

Влияние антибактериальной терапии на чувствительность методов этиологической диагностики у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом

Котова Е.О.^{1,2*}, Моисеева А.Ю.¹, Кобалава Ж.Д.^{1,2}, Домонова Э.А.³, Писарюк А.С.^{1,2}, Сильвейстрова О.Ю.³, Кахкцян П.В.⁴, Владимиров В.В.⁵

¹ Российский Университет Дружбы Народов (РУДН), Медицинский институт, Москва, Россия

² Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова, Москва, Россия

³ Центральный Научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

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

⁵ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

Цель. Оценка влияния длительности дооперационной антибактериальной терапии (АБТ) на чувствительность микробиологического исследования (МБИ) и ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ).

Материалы и методы. Проспективно включено 52 оперированных пациента с активным ИЭ (критерии Дюка, 2015). Всем пациентам выполнялись МБИ крови до поступления в кардиохирургический стационар, а также параллельные одномоментные МБИ и ПЦР-исследование крови/тканей иссеченных клапанов с последующим секвенированием по Сэнгеру в кардиохирургическом стационаре. Продолжительность дооперационного лечения рассчитывали от первого дня АБТ по диагнозу ИЭ до дня операции.

Результаты. При проведении комплексной этиологической диагностикой возбудитель ИЭ установлен у 84,6% (n=44) пациентов. Выявлено значительное снижение чувствительности МБИ венозной крови при выполнении в срок до и после госпитализации в кардиохирургический стационар (с 44,2% до 17,3%; $p < 0,05$). При сравнении МБИ крови/тканей резецированных клапанов и ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов, наибольшую чувствительность продемонстрировали молекулярно-биологические методы, с большим преимуществом при изучении тканей резецированных клапанов (17,3% и 19,2% против 38,5% и 75,0%, соответственно; $p < 0,001$). МБИ венозной крови, выполненное в ранние сроки до поступления в кардиохирургический стационар, было сопоставимо по чувствительности с ПЦР-исследованием крови, выполненным в поздние сроки на фоне длительной АБТ, и значительно менее чувствительным по отношению к ПЦР-исследованию тканей резецированных клапанов [44,2% и 38,5% ($p > 0,05$) против 75,0% ($p < 0,05$)]. При АБТ 1-28 дней имелись сопоставимые результаты МБИ с ПЦР-исследованием крови и значимо лучшие результаты ПЦР-исследования тканей резецированных клапанов [31,0%, 34,5% и 41,4% ($p > 0,05$), против 72,4% ($p < 0,001$), соответственно], а при АБТ ≥ 29 дней МБИ любого биологического материала оказались отрицательными у всех пациентов, а ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов сохранили высокую чувствительность (0% и 0% против 34,8% и 78,3%, соответственно; $p < 0,01$).

Заключение. Длительная дооперационная АБТ значимо снижала чувствительность МБИ крови/тканей резецированных клапанов у оперированных пациентов с ИЭ, тогда как ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов отличались высокой чувствительностью даже при АБТ > 29 дней.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, микробиологическое (культуральное) исследование, молекулярно-биологические методы, полимеразная цепная реакция, ПЦР, секвенирование, этиологическая диагностика, антибактериальная терапия.

Для цитирования: Котова Е.О., Моисеева А.Ю., Кобалава Ж.Д., Домонова Э.А., Писарюк А.С., Сильвейстрова О.Ю., Кахкцян П.В., Владимиров В.В. Влияние антибактериальной терапии на чувствительность методов этиологической диагностики у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1):34-42. DOI:10.20996/1819-6446-2023-02-03.

Effect of Antibiotic Therapy on the Sensitivity of Etiological Diagnostic Methods in Patients with Infective Endocarditis after Surgery

Kotova E.O.^{1,2*}, Moiseeva A.Yu.¹, Kobalava Zh.D.^{1,2}, Domonova E.A.³, Pissaruk A.S.^{1,2}, Silveistрова O.Yu.³, Kakhktsyan P.V.⁴, Vladimirov V.V.⁵

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

² City Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russia

³ Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

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

⁵ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

Aim. Assessment of impact of the duration of preoperative antimicrobial therapy (AMT) on the sensitivity of microbiological examination and polymerase chain reaction (PCR) of blood/tissues of resected valves in operated patients with infective endocarditis (IE).

Materials and methods. 52 operated patients with active IE were included prospectively (Duke criteria, 2015). All patients underwent microbiological examination of blood before admission to the cardiac surgery hospital, as well as parallel simultaneous microbiological examination and PCR of blood/tissues of excised valves, followed by Sanger sequencing. The duration of preoperative treatment was calculated from the first day of AMT according to IE diagnosis to the day of surgery.

Results. The causative agent of IE was established in 84.6% (n=44) patients by means of complex etiological diagnosis. A significant decrease in the sensitivity of microbiological examination of venous blood was revealed when performed in the period before and after hospitalization to a surgical hospital (up 44.2% to 17.3%, $p < 0.05$). When comparing microbiological examination of blood/tissues of resected valves and PCR of blood/tissues of resected valves, molecular biological methods demonstrated the greatest sensitivity, with a great advantage when examining the tissues of resected valves (17.3% and 19.2% vs. 38.5% and 75.0%, respectively; $p < 0.001$). The microbiological examination of venous blood performed at an early

date before admission to the cardiac surgery hospital was comparable in sensitivity to the PCR blood test performed at a later date after prolonged AMT, and significantly less sensitive in relation to the PCR of resected valve tissues [44.2% and 38.5% ($p > 0.05$) vs. 75.0% ($p < 0.05$)]. In course of AMT 1-28 days, there were comparable results of microbiological examination with PCR blood examination and significantly better results of PCR of resected valve tissues [31.0% and 34.5% and 41.4% ($p > 0.05$) vs 72.4% ($p < 0.001$), respectively], and with AMT ≥ 29 days, microbiological examination of any biological material was negative in all patients, and PCR of blood/tissues of resected valves retained high sensitivity (0% and 0% vs. 34.8% and 78.3%, respectively; $p < 0.01$).

Conclusion. Long-term preoperative AMT significantly reduced the sensitivity of microbiological examination of resected valve blood/tissue in operated patients with IE, whereas PCR of resected valve blood/tissue was highly sensitive even with preoperative AMT for more than 29 days.

Key words: infective endocarditis, microbiological (cultural) methods, molecular biological methods, polymerase chain reaction, PCR, sequencing, etiological diagnostics, antimicrobial therapy.

For citation: Pisaryuk A.S., Kotova E.O., Ageev P.V., Moiseeva A.Yu., Povalyaev N.M., Domanova E.A., Silvestrova O.Yu., Tsimbalist N.S., Kakhktsyan P.V., Meray I.A., Meshkov A.D., Safarova A.F., Kobalava Zh.D. Effect of Antibiotic Therapy on the Sensitivity of Etiological Diagnostic Methods in Patients with Infective Endocarditis after Surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):34-42. DOI:10.20996/1819-6446-2023-02-03.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): pisaryuk_as@pfur.ru

Received/Поступила: 19.01.2023

Accepted/Принята в печать: 24.01.2023

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) относится к заболеваниям, ассоциирующимся не только со сложной диагностикой, но и значительными трудностями в терапии. Так даже длительное лечение высокими терапевтическими дозами антибактериальных препаратов при внутривенном введении не всегда оказывается эффективным и почти половине пациентов требуется хирургическое лечение [1]. Основной причиной, ограничивающей успех антибактериальной терапии (АБТ), является высокая частота ИЭ с неустановленным возбудителем, часто обусловленная несвоевременной и несовершенной этиологической диагностикой, определяющая выбор неэффективных схем АБТ, приводящих к формированию множественной лекарственной устойчивости [2]. Качественная этиологическая диагностика имеет ключевое значение для всех пациентов с ИЭ, особенно подвергающихся кардиохирургическому лечению, так как длительная предшествующая АБТ, как правило, определяет низкую чувствительность традиционно применяемых культуральных исследований крови/тканей резецированных клапанов. Ранее было показано, что частота отрицательных результатов микробиологического исследования (МБИ), выполненного на фоне АБТ достигает 71% в крови и 94% в тканях резецированных клапанов [3]. В связи с этим актуально внедрение высокоточных и чувствительных методов этиологической диагностики, не зависящих от внешних факторов, в том числе назначения АБТ, снижающей концентрацию возбудителя в исследуемом материале, например, молекулярно-биологических. Однако исследований по изучению чувствительности МБИ и ПЦР-исследований у оперированных пациентов с ИЭ в зависимости от длительности дооперационной АБТ недостаточно.

Цель исследования – оценить влияние длительности дооперационной АБТ на чувствительность МБИ и ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов у оперированных пациентов с ИЭ.

Материал и методы

Проспективно включено 52 оперированных пациента с активным ИЭ (критерии Дюка, 2015), с апреля 2021 г. по июнь 2022 г. Всем пациентам выполнялись МБИ крови до поступления в кардиохирургический стационар (на предыдущих этапах госпитализации по текущему диагнозу ИЭ), а также параллельные одномоментные МБИ и ПЦР-исследования крови (при поступлении в кардиохирургический стационар) и тканей иссеченных клапанов (во время кардиохирургической операции) с последующим секвенированием по Сэнгеру. Продолжительность дооперационного лечения рассчитывали от первого дня АБТ по диагнозу ИЭ до дня операции.

Исследование выполнено в соответствии с законодательством РФ, стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской Декларации, нормативными документами локального этического комитета Медицинского института РУДН, Протокол № 27 от 18.03.2021.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistical Package for Social Science software (IBM® SPSS® Statistics, Version 27). Для представления количественных данных использовалась медиана (Me) с указанием интерквартильного размаха (25%; 75%). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. С целью оценки нормальности распределения применялся тест Колмогорова-Смирнова. Для оценки различий между связанными группами

Table 1. Clinical and demographic characteristics of operated patients with infective endocarditis (n=52)

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика оперированных пациентов с ИЭ (n=52)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	42 (80,8)
Возраст, Ме [25-75%]	45,5 (34,0; 60,0)
Вторичный ИЭ, n (%)	30 (57,7)
Дегенеративный порок сердца, n (%)	20 (38,5)
• Кальциноз клапана, n (%)	9 (17,3)
• Миксоматозная дегенерация, n (%)	11 (21,2)
Двустворчатый АК, n (%)	7 (13,5)
Протезированный клапан, n (%)	3 (5,8)
Левосторонний ИЭ, n (%)	34 (65,4)
Вегетации на АК, n (%)	13 (25,0)
Вегетации на МК, n (%)	13 (25,0)
Вегетации на АК+МК, n (%)	8 (15,4)
Правосторонний ИЭ на ТК, n (%)	16 (30,8)
Двусторонний ИЭ, n (%)	2 (3,9)
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное	
ИЭ – инфекционный эндокардит, АК – аортальный клапан, МК – митральный клапан, ТК – трикуспидальный клапан	

рассчитывался критерий Мак-Немара, для несвязанных групп – критерий хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера для качественных характеристик, U критерий Манна-Уитни для оценки количественных данных.

Результаты

Среди 52 оперированных пациентов с ИЭ отмечалось преобладание мужчин с медианой возраста 45,5 (34,0; 60,0) лет. Вторичный ИЭ встречался более чем у половины пациентов, преимущественно левосторонней локализации (табл. 1).

У обследуемых пациентов отмечалась высокая коморбидность, индекс Чарльсон составил $3,4 \pm 3,1$ балла (табл. 2). Преимущественно встречались сердечно-сосудистые заболевания у 57,7% (n=30), с высокой частотой артериальной гипертонии у 53,9% (n=28) и сердечной недостаточности в анамнезе у 21,2% (n=11). Также часто имелся вирусный гепатит С у 36,5% (n=19). Более чем у трети пациентов ИЭ был ассоциирован с внутривенным употреблением психоактивных препаратов (n=18, 34,6%).

При проведении комплексной этиологической диагностики возбудитель ИЭ установлен у 84,6% (n=44) пациентов (табл. 3). Среди этиологических агентов ИЭ наиболее часто встречались *Staphylococcus spp.* (с преобладанием *Staphylococcus aureus*), *Enterococcus spp.* и *Streptococcus spp.* Несколько реже определялась полифлора и *Bartonella spp.*

Table 2. Characteristics of operated patients with infective endocarditis by concomitant diseases (n=52)

Таблица 2. Характеристика оперированных пациентов с ИЭ по сопутствующим заболеваниям (n=52)

Параметр	Значение
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	30 (57,7)
АГ, n (%)	28 (53,9)
ХСН, n (%)	11 (21,2)
ИБС, n (%)	8 (15,4)
ФП, n (%)	4 (7,7)
СССУ, n (%)	2 (3,9)
ХБП, n (%)	7 (13,5)
СД 2 типа, n (%)	7 (13,5)
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	4 (7,7)
ХОБЛ/Бронхиальная астма, n (%)	4 (7,7)
Вирусный гепатит С, n (%)	19 (36,5)
Цирроз печени, n (%)	3 (5,8)
ВИЧ, n (%)	3 (5,8)
Внутривенное употребление психоактивных препаратов, n (%)	18 (34,6)
Индекс Чарльсон, баллы	$3,4 \pm 3,1$
Данные представлены в виде $M \pm SD$, если не указано иное	
АГ – артериальная гипертония, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, СССУ – синдром слабости синусового узла, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека	

МБИ крови выполнялось как минимум дважды за весь период лечения ИЭ, при этом обращало внимание значительное снижение чувствительности метода (более чем в 2 раза) в зависимости от времени выполнения: до и после госпитализации в хирургический стационар 44,2% (n=23) против 17,3% (n=9), $p < 0,05$ соответственно (рис. 1). При сравнении одномоментно проводимых МБИ и ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов, лучшую чувствительность продемонстрировали молекулярно-биологические методы, с большим преимуществом при изучении тканей резецированных клапанов [17,3% (n=9) и 19,2% (n=10) против 38,5% (n=10) и 75,0% (n=39), $p < 0,001$, соответственно]. Более того, МБИ венозной крови, выполненное в ранние сроки диагностики до поступления в кардиохирургический стационар, оказалось сопоставимым по чувствительности с ПЦР-исследованием крови, выполненным в поздние сроки диагностики на фоне длительной АБТ, и значительно менее чувствительным в отношении ПЦР-исследования тканей резецированных клапанов [44,2% (n=23) и 38,5% (n=20) ($p > 0,05$) против 75,0% (n=39), $p < 0,05$, соответственно].

Table 3. Etiological structure of infective endocarditis (n=52)

Таблица 3. Этиологическая структура ИЭ (n=52)

Возбудитель	n (%)
<i>Staphylococcus spp.</i>	23 (52,3)
• <i>S. aureus</i>	20 (45,5)
• MSSA	17 (38,6)
• MRSA	3 (6,8)
• CoNS	3 (6,8)
• <i>S. epidermidis</i>	2 (4,5)
• <i>S. lugdunensis</i>	1 (2,3)
<i>Enterococcus spp.</i>	6 (13,6)
• <i>Enterococcus faecalis</i>	5 (11,4)
• <i>Enterococcus durans</i>	1 (2,3)
<i>Streptococcus spp.</i>	5 (11,4)
• <i>Str. mitis</i>	2 (4,5)
• <i>Str. mutans</i>	1 (2,3)
• <i>Str. gallolyticus</i>	1 (2,3)
• <i>Str. infantis</i>	1 (2,3)
Другие	5 (11,4)
• <i>Bartonella spp.</i>	3 (6,8)
• <i>Granulicatella adiacence</i>	1 (2,3)
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (2,3)
Полифлора	5 (11,4)
• <i>Ent. faecalis</i> + <i>Staphylococcus spp.</i>	2 (4,5)
• <i>Ent. faecalis</i> + <i>S. aureus</i> MSSA	2 (4,5)
• <i>Str. gallolyticus</i> + <i>S. aureus</i> MSSA	1 (2,3)

CoNS – коагулазонегативный стафилококк, MSSA – чувствительный к метициллину *S. aureus*, MRSA – устойчивый к метициллину *S. aureus*

Дооперационная АБТ проводилась у 84,6% (n=44), из них схемы, включающие гликопептиды были назначены всем пациентам. Несколько реже применялись цефалоспорины, аминогликозиды и карбапенемы. Остальные препараты назначались в отдельных случаях. Медиана длительности дооперационной АБТ составила 27,5 (17,3; 38,8) дней (табл. 4).

Для оценки влияния АБТ на результаты этиологической диагностики ИЭ, пациенты были разделены в зависимости от длительности дооперационной АБТ на 2 группы: группа 1 – АБТ ≤ 28 дней (n=29, 55,8%) и группа 2 – АБТ ≥ 29 дней (n=23, 44,2%) (табл. 5).

В группе 1 имелись сопоставимые результаты МБИ крови/тканей резецированных клапанов и ПЦР-исследования крови, в то время как ПЦР-исследование тканей резецированных клапанов продемонстрировало значимо лучшую чувствительность [31,0%, 34,5% и 41,4% (p>0,05), против 72,4% (p<0,001), соответственно]. В группе 2 результаты МБИ крови/тканей резецированных клапанов оказались отрицательными у всех пациентов, тогда как ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов сохраняли

Table 4. Preoperative antibiotic therapy in patients with infective endocarditis (n=52)

Таблица 4. Дооперационная антибактериальная терапия у пациентов с ИЭ (n=52)

Показатель	Значение
Гликопептиды, n (%)	44 (84,6)
Ванкомицин, n (%)	44 (84,6)
Цефалоспорины, n (%)	29 (55,8)
• Цефтриаксон, n (%)	19 (36,5)
• Цефазолин, n (%)	4 (7,7)
• Цефотаксим, n (%)	3 (5,8)
• Цефепим, n (%)	2 (3,8)
• Цефоперазон+сульбактам, n (%)	1 (1,9)
Аминогликозиды, n (%)	19 (36,5)
• Гентамицин, n (%)	18 (34,6)
• Амикацин, n (%)	1 (1,9)
Карбапенемы, n (%)	16 (30,8)
• Меропенем, n (%)	15 (28,8)
• Имипенем, n (%)	1 (1,9)
Пенициллины, n (%)	9 (17,3)
• Амоксициллин+сульбактам, n (%)	4 (7,7)
• Ампициллин, n (%)	2 (3,8)
• Ампициллин+сульбактам, n (%)	2 (3,8)
• Оксациллин, n (%)	1 (1,9)
Фторхинолоны, n (%)	6 (11,5)
• Ципрофлоксацин, n (%)	5 (9,6)
• Левофлоксацин, n (%)	1 (1,9)
Липопептиды (Далтомицин), n (%)	5 (9,6)
Тетрациклины (Тигециклин), n (%)	1 (1,9)
Оксазолидиноны (Линезолид), n (%)	1 (1,9)
Линкозамиды (Линкомицин), n (%)	1 (1,9)

высокую чувствительность (0% и 0% против 34,8% и 78,3%, соответственно; p<0,01) (см. табл. 5, рис. 2). Более того, отмечено, что ПЦР-исследование тканей резецированных клапанов продемонстрировало большую чувствительность по сравнению с ПЦР-исследованием венозной крови (78,3% против 34,8%, соответственно; p<0,01).

Также для МБИ крови/тканей резецированных клапанов отмечена самая короткая продолжительность АБТ, при которой получены положительные результаты исследований [20 (17,5; 24,5) и 20 (15,5; 24,0), соответственно; p>0,05], в то время как ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов оставались положительными при большей длительности АБТ, однако различия были не значимыми (табл. 6). Таким образом, чувствительность МБИ снижалась при большей длительности дооперационной АБТ. Чувствительность ПЦР-исследования не зависела от вида биологического материала и в меньшей степени зависела от длительности АБТ оперированных пациентов с ИЭ,

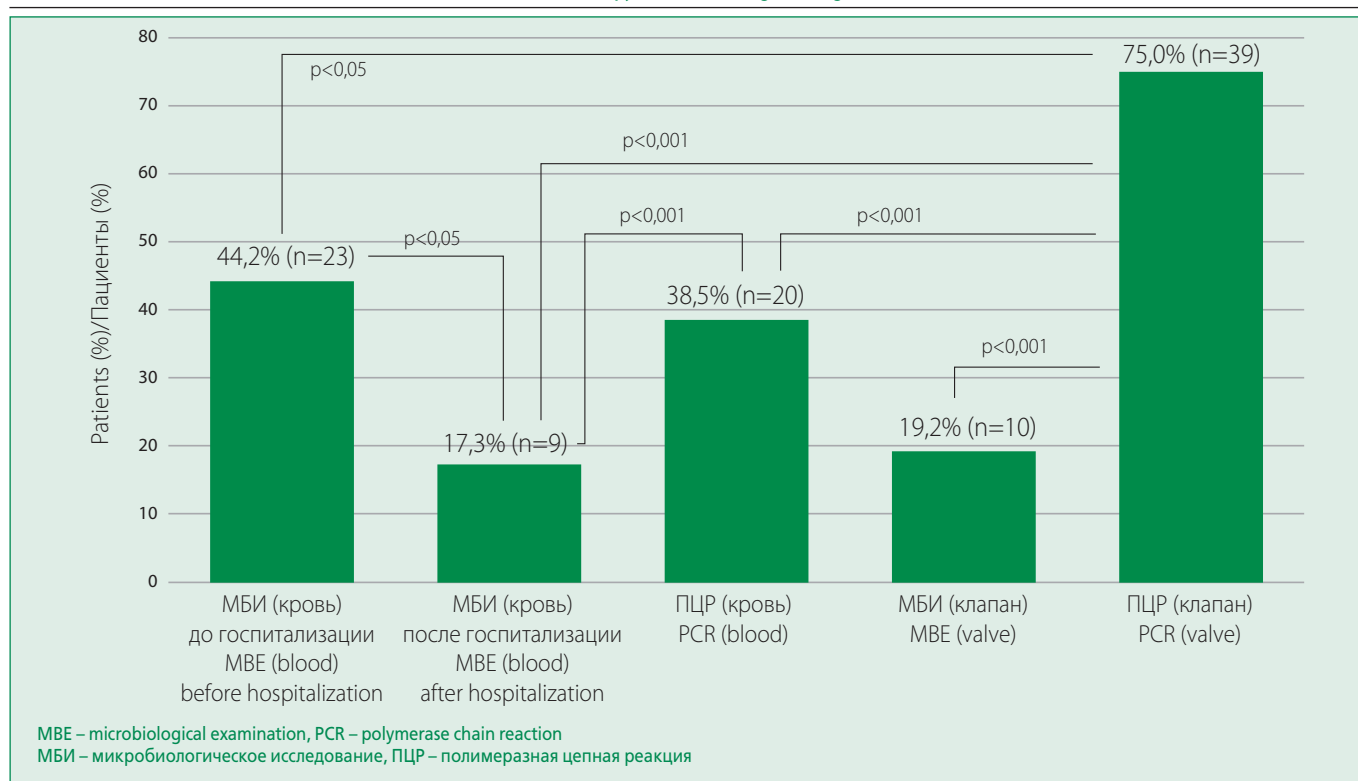


Figure 1. Sensitivity of microbiological examination and molecular biological methods depending on the type of biological material and the time of the examination

Рисунок 1. Чувствительность МБИ и молекулярно-биологических методов в зависимости от вида биологического материала и времени выполнения исследования

что представляет весомое преимущество, позволяющее идентифицировать возбудителя на фоне предшествующей АБТ.

Таким образом, при изучении влияния АБТ на чувствительность методов этиологической диагностики у оперированных пациентов с ИЭ установлено, что лучший результат показали молекулярно-биологические исследования, в особенности ПЦР-исследование с последующим секвенированием тканей резецированных клапанов (рис. 3). Проведенное ПЦР-исследование

венозной крови/тканей резецированных клапанов позволяло определять этиологическую принадлежность ИЭ значительно чаще и при большей длительности АБТ, чем МБИ.

Обсуждение

Проведенное исследование было направлено на изучение влияния продолжительности дооперационной АБТ на чувствительность разных методов этиологической диагностики, применяемых при лабораторном

Table 5. Comparison of the results of parallel methods for the etiological diagnosis of infective endocarditis, depending on the duration of preoperative antibiotic therapy

Таблица 5. Сравнение результатов параллельных методов этиологической диагностики ИЭ в зависимости от длительности дооперационной АБТ

Длительность АБТ (дней)	n	Положительные результаты МБИ, n (%)		Положительные результаты ПЦР, n (%)	
		кровь	клапан	кровь	клапан
1-28 дней	29	9 (31,0) ^{***, ††}	10 (34,5) ^{***, ††}	12 (41,4) ^{***}	21 (72,4)
≥29 дней	23	0 (0) ^{†††}	0 (0) ^{†††}	8 (34,8) ^{†, ††, ††, ††, ††}	18 (78,3)
Итого, n	52	9 (17,3)	10 (19,2)	20 (38,5)	39 (75,0)

АБТ – антибактериальная терапия, МБИ – микробиологическое исследование, ПЦР – полимеразная цепная реакция
^{***} – p < 0,001 по сравнению с ПЦР клапана при АБТ 1-28 дней, ^{††} – p < 0,01, ^{†††} – p < 0,001 по сравнению с ПЦР клапана при АБТ ≥29 дней,
^{††} – p < 0,01 по сравнению с МБИ крови при АБТ ≥29 дней, ^{†††} – p < 0,01 по сравнению с МБИ клапана при АБТ ≥29 дней

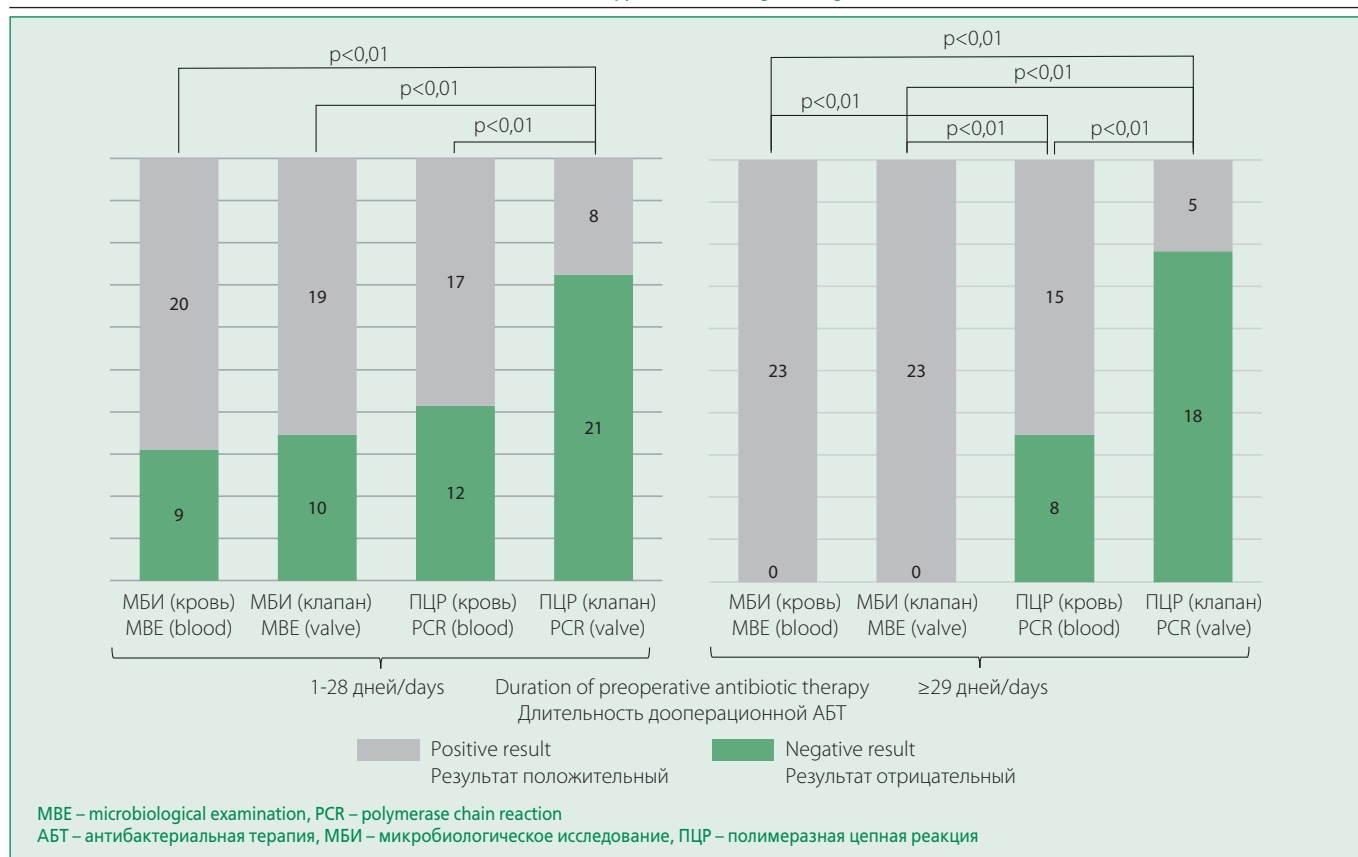


Figure 2. Comparison of the results of parallel methods for the etiological diagnosis of infective endocarditis, depending on the duration of preoperative antibiotic therapy

Рисунок 2. Сравнение результатов параллельных методов этиологической диагностики ИЭ в зависимости от длительности дооперационной АБТ

обследовании оперированных пациентов с ИЭ. Выполнено ограниченное количество исследований, изучающих влияние АБТ на чувствительность этиологических методов диагностики у оперированных пациентов с ИЭ, преимущественно представленных данными

в отношении МБИ. Moreillon P. и соавт. отметили, что АБТ ≥ 2 нед ассоциирована с отрицательным результатом МБИ венозной крови [4], что согласуется с полученными нами данными – при АБТ 1-28 дней МБИ венозной крови было положительным лишь у 1/3 об-

Table 6. The effectiveness of various methods of etiological diagnosis depending on the duration of preoperative antibiotic therapy

Таблица 6. Эффективность различных методов этиологической диагностики в зависимости от длительности дооперационной АБТ

Метод диагностики	Дооперационная АБТ (дни)	
	Исследование положительно	Исследование отрицательно
МБИ венозной крови	20,0 (17,5; 24,5)*	26,0 (17,0; 38,3)
МБИ ткани клапана	20,0 (15,5; 24,0)**	26,5 (17,0; 35,3)
ПЦР-исследование венозной крови	24,0 (16,0; 35,3)	30,0 (17,3; 39,5)
ПЦР-исследование ткани клапана	27,0 (17,0; 40,0)	28,5 (20,3; 35,8)
Этиология ИЭ всеми методами	26,0 (16,0; 40,0)	29,0 (21,5; 36,5)

Данные представлены в виде Me (25%; 75%), если не указано иное.
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – по сравнению с группой с отрицательными результатами исследования. Исследование положительно – этиологический агент/агенты ИЭ установлены; исследование отрицательно – этиологический агент/агенты ИЭ не установлены.
МБИ – микробиологическое исследование, ПЦР – полимеразная цепная реакция.

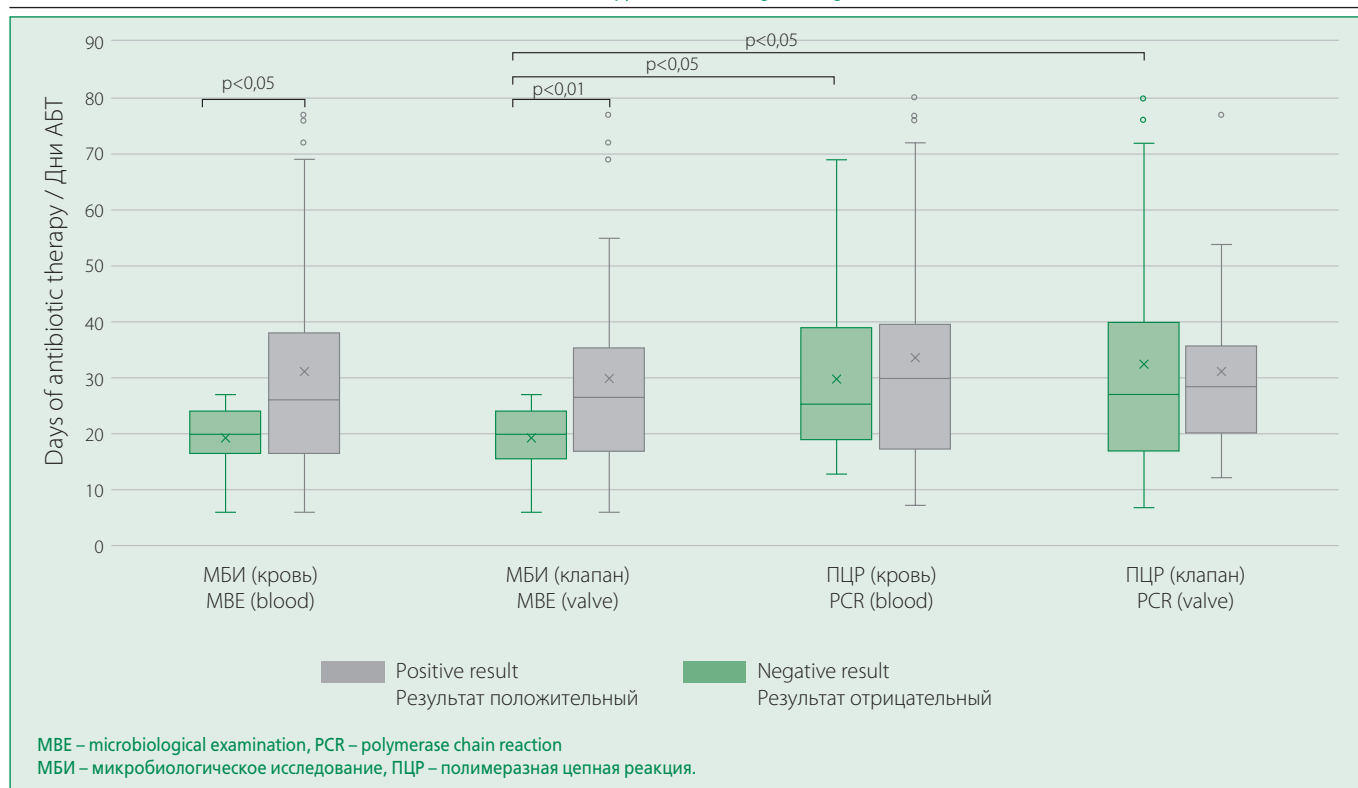


Figure 3. The effectiveness of various methods of etiological diagnosis depending on the duration of preoperative antibiotic therapy

Рисунок 3. Эффективность различных методов этиологической диагностики в зависимости от длительности дооперационной АБТ

следованных, а при АБТ ≥ 29 дней, результаты тестирований оказались отрицательными у всех пациентов.

Kim M.S. и соавт. отметили связь частоты положительных результатов МБИ крови со сроками проведения исследования: так в ранние сроки диагностики ИЭ чувствительность метода составила 62,0%, а при отсроченном тестировании в кардиохирургическом стационаре – 41,8% [5]. Аналогичные данные получены J. Casalta и соавт., показавшими снижение чувствительности МБИ крови в 2 раза на фоне АБТ [6]. Нами также отмечено снижение чувствительности МБИ крови более чем в 2 раза при выполнении исследования до и при поступлении в кардиохирургический стационар (44,2% против 17,3%, соответственно; $p < 0,05$).

За последние 20 лет опубликован ряд работ, демонстрирующих низкую чувствительность МБИ ткани клапана на фоне длительной АБТ [5,7-9,25,26]. Upton A. и соавт. показали, что МБИ ткани клапана было положительным при АБТ ≥ 14 дней только у 1/131 обследованного с ИЭ [24], что позднее поддержано данными T. Vollmer и соавт. [27]. Похожие результаты по снижению чувствительности МБИ ткани клапана при АБТ ≥ 7 дней продемонстрировали в 2009 г. A. Mekontso Dessar и соавт. с 76% до 22% ($p < 0,001$)

[26] и в 2020 г. V. Gisler и соавт. с 52% до 13% ($p < 0,001$) [28]. Мы также отметили снижение чувствительности МБИ тканей клапанов на фоне АБТ: до 29 дней АБТ этиологический агент выявлен лишь у 1/5 обследованных, а при АБТ ≥ 29 возбудитель не идентифицирован ни у одного пациента. Кроме того, хотелось бы отметить в целом низкую чувствительность МБИ тканей резецированных клапанов – по данным литературы 18-41% [8-10,24,29], по нашим данным – 21,1%.

Молекулярно-биологические методы, в частности ПЦР, позиционируются как методы, не зависящие от стадии культивирования и демонстрирующие большую чувствительность, даже при длительной АБТ по сравнению с традиционными культуральными исследованиями [7-11]. В целом, независимо от АБТ, чувствительность ПЦР-исследования варьирует от 40,0 до 100% [7-8,10,12-22], что было сопоставимо с результатами нашего исследования: для ПЦР-исследования венозной крови – 38,5%, тканей резецированных клапанов – 75,0%. Относительно низкая чувствительность ПЦР-исследования венозной крови в нашем исследовании, вероятно, связана с выполнением его на поздних сроках (при поступлении в кардиохирургический стационар).

Korber F. и соавт. отметили, что на фоне АБТ возбудитель значимо чаще выявлялся методом ПЦР в венозной крови (64,6%), чем при МБИ крови [2]. Zeaiter Z. и соавт. показали, что предшествующая АБТ не влияла на чувствительность ПЦР-исследования крови [23]. В нашем исследовании также показана большая чувствительность ПЦР-исследования венозной крови, по сравнению с МБИ крови/ткани резецированного клапана как при АБТ ≤ 28 дней (41,4% против 31,0% и 34,5%, соответственно; $p > 0,05$), так и при АБТ ≥ 29 дней (34,8% против 0% и 0%, соответственно; $p < 0,01$). Длительность предшествующей АБТ также не влияла на чувствительность ПЦР-исследования венозной крови [24,0 (16,0; 35,3) и 30,0 (17,3; 39,5), соответственно; $p > 0,05$].

В серии публикаций убедительно доказана превосходящая чувствительность ПЦР-исследования тканей резецированных клапанов по сравнению с МБИ при длительной предшествующей АБТ ИЭ, показавших отсутствие или минимальное влияние АБТ на частоту выявления возбудителя методом ПЦР [5,7-9,25,27]. Kotilainen P. и соавт. продемонстрировали, что ПЦР-исследование тканей клапанов значимо дольше определяет этиологическую принадлежность ИЭ при длительной АБТ по сравнению с МБИ [Me (min-max): 23,5 (1-58) против 4 (2-8) дней АБТ, $p < 0,001$], при этом чувствительность ПЦР-исследования тканей клапанов не зависела от длительности АБТ [25]. Аналогичные данные получены M. Voldstedlund и соавт., показавших, что при АБТ < 5 дней чувствительность МБИ и ПЦР-исследовании тканей клапана сопоставимы (62,0% против 77,0%, соответственно; $p > 0,05$), а при АБТ ≥ 11 дней чувствительность МБИ значительно снижалась при сохраняющихся показателях ПЦР-исследования тканей клапанов (10,0% и 76,0%, соответственно; $p < 0,05$) [7]. Сопоставимые результаты на оперированных пациентах продемонстрировал Halavaara M. и соавт. (2019) по снижению чувствительности МБИ после АБТ ≥ 2 нед с 41,0 до 0% при высоких показателях ПЦР-исследования тканей резецированных клапанов 91,0-53,0% [8]. Отдельно отметим результаты T. Vollmer и соавт., продемонстрировавших возможность определения ДНК «возбудителя-свидетеля» в тканях клапанов методом ПЦР даже при АБТ более 40 дней [27]. Нами было показано, что ПЦР-исследование тканей резецированных клапанов обладало наивысшей чувствительностью среди анализируемых методов этиологической диагностики, сохраняя чувствительность даже при АБТ ≥ 29 дней, что позволило выявить возбудителя у 3/4 обследованных, не снижаясь в зависимости от длительности АБТ.

Таким образом, чувствительность традиционно применяемых МБИ крови/тканей резецированных кла-

панов при ИЭ напрямую зависит от длительности дооперационной АБТ. Порогом для выявления возбудителя при МБИ крови/ткани резецированных клапанов являлась АБТ в течение 28 дней, тогда как ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов сохраняли свою чувствительность и способствовали выявлению возбудителей ИЭ в большинстве случаев даже при АБТ ≥ 29 дней. ПЦР-исследование тканей резецированных клапанов показало наибольшую чувствительность в определении этиологии ИЭ, выявив этиопатогенетический агент в 75,0%, что особенно ценно для оперированных пациентов с длительной предшествующей АБТ.

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, в большинстве случаев мы не имели возможности назначать терапию проспективно от момента постановки диагноза ИЭ до операции. Длительность АБТ в предыдущие госпитализации до поступления в кардиохирургический стационар мы оценивали ретроспективно по данным анамнеза и предоставленной медицинской документации, что создавало определенные трудности в подсчете истинной длительности АБТ, и, возможно, повлияло на конечный результат. Во-вторых, мы проводили ПЦР-исследование крови только на поздних сроках, в кардиохирургическом стационаре (как минимум после 1 предшествующей госпитализации по текущему диагнозу ИЭ), что оказало влияние на чувствительность метода, однако, несмотря на это, преимущество над МБИ сохранилось. Также следует отметить различие дизайнов предыдущих исследований, что ограничивает прямое сравнение полученных нами результатов с данными других авторов, преимущественно направленных на сравнение чувствительности двух или трех представленных методов этиологической диагностики, не всегда выполненных параллельно.

Заключение

Длительная дооперационная АБТ значимо снижала чувствительность параллельных МБИ крови/тканей резецированных клапанов у оперированных пациентов с ИЭ, тогда как ПЦР-исследование крови/тканей резецированных клапанов отличались высокой чувствительностью даже при дооперационной АБТ более 29 дней.

Отношение и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 22-75-10012) с использованием биоматериала человека, собранного и сохраняемого в рамках научной программы. Оборудование для сбора, хранения и транспортировки биоматериала человека, оборудо-

вание для обследования пациентов приобретено за счет средств Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Funding. The work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project no. 22-75-10012) using human biomaterial collected and preserved

as part of a scientific program. Equipment for the collection, storage and transportation of human biomaterial, equipment for examining patients was purchased at the expense of the Strategic Academic Leadership Program of RUDN University.

References / Литература

- Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016;387(10021):882-93. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00067-7.
- Korber F, Zeller I, Grünstäudl M, et al. SeptiFast versus blood culture in clinical routine - A report on 3 years experience. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(11-12):427-34. DOI:10.1007/s00508-017-1181-3.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):463-73. DOI:10.1001/archinternmed.2008.603.
- Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet*. 2004;363(9403):139-49. DOI:10.1016/S0140-6736(03)15266-X.
- Kim MS, Chang J, Kim MN, et al. Utility of a Direct 16S rDNA PCR and Sequencing for Etiological Diagnosis of Infective Endocarditis. *Ann Lab Med*. 2017;37(6):505-10. DOI:10.3343/alm.2017.37.6.505.
- Casalta JP, Gouriet F, Roux V, et al. Evaluation of the LightCycler SeptiFast test in the rapid etiologic diagnostic of infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(6):569-73. DOI:10.1007/s10096-008-0672-6.
- Voldstedlund M, Norum Pedersen L, Baandrup U, et al. Broad-range PCR and sequencing in routine diagnosis of infective endocarditis. *APMIS*. 2008;116(3):190-8. DOI:10.1111/j.1600-0463.2008.00942.x.
- Halavaara M, Martelius T, Järvinen A, et al. Impact of pre-operative antimicrobial treatment on microbiological findings from endocardial specimens in infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(3):497-503. DOI:10.1007/s10096-018-03451-5.
- Armstrong C, Kuhn TC, Dufner M, et al. The diagnostic benefit of 16S rDNA PCR examination of infective endocarditis heart valves: a cohort study of 146 surgical cases confirmed by histopathology. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(3):332-42. DOI:10.1007/s00392-020-01678-x.
- Peeters B, Herijgers P, Beuselink K, et al. Added diagnostic value and impact on antimicrobial therapy of 16S rRNA PCR and amplicon sequencing on resected heart valves in infective endocarditis: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):888.e1-888.e5. DOI:10.1016/j.cmi.2017.06.008.
- 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.0000000000008392.
- Kotova EO, Domonova EA, Karaulova YuL, et al. Infective endocarditis: Importance of molecular biological techniques in etiological diagnosis. *Therapeutic Archive*. 2016;88(11):62-7 (In Russ.) [Котова Е.О., Домонова Э.А., Караулова Ю.Л., и др. Инфекционный эндокардит: значение молекулярно-биологических методов в этиологической диагностике. *Терапевтический Архив*. 2016;88(11):62-7]. DOI:10.17116/terarkh2016881162-67.
- El-Kholy A, Gamal El-din El-Rachidi N, El-Anany M, et al. Impact of serology and molecular methods on improving the microbiologic diagnosis of infective endocarditis in Egypt. *Infection*. 2015;43(5):523-9. DOI:10.1007/s15010-015-0761-2.
- Kühn C, Disqué C, Mühl H, et al. Evaluation of commercial universal rRNA gene PCR plus sequencing tests for identification of bacteria and fungi associated with infectious endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2011;49(8):2919-23. DOI:10.1128/JCM.00830-11.
- Demin AA, Kobalava ZD, SkopinII, TyurinPV, 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. *Клинические рекомендации 2021*. *Российский Кардиологический Журнал*. 2022;27(10):5233]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5233.
- Miller RJ, Chow B, Pillai D, et al. Development and evaluation of a novel fast broad-range 16S ribosomal DNA PCR and sequencing assay for diagnosis of bacterial infective endocarditis: multi-year experience in a large Canadian healthcare zone and a literature review. *BMC Infect Dis*. 2016;16:146. DOI:10.1186/s12879-016-1476-4.
- Roverly C, Greub G, Lepidi H, et al. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2005;43(1):163-7. DOI:10.1128/JCM.43.1.163-167.2005.
- Greub G, Lepidi H, Roverly C, et al. Diagnosis of infectious endocarditis in patients undergoing valve surgery. *Am J Med*. 2005;118(3):230-8. DOI:10.1016/j.amjmed.2004.12.014.
- Lang S, Watkin RW, Lambert PA, et al. Evaluation of PCR in the molecular diagnosis of endocarditis. *J Infect*. 2004;48(3):269-75. DOI:10.1016/S0163-4453(03)00102-6.
- Bosshard PP, Kronenberg A, Zbinden R, et al. Etiologic diagnosis of infective endocarditis by broad-range polymerase chain reaction: a 3-year experience. *Clin Infect Dis*. 2003;37(2):167-72. DOI:10.1086/375592.
- Gauduchon V, Chalabreysse L, Etienne J, et al. Molecular diagnosis of infective endocarditis by PCR amplification and direct sequencing of DNA from valve tissue. *J Clin Microbiol*. 2003;41(2):763-6. DOI:10.1128/JCM.41.2.763-766.2003.
- Rantakokko-Jalava K, Nikkari S, Jalava J, et al. Direct amplification of rRNA genes in diagnosis of bacterial infections. *J Clin Microbiol*. 2000;38(1):32-9. DOI:10.1128/JCM.38.1.32-39.2000.
- Zeaier Z, Fournier PE, Greub G, et al. Diagnosis of Bartonella endocarditis by a real-time nested PCR assay using serum. *J Clin Microbiol*. 2003;41(3):919-25. DOI:10.1128/JCM.41.3.919-925.2003.
- Upton A, Drinkovic D, Pottumarthy S, et al. Culture results of heart valves resected because of streptococcal endocarditis: insights into duration of treatment to achieve valve sterilization. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(2):234-9. DOI:10.1093/jac/dkh527.
- Kotilainen P, Heiro M, Jalava J, et al. Aetiological diagnosis of infective endocarditis by direct amplification of rRNA genes from surgically removed valve tissue. An 11-year experience in a Finnish teaching hospital. *Ann Med*. 2006;38(4):263-73. DOI:10.1080/07853890600622119.
- Mekontso Dessap A, Zahar JR, Voirot G, et al. Influence of preoperative antibiotic therapy on valve culture results and outcome of endocarditis requiring surgery. *J Infect*. 2009;59(1):42-8. DOI:10.1016/j.jinf.2009.04.009.
- Vollmer T, Piper C, Horstkotte D, et al. 23S rDNA real-time polymerase chain reaction of heart valves: a decisive tool in the diagnosis of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1105-13. DOI:10.1093/eurheartj/ehp600.
- Gisler V, Dürr S, Irincheeva I, et al. Duration of pre-operative antibiotic treatment and culture results in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(1):31-40. DOI:10.1016/j.jacc.2020.04.075.
- Muñoz P, Bouza E, Marín M, et al. Heart valves should not be routinely cultured. *J Clin Microbiol*. 2008;46(9):2897-901. DOI:10.1128/JCM.02173-07.

Сведения об Авторах/About the Authors

Котова Елизавета Олеговна [Elizaveta O. Kotova]

eLibrary SPIN 6397-6480, ORCID 0000-0002-9643-5089

Моисеева Александра Юрьевна [Alexandra Yu. Moiseeva]

eLibrary SPIN 1121-0207, ORCID 0000-0003-0718-5258

Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]

eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768

Домонова Эльвира Алексеевна [Elvira A. Domonova]

eLibrary SPIN 1781-8807, ORCID 0000-0001-8262-3938

Писарюк Александра Сергеевна [Alexandra S. Pisaryuk]

eLibrary SPIN 5602-1059, ORCID 0000-0003-4103-4322

Сильвейстрова Ольга Юрьевна [Olga Yu. Silveystrova]

eLibrary SPIN 8943-4356, ORCID 0000-0001-8412-9765

Кахкциян Павел Варздатович [Pavel V. Kakhktsyan]

eLibrary SPIN 9092-1870, ORCID 0000-0002-8781-5012

Владимиров Виталий Васильевич [Vitaly V. Vladimirov]

eLibrary SPIN 9644-7872, ORCID 0000-0002-4026-8082