

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 15, №1

2016



УДК 616.126-002 + 615.33

РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ В СМОЛЕНСКЕ

© Данилов А.И.¹, Козлов Р.С.¹, Козлов С.Н.¹, Егерь Ю.В.², Кречикова О.И.¹, Литвинов А.В.¹, Милягин В.А.¹, Шпунтов М.Г.¹

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Россия, 214000, Смоленск, ул. Тенишевой, 9

Резюме: В статье представлены данные многоцентрового исследования этиологии, антибиотикочувствительности и фармакоэпидемиологии инфекционного эндокардита в Смоленске. Цель настоящего исследования – проанализировать диагностику и антибактериальную терапию пациентов с инфекционным эндокардитом в городе Смоленске. Полученные данные отражают локализацию поражения, тип пораженного клапана, структуру факторов риска, а также особенности диагностики и терапии инфекционного эндокардита. На основе результатов исследования сделаны выводы о преобладании в этиологической структуре инфекционного эндокардита грам(+) кокков, необходимости усовершенствования методов диагностики и оптимизации режимов терапии пациентов с данной патологией в Смоленске

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, этиологическая структура инфекционного эндокардита, бактериологическое исследование крови, антибактериальная терапия

EXPERIENCE IN MANAGEMENT OF INFECTIOUS ENDOCARDITIS IN THE CITY OF SMOLENSK

Danilov A.I.¹, Kozlov R.S.¹, Kozlov S.N.¹, Eger U.V.², Krechikova O.I.¹, Litvinov A.V.¹, Milyagin V.A.¹, Shpuntov M.G.¹

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

"Clinical Emergency Hospital", Russia, 214000, Smolensk, Tenisheva St., 9

Summary: the article presents data of multicenter study involving etiology, antibiotic susceptibility and pharmacoepidemiology of infectious endocarditis in the city of Smolensk. The purpose of this study was to analyze diagnosis and antibiotic therapy in patients with infectious endocarditis in the city of Smolensk. The data include localization of the lesion, the affected valve type, structure of risk factors and features of diagnostics and treatment of infectious endocarditis. The study demonstrates prevalence of Gram (+) cocci, infectious endocarditis the need to improve diagnostic procedures and optimize treatment regimens.

Key words: infective endocarditis, etiologic structure of infective endocarditis, blood cultures, antibacterial therapy

Введение

По данным различных авторов, заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) составляет 3-10 случаев на 100 тыс. человек в год. Несмотря на совершенствование методик диагностики и терапии, летальность от ИЭ остается достаточно высокой, составляя 15-20% [1-3].

Для обеспечения высокоэффективных мер контроля ИЭ прежде всего необходимо знать структуру возбудителей данной нозологии и осуществлять регулярный мониторинг динамики их резистентности к антимикробным препаратам. Вместе с тем, учитывая низкий показатель выделения этиологически значимых возбудителей при ИЭ в РФ, все большую актуальность в ходе назначения эмпирической антибактериальной терапии приобретает расшифровка структуры факторов риска и тем самым определения потенциальных возбудителей у конкретного пациента.

Цель настоящего исследования – проанализировать диагностику и антибактериальную терапию пациентов с ИЭ в городе Смоленске.

Методика

Было проведено многоцентровое исследование этиологии, антибиотикорезистентности и фармакоэпидемиологии инфекционного эндокардита, состоящее из 2 частей: проспективной (сентябрь 2011 г. - декабрь 2015 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 110 (в проспективной части – 52, в ретроспективной – 58) случаев ИЭ.

Пациенты находились на стационарном лечении в 2 лечебных учреждениях города Смоленска (ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», ОГБУЗ Смоленская областная клиническая больница). Все стационары, принявшие участие в проспективном и ретроспективном исследованиях, имеют многопрофильный характер и располагают собственной микробиологической лабораторией.

Критериями включения в исследование были: наличие диагноза определенного или вероятного ИЭ в истории болезни пациента, факт взятия хотя бы одного образца крови для бактериологического исследования, проведенная эхокардиография, доступность медицинской документации для заполнения индивидуальной регистрационной карты пациента.

Взятие крови для бактериологического исследования, идентификация возбудителя и определение его чувствительности к антибиотикам проводились в соответствии с рутинной локальной практикой.

В ходе исследования по каждому пациенту собирались анамнестические и клинические данные. Данные 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

Демографическая характеристика пациентов, локализация инфекции, тип пораженного клапана, факторы риска развития ИЭ приведены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование случаев инфекционного эндокардита

| Характеристики | Проспективная часть | Ретроспективная часть | Все случаи |
|--|---------------------|-----------------------|----------------|
| Возраст, среднее значение | 45,0±16,9 | 42,0±15,4 | 43,0±16,1 |
| Пол | | | |
| Мужчины | 31/52 (59,6%) | 41/58 (70,7%) | 72/110 (65,5%) |
| Женщины | 21/52 (40,4%) | 17/58 (29,3%) | 38/110 (34,5%) |
| Локализация ИЭ | | | |
| Митральный клапан | 22/58 (37,9%) | 24/66 (36,4%) | 46/124 (37,1%) |
| Аортальный клапан | 22/58 (37,9%) | 35/66 (53,0%) | 57/124 (46,0%) |
| Трикуспидальный клапан | 12/58 (20,7%) | 7/66 (10,6%) | 19/124 (15,3%) |
| Клапан легочной артерии | 1/58 (1,7%) | - | 1/124 (0,8%) |
| Тип клапана | | | |
| Нативный клапан | 42/52 (80,8%) | 50/58 (86,2%) | 92/110 (83,6%) |
| Протезированный клапан | 10/52 (19,2%) | 8/58 (13,8%) | 18/110 (16,4%) |
| Факторы риска | | | |
| В/в наркомания | 14/52 (26,9%) | 7/58 (12,1%) | 21/110 (19,1%) |
| ППС ¹ | 18/52 (34,6%) | 34/58 (58,6%) | 52/110 (47,3%) |
| ВПС ² | 7/52 (13,5%) | 8/58 (13,8%) | 15/110 (13,6%) |
| Ранее перенесенный ИЭ | 8/52 (15,4%) | 8/58 (13,8%) | 16/110 (14,5%) |
| Предшествующая операция на сердце (1 год) | 6/52 (11,5%) | 5/58 (8,6%) | 11/110 (10,0%) |
| Предшествующие ИКМТ ³ (90 дней) | 1/52 (1,9%) | 2/58 (3,4%) | 3/110 (2,7%) |

Примечание: ¹ ППС – приобретенный порок сердца; ² ВПС – врожденный порок сердца; ³ ИКМТ – инфекции кожи и мягких тканей

При проведении эхокардиографии в проспективной части исследования в 94,2% использовалась только трансторакальная эхокардиография, только трансэзофагеальная эхокардиография – в 2,9%, оба вида – в 2,9%. В ретроспективной части исследования аналогичные показатели составили – 89,7%, 6,9% и 3,7%, в общей структуре исследования – 91,3%, 5,4% и 3,3%, (рис. 1).

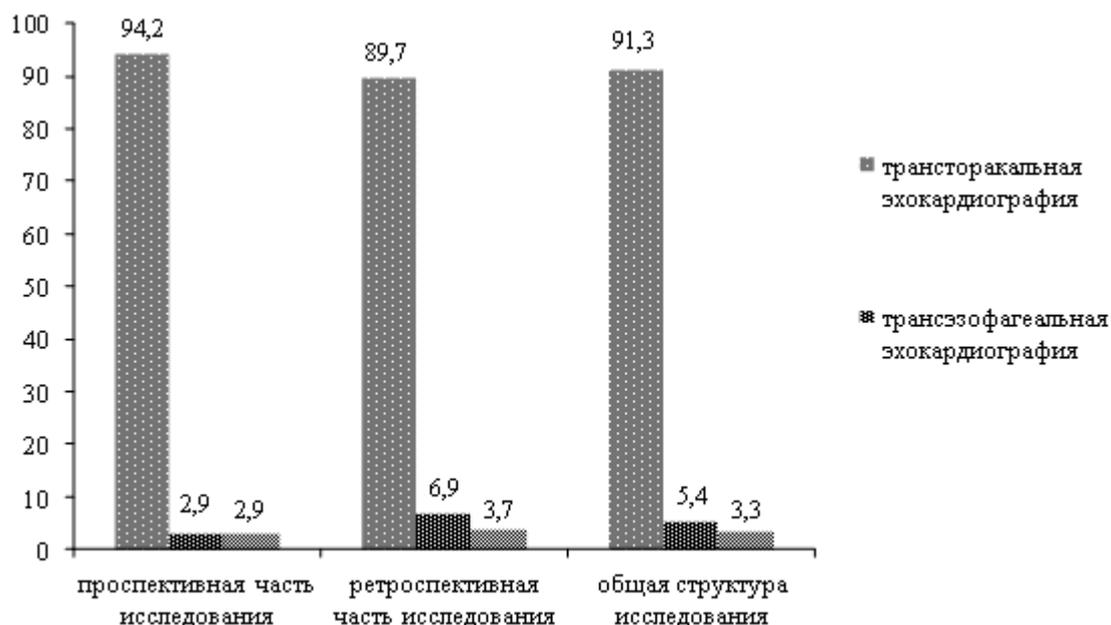


Рис. 1. Вид использованной эхокардиографии, %

При проведении бактериологического исследования крови, однократное взятие образцов крови проводилось в 56,0%, многократное в – 44,0% (в проспективной части – в 58,0% и 42,0%, в ретроспективной части – в 54,0% и 46,0%, соответственно).

Взятие образцов крови для бактериологического исследования до назначения стартовой антибактериальной терапии проводилось в 24,4% (в проспективной части – в 26,4%, в ретроспективной части – в 22,4%), (рис. 2).

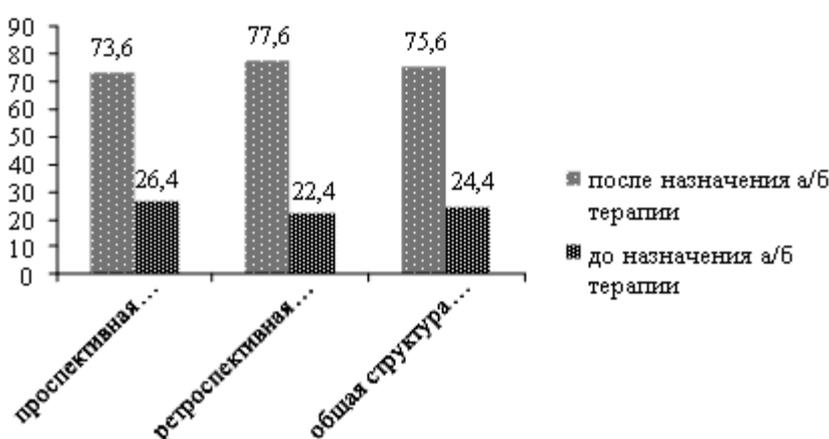


Рис. 2. Отношение времени проведения бактериологического анализа крови к назначению антибактериальной терапии

В общей структуре исследования этиологически значимый возбудитель был выделен в 23 случаях (20,9%). Среди выделенных микроорганизмов, преобладали грам(+) кокки (95,7%), причем чаще всего – *Enterococcus* spp. (43,5% от всех выделенных возбудителей), (рис. 3).

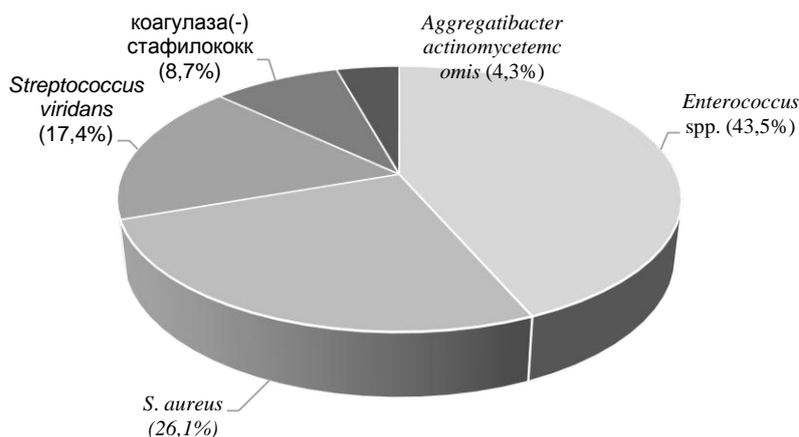


Рис. 3. Соотношение возбудителей инфекционного эндокардита, выделенных в общей структуре исследования, %

С учетом ограниченности данных о выделенных микроорганизмах у пациентов с ИЭ в Смоленске, интересным представляется сравнение полученных данных с суммарными данными о выделении возбудителей у пациентов с ИЭ в рамках аналогичного исследования в 9 регионах РФ (Смоленск, Москва, Санкт-Петербург, Тюмень, Омск, Архангельск, Казань, Якутск, Ярославль), (рис. 4) [1].

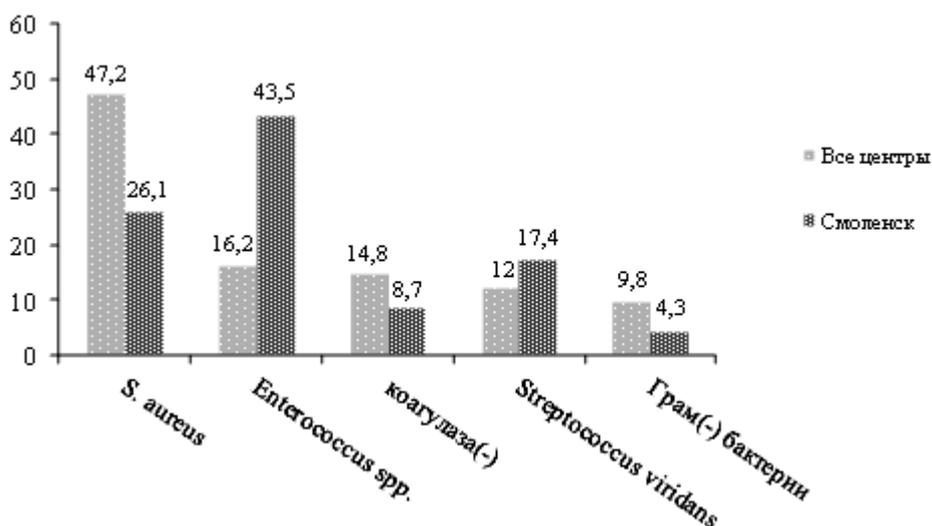


Рис. 4. Сравнение собственных результатов с суммарными данными о выделении возбудителей инфекционного эндокардита у пациентов из 9 регионов РФ, %. Центры: Москва, Санкт-Петербург, Смоленск, Тюмень, Омск, Архангельск, Казань, Якутск, Ярославль

В ходе определения антибиотикочувствительности выделенных возбудителей, установлено, что из 6 штаммов *S. aureus* – 2 (33,3%) являлись метициллинорезистентными. Из 10 штаммов *Enterococcus* spp., – 7 (70%) были устойчивы к гентамицину.

С учетом роста случаев ИЭ протезированных клапанов отдельно представлена этиологическая структура ИЭ при поражении нативных и протезированных клапанов. Однако, из-за ограниченности количества случаев с расшифрованной этиологией в Смоленске, приводятся суммарные данные аналогичного исследования в 9 регионах РФ [1].

В общей структуре исследования наиболее часто при поражении нативных клапанов выделялся *S. aureus* – 47,6%, реже *Enterococcus* spp. – 16% и коагулаза(-) стафилококк – 14,3%, при поражении протезированных клапанов *S. aureus* выделялся в - 47,8%, *Enterococcus* spp. – в 17,4% и коагулаза(-) стафилококк – в 17,4%, (рис. 5).

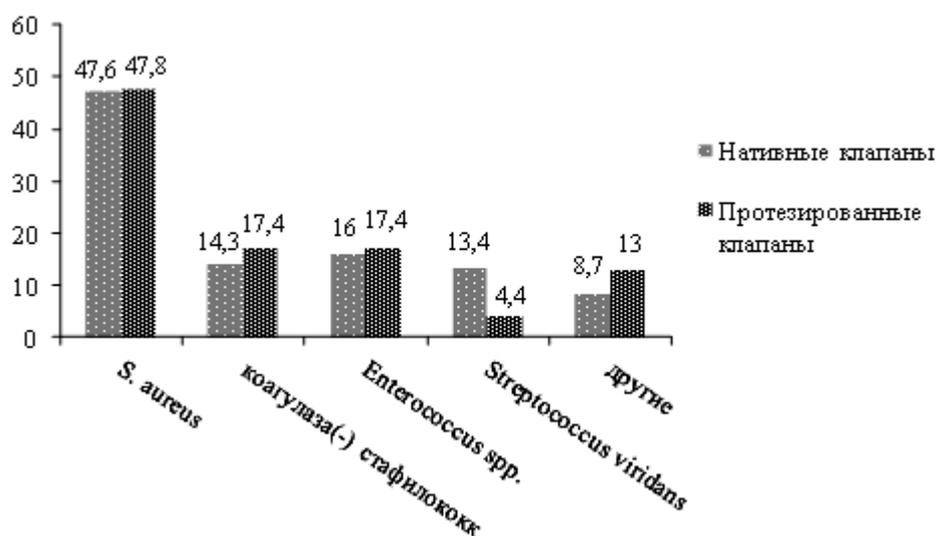


Рис. 5. Сравнение основных возбудителей при поражении нативных и протезированных клапанов в рамках проведенных исследований, %

В ходе назначения стартовой терапии, комбинированная антибактериальная терапия использовалась в 38%, монотерапия – в 62%. Наиболее часто назначались парентеральные цефалоспорины III поколения – в 43%, в 2 раза реже аминогликозиды – в 21,1%, еще реже гликопептиды – в 8,6%, (рис.6).

В 64% случаев антибактериальная терапия в процессе лечения пациентов была изменена. При смене антибактериальной терапии наиболее часто назначались аминогликозиды – в 18,1%, гликопептиды – в 15%, парентеральные ЦФ III поколения – в 13,4%, липопептиды – в 11%, аминопенициллины – в 6,3%, нитроимидазолы – в 5,5%, фторхинолоны – в 5,5%, (рис. 7).

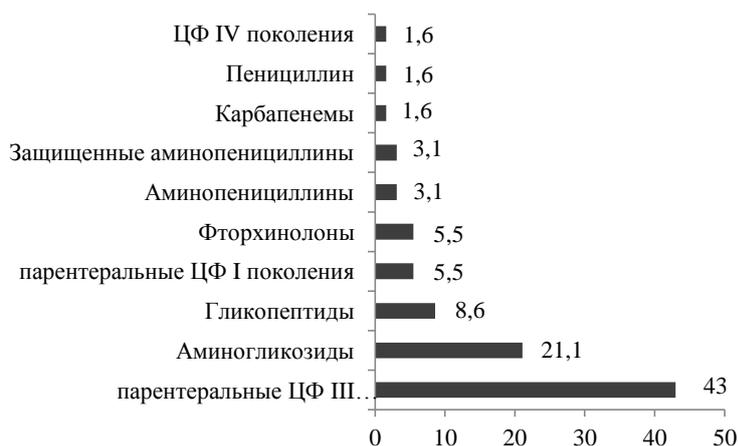


Рис. 6. Структура назначения антимикробных препаратов при стартовой антибактериальной терапии ИЭ в Смоленске, %

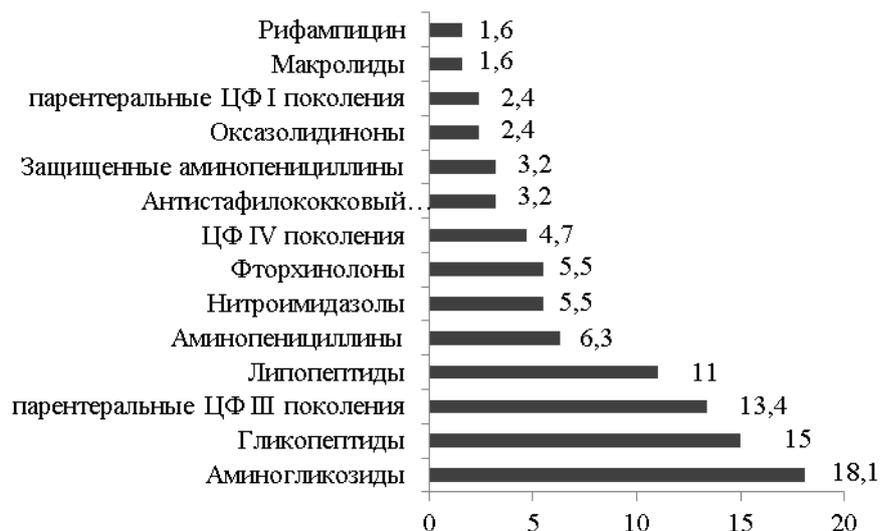


Рис. 7. Структура назначения antimicrobных препаратов при смене антибактериальной терапии ИЭ в Смоленске, %

Обсуждение результатов исследования

В условиях этиотропной направленности современной терапии ИЭ, наряду с эхокардиографическим исследованием, большое значение уделяется микробиологической диагностике [1, 2, 9, 10].

В ходе проведения настоящего исследования в городе Смоленске наиболее частой локализацией инфекционного поражения был аортальный клапан (46%). Вместе с тем, согласно большинству современных зарубежных и отечественных исследований, наиболее частой локализацией поражения является митральный клапан. Относительно высокую частоту поражения трехстворчатого клапана (15,3%) можно объяснить распространенностью «внутривенной» наркомании [1, 2, 11].

Характеризуя результаты бактериологического исследования крови в данном исследовании, следует отметить достаточно низкий уровень выделения этиологически значимых возбудителей — только у 20,9% пациентов с ИЭ. Ключевое значение в данной ситуации имеет тот факт, что в подавляющем большинстве случаев (75,6%) взятие образцов крови проводилось после назначения антибактериальной терапии. Определенное значение играет присутствие в этиологической картине ИЭ «привередливых» микроорганизмов и, как следствие, необходимость в проведении молекулярных и серологических методов исследования [1, 11].

В качестве возбудителей ИЭ могут выступать довольно значительное количество микроорганизмов, большинство из которых являются грамположительными [1, 5, 6, 11]. Это находит подтверждение в проведенном исследовании, по результатам которого 95,7% всех выделенных микроорганизмов составляют грам(+) бактерии.

За последние десятилетия в этиологической структуре ИЭ произошли существенные изменения, ведущим возбудителем в место группы *S. viridans* стал *S. aureus* [1, 12]. Данная тенденция находит четкое подтверждение в результатах исследования по России, согласно которому частота выделения *S. aureus* составляет 45,9% от всех выделенных микроорганизмов [1]. Сложившуюся ситуацию следует объяснить изменениями в соотношении факторов риска данной патологии. Первостепенное значение в настоящее время играют внутривенная наркомания и инвазивные диагностические и лечебные манипуляции на сердце и крупных сосудах [1, 7, 12].

Ведущее значение *Enterococcus* spp. (43,5%) в этиологической структуре ИЭ согласно проведенному исследованию в Смоленске можно объяснить недостаточной выборкой случаев с выделением возбудителя. Вместе с тем, следует отметить, что увеличение выделения *Enterococcus* spp. у пациентов с ИЭ может быть связана с высокой частотой патологии органов брюшной полости и малого таза, а также оперативные вмешательства на органах этих областей [1, 13, 14].

Среди визуализирующих методов диагностики ИЭ наиболее часто используемым 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. Согласно данным проведенного исследования, в 91,3% использовался исключительно трансторакальный метод эхокардиографии, информативность которого по сравнению с трансэзофагеальным методом существенно ниже [4, 7, 8, 15, 16].

Согласно большинству рекомендаций антибактериальная терапия ИЭ должна как можно быстрее носить этиотропный характер. При назначении стартовой антибактериальной терапии, необходимо принимать во внимание наличие соответствующих факторов риска [11, 17, 18].

В условиях лидирующей позиции *S. aureus* (формально *Enterococcus* spp. в г. Смоленске) в этиологической структуре ИЭ и значительной доли «внутривенной» наркомании в структуре факторов риска данной нозологии, следует отметить необоснованность высоких цифр назначения цефалоспоринов III поколения при стартовой антибактериальной терапии.

Выводы

1. Представляется необходимым изменение тактики диагностики инфекционного эндокардита в Смоленске (увеличение кратности взятия образцов крови, взятие образцов крови до назначения антибактериальной терапии, проведение эхокардиографии согласно современным рекомендациям).
2. Согласно данным проведенного исследования в Смоленске от пациентов с инфекционным эндокардитом наиболее часто выделяются грам(+) бактерии (проведенное исследование, 95,7%), среди которых преобладает *Enterococcus* spp. (43,5%).
3. У выделенных штаммов *Enterococcus* spp. отмечается значительный уровень резистентности к гентамицину.
4. Для подбора оптимальных режимов эмпирической и этиотропной терапии крайне важно продолжить дальнейшее изучение этиологии инфекционного эндокардита.

Литература

1. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. и соавт. Этиология инфекционного эндокардита в России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т.17, N1. – С. 4-10.
2. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. и соавт. Представления российских врачей об этиологии, диагностике и терапии инфекционного эндокардита // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т.16, N1. – С. 26-32.
3. Данилов А.И., Кречикова О.И. *A. actinomycetemcomitans*: клиническое значение, диагностика, антимикробная терапия // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т.14, N4. – С. 276-279.
4. Данилов А.И., Козлов Р.С., Данилова Е.М., Осипенкова Т.А. Реальная практика применения эхокардиографии при диагностике инфекционного эндокардита в РФ // Материалы IX Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2014. – С. 62.
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. – Т.23, N3. – С. 62-66.
6. Чипигина Н.С., Белостоцкий А.В. Инфекционный эндокардит: изменение предрасполагающих факторов и эволюция возбудителей // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2010. – Т.9, N4. – С. 242-50.
7. Тюрин В.П. Современные подходы к терапии инфекционного эндокардита // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2010. – Т.9, N5. – С. 307-312.
8. Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: современное течение // Клиницист. – 2011. - N3. – С. 4-9.
9. Durack D.T., Lukes A.S., Bright D.K. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service // American Journal of Medicine. – 1994. – V.96, N3. – P. 200 -209.
10. Li J.S., Sexton D.J., Mick N., Nettles R., et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis // Clinical Infectious Diseases. – 2000. – V.30, N4. – P. 633-638.
11. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. 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) // European Heart Journal. – 2015. – V.36, N44. – P. 3075-3128.

12. Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B., Miro J.M., et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study // Archives of Internal Medicine. – 2009. – V.169, N5. – P. 463-473.
13. Dahl A., Bruun N. Enterococcus faecalis infective endocarditis: focus on clinical aspects // Expert Review of Cardiovascular Therapy. – 2013. – V.11, N9. – P. 1247-1257.
14. Miro J.M., Pericas J.M., del Rio A. A new era for treating Enterococcus faecalis endocarditis: ampicillin plus short-course gentamicin or ampicillin plus ceftriaxone: that is the question! // Circulation. – 2013. – V.127. – P. 1763-1766.
15. Yew H., Murdoch D. Global trends in infective endocarditis epidemiology // Current Infectious Disease Reports. – 2012. – V.14, N4. – P. 367-372.
16. Dayer M.J., Jones S., Prendergast B. et. al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis // Lancet. – 2015. – V.385. – P. 1219-1228.
17. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et. al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – V.63. – P. 2438-2488.
18. Incan A., Hair C., Purnell P. et. al. Staphylococcus aureus bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis // European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2013. – V.32. – P. 1003-1008.

Информация об авторах

Данилов Андрей Игоревич – ассистент кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru, 89156504691

Козлов Роман Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ АХ ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: RomanKozlov@antibiotic.ru

Козлов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: snk@antibiotic.ru

Егерь Юрий Владимирович – заведующий отделением 1 кардиологии ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи». E-mail: yeger_yuri@mail.ru

Кречикова Ольга Ивановна – кандидат медицинских наук, заведующая микробиологической лабораторией, НИИ АХ ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olgakretchikova@antibiotic.ru

Милягин Виктор Артемьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, ультразвуковой диагностики факультета ДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: milyagin_va@mail.ru

Литвинов Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, ультразвуковой диагностики факультета ДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sudom@yandex.ru

Шпунтов Михаил Гаврилович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, ультразвуковой диагностики факультета ДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru