала антиретровирусную терапию (АРВТ) (тенофовир, элсульфавирин, ламивудин); АБТ [ванкомицин 2 г/сут+тигекцилин 0,1 г/сут со сменой на меропенем 3 г/сут+линезолид 1,2 г/сут+доксикалин 0,2 г/сут+амикацин 1 г/сут, с учетом данных микробиологического исследования мокроты], дексаметазон внутривенно, без отчетливого эффекта на течение пневмонии и ИЭ.

Для продолжения лечения ИЭ в конце мая 2021 г. пациентка переводится в кардиологический стационар, где с учетом сохраняющейся лихорадки проведена смена АБТ на меропенем 3 г/сут+ванкомицин 2 г/сут с дальнейшим переходом на цефазолин 8 г/сут+рифампицин 0,6 г/сут+флуконазол 150 мг. На фоне терапии впервые достигнута стойкая нормотермия и снижение воспалительных маркеров крови [лейкоциты с 9,7 до $6,0 \times 10^9$ /л, СРБ с 47,8 до



10 мг/л, прокальцитонин (РСТ) 0,05 нг/мл], однако, при ЭхоКГ отмечено увеличение размеров вегетаций на ТК до 25×5 мм, появление легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии 44 мм рт.ст.), увеличение ТР до 4 степени, расширение правого предсердия с нарастанием симптомов сердечной недостаточности (отеки, одышка), резистентных к проведению диуретической терапии. Учитывая тяжелую ТР и необходимость профилактики эмболических осложнений (размер вегетаций >20 мм) пациентка была переведена в кардиохирургический стационар в июне 2021 г. для дальнейшего оперативного лечения клапанной патологии.

При поступлении: температура тела 36,6°C. Одышка при незначительной нагрузке, отеки голеней и стоп. Дыхание жесткое, влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах обоих легких, частота дыхательных движений 22/мин. Систолический шум вдоль левого края грудины, частота сердечных сокращений 80/мин. Артериальное давление 110/75 мм рт.ст. Печень +3 см от края реберной дуги.

При исследовании крови: невыраженный общевоспалительный синдром [СРБ 1,54 мг/л, лейкоциты $6,2 \times 10^9$ /л, СОЭ 46 мм/ч, РСТ – 0,04 нг/мл], гемоглобин 128 г/л, сохранная функция почек [креатинин 46,9 мкмоль/л, СКФ по формуле CKD-EPI 113 мл/мин/1,73 м²]. Коагулограмма и анализы мочи без особенностей. В двух последовательных (>12 часов) образцах крови при микробиологическом исследовании роста не выявлено, параллельное ПЦР-исследование крови (повторно) – результат отрицательный. ЭКГ без патологии.

Выполнена операция протезирования ТК биопротезом БиОЛАБ № 31 в условиях искусственного кровообращения (ИК). При микробиологическом исследовании ткани клапана роста не выявлено. При ПЦР-исследовании ткани клапана выявлена ДНК methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) в высокой концентрации ($1,3 \times 10^6$ копии/мл). При патогистологическом исследовании клапана подтверждена активность ИЭ: скопление колоний грамположительных микроорганизмов в толще клапана, лейкоцитов, единичных нитей фибрина.

В раннем послеоперационном периоде на фоне проводимого стандартного курса АБТ активного ИЭ (ванкомицин 2 г/сут+цефтриаксон 2 г/сут+флуконазол 150 мг) у пациентки сохранялась лихорадка в вечернее время, в анализах крови без динамики [лейкоциты $2,8 \times 10^9$ /л, СРБ 1,54 мг/л, СОЭ 60 мм/ч, РСТ 0,04 нг/мл], КТ органов грудной клетки и послеоперационная рана без признаков воспалительных изменений. Обращало на себя внимание снижение фильтрационной функции почек с развитием острого повреждения почек (ОПП) 1 стадии [креатинин 129,1 мкмоль/л, СКФ по формуле CKD-EPI 43 мл/мин/1,73 м²]. Учитывая подозрение на рецидив ИЭ, пациентке выполнена чреспищеводная ЭхоКГ, при которой выявлена вегетация на биопротезе, в связи

с чем, проведено повторное хирургическое лечение – репротезирование ТК биологическим протезом БиОЛАБ № 28, в условиях ИК. В последующем отмечалось рецидивирующее значительное накопление жидкости в полости перикарда, что потребовало проведения повторных пункций перикардальной сумки и перикардэктомии.

Принимая во внимание результаты ПЦР-исследования тканей резецированного клапана, проведена смена АБТ на даптомицин 500 мг/сут+цефтриаксон 2 г/сут, что совместно с ранее проведенным повторным хирургическим лечением привело к терапевтическому успеху. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии без признаков активности ИЭ и с полным восстановлением фильтрационной функции почек [креатинин 70 мкмоль/л, 89 мл/мин/1,73 м²].

Заключительный диагноз: Основной: Первичный инфекционный эндокардит ТК, вызванный MSSA, активная стадия. Операция протезирования ТК биопротезом БиОЛАБ № 31 на работающем сердце, в условиях ИК от 18.06.2021 по поводу трикуспидальной недостаточности. Операция репротезирования ТК биологическим протезом БиОЛАБ № 28, в условиях ИК от 16.07.2021 по поводу раннего протезного эндокардита.

Осложнения: НК 2Б. NYHA III ФК. Рецидивирующий экссудативный перикардит (постперикардитомный). Операция двусторонней перикардэктомии от 11.08.2021. ОПП 1 стадии. Железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

Сопутствующие заболевания: ВИЧ-инфекция, стадия 3, субклиническая. Хронический ВГС. Перенесенная COVID-19 (март 2021 г.).

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение представляет интерес по нескольким диагностическим и терапевтическим вопросам: соблюдение сроков диагностики ИЭ; правильность проведения этиологической диагностики; соответствие клиническим рекомендациям и своевременность назначения эмпирической АБТ; обоснованность выбора препарата для смены АБТ; своевременность определения показаний для хирургического лечения; правильность терапии после хирургического лечения; влияние дополнительных препаратов на течение заболевания.

Несмотря на трудности постановки диагноза ИЭ в стационаре COVID-19, учитывая сходство первых симптомов ИЭ ТК и COVID-19 (лихорадка, повышение воспалительных маркеров в крови, пневмония по данным компьютерной томографии), в данном клиническом наблюдении сроки своевременной диагностики соблюдены и диагноз ИЭ был заподозрен быстро. Однако в дальнейшем ни эмпирическая, ни последующая беспорядочная смена АБТ

у пациентки (табл. 1) не соответствовали современным клиническим рекомендациям [1, 4], несмотря на типовой клинический сценарий ИЭ (внутривенные инъекции наркотических препаратов, высокая вероятность ассоциации с *MSSA*, типичная локализация на ТК), что сыграло решающую роль в отсутствии

идентификации возбудителя из крови и драматично тяжелом осложненном течении ИЭ.

Показания к операции у пациентов с правосторонним ИЭ более строгие, чем при левосторонней локализации: наличие правосторонней сердечной недостаточности с плохим ответом на диуретики, возникшей

Таблица 1. Схема лечения пациентки с комментариями [1, 4]

Схема 1/ 20.03–28.03.21	Характеристика препаратов	Схема 2/ 29.03–09.04.21	Характеристика препаратов
Азитромицин (амбулаторно)	Макролид, против внутриклеточных возбудителей	Левифлоксацин 500 мг	Респираторный фторхинолон III поколения, широкий спектр
<u>Комментарий:</u> Необоснованное назначение АБТ до выяснения причин повышения температуры <u>Рекомендации:</u> Назначение АБТ только после выявления связи повышения температуры с бактериальной инфекцией		<u>Комментарий:</u> Необоснованное назначение АБТ на вирусную пневмонию (COVID-19), с подозрением на ИЭ была переведена в другой стационар <u>Рекомендации:</u> Назначение АБТ только после выявления связи повышения температуры с бактериальной инфекцией	
Схема 3/ 09.04–29.04.21	Характеристика препаратов	Схема 4/ 29.04–21.05.21	Характеристика препаратов
1. Ванкомицин 2 г/сут 2. Тигециклин 100 мг ↓ 3. Меропенем 3 г/сут 4. Линезолид 1,2 г/сут	1. Гликопептид, бактерицидный, менее эффективен при <i>S. aureus</i> 2. Тетрациклин, бактериостатик в отношении <i>S. aureus</i> , назначается при ИЭ <i>off-label</i> 3. Карбапенем, бактерицидный, широкий спектр, мало активен против <i>Staphylococcus spp.</i> 4. Оксазолидинон, бактериостатик, эффективен против <i>S. aureus</i> , назначается при ИЭ <i>off-label</i>	1. Меропенем 3 г/сут 2. Линезолид 1,2 г/сут 3. Доксациклин 0,2 г/сут 4. Амикацин 1 г/сут	1. Карбапенем, бактерицидный, широкий спектр, мало активен против <i>Staphylococcus spp.</i> 2. Оксазолидинон, бактериостатик, эффективен против <i>S. aureus</i> , назначается при ИЭ <i>off-label</i> 3. Тетрациклин, бактериостатик, эффективен против внутриклеточных возбудителей 4. Аминогликозид, бактерицидный, против грамотрицательной флоры
<u>Комментарий:</u> Избыточная, нерациональная комбинация АБТ. Ванкомицин — препарат 2 линии при ПИЭ, назначается в монотерапии при невозможности назначения оксациллина или цефазолина, или при аллергии к бета-лактамам (ЕОК нет, УУР С, УДД 5). Тигециклин — назначается при ИЭ с подозрением на конфецию <i>S. aureus</i> с грамотрицательной флорой в сложных случаях с ранее предшествовавшей неэффективной АБТ и только при участии клинического фармаколога (ЕОК нет, УУР С, УДД 5). Меропенем не относится к препаратам, рекомендованным для применения у больных ИЭ. Линезолид — не относится к препаратам первой — второй линии при лечении ИЭ, особенно ПИЭ, назначается при ИЭ в качестве альтернативной терапии на стафилококковый ИЭ и в сложных случаях в комбинации с бета-лактамами препаратами при участии клинического фармаколога (ЕОК нет, УУР С, УДД 4). <u>Рекомендации:</u> Препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии неосложненного ПИЭ и с наибольшей вероятностью инфицирования <i>S. aureus</i> являются оксациллин или цефазолин (ЕОК нет, УУР С, УДД 4)		<u>Комментарий:</u> Избыточная, нерациональная комбинация АБТ. Меропенем и линезолид (см. ранее). Доксациклин рекомендован для применения у больных ИЭ при наличии доказанной связи с внутриклеточными возбудителями (<i>Brucella sp.</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Bartonella sp.</i> , <i>Tropheryma whipplei</i>). Аминогликозиды не относятся к препаратам выбора для ПИЭ, могут быть назначены в качестве второй линии эмпирической терапии в комбинации с пенициллинами, ванкомицином или даптомицином, при подозрении на связь с <i>MRSA</i> (ЕОК нет, УУР С, УДД 5) <u>Рекомендации:</u> На данном этапе уже упущена возможность назначения стартовой эмпирической терапии по схеме 3. Возможные варианты смены АБТ: комбинация даптомицина в высоких дозах (≥ 10 мг/кг) с бета-лактамами препаратами или фосфомицином (ЕОК IV, УУР С, УДД 5); фосфомицина с имипенемом+циластатин (УУР В, УДД 2); новые бета-лактамы антибактериальные препараты, например цефтаролина фосамил (УУР С, УДД 4); комбинация бета-лактамов антибактериальных препаратов с высокими дозами Ко-тримоксазола [Сульфаметоксазол+Триметоприм] и клиндамицина (ЕОК нет, УУР С, УДД 4)	
Схема 5/ 22.05.–27.05.2021	Характеристика препаратов	Схема 6/ 28.05.–10.06.2021	Характеристика препаратов
1. Ванкомицин 2 г/сут 2. Меропенем 3 г/сут	1. Гликопептид, бактерицидный, менее эффективен при <i>S. aureus</i> 2. Карбапенем, бактерицидный, широкий спектр, мало активен против <i>Staphylococcus spp.</i>	1. Цефазолин 8 г/сут 2. Рифампицин 600 мг 3. Флуконазол 150 мг	1. Цефалоспорины 1 поколения, бактерицидный, активен против <i>S. aureus</i> , рекомендован при ПИЭ 2. Ансамин, бактерицидный, широкого спектра 3. Противогрибковый препарат
<u>Комментарий:</u> Необоснованное продолжение АБТ ранее неэффективными препаратами. <u>Рекомендации:</u> Возможные варианты смены АБТ: комбинация даптомицина в высоких дозах (≥ 10 мг/кг) с бета-лактамами препаратами или фосфомицином (ЕОК IV, УУР С, УДД 5); фосфомицина с имипенемом+циластатин (УУР В, УДД 2); новые бета-лактамы антибактериальные препараты, например цефтаролина фосамил (УУР С, УДД 4); комбинация бета-лактамов антибактериальных препаратов с высокими дозами Ко-тримоксазола [Сульфаметоксазол+Триметоприм] и клиндамицина (ЕОК нет, УУР С, УДД 4)		<u>Комментарий:</u> Нерациональный выбор АБТ у пациентки с активно леченным ИЭ нативного клапана. Цефазолин препарат выбора для стартовой АБТ неосложненного ПИЭ, на данном этапе ИЭ уже имел осложненное течение, нерациональный дэскалационный выбор препарата. Рифампицин — назначается только для ИЭ ПК и добавляется к терапии на 3–5-й день (ЕОК IIbC, УУР С УДД 2). Назначение флуконазола без доказанной грибковой инфекции не обосновано. <u>Рекомендации:</u> Смотри схему 5	

Таблица 1. Продолжение

Схема 7/ 16.06.–15.07.2021	Характеристика препаратов	Схема 8/ 16.07.–27.08.2021	Характеристика препаратов
1. Ванкомицин 2 г/сут 2. Цефтриаксон 2 г/сут 3. Флуконазол 150 мг	1. Гликопептид, бактерицидный, менее эффективен при <i>S. aureus</i> 2. Цефалоспорины III поколения, широкий спектр, эффективен против <i>MRSA</i> 3. Противогрибковый препарат	1. Даптомицин 0,5 г/сут 2. Цефтриаксон 2 г/сут	1. Циклический липопептид, бактерицидный, эффективен только на Gr+, в первую очередь против <i>S. aureus</i> , в том числе <i>MRSA</i> , особенно при ПИЭ 2. Цефалоспорины III поколения, широкий спектр, эффективен против <i>MRSA</i>
Комментарий: Возможная схема альтернативной терапии больных стафилококковым ИЭ, преимущественно <i>MRSA</i>, сочетанием бета-лактамов антибактериальных препаратов с ванкомицином (ЕОК нет, УУР С, УДД 5), однако, учитывая предыдущий неуспех лечения Ванкомицином — назначение данной схемы является нерациональным и необоснованным. Назначение флуконазола без доказанной грибковой инфекции не обосновано. Рекомендации: Смотри схему 5		Комментарий: Обоснованная, адекватная смена терапии. Даптомицин в высоких дозах (≥ 10 мг/кг) в сочетании с бета-лактамами антибактериальными препаратами рекомендован пациентам со стафилококковым ИЭ, в том числе <i>MRSA</i> со сниженной чувствительностью к ванкомицину (ЕОК IB, УУР С, УДД 5). Несмотря на то, что на данном этапе назначена этиотропная терапия, эта схема лечения должна была быть назначена как эмпирическая еще на этапе схемы 5.	
АБТ — антибактериальная терапия, COVID-19 — острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2, <i>S. aureus</i> — <i>Staphylococcus aureus</i>, off-label — использование лекарственных средств по показаниям, не утверждённым государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению, ЕОК — Европейское общество кардиологов, УУР — уровень убедительности рекомендаций, УДД — уровень достоверности доказательств, ИЭ — инфекционный эндокардит, ПИЭ — правосторонний ИЭ, <i>MRSA</i> — метициллинрезистентный золотистый стафилококк, ИЭ ПК — инфекционный эндокардит протезированного клапана			

в результате тяжелой ТР; отсутствие эффекта от АБТ или бактериемия (например, ассоциированная с *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), сохраняющаяся в течение 7 дней и более; наличие на ТК больших вегетаций >20 мм [1, 4]. В данном клиническом наблюдении показания для оперативного лечения имелись задолго до проведенного вмешательства — еще в мае наблюдалось неконтролируемое течение инфекции и необходимость профилактики эмболических осложнений, в июне присоединилась сердечная недостаточность, которая и оставалась ведущей в клинике, однако операция проведена только в июле, что еще раз демонстрирует низкую приверженность врачей к клиническим рекомендациям и уже ранее было отмечено Н. Tissot-Dupont и соавт. [6].

Одной из диагностических проблем в представленном клиническом наблюдении была сложность идентификации возбудителя ИЭ, позволившая бы своевременно назначить этиотропную терапию. В ряде исследований, посвященных этиологической диагностике ИЭ, отмечена низкая чувствительность и эффективность традиционно применяемого микробиологического исследования крови и клапана, отрицательные результаты в общей популяции встречаются от 2 до 71% случаев, у внутривенных наркоманов с ИЭ от 9,5% до 47,6% [1, 4, 7, 8]. Добавление молекулярно-биологического метода исследования (ПЦР), особенно тканей резецированных клапанов, в алгоритм этиологической диагностики ИЭ может значительно улучшить качество исследований [5, 9]. Так, М. Halavaara и соавт. в 2020 г. провели исследование 313 случаев ИЭ у 291 пациента (повторный ИЭ в 22 случаях), доля лиц, употребляющих инъекционные психоактивные вещества и страдающих ИЭ составила 31% ($n=97/291$), микробиологическое исследование крови было отрица-

тельно в 12,5% ($n=39/313$) случаев, из которых дополнительное применение серологического и ПЦР-исследования позволило выявить возбудитель еще в 30,8% ($n=12/39$) случаях из резецированных клапанов или эмболического материала [10]. Кроме того, у пациентов с предшествовавшей длительной АБТ идентифицировать ДНК возбудителя удастся значительно чаще при исследовании ткани сердечного клапана методом ПЦР [5, 9, 10], как и в представленном клиническом наблюдении, что еще раз доказывает большую значимость молекулярно-биологических методов при ИЭ с отрицательными результатами микробиологического исследования.

Тяжесть и характер поражения клапана пациентки полностью согласуются с выявленным этиологическим агентом, *MSSA*, который связан с деструктивным течением ИЭ, имеет высокую вирулентность и способность поражать интактные клапаны. *S. aureus*, особенно *MSSA*, — наиболее частый (40-74% случаев) возбудитель ИЭ ТК у лиц, употребляющие внутривенные психоактивные вещества [1, 4, 8, 11]. Неоднократные попытки в представленном наблюдении выявления возбудителя разными методами этиологической диагностики (культуральный и ПЦР-исследования крови) на всех этапах госпитального лечения оказались безуспешными, вероятно по причине низкой концентрации возбудителя в крови на фоне активной АБТ. Следует отметить, что пациентка имела типичный профиль ИЭ, определяющий высокую вероятность инфицирования *MSSA* и согласно клиническим рекомендациям с первых дней ей должна была быть назначена антистафилококковая эмпирическая схема терапии. Несмотря на то, что единственным эффективным методом выявления возбудителя оказалось исследование тканей клапана методом ПЦР, оно лишь подтвердило исходные предположения об этиологии заболевания, которые, к сожалению, не были учтены ни

на одном из этапов госпитализации при выборе эмпирической АБТ. Определение этиологии ИЭ для пациентки ключевым образом повлияло на тактику ведения со сменой терапии на этиотропную (комбинация даптомицина с цефтриаксоном, см. табл. 1), что совместно с хирургическим лечением привело к терапевтическому успеху.

Лица, употребляющие инъекционные психоактивные вещества более подвержены рецидиву ИЭ, чем пациенты с ИЭ без анамнеза употребления психоактивных препаратов [12]. Повторная операция на клапанах сердца при рецидиве ИЭ у лиц, употребляющих внутривенные психоактивные вещества ассоциируется с повышенным риском 30-дневной смертности (отношение шансов 2,22, 95% доверительный интервал 1,22–4,06; $p=0,01$) [11, 12].

Развитие ОПП не является редким осложнением после операции на сердце: в исследовании X. Zeng и соавт. у 52,2% ($n=433$) пациентов развилось ОПП, в большинстве случаев 1 стадии, после кардиохирургического лечения [13]. В представленном наблюдении течение заболевания в послеоперационном периоде осложнилось ОПП 1 стадии на фоне рецидива ИЭ и повторных хирургических вмешательств с полным восстановлением фильтрационной функции почек к моменту выписки из стационара.

Кроме того, кардиохирургическое вмешательство у пациентки осложнилось постперикардотомным синдромом (ПКС), который чаще всего протекает бессимптомно и имеет благоприятный прогноз, однако в 1–2% случаев это осложнение может оказаться жизнеугрожающим при развитии тампонады сердца [14]. Все применяемые медикаментозные препараты для лечения проявлений ПКС в настоящее время являются *off-label* и в целом, схема лечения соответствует лечению острого экссудативного перикардита. Основу лечения составляет назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, а в качестве второй линии, в случае неэффективности терапии, возможно назначение глюкокортикоидов (ГК) [14]. В представленном случае проводилась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами без значимого эффекта, однако, учитывая активный рецидивирующий ранний протезный ИЭ, назначение ГК было опасно и противопоказано. В случае развития тампонады сердца или клинически значимого экссудативного перикардита, резистентного к медикаментозному лечению, пациентам с ПКС для улучшения качества жизни рекомендуется выполнение перикардиоцентеза или перикардэктомии [14], что и было выполнено пациентке с положительным эффектом.

На прогноз ИЭ также влияет иммунный статус. ВИЧ-инфекция часто ассоциирована с употреблением инъекционных психоактивных веществ и играет особую роль в риске развития ИЭ. ВИЧ оказывает негативное влияние на выживаемость только при наличии тяжелой иммуносупрессии. Исследование, про-

веденное J. Pulvirenti и соавт., показало, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ИЭ с уровнем CD4-клеток <200 клеток/ мм^3 , смертность была значительно выше, чем у пациентов с CD4-клетками >200 клеток/ мм^3 [1, 4]. У представленной пациентки имелся благоприятный иммунный статус ВИЧ-инфекции (субпопуляция Т-цитотоксических клеток CD3+CD8+CD4-CD45+ составляла 904 клеток/ мм^3 , иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 0,42).

При назначении лекарственной терапии необходимо учитывать возможное нежелательное лекарственное взаимодействие АРВТ и АБТ. Нами было проанализировано взаимодействие всех назначенных пациентке препаратов на разных этапах госпитализации, среди которых выявлена нерекомендуемая комбинация амикацина с тенофовиром¹.

Помимо того, что сопутствующая COVID-19 может задерживать диагностику ИЭ, соответственно, влияя на прогноз и летальность от ИЭ, непосредственно COVID-19 сам по себе является фактором риска для ИЭ в результате развития воспалительной реакции и гиперкоагуляционного состояния, вторичных по отношению к COVID-19, а также может вызывать повреждение структур клапана [2]. Кроме того, при тяжелом течении COVID-19 часто назначаются ГК. В представленном клиническом наблюдении как минимум в двух стационарах назначался дексаметазон внутривенно с уже известным ИЭ осложненного течения, что явилось дополнительной причиной, повлиявшей на течение заболевания, которая могла спровоцировать активацию возбудителя за счет снижения иммунной активности.

Кроме того, было показано, что пациенты с активной инфекцией ВГС имеют значительно более высокую восприимчивость к инфекциям, вызванным *S. aureus* [отношение шансов =3,3, 95% доверительный интервал 1,1–9,8; $p=0,03$]. Смертность у пациентов с ИЭ, принимавших внутривенные психоактивные препараты, была значительно выше у пациентов с ВГС, чем у пациентов без ВГС (32% против 5%, $p=0,0178$) [3].

Таким образом, особенностью данного клинического наблюдения является трудно-контролируемое течение ИЭ ТК у пациентки с полиморбидным состоянием, способствующим ослаблению иммунного статуса (наркотическая зависимость, ВГС, сопутствующая ВИЧ-инфекция, перенесенная COVID-19), наличием множественных отягощающих факторов для прогрессирования инфекционного процесса (неверная стартовая эмпирическая АБТ, неоднократная и безосновательная смена АБТ, назначение ГК при активном ИЭ, нерациональные комбинации АБТ и АРВТ, несвоевременное определение показаний для хирургической коррекции), который осложнился ранним протезным ИЭ и рецидивирующим экссудативным перикардитом с последующими репротезированием и перикардэктомией.

¹ ARVT Calc. [cited by March 17, 2022]. Available from: www.calc.arvt.ru/

Принципиальной задачей было определение этиопатогенетического агента ИЭ для подбора оптимальной этиотропной АБТ, однако, несмотря на своевременное и неоднократно проведенное микробиологическое и ПЦР-исследования крови, идентифицировать возбудитель удалось только исследованием ткани иссеченного сердечного клапана методом ПЦР, учитывая результаты которого, произведена смена АБТ, что в совокупности с повторным хирургическим лечением привело к благоприятному исходу. Подчеркивается ценность комплексного лабораторного исследования крови и тканей резецированного клапана методами этиологической диагностики (микробиологический анализ + ПЦР) для выявления возбудителя ИЭ, а также необходимость следования клиническим рекомендациям на всех этапах ведения пациента с ИЭ, особенно при выборе АБТ, что позволит снизить количество случаев заболевания с неустановленной этиологией и привести к успеху лечения.

Заключение

Урок представленного клинического наблюдения — ценность следования клиническим рекомен-

дациям на всех этапах ведения пациентки. Типовой клинический сценарий (молодая пациентка с внутривенной наркоманией, ВГС, ВИЧ-инфекцией, перенесенной COVID-19 и стафилококковым ИЭ ТК) на всех этапах стационарного лечения не сопровождался выбором адекватной эмпирической АБТ, несмотря на высокую вероятность связи с *MSSA*, что и определило трудности этиологической диагностики (снижение концентрации возбудителя в крови на фоне активной беспорядочной АБТ) и осложненное течение заболевания. Ключевую роль в определении этиологического диагноза ИЭ имело исследование ткани сердечного клапана методом ПЦР, определившее назначение правильной, этиотропной АБТ и успешный исход, однако для данной пациентки не имевшее дополнительного эпидемиологического значения, а лишь подтвердившее имевшиеся предположения об этиологии заболевания. Исследование ткани клапана методом ПЦР в добавление к традиционным микробиологическим методам, является ценным диагностическим исследованием, особенно при ИЭ неустановленной этиологии.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References/Литература

1. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, 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;36(44):3075-3128. DOI:10.1093/eurheartj/ehv319.
 2. Kumanayaka D, Mutyalu M, Reddy DV, Slim J. Coronavirus Disease 2019 Infection as a Risk Factor for Infective Endocarditis. Cureus. 2021;13(5):e14813. DOI:10.7759/cureus.14813.
 3. Kaka AS, Filice GA, Kuskowski M, Musher DM. Does active hepatitis C virus infection increase the risk for infection due to *Staphylococcus aureus*? Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(7):1217-1223. DOI:10.1007/s10096-017-2912-0.
 4. Demin AA, Kobalava ZD, Skopin II, et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(10):5233. (In Russ.) [Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И., и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств у взрослых. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):5233]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5233.
 5. Kotova EO, Domonova EA, Kobalava ZhD, et al. Modern trends in identification of causative agents in infective endocarditis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(1):153-164. (In Russ.) [Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д., и др. Современные тренды этиологической диагностики инфекционного эндокардита. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021;17(1):153-164]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-14.
 6. Tissot-Dupont H, Casalta JP, Gouriet F, et al. International experts' practice in the antibiotic therapy of infective endocarditis is not following the guidelines. Clinical Microbiology and Infection. 2017;23:736-739. DOI:10.1016/j.cmi.2017.03.007.
 7. Danilov AI, Alekseeva IV, Asner TV, et al. Real practice of therapy of infective endocarditis in the Russian Federation: intermediate results of the MAESTRO study. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2013;15(2);suppl 1:18-9. (In Russ.) [Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. и др. Реальная практика терапии инфекционного эндокардита в РФ: промежуточные результаты исследования МАЭСТРО. Клиническая Микробиология и Анти-микробная Химиотерапия. 2013;15(2);приложение 1:18-9].
 8. Scheggi V, Del Pace S, Ceschia N, et al. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: clinical challenges emerging from a single-centre experience. BMC Infect Dis. 2021;21(1):1010. DOI:10.1186/s12879-021-06697-1.
 9. Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, et al. Blood culture-negative endocarditis: Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. Medicine (Baltimore). 2017;96(47):e8392. DOI:10.1097/MD.00000000000008392.
 10. Halavaara M, Martelius T, Anttila VJ, Järvinen A. Three Separate Clinical Entities of Infective Endocarditis-A Population-Based Study From Southern Finland 2013-2017. Open Forum Infect Dis. 2020;7(9):ofaa334. DOI:10.1093/ofid/ofaa334.
 11. Zubarevich A, Szczechowicz M, Osswald A, et al. Surgical treatment of infective endocarditis in intravenous drug abusers. J Cardiothorac Surg. 2021;16(1):97. DOI:10.1186/s13019-021-01491-1.
 12. Pericàs JM, Llopis J, Athan E, et al. Prospective Cohort Study of Infective Endocarditis in People Who Inject Drugs. J Am Coll Cardiol. 2021;77(5):544-555. DOI:10.1016/j.jacc.2020.11.062.
 13. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, et al. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(1):12-20. DOI:10.2215/CJN.02730313.
 14. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. Russian Journal of Cardiology. 2016;15(5):117-162. (In Russ.) [Adler Y, Charron P, Imazio M et al. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015. Российский кардиологический журнал. 2016;15(5):117-162]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-5-117-162.
- Писарюк Александра Сергеевна [Alexandra S. Pisaryuk]
eLibrary SPIN 5602-1059, ORCID 0000-0003-4103-4322
Кахкция Павел Варзатович [Pavel V. Kakhktsyan]
eLibrary SPIN 9092-1870, ORCID 0000-0002-8781-5012
Бабухина Юлия Игоревна [Julia I. Babukhina]
eLibrary SPIN 2000-2010, ORCID 0000-0002-1454-467X
Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]
eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768