

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №1

2020



УДК 616.126-002 + 615.33

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© Данилов А.И., Козлов С.Н., Николина Е.А.

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

Цель. Представить результаты исследований, описывающих особенности диагностики и терапии инфекционного эндокардита.

Методика. Работа выполнена в рамках изучения проблемы инфекционного эндокардита в клинической практике. В ходе подготовки использовались данные, опубликованные в современной научной литературе.

Результаты. В последние десятилетия увеличение регистрируемых случаев инфекционного эндокардита отмечается во многих странах. Главной причиной данной тенденции является увеличение количества и изменение соотношения основных факторов риска, среди которых наибольшее значение в большинстве стран в настоящее время имеет инъекционная наркомания и другие условия, способствующие систематическому нарушению целостности периферического сосудистого русла. Несмотря на успехи, достигнутые при ведении пациентов с инфекционным эндокардитом, летальность при этом заболевании остается достаточно высокой, составляя по данным отдельных источников более 20%.

Заключение. Возбудителями инфекционного эндокардита могут быть многие микроорганизмы, большинство из которых являются грамположительными бактериями. Вместе с тем, за последние десятилетия в этиологической структуре описываемой нозологии произошли существенные изменения. Основным из них является выход на ведущую этиологическую роль *Staphylococcus aureus*, что определяет острое течение инфекционного процесса и значительное количество потенциальных осложнений.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, факторы риска, микробиологическая диагностика, эхокардиография, антимикробная терапия

INFECTIVE ENDOCARDITIS: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Danilov A.I., Kozlov S.N., Nikolina E.A.

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

Objective. Topresent the results of studies describing the features of diagnosis and therapy of infective endocarditis.

Methods. The work was performed in the framework of studying the problem of infectious endocarditis in clinical practice. During the study,published data in the scientific literature were used.

Results. In recent decades, an increase in reported cases of infective endocarditis has been observed in many countries. The main reason for this trend is an increase in the number and change in the ratio of the main risk factors, among which the most important in most countries is currently injecting drug addiction and other conditions that contribute to the systematic violation of the integrity of the peripheral vascular bed. Despite the success achieved in the management of patients with infective endocarditis, the mortality rate for this disease remains quite high, amounting to more than 20% according to individual sources.

Conclusions. Infective endocarditis can be caused by many microorganisms, most of which are gram-positive bacteria. However, over the past decades, significant changes have occurred in the etiological structure of the described nosology. The main one is the emergence of the leading etiological role of *Staphylococcus aureus*, which determines the acute course of the infectious process and a significant number of potential complications.

Keywords: infective endocarditis, risk factors, microbiological diagnostics, echocardiography, antimicrobial therapy

Введение

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) остро стоит во многих странах мира. Согласно данным современных исследований, заболеваемость ИЭ составляет до 10 случаев на 100 тыс. человек в год. При этом, несмотря на использование современных методов диагностики, установленные алгоритмы проведения бактериологического исследования крови, применение схем рациональной антимикробной терапии (АМТ), летальность при данной патологии остается высокой, составляя более 20% [1, 5].

В течение последних десятилетий увеличилось количество и изменилось соотношение основных факторов риска ИЭ. Наиболее важную роль стали играть инъекционная наркомания, кардиохирургические операции и инвазивные медицинские манипуляции (длительная катетеризация вен, гемодиализ) [2].

В этиологической структуре ИЭ ведущую роль играют грамположительные микроорганизмы. Среди них наиболее часто выделяют *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, коагулазонегативные стафилококки и *Enterococcus* spp. Преобладание *S. aureus* в структуре возбудителей ИЭ обуславливает острый характер инфекционного процесса и высокую частоту развития осложнений [8].

Следует подчеркнуть, что в настоящее время отмечается рост резистентности большинства возбудителей к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике. В случае ИЭ основную проблему представляют метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA), а также штаммы *Enterococcus* spp. с высокой устойчивостью к аминогликозидам I и II поколения [9].

Цель публикации – представить результаты исследований, описывающих особенности диагностики и терапии инфекционного эндокардита.

Диагностика инфекционного эндокардита

В настоящее время при ведении пациентов с ИЭ активно используются различные методы визуализации, в том числе мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, радиоизотопные методы исследования, ключевую роль среди которых принадлежит эхокардиографии [6, 11]. Разрешающая диагностическая способность трансторакальной двухмерной эхокардиографии (ТТЭ) с использованием доплеровской техники составляет 80%. Применение трансэзофагеальной эхокардиографии (ТЭЭ) повышает чувствительность метода до 94%, поскольку при этом устраняется преграда для ультразвукового сигнала в виде подкожно-жирового слоя, ребер, воздуха в легких, а также обеспечивается непосредственная близость от исследуемого участка [4].

Согласно современным рекомендациям эхокардиографию следует выполнять во всех случаях, когда есть подозрение на ИЭ. Выбор метода исследования (ТТЭ или ТЭЭ) зависит от конкретной клинической ситуации (табл.) [9].

Таблица. Роль эхокардиографии в диагностике инфекционного эндокардита

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
ТТЭ рекомендуется как способ визуализации первого выбора при подозрении на ИЭ	I	B
ТЭЭ рекомендуется всем пациентам с подозрением на ИЭ и негативной/неинформативной ТТЭ	I	B
ТЭЭ рекомендуется пациентам с клиническим подозрением на ИЭ при наличии протеза клапана или внутрисердечного устройства	I	B
Повторная ТТЭ и/или ТЭЭ в течение 5-7 дней рекомендуется в случае изначально отрицательного результата при наличии клинических симптомов, не позволяющих исключить ИЭ	I	C
Вопрос проведения эхокардиографии следует рассмотреть в случае наличия бактериемии с выделением <i>S. aureus</i>	IIa	B

ТТЭ рекомендуется как средство визуализации первой линии при вероятном ИЭ, а также после завершения АМТ для оценки функции пораженного клапана. Вместе с тем, ТЭЭ рекомендуется

проводить у пациентов с сочетанием высокой клинической вероятности ИЭ и отсутствием обнаружения патологических изменений в ходе проведения ТТЭ, а также в случае инфекционного поражения протезированных клапанов [9].

Самым распространенным морфологическим проявлением ИЭ, визуализируемым в ходе проведения эхокардиографии, является формирование бактериальных вегетаций, наиболее характерным признаком которых является обнаружение грубых, нерегулярных Эхо-сигналов на створках клапанов [7, 9].

В последние годы увеличилось количество публикаций, свидетельствующих о потенциальной роли в диагностике ИЭ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Вместе с тем, на сегодняшний день данные методы исследования не вошли в рутинную практику и их применение при ИЭ в основном ограничено диагностикой тромбоэмболических осложнений, а также поиском истинного диагноза при лихорадке неясного генеза [3].

Характеризуя практику проведения бактериологического исследования крови в Российской Федерации, следует отметить достаточно низкий уровень выделения этиологически значимых возбудителей. Так, в многоцентровом исследовании МАЭСТРО этиология установлена в 35,5% случаев ИЭ. Ключевое значение в данной ситуации имеет тот факт, что у подавляющего большинства пациентов, взятие образцов крови проводится после назначения АМТ [1].

Терапия инфекционного эндокардита

Основной АМТ пациентов с ИЭ является как можно более раннее и длительное назначение лекарственных средств. При этом гораздо более предпочтительным считается применение препаратов с бактерицидной активностью [7]. Одними из последних и широко используемых в настоящее время при ведении пациентов с ИЭ являются рекомендации Европейского общества кардиологов 2015 г., согласно которым АМТ данной нозологии должна как можно быстрее носить этиотропный характер. В ходе назначения стартовой АМТ и при отрицательном результате бактериологического исследования крови, необходимо принимать во внимание наличие соответствующих факторов риска [9].

Несмотря на отсутствие на сегодняшний день четких доказательств преимущества комбинированной терапии ИЭ над монотерапией, в ряде случаев именно рациональное сочетание антимикробных препаратов имеет принципиально важное значение. Согласно ряду литературных источников, комбинированный характер АМТ способствует профилактике рецидивов ИЭ и снижению длительности терапии. Вместе с тем, в соответствии с результатами исследования МАЭСТРО, комбинированная стартовая АМТ назначалась лишь в 41% случаев ИЭ [1, 9].

Наиболее частыми комбинациями антимикробных препаратов при терапии пациентов с ИЭ являются сочетания β -лактамов антибиотиков и гликопептидов с аминогликозидами. В условиях того, что пациенты с ИЭ имеют потенциально полиорганную недостаточность, в том числе почечную, данные схемы вызывают опасения, связанные с риском развития нефропатии. Подтверждением этому служит тот факт, что в последнее время в медицинской литературе появляется все больше работ, в которых доказывается эффективность и снижение риска возникновения нежелательных лекарственных реакций при применении потенциально более безопасных комбинаций, прежде всего сочетания ампициллина с цефтриаксоном в отношении *Enterococcus faecalis* [13].

В связи с повышением роли *S. aureus* в этиологической структуре ИЭ и увеличением частоты бактериемии, вызванной MRSA, проведено большое количество исследований, затрагивающих вопрос сравнения одной из стандартных схем (ванкомицин + гентамицин) и даптомицина. Согласно большинству из них, даптомицин не уступает по эффективности стандартной схеме и его назначение при бактериемии, вызванной MRSA является вполне оправданным. К его дополнительным преимуществам относятся отсутствие потенциальной нефротоксичности, а также гораздо меньший уровень резистентности *S. aureus* по сравнению с ванкомицином. Вместе с тем, высокая стоимость даптомицина и отсутствие дженериков на сегодняшний день существенно ограничивают частоту его назначения. Еще одним способом снижения риска развития нефротоксичности, закрепленным в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2015 г., является практика однократного введения суточной дозы аминогликозидов [9].

Следует отметить, что несмотря на многообразие факторов риска, грамотрицательные микроорганизмы, за исключением бактерий группы НАСЕК, являются нетипичными возбудителями ИЭ. В случае же выделения последних препаратом выбора является цефтриаксон, длительность назначения которого при поражении нативных клапанов составляет 4 недели, при поражении протезированных клапанов – 6 недель [9].

Длительность АМТ пациентов с ИЭ составляет 4-6 недель, в ряде случаев достигает 8 недель. Вместе с тем, не всегда имеется возможность столь длительной госпитализации пациента. В связи с этим, появились данные о возможности применения парентеральной АМТ в амбулаторных условиях [12].

Парентеральный путь введения антимикробных препаратов при терапии ИЭ более предпочтительный. Однако, в ряде случаев, например, у лиц, длительно имеющих в анамнезе инъекционную наркоманию, этот путь введения может быть затруднен из-за генерализованного поражения сосудистого русла [10].

Заключение

ИЭ может возникнуть в любом возрасте, в том числе у детей. В то же время, в большинстве современных исследований отмечена тенденция постепенного увеличения количества пожилых пациентов с большей предрасположенностью лиц мужского пола. Принципиально важным является увеличение числа внутригоспитальных случаев ИЭ в результате проведения инвазивных диагностических и лечебных манипуляций. Согласно данным ряда исследований, частота подобных случаев ИЭ приближается к 30%.

Современная диагностика ИЭ основывается на предложенных в 1994 г. и впоследствии дополненных Duke-критериях, согласно которым ключевая роль в установлении диагноза ИЭ отводится визуализирующим и микробиологическим методам. Следует подчеркнуть, что эхокардиография зачастую становится методом, определяющим лечебную тактику. Так, обнаружение абсцесса фиброзного кольца, фистул между камерами сердца, раннего ИЭ протезированного клапана, гемодинамически значимых парапротезных фистул или признаков частичного отрыва протеза служит показанием к проведению хирургического вмешательства.

Открытие антибиотиков и последующее их введение в клиническую практику позволило кардинально сократить смертность и улучшить прогноз при ИЭ. Однако при этом следует отметить, что существующая практика назначения АМТ при ИЭ в Российской Федерации не всегда соответствует современным рекомендациям.

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 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)]
3. Bertagna F., Giubbini R., Treqlia G. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: suggestions to increase diagnostic accuracy // Journal of the American College Cardiology. – 2014. – V. 63, N4. – P. 378-379.
4. Branham R., Finley A.C., Abernathy J.H. Using transesophageal echocardiography to assess cardiovascular implantable electronic device endocarditis // Anesthesia and Analgesia. – 2015. – V.120, N5. – P. 1008-1010.
5. 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.
6. Durack D., Lukes D.K., Briqht 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.
7. Erwin J.P., Otto C.M. Infective endocarditis: old problem, new guidelines and still much to learn // Heart. – 2014. – V.100, N13. – P. 996-998.
8. Fitzsimmons K., Bamber A.I., Smalley H.B. Infective endocarditis: changing aetiology of disease // British Journal of Biomedical Science. – 2010. – V. 67, N1. – P. 35-41.
9. 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.
10. Iversen K., Host N., Bruun N.E. et. al. Partial oral treatment of endocarditis // American Heart Journal. – 2013. – V.165, N2. – P. 116-122.
11. 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.
12. Partridge D.G., Partridge D.G., Chapman A.L. et. al. Outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a review of 4 years' experience at a UK centre // Postgraduate Medical Journal. – 2012. – V.88, N1041. – P. 377-381.
13. Pericas J.M., Cervera C., del Rio A. et. al. Changes in the treatment of Enterococcus faecalis infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone // Clinical Microbiology and Infection. – 2014. – V.20, N12. – P. 1075-1083.

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

Николина Елена Александровна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru