

Современные особенности инфекционного эндокардита в Российской Федерации

А. И. Данилов, Т. А. Осипенкова, Р. С. Козлов

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) актуальна во многих странах мира. Согласно данным многочисленных зарубежных исследований, заболеваемость ИЭ составляет 3–10 случаев на 100 тыс. человек в год. Несмотря на проведение современных методов диагностики, в том числе трансэзофагеальной эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, масс-спектрометрии и полимеразной цепной реакции, установленные алгоритмы проведения бактериологического исследования крови, использование схем рациональной антимикробной терапии (АМТ), летальность при ИЭ остается высокой, составляя более 20% [1].

В течение последних десятилетий увеличилось количество и изменилось соотношение основных факторов риска данной нозологии. Наиболее важную роль стали играть инъекционная наркомания, кардиохирургические операции и инвазивные медицинские манипуляции (длительная катетеризация вен, гемодиализ), что привело к смене ведущего возбудителя, которым в настоящее время, согласно большинству исследований, является *Staphylococcus aureus* [6].

В этиологической структуре ИЭ ведущую роль традиционно играют грамположительные микроорганизмы. Среди них наиболее часто выделяют *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, коагулазанегативный стафилококк и *Enterococcus* spp.

В последние годы отмечается рост резистентности большинства возбудителей ИЭ к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике. Распространенность резистентности может значительно различаться в разных странах и географических регионах. В случае ИЭ основную проблему представляют метициллинорезистентные штаммы стафилококков и штаммы *Enterococcus* spp. с высоким уровнем резистентности к аминогликозидам.

Высокие цифры смертности при ИЭ во многом обусловлены развитием потенциальных осложнений, среди которых наиболее часто отмечаются развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, тромбоэмболические проявления, развитие инфекционных аневризм, а также поражение внутренних органов различной локализации [2].

Материалы и методы

Было проведено многоцентровое исследование этиологии, антибиотикорезистентности и фармакоэпидемиологии инфекционного эндокардита, состоящее из двух частей: проспективной (сентябрь 2011 г. — декабрь 2016 г.) и ретроспективной (январь 2006 г. — август 2011 г.).

В исследование включались пациенты обоего пола всех возрастных групп с определенным и вероятным ИЭ. Диагноз ИЭ выставлялся согласно критериям Duke. В исследование включено 406 (в проспективной части — 166, в ретроспективной — 240) случаев ИЭ.

Пациенты находились на стационарном лечении в 11 лечебных учреждениях 9 городов Российской Федерации (Архангельск, Казань, Москва, Омск, Санкт-Петербург, Смоленск, Тюмень, Якутск, Ярославль). Все стационары, принявшие участие в исследовании, имеют многопрофильный характер и располагают собственной микробиологической лабораторией.

Идентификация микроорганизмов проводилась согласно рутинной локальной практике. Определение чувствительности выделенных штаммов стафилококков и энтерококков проводилось диско-диффузионным методом.

Критериями включения в исследование были: наличие диагноза определенного или вероятного ИЭ в карте стационарного больного, факт взятия хотя бы одного образца крови для бактериологического исследования, проведенная эхокардиография, доступность медицинской документации.

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

Результаты исследования

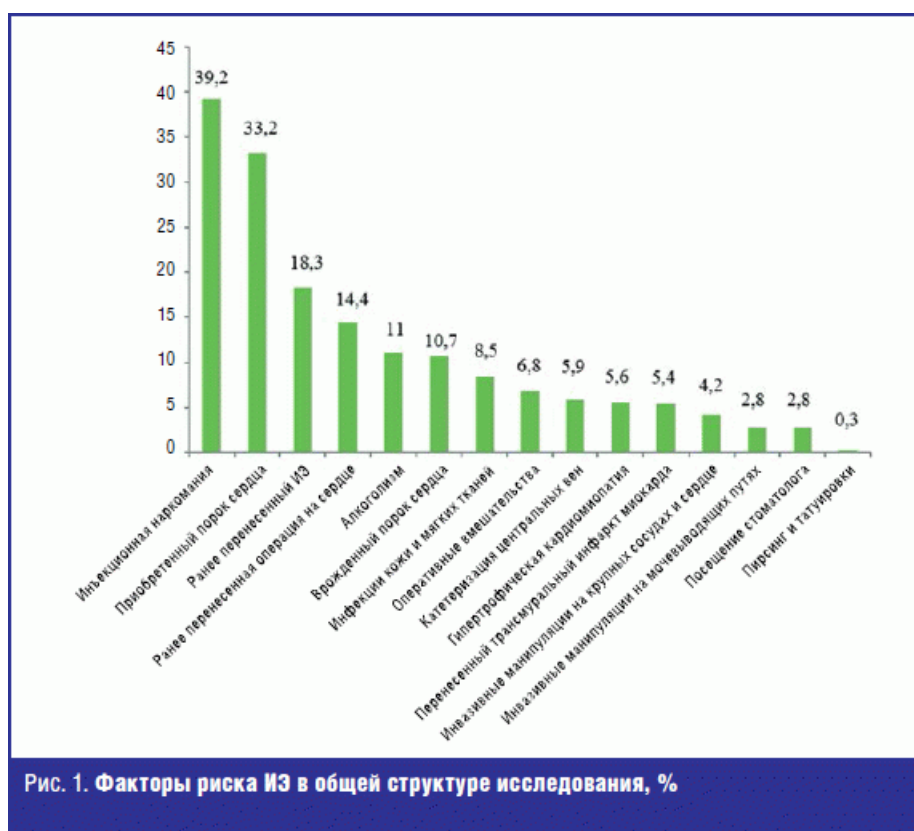
В настоящее время диагностика ИЭ базируется на общепризнанных Duke-критериях, в которых выделяют большие и малые критерии [7, 8].

В структуре больших критериев ИЭ в общем выделение этиологически значимых возбудителей при бактериологическом исследовании крови отмечалось в 35,5%, эхокардиографические признаки поражения эндокарда в 99,5%. В проспективном исследовании аналогичные показатели составили — 31,5% и 100,0%, в ретроспективном исследовании — 38,1% и 99,2% соответственно.

В структуре малых критериев ИЭ в общем иммунные проявления отмечались в 11,1%, лихорадка в 93,8%, микробиологические признаки, не соответствующие основному критерию, — в 2,2%, предрасполагающие факторы поражения сердца и инъекционная наркомания — в 77,3%, сосудистые проявления — в 38,2%. В проспективном исследовании аналогичные показатели составили — 9,6%, 96,4%, 4,2%, 77,1%, 33,1%, в ретроспективном исследовании — 12,1%, 92,1%, 0,8%, 77,5%, 41,7% соответственно.

Факторы риска в значительной степени определяют структуру возбудителей ИЭ и имеют важное значение в диагностике.

В общей структуре исследования среди факторов риска ИЭ в большинстве случаев отмечались: инъекционная наркомания — 39,2%, приобретенный порок сердца — 33,2%, ранее перенесенный ИЭ — 18,3% (рис. 1).



В проспективной части исследования среди факторов риска наиболее часто отмечались приобретенный порок сердца — 36,1%, инъекционная наркомания — 30,4%, ранее перенесенная операция на сердце — 19,4%, ранее перенесенный ИЭ — 18,8%.

В ретроспективном исследовании среди факторов риска наиболее часто отмечались инъекционная наркомания — 42,7%, приобретенный порок сердца — 31,3%, ранее перенесенный ИЭ — 18,0%.

Бактериологическое исследование крови проводилось многократно в 52,7% случаев, однократно в 47,3%. Наиболее существенным аспектом данного исследования является необходимость его проведения до назначения АМТ. Согласно полученным данным, своевременность проведения бактериологического исследования крови отмечена в 20,9%, в проспективном исследовании только в 19,3%, в ретроспективном — в 22,1%.

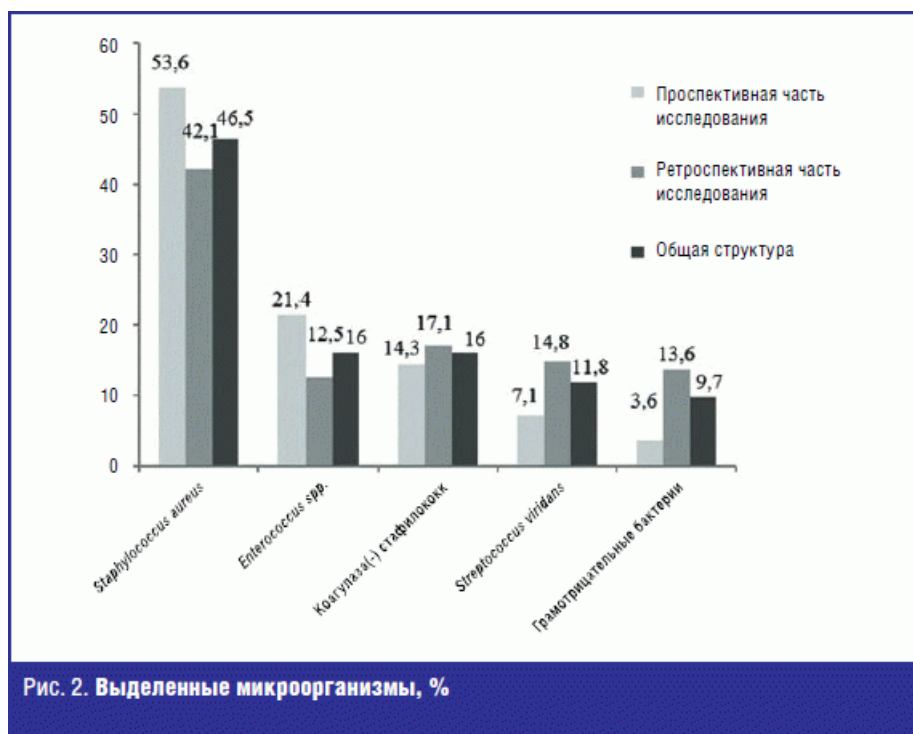
Среди визуализирующих методов диагностики наибольшее значение имеет эхокардиография, позволяющая в большинстве случаев выявить патологические изменения на клапанном аппарате сердца [10].

При проведении эхокардиографии в общей структуре исследования в 84,2% использовалась только трансторакальная эхокардиография, только трансэзофагеальная эхокардиография в 3,7%, сочетание трансторакальной и трансэзофагеальной эхокардиографии в 12,1%. В проспективном исследовании аналогичные показатели составили — 75,3%, 4,8%, 19,9%, в ретроспективном исследовании — 90,4%, 2,9% и 6,7%.

Наиболее частой локализацией поражения в общей структуре исследования был митральный клапан — 43,6%, аортальный клапан поражен в 37,9%, трехстворчатый клапан в 34,7%, клапан легочной артерии в 0,5% случаев. В проспективной части исследования наиболее часто поражен митральный клапан — 44,6%, аортальный клапан поражен в 39,8%, трехстворчатый клапан в 34,3%, клапан легочной артерии в 0,6%. В ретроспективной части исследования наиболее часто поражен митральный клапан — 42,9%, аортальный клапан поражен в 36,7%, трехстворчатый в 35%, клапан легочной артерии в 0,4% случаев.

Этиотропная направленность АМТ пациентов с ИЭ подробно освещена в современных зарубежных рекомендациях и играет ключевую роль при выборе наиболее корректного лечения [3]. С учетом этого обстоятельства была проведена микробиологическая идентификация включенных в исследование случаев.

В общей структуре исследования из 406 случаев в 144 (35,5%) был выделен этиологически значимый возбудитель. Преобладали грамположительные микроорганизмы — 130 (90,3%), а среди них — *Staphylococcus aureus* (46,5% от всех выделенных возбудителей) (рис. 2).



В течение последних десятилетий отмечается глобальный рост антибиотикорезистентности среди возбудителей большинства инфекций, во многом предопределяющий эффективность АМТ [9, 11].

В общей структуре проведенного исследования из 67 идентифицированных штаммов *Staphylococcus aureus* 19 (28,4%) являлись метициллинорезистентными. Из 23 штаммов коагулазанегативного стафилококка 8 (34,8%) являлись метициллинорезистентными. Среди выделенных 23 штаммов *Enterococcus spp.* преобладали 13 (56,5%), резистентные к гентамицину.

Обсуждение результатов исследования

Значимость проблемы ИЭ подтверждается отсутствием тенденции к снижению заболеваемости и смертности при данной патологии [5].

Улучшение ведения пациентов с ИЭ невозможно без знания особенностей диагностики и терапии, четких представлений об этиологической структуре, учета глобальных и локальных данных об антимикробной резистентности наиболее часто встречающихся возбудителей. В этой связи чрезвычайно важной представляется совместная эффективная работа клинических микробиологических лабораторий с целью получения достоверных данных о возбудителях и их чувствительности к антимикробным препаратам и врачей, занимающихся лечением пациентов с ИЭ. Одним из способов получения подобной информации является участие в многоцентровых исследованиях, проводимых по единому протоколу.

Современная диагностика ИЭ основывается на предложенных в 1994 г. и впоследствии дополненных Duke-критериях, согласно которым ключевая роль в диагностике ИЭ отводится бактериологическому исследованию крови и визуализирующим методам диагностики [7, 8].

Наиболее часто используемым из визуализирующих методов диагностики ИЭ является эхокардиография, проведение которой позволяет определить локализацию поражения, размеры микробных вегетаций, степень и

динамику компенсации поврежденного клапана, что в свою очередь определяет дальнейшую тактику ведения пациентов с ИЭ [10]. Согласно проведенному исследованию, в 84,2% использовалась исключительно трансторакальная эхокардиография, информативность которой по сравнению с трансэзофагеальной существенно ниже. Это обуславливает необходимость оптимизации диагностического процесса пациентов с ИЭ.

В последние годы увеличилось количество публикаций, свидетельствующих о потенциальной роли в диагностике инфекционного поражения эндокарда компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. При этом следует отметить, что на сегодняшний день данные методы исследования не вошли в рутинную практику и их применение при ИЭ в основном ограничено диагностикой тромбозомболических осложнений, а также поиском истинного диагноза при лихорадке неясного генеза [3].

В ходе проведения настоящего исследования наиболее частой локализацией инфекционного поражения был митральный клапан (43,6%). Это согласуется с данными большинства современных исследований. Следует также отметить достаточно высокие цифры поражения трехстворчатого клапана (34,7%), что можно объяснить высокой частотой инъекционной наркомании и других факторов риска (катетеризация центральных вен, инвазивные манипуляции на крупных сосудах и сердце), способствующих повреждению данного клапана [2].

Характеризуя результаты бактериологического исследования крови в данном исследовании, следует отметить достаточно низкий уровень выделения этиологически значимых возбудителей. В настоящем исследовании этиология установлена в 35,5%. Ключевое значение в данной ситуации имеет тот факт, что в подавляющем большинстве случаев, согласно проведенному исследованию — в 79,1%, взятие образцов крови происходило после назначения АМТ.

В структуре факторов риска проведенного исследования преобладали инъекционная наркомания и приобретенный порок сердца, 39,2% и 33,2% соответственно. Это подтверждается современными зарубежными данными, согласно которым имеет место тенденция к увеличению числа случаев ИЭ, развивающихся на фоне инъекционной наркомании и применения диагностических инвазивных манипуляций на сердце и крупных сосудах, а также случаев вторичного ИЭ [11].

В качестве возбудителей ИЭ может выступать довольно значительное количество микроорганизмов, большинство из которых являются грамположительными бактериями. Это находит четкое подтверждение в современных исследованиях ИЭ [2].

Вместе с тем за последние десятилетия в этиологической структуре ИЭ произошли существенные изменения. Основным из таких изменений является то, что ведущим возбудителем стал *Staphylococcus aureus*, вместо *Streptococcus viridans*. Данная тенденция наблюдается в большинстве стран, в том числе и в Российской Федерации. Согласно данным проведенного исследования, частота выделения *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus viridans* составила 46,5% и 11,8% соответственно. Это в свою очередь объясняется изменениями в соотношении факторов риска данной патологии. Среди них первостепенное значение в настоящее время играют инъекционная наркомания, инвазивные диагностические и лечебные манипуляции на сердце и крупных сосудах, в то время как стоматологические манипуляции и плохая гигиена полости рта играют второстепенное значение [6].

Следует также отметить, что изменения в этиологической структуре ИЭ и ведущее значение *Staphylococcus aureus* среди возбудителей в значительной степени объясняют и высокие цифры летальности при ИЭ. Ввиду того что *Staphylococcus aureus* продуцирует токсины, вызывающие изменения в свертывающей системе крови, в настоящее время имеет место значительное количество тромбозомболических осложнений у пациентов с ИЭ [2].

Обращает на себя внимание увеличение доли штаммов MRSA как в общей структуре инфекционной патологии, так и при ИЭ. Согласно настоящему исследованию, среди всех случаев выделения *Staphylococcus aureus* в 28,4% были выделены штаммы MRSA. При этом доля MRSA в проспективном исследовании составила 40%, в ретроспективном — 18,9%. К сожалению, ограниченность выборки не позволила получить статистически достоверные различия. Вместе с тем тенденция нарастания метициллинорезистентности *Staphylococcus aureus* вызывает серьезные опасения в связи с тем, что при бактериемии, вызванной MRSA, имеет место снижение активности одного из ключевых препаратов при терапии ИЭ — ванкомицина.

В подтверждение важности данной проблемы служит тот факт, что, согласно многочисленным литературным данным, в частности метаанализу, включившему 31 научное исследование с общим количеством случаев бактериемии, вызванной *Staphylococcus aureus*, 3963, смертность при бактериемии, вызванной MRSA, существенно выше, по сравнению с бактериемией, вызванной MSSA ($p = 0,007$) [9].

Наряду с увеличением роли *Staphylococcus aureus* при ИЭ, имеет место тенденция и к увеличению выделения *Enterococcus* spp. Вероятной причиной этого служит высокая частота патологии органов брюшной полости и малого таза и, как следствие, то, что на сегодняшний день *Enterococcus* spp. является одним из основных возбудителей амбулаторных и нозокомиальных случаев бактериемии. В проведенном исследовании доля выделенных штаммов *Enterococcus* spp. составила 16,0%. Наметившийся рост количества случаев ИЭ, вызванного энтерококками, вызывает озабоченность, обусловленную тем, что данные микроорганизмы обладают дефектной

системой аутолиза, способствующей потенциальному развитию рецидивов.

Увеличение количества потенциальных факторов риска привело к тому, что в течение последних десятилетий в этиологической структуре ИЭ представлены грамотрицательные микроорганизмы, частота выделения которых в большинстве случаев составляет 6–10%. Это подтверждается результатами и настоящего исследования, согласно которому доля грамотрицательных бактерий в этиологической структуре ИЭ составила 9,7%. Существенное внимание уделяется группе медленно растущих, требующих особых условий культивирования грамотрицательных палочек, объединяемых аббревиатурой HACEK и являющихся представителями микробиоты ротовой полости. Несмотря на то, что, согласно подавляющему количеству исследований, грамотрицательные бактерии в настоящее время не являются ведущими возбудителями ИЭ, необходимо учитывать вероятность данных микроорганизмов в этиологии ИЭ при соответствующих факторах риска ввиду того, что в данных случаях (за исключением бактерий группы HACEK) режимы терапии ИЭ будут носить принципиально иной характер [2, 11].

В заключение следует отметить, что для обеспечения высокоэффективных мер контроля ИЭ прежде всего необходимо знать особенности структуры факторов риска и возбудителей данной нозологии и осуществлять регулярный мониторинг за динамикой их резистентности к антимикробным препаратам. Знание этих показателей позволит не только более эффективно бороться с ИЭ, но и оптимизировать АМТ, что, в свою очередь, позволит повысить эффективность лечения больных и снизить экономические потери медицинских учреждений. Вместе с тем до сих пор в Российской Федерации недостаточно данных, характеризующих проблемы диагностики и терапии ИЭ. Ориентироваться только на данные зарубежных исследований нельзя, в связи с потенциальными различиями в структуре факторов риска и политике применения антимикробных препаратов в Российской Федерации и за рубежом.

Выводы

1. Учитывая низкий уровень определения этиологически значимых возбудителей при ИЭ в Российской Федерации, расшифровка факторов риска (определение потенциальных возбудителей) данной нозологии имеет важное значение.
2. В структуре факторов риска ИЭ в Российской Федерации преобладают инъекционная наркомания и приобретенный порок сердца.
3. Наиболее частым возбудителем ИЭ в Российской Федерации является *Staphylococcus aureus*.
4. Для подбора оптимальных режимов эмпирической и этиотропной терапии крайне важно продолжить дальнейшее изучение структуры факторов риска и этиологии ИЭ.

Литература

1. Данилов А. И., Кречикова О. И. *A. actinomycetemcomitans*: клиническое значение, диагностика, антимикробная терапия // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012; 14 (4): 276–279.
2. Данилов А. И., Козлов Р. С., Козлов С. Н., Дехнич А. В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации // Антибиотики и химиотерапия. 2017; 62 (1–2): 7–11.
3. Данилов А. И., Козлов С. Н., Евсеев А. В. Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017; 16 (1): 63–69.
4. Дехнич А. В., Данилов А. И. Даптомицин: обзор фармакологических, клинических и микробиологических параметров // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 12 (4): 295–313.
5. Моисеев В. С., Котова Е. О., Караулова Ю. Л. Эпидемиология и клиническое течение современного инфекционного эндокардита (по данным муниципальной больницы) // Клиническая фармакология и терапия. 2014; 23 (3): 62–66.
6. Чипигина Н. С., Белостоцкий А. В. Инфекционный эндокардит: изменение предрасполагающих факторов и эволюция возбудителей // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2010; 9 (4): 242–250.
7. Durack D., Lukes D. K., Bright D. K. et al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service // American Journal of Medicine. 1994; 96 (3): 200–209.
8. Li J., Sexton D. J., Mick N. et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis // Clinical Infectious Disease. 2000; 30 (4): 633–638.
9. Taylor A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections // Primary Care. 2013; 40 (3): 637–654.
10. Wong D., Keynan Y., Rubinstein E. Comparison between transthoracic and transesophageal echocardiography in screening for infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia // European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2014; 33 (11): 2053–2059.
11. Yew H., Murdoch D. Global trends in infective endocarditis epidemiology // Current Infectious Disease Reports. 2012; 14 (4): 367–372.

А. И. Данилов¹

Т. А. Осипенкова

Р. С. Козлов, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

¹ Контактная информация: dr.danandr@yandex.ru

Современные особенности инфекционного эндокардита в Российской Федерации/ А. И. Данилов, Т. А. Осипенкова, Р. С. Козлов

Для цитирования: Лечащий врач № 11/2018; Номера страниц в выпуске: 54-57

Теги: сердце, инфекции, факторы риска

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права
защищены.