

УДК 616.126-002-022-026.87:31(045)

**АНАЛИЗ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ
ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ****Пономарева Е.Ю., Ландфанг С.В.***ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России,
Саратов, e-mail: ponomareva_elenal@mail.ru*

Цель работы: определить прогностические критерии риска летального исхода у больных инфекционным эндокардитом (ИЭ) в стационаре. Проведен анализ 302 наблюдений пациентов с достоверным ИЭ нативных клапанов, госпитализированных в областную клиническую больницу г. Саратова с 2000 по 2014 гг. Выделены две группы пациентов в зависимости от исхода стационарного лечения: выжившие (n = 243) и умершие (n = 59). Госпитальная летальность у больных ИЭ составила 19,5%. Проанализированы различия количественных и качественных признаков, характеризующих ИЭ: демографические показатели, локализация клапанного поражения, висцеропатии, ЭХОКГ-параметры. По результатам логистической регрессии с наступлением летального исхода при ИЭ в стационаре оказались независимо связаны увеличение конечного диастолического размера левого желудочка (ОШ 2,77; ДИ 1,37–5,59; p = 0,005), уровень систолического давления в легочной артерии (ОШ 1,056; ДИ 1,022–1,091; p = 0,001), лейкоцитоз периферической крови (ОШ 1,2; ДИ 1,1–1,4; p < 0,0001) и неврологические нарушения (ОШ 17,04; ДИ 4,65–62,4; p = 0,0003). Эти показатели отражают активность системного воспаления при ИЭ, гемодинамические нарушения, осложнения, наиболее тяжелым из которых является поражение центральной нервной системы.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, госпитальная летальность**ANALYSIS OF HOSPITAL MORTALITY IN INFECTIVE ENDOCARDITIS****Ponomareva E.Y., Landfang S.V.***Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: ponomareva_elenal@mail.ru*

Objective: To identify predictors of mortality risk in patients with infective endocarditis (IE) in the hospital. The analysis of 302 patients with a documented observations of native valve IE, hospitalized in Regional Clinical Hospital of Saratov from 2000 to 2014. Two groups of patients depending on the outcome of patient treatment: survivors (n = 243) and died (n = 59). Hospital mortality in patients with IE was 19,5%. Analyzed the differences of quantitative and qualitative traits characterizing IE: demographics, valve lesion localization, visceropathy, echocardiography parameters. According to the results of logistic regression with the onset of death in IE in the hospital were independently associated increase in end-diastolic left ventricular size (OR 2,77; CI 1,37–5,59; p = 0,005), systolic pulmonary artery pressure (OR = 1,056; CI 1,022–1,091; p = 0,001), peripheral blood leukocytosis (OR 1,2; CI 1,1–1,4; p < 0,0001) and neurological disorders (OR = 17,04; CI 4,65–62,4; p = 0,0003). These figures reflect the activity of systemic inflammation in IE, hemodynamic abnormalities, complications, the most serious of which is the central nervous system.

Keywords: infective endocarditis, hospital mortality

Заболеваемость ИЭ за последние 30 лет не уменьшилась [1–4, 7], а смертность, несмотря на достижения антибактериальной терапии и кардиохирургии, и сегодня сохраняется на высоком уровне [3, 4, 7]. Госпитальная летальность при ИЭ по данным исследователей в лечебных учреждениях различных регионов мира колеблется в достаточно широком диапазоне – от 4,4% до 32% [3, 5, 6, 8, 11], достигая 68% у отдельных категорий пациентов [4]. Различия в показателях летальности могут быть обусловлены как особенностями заболевания (этиологическим фактором [9], возрастом и характером сопутствующей патологии пациента [5], локализацией клапанного поражения, условиями возникновения [3, 12] и т.п.), так и неодинаковым уровнем здравоохранения в том или ином регионе, в частности, разным качеством и доступностью современных методов диагностики и лечения. Ведущими причинами смерти от ИЭ в стационаре являются сердечная недостаточность (острые и прогрессирующие

формы), эмболии, почечная недостаточность, интоксикация и др. [6, 9, 10].

Исследователи проблемы единодушны во мнении, что изучение и стратификация факторов риска летального исхода позволит оптимизировать помощь пациентам с ИЭ [7, 10, 12].

Настоящая работа обобщает 15-летний опыт ведения пациентов с ИЭ в отделениях терапевтического профиля областного стационара.

Цель работы: изучить частоту летального исхода в стационаре у больных ИЭ, определить критерии, обладающие прогностической ценностью в отношении риска летального исхода, проанализировать особенности ИЭ у пациентов, умерших от этого заболевания в стационаре.

Материалы и методы исследования

В анализ включены 302 пациента (212 мужчин, 90 женщин; возраст $44 \pm 13,2$ лет) с достоверным ИЭ нативных клапанов (в соответствии с модифициро-

ванными DUKE-критериями [7]), госпитализированных в областную клиническую больницу г. Саратова в период с 2000 по 2014 гг. Всем пациентам выполнено стандартное клинико-биохимическое и инструментальное исследование, трансторакальная ЭХОКТ, трехкратное исследование гемокультуры. У исследуемых умерших ($n = 59$) и выживших ($n = 243$) пациентов определялись эхокардиографические показатели (фракция сердечного выброса, геометрические размеры отделов сердца, систолическое давление в легочной артерии и т.п.), ключевые биохимические показатели (уровень альбумина, креатинина, холестерина, трансаминаз и др.). Для оценки выраженности системного воспаления помимо показателей общего анализа крови исследовали уровни циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации полиэтиленгликолем по Digeon, C – реактивного протеина количественным высокочувствительным методом. Статистическая обработка результатов исследования осуществлена с помощью стандартного пакета статистических программ Statistica for Windows 6.0 (Stat Soft, USA). Результаты представлены для количественных признаков как $\text{mean} \pm \text{SD}$ (нормальное распределение) или медиана, 25-й и 75-й перцентили (распределение, отличное от нормального); для качественных – как абсолютное количество и процент от общего числа. Для выявления различий по анализируемым признакам в группах пациентов с различным исходом ИЭ применялись критерии χ^2 (качественные) и Манна-Уитни (количественные признаки). С целью выявления независимых предикторов летального исхода использован метод логистической регрессии (в результатах представлены отношение шансов (OR), 95% доверительный интервал (ДИ), значение p). Для оценки взаимосвязей использован метод непараметрической корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Левосторонняя локализация ИЭ отмечена у 208 (69%), правосторонняя – у 73 (24%) пациентов, в 21 (7%) случае наблюдалось сочетание поражения клапанов правых и левых отделов сердца. Из 302 больных, включенных в исследование, умерли в стационаре 59 (48 мужчин, 11 женщин, медиана возраста 49 (37;56)). Т.е. госпитальная летальность у больных ИЭ составила 19,5%. Не выявлено значимых различий в подгруппах умерших и выживших больных ИЭ в зависимости от возраста, длительности лихорадки, частоты выявления бактериемии, локализации, а также первичного/ вторичного характера клапанного поражения. В то же время госпитальная летальность оказалась существенно выше у мужчин: 30% vs 11% у женщин ($\chi^2 = 7,08$; $p = 0,0078$), что, вероятно, обусловлено, большей частотой встречаемости и тяжестью ИЭ у пациентов мужского пола. С большей частотой у пациентов с неблагоприятным исходом ИЭ по сравнению с выжившими выявлялись нарушения ритма (30 (53%) vs 75 (31%); $p < 0,005$), систоличе-

ская дисфункция миокарда (18(30,5%) vs 18 (7,4%); $p < 0,0001$), почечная недостаточность (31 (52%) vs 60 (25%); $p < 0,05$) и неврологические нарушения (30 (53%) vs 75 (31%); $p < 0,000001$). Кардиохирургическое лечение проведено 79 пациентам (26%), однако этот параметр в качестве вероятного предиктора исхода не мог быть учтен в данном исследовании: все пациенты получали его после выписки из стационара, и ни один из них не был прооперирован в ранние сроки.

Статистически значимые различия исследуемых количественных параметров у умерших и выживших пациентов на момент госпитализации представлены в табл. 1.

Как следует из представленных данных, пациенты с неблагоприятным исходом ИЭ отличались более выраженными гемодинамическими нарушениями: большей степенью дилатации левого желудочка ($p < 0,001$), легочной гипертензии ($p < 0,001$), систолической дисфункции ($p < 0,005$), системной гипотензии ($p < 0,001$), тахикардии ($p < 0,001$). Указанные нарушения обусловлены более значительным повреждением клапанного аппарата при ИЭ. Однако не следует недооценивать и роли миокардита, проявления которого нередко маскируются клиническими симптомами тяжелой клапанной регургитации, особенно при левостороннем ИЭ. Также в группе умерших в стационаре пациентов с ИЭ отмечены значимо более высокие показатели, характеризующие системное воспаление: лейкоцитоз, уровень C-реактивного протеина, ЦИК, а также выраженность гипоальбуминемии, азотемии и анемии. Указанные параметры характеризуют ИЭ с разных сторон, отражая активность инфекционно-воспалительного процесса, повреждение клапанных структур и миокарда, внутренних органов, т.е. очевидна большая тяжесть ИЭ в группе пациентов с неблагоприятным исходом заболевания.

Для выявления предикторов летального исхода в уравнение логистической регрессии были внесены параметры, представляющие собой ключевые характеристики патологического процесса при ИЭ (ЭХОКТ-признаки, отражающие гемодинамические нарушения, маркеры системного воспаления и наиболее значимых висцеропатий) и значимо различающиеся в группах с различным исходом заболевания. Предварительно с помощью непараметрического корреляционного анализа Спирмена исключены признаки, связанные между собой (коэффициент корреляции 0,3 и более, $p < 0,05$). В дальнейшем последовательно исключались признаки с наименьшим уровнем значимости ($p > 0,05$). Результатом явилось уравнение

логистической регрессии, включающее 6 признаков, 4 из которых оказались значимо независимо связанными с наступлением летального исхода в стационаре (табл. 2). Полученные результаты в целом совпадают с данными других исследователей, отмечающих в качестве независимых предикторов госпитальной смертности больных ИЭ сердечную недостаточность, церебральную эмболию [9]. В то же время при многомерном анализе не подтвердилось значимого влияния на смертность в стационаре таких признаков, как повышение сывороточного креатинина, крупные размеры клапанных вегетаций, повышение С-реактивного протеина, отмеченных в других исследованиях [5, 6], хотя указанные изменения более выражены у умерших пациентов.

Заключение

Таким образом, подтвержден высокий уровень госпитальной летальности среди больных ИЭ. Наиболее значимыми факторами риска наступления летального исхода в стационаре были дилатация левого желудочка, (увеличение КДР ЛЖ), легочная гипертензия, лейкоцитоз периферической крови и неврологические нарушения. Т.е. прогностической ценностью обладают простые и доступные в клинической практике показатели, с различных сторон характеризующие ИЭ (активность системного воспаления, гемодинамические нарушения и последствия, наиболее тяжелым из которых является поражение центральной нервной системы).

Таблица 1

Количественные гемодинамические и клиничко-биохимические параметры у выживших и умерших пациентов с инфекционным эндокардитом (результаты непараметрического анализа Манна-Уитни)

Параметр	Выжившие (n = 243) M ± SD или Med (25%;75 %)	Умершие (n = 59) M ± SD или Med (25%;75 %)	U-критерий	Значение p
СДЛА, мм рт. ст.	52 ± 15,7	65,5 ± 21	3407	0,00004
ФВ, %	61 (56;65)	55 (47;63)	3450	0,007
КДРЛЖ, см	5,9 ± 0,9	6,5 ± 1,0	2812	0,001
ЧСС, уд/мин	86 76;100	100 (90;120)	2581	0,000001
АД сист., мм рт. ст.	119 (110;130)	109 (90;150)	3141	0,000008
АД диаст., мм рт. ст.	71 (70;80)	57 (50;70)	2459	0,000000
Альбумин крови, г/л	34 ± 7	30 ± 5	2558	0,00005
Креатинин крови, мкмоль/л	114 ± 56	163 (104;202)	3218	0,0004
ЦИК, Ед	80 (50;110)	119 (80;160)	2134	0,0004
С-реактивный протеин, мг/л	34 (12;74)	87 (46; 96)	2469	0,000006
Нв, г/л	110 ± 23	99 ± 20	3980	0,001
Лейкоциты крови, тыс./мл	8,9 ± 4	13,9 ± 7	2786	0,000000

П р и м е ч а н и я . СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ – фракция выброса КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ЧСС – число сердечных сокращений, Нв – гемоглобин.

Таблица 2

Предикторы летального исхода у больных инфекционным эндокардитом (результаты логистической регрессии)

Показатель	Estimate	Standard Error	Wald's Chi-square	p-level	Odds ratio (unit ch)	- 95%CL	+ 95%CL
Const.B0	- 15,990	3,1715	25,4201	0,00000	0,00000	0,0000	0,0001
СДЛА	0,054	0,017	10,605	0,001	1,056	1,022	1,091
КДР ЛЖ	1,019	0,354	8,179	0,005	2,777	1,372	5,595
Лейкоциты крови	0,2	0,1	12,7	0,00000	1,2	1,1	1,4
Почечная недостаточность	0,34100	0,374	0,827	0,362	1,406	0,671	2,944
С-реактивный протеин	0,0104	0,658	2,184	0,139	1,0105	0,996	9,888
Неврологические нарушения	2,8359	0,65813	18,56847	0,00003	17,0468	4,656	62,4007

Список литературы

1. Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: современное течение. Клиницист. – 2011. – № 3. – С. 4–9.
2. Пономарева Е.Ю. Инфекционный эндокардит: объективные трудности для клинициста. Архив внутренней медицины. – 2013. – № 6. – С. 59–64.
3. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. / Под ред. Ю.Л. Шевченко. 2-е изд., перераб. и доп. 2013. – 368 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
4. Уланова В.И., Мазуров В.И. Особенности клинического течения и анализ выживаемости ВИЧ-инфицированных наркозависимых больных инфекционным эндокардитом. Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – № 3. – С. 103–107.
5. Delahaye F., Alla F., Béguinot I. et al. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. Scand J Infect Dis. 2007;39(10):849–57.
6. Erbay A.R., Erbay A., Canga A., et al. Risk factors for in-hospital mortality in infective endocarditis: five years' experience at a tertiary care hospital in Turkey. J Heart Valve Dis. 2010 Mar; 19(2):216–24.
7. Habib G., Hoen B., Tornos P., et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. – 2009. – № 30. – P. 2369–413.
8. Kiefer T., Park L., Tribouilloy C. et al. Patients with infective endocarditis and heart failure, reducing the mortality from valve surgery Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure JAMA. 2011; 306[20]:2239–2247.
9. Miranda-Montero S., Rodríguez-Esteban M., Alvarez-Acosta L. et al. Infectious endocarditis in the intensive care unit. Med Intensiva. 2012 Oct; 36(7):460–6.
10. Rostagno C., Rosso G., Puggelli F. et al. Active infective endocarditis: Clinical characteristics and factors related to hospital mortality. Cardiol J 2010; 17,6: 566–573.
11. Thalme A., Westling K., Julander I. In-hospital and long-term mortality in infective endocarditis in injecting drug users compared to non-drug users: a retrospective study of 192 episodes. Scand J Infect Dis. 2007; 39(3):197–204.
12. Yuan S.M. Right-sided infective endocarditis: recent epidemiologic changes. Int J Clin Exp Med. 2014 Jan 15;7(1):199–218.

References

1. Vinogradova T.L. Infekcionnyj jendokardit: sovremennoe techenie. Klinicist. 2011. no. 3. pp. 4–9.
2. Ponomareva E.Ju. Infekcionnyj jendokardit: obektivnye trudnosti dlja klinicista. Arhiv vnutrennej mediciny. 2013. no. 6. pp. 59–64.

3. Tjurin V.P. Infekcionnye jendokardity. / Pod red. Ju.L. Shevchenko. 2-e izd., pererab. i dop. 2013. 368 p. (Serija «Biblioteka vracha-specialista»).

4. Ulanova V.I., Mazurov V.I. Osobennosti klinicheskogo techenija i analiz vyzhivaemosti VICH-inficirovannyh narkozavisimyh bol'nyh infekcionnym jendokarditom. Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii. 2010. no. 3. pp. 103–107.

5. Delahaye F., Alla F., Béguinot I. et al. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. Scand J Infect Dis. 2007;39(10):849–57.

6. Erbay A.R., Erbay A., Canga A., et al. Risk factors for in-hospital mortality in infective endocarditis: five years' experience at a tertiary care hospital in Turkey. J Heart Valve Dis. 2010 Mar; 19(2):216–24.

7. Habib G., Hoen B., Tornos P., et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. 2009. no. 30. pp. 2369–413.

8. Kiefer T., Park L., Tribouilloy C. et al. Patients with infective endocarditis and heart failure, reducing the mortality from valve surgery Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure JAMA. 2011; 306[20]:2239–2247.

9. Miranda-Montero S., Rodríguez-Esteban M., Alvarez-Acosta L. et al. Infectious endocarditis in the intensive care unit. Med Intensiva. 2012 Oct; 36(7):460–6.

10. Rostagno S., Rosso G., Puggelli F. et al. Active infective endocarditis: Clinical characteristics and factors related to hospital mortality. Cardiol J 2010; 17,6: 566–573.

11. Thalme A., Westling K., Julander I. In-hospital and long-term mortality in infective endocarditis in injecting drug users compared to non-drug users: a retrospective study of 192 episodes. Scand J Infect Dis. 2007; 39(3):197–204.

12. Yuan S.M. Right-sided infective endocarditis: recent epidemiologic changes. Int J Clin Exp Med. 2014 Jan 15;7(1):199–218.

Рецензенты:

Шварц Ю.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Никитина Н.М., д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, главный ревматолог МЗ Саратовской области, г. Саратов.