

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 18, №1

2019



УДК 616.126-002 + 615.33

ПРАКТИКА ПРОВЕДЕНИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

© Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Евсеев А.В.

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

Резюме

Цель. Изучить особенности микробиологической диагностики инфекционного эндокардита в Российской Федерации.

Методика. Проведено многоцентровое исследование этиологии, антибиотикорезистентности и фармакоэпидемиологии инфекционного эндокардита, состоящее из 2 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.

Результаты. В общей структуре бактериологическое исследование крови проводилось многократно в 52,7%, однократно в – 47,3%. При этом своевременность проведения данного исследования была отмечена в 20,9% (в проспективной части исследования – в 19,3%, в ретроспективной части исследования – в 22,1%).

Заключение. Согласно данным проведенного исследования, частота выделения этиологически значимых возбудителей составила 35,5%. Низкий уровень определения этиологической структуры при инфекционном эндокардите в Российской Федерации во многом объясняется сложившейся практикой проведения бактериологического исследования крови (низкая кратность взятия образцов крови, назначение антимикробной терапии до проведения бактериологического исследования крови).

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, бактериологическое исследование крови, антимикробная терапия

PRACTICE MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS OF INFECTIVE ENDOCARDITIS IN THE RUSSIAN FEDERATION

Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Evseev A.V.

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

Abstract

Objective. To study the features of microbiological diagnosis of infective endocarditis in the Russian Federation.

Methods. A multicenter study of the etiology, antibiotic resistance and pharmacoepidemiology of infectious endocarditis, consisting of 2 parts: prospective (September 2011 - December 2016) and retrospective (January 2006 - August 2011) was conducted. The study included patients of both sexes of all age groups with certain and probable IE. The diagnosis of IE was made according to the Duke criteria. The study included 406 (in the prospective part – 166, in retrospective – 240) cases of IE. The patients were hospitalized in 11 medical institutions in 9 cities of the Russian Federation (Arkhangelsk, Kazan, Moscow, Omsk, St. Petersburg, Smolensk, Tyumen, Yakutsk, Yaroslavl). All hospitals that took part in the study have a multidisciplinary profile and their own microbiological laboratory.

Results. In the general structure of the study, bacteriological diagnosis of blood was carried out repeatedly in 52.7%, once – in 47.3%. At the same time, the timeliness of this study was noted in 20.9% (in the prospective part of the study – in 19.3%, in the retrospective part of the study – in 22.1%).

Conclusions. According to the study, the frequency of etiologically significant pathogens was 35.5%. The low level of determination of the etiological structure in infectious endocarditis in the Russian

Federation is largely due to the established practice of bacteriological blood tests (low multiplicity of blood samples, the appointment of antimicrobial therapy prior to bacteriological diagnosis of blood).

Keywords: infective endocarditis, microbiological diagnosis, antimicrobial therapy

Введение

Согласно данным многочисленных зарубежных исследований, заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) составляет 3-10 случаев на 100 тыс. человек в год. Несмотря на проведение современных методов диагностики, установленные алгоритмы проведения бактериологического исследования крови (БИК), использование схем рациональной антимикробной терапии (АМТ), летальность при ИЭ остается высокой, составляя более 20% [1, 2, 5, 6].

Среди возбудителей ИЭ наиболее часто выделяют *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, коагулазонегативный стафилококк и *Enterococcus* spp. В последние годы отмечается рост резистентности большинства возбудителей ИЭ к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике, причем основную проблему представляют метициллинорезистентные штаммы стафилококков и штаммы *Enterococcus* spp. с высоким уровнем резистентности к аминогликозидам [1, 3, 4].

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, что привело к смене ведущего возбудителя, которым в настоящее время, согласно большинству исследований, является *Staphylococcus aureus* [3].

Высокие цифры летальности при ИЭ во многом обусловлены развитием тяжелых осложнений, среди которых наиболее часто отмечаются развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, тромбоэмболические проявления, развитие инфекционных аневризм, а также поражение внутренних органов различной локализации [7, 8].

Методика

Было проведено многоцентровое исследование этиологии, антибиотикорезистентности и фармакоэпидемиологии инфекционного эндокардита, состоящее из 2 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 [9, 10]. В проспективную часть исследования включено 166 случаев ИЭ у пациентов (лица мужского пола – 74,7%, лица женского пола – 25,3%), средний возраст которых составил 45,0±16,7 лет. В ретроспективную часть исследования включено 240 случаев ИЭ у пациентов (лица мужского пола – 64,6%, лица женского пола – 35,4%), средний возраст которых составил 42,5±15,4 лет.

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.

Критериями включения в исследование были: наличие диагноза установленного 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 вносились 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. Описательная статистика рассчитывалась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной для всей совокупности данных. Качественные признаки представлялись в виде долей (%) и абсолютных чисел. Для расчета

статистической значимости различий между группами использовался критерий Фишера. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Современная диагностика ИЭ основывается на предложенных в 1994 г. и впоследствии дополненных Duke-критериям, согласно которым ключевая роль в установлении диагноза ИЭ наряду с визуализирующими методами отводится микробиологической диагностике [9, 10]. Вместе с тем, частота выделения этиологически значимых возбудителей при ИЭ в Российской Федерации существенно ниже по сравнению со странами Европы и США, что обуславливает необходимость анализа микробиологической диагностики [5, 11, 12].

В общей структуре исследования в ходе проведения БИК взятие образцов крови проводилось многократно в 52,7%, однократно – в 47,3 (рис. 1). При этом отмечена отрицательная динамика кратности проведения БИК в проспективной части исследования по сравнению с ретроспективной ($p > 0,05$).

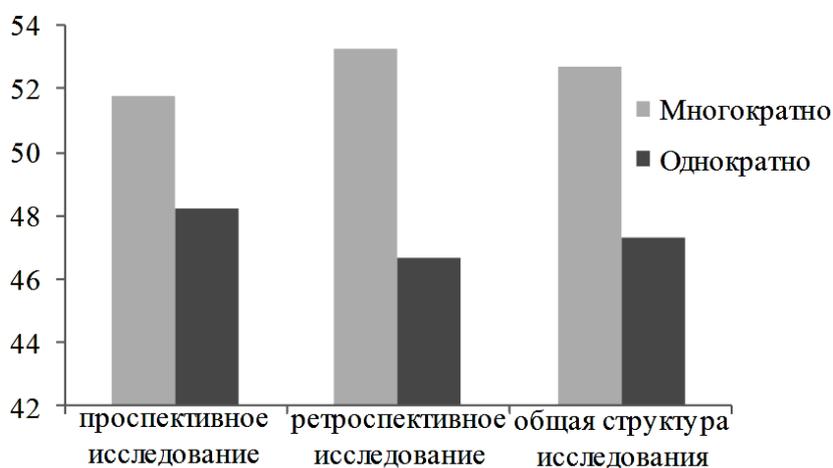


Рис. 1. Кратность проведения бактериологического исследования крови (БИК), %

Своевременность проведения БИК в проведенном исследовании была отмечена в 20,9% (рис. 2). При этом статистически значимых различий в проведении БИК до и после назначения АМТ между проспективным и ретроспективным исследованием не выявлено ($p > 0,05$).

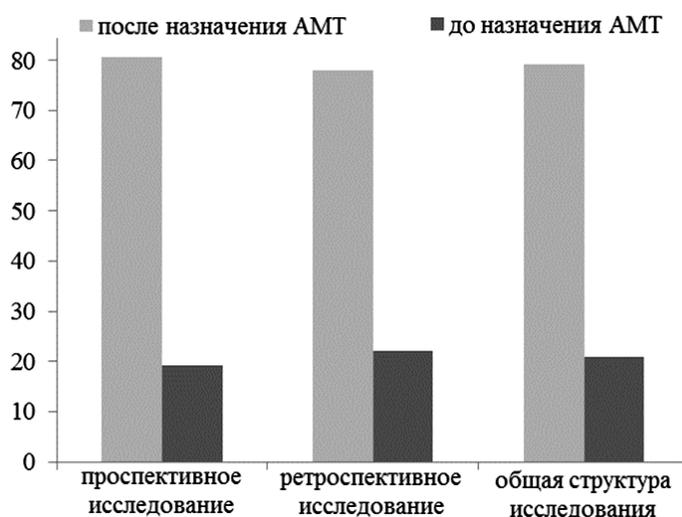


Рис. 2. Отношение времени проведения бактериологического исследования крови (БИК) к назначению антимикробной терапии, %

Характеризуя результаты БИК, следует отметить достаточно низкий уровень выделения этиологически значимых возбудителей. В проведенном исследовании этиология установлена в 35,5% [1].

Широкое ранее и не всегда обоснованное назначение антимикробных препаратов, в том числе на догоспитальном этапе, пациентам с лихорадкой остается в настоящее время одной из основных причин отсутствия выделения микроорганизмов из крови. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2015 г. указано, что в случае подострого течения ИЭ и удовлетворительного общего состояния пациента допускается отмена системных антимикробных препаратов на 48 ч с целью возникновения бактериемии и появлению возможности выделения возбудителей [7].

Наиболее важное значение среди молекулярно-генетических методов диагностики ИЭ играет полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющая быстро и точно обнаружить редкие и трудно идентифицируемые возбудители. В настоящее время накоплены данные об использовании гистологического материала, взятого с клапанов сердца, и образцов крови при проведении ПЦР. Вместе с тем, существует ряд вопросов, ограничивающих проведение данного исследования при диагностике ИЭ. Прежде всего, это высокие риски контаминации при использовании в ходе ПЦР универсальных праймеров, а также потенциальное присутствие ДНК микроорганизмов в организме пациента в течение нескольких месяцев после исчезновения клинических симптомов ИЭ [4].

Заключение

Улучшение введения пациентов с ИЭ невозможно без знания особенностей микробиологической диагностики, четких представлений об этиологической структуре, учета глобальных и локальных данных о резистентности наиболее часто встречающихся возбудителей.

В этой связи чрезвычайно важной представляется совместная эффективная работа клинических микробиологических лабораторий с целью получения достоверных сведений о возбудителях и их чувствительности к антимикробным препаратам и врачей, занимающихся лечением пациентов с ИЭ. Знание этих показателей позволит не только более эффективно бороться с ИЭ, но и оптимизировать антимикробную терапию, что, в свою очередь, позволит повысить эффективность лечения больных и снизить экономические потери медицинских учреждений.

Проведение настоящего исследования позволило выявить основные проблемы микробиологической диагностики пациентов с ИЭ в Российской Федерации, разработать пути их решения и сформулировать рекомендации по оптимизации лечения пациентов с данной нозологией.

Литература (references)

1. 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. – Т.62, №1-2. – С. 7-11. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Deknich A.V. *Antibiotiki i himioterapiya*. Antibiotics and chemotherapy. – 2017. – V.62, N1-2. – P. 7-11. (in Russian)]
2. 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. – Т.16, №1. – С. 63-69. [Danilov A.I., Kozlov S.N., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2017. – V.16, N1. – P. 63-69. (in Russian)]
3. Данилов А.И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №4. – С. 113-117. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Lymets L.L. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2018. – V.17, N4. – P. 113-117. (in Russian)]
4. Котова О.Ю., Домонова Э.А., Караулова Ю.Л. и др. Инфекционный эндокардит: значение молекулярно-биологических методов в этиологической диагностике // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, №11. – С. 62-67. [Kotova O.Y., Domanova E.A., Karaulova Y.L. i dr. *Infective endocarditis: the importance of molecular biological methods in etiological diagnosis*. *Terapevticheskij arhiv*. Therapeutic archive. – 2016. – V.88, N.11. – P. 62-67. (in Russian)]

5. Erichsen P., Gislason G.N., Bruun N.E. et. al. The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994-2011 // *European Journal of Internal Medicine*. – 2016. – V.35. – P. 95-99.
6. Dayer M.J., Jones S., Prenderqast 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.
7. 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(44). – P. 3075-3128.
8. Fukuda W., Daitoku K., Minakawa M. et. al. Management of infective endocarditis with cerebral complications // *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2014. – V.20, N3. – P. 229-236.
9. 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. – V.96, N3. – P. 200-209.
10. 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. – V.30, N4. – P. 633-638.
11. Cancan Gursul N., Vardar I., Demirdal T. et. al. Clinical and microbiological findings of infective endocarditis // *Journal of Infection in Developing Countries*. – 2016. – V.10, N5. – P. 478-487.
12. Chirillo F., Scotton P., Rocco F. et. al. Management strategies and outcome for prosthetic valve endocarditis // *American Journal of Cardiology*. – 2013. – V.112, N8. – P. 1177-1181.

Информация об авторах

Данилов Андрей Игоревич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

Козлов Роман Сергеевич – доктор медицинских наук, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, член-корреспондент РАН. E-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru

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

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, заведующий научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru