

Харалампова К. П., Черкасова Н. А., Рачина С. А., Насруллоева С. М.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

## ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНЫХ И ЕВРОПЕЙСКИХ РЕГИСТРОВ ПО ИНФЕКЦИОННОМУ ЭНДОКАРДИТУ

Статья посвящена обзору международных и европейских регистров по инфекционному эндокардиту и выполненным на их основе наблюдательных исследований. Анализируются методология сбора данных, полученные результаты и выводы. Обсуждаются перспективы использования регистров для проведения научных исследований, оптимизации качества медицинской помощи и оценки затрат.

**Ключевые слова** Инфекционный эндокардит; регистр; популяционное исследование

**Для цитирования** Haralampova K.P., Cherkasova N.A., Rachina S.A., Nasrulloeva S.M. Review of international and European registers on infective endocarditis. *Kardiologiia*. 2023;63(6):75–82. [Russian: Харалампова К.П., Черкасова Н.А., Рачина С.А., Насруллоева С.М. Обзор международных и европейских регистров по инфекционному эндокардиту. *Кардиология*. 2023;63(6):75–82].

**Автор для переписки** Рачина Светлана Александровна. E-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru

### Введение

Наблюдательные исследования и регистры приобретают все большую актуальность в современной медицине. Регистрация данных о пациентах с различными нозологиями позволяет получить информацию о клиническом течении заболевания, в том числе его отдаленных последствиях в реальной клинической практике, оценить эффективность и безопасность применяемых методов лечения, определить расходы на оказание медицинской помощи [1–3].

Инфекционный эндокардит (ИЭ) относится к категории редких, но крайне опасных для жизни заболеваний. Так, госпитальная летальность при ИЭ по данным различных исследований, достигает 15–30% [4–6]. Этот показатель при динамическом наблюдении существенно не снижается, несмотря на внедрение новых методов ранней инструментальной, лабораторной диагностики и хирургического лечения ИЭ.

Следует отметить, что в развитых странах в последние годы отмечается изменение профиля больных ИЭ: в структуре заболевших увеличивается доля пациентов пожилого возраста с дегенеративными изменениями сердечных клапанов, в том числе с транскатетерными имплантатами аортального клапана, лиц с имплантированными устройствами для электротерапии сердечных аритмий [7, 8]. Отмечено также изменение структуры возбудителей заболевания [7–9]. Это определяет необходимость внедрения системы мониторинга за данной категорией больных, которая позволит принимать своевременные клинические и административные решения.

В Российской Федерации выполнено несколько наблюдательных исследований, посвященных клиническим особенностям, практике диагностики и лечения ИЭ

у взрослых [5, 10]. Однако на сегодняшний день не существует единого национального регистра пациентов с данным заболеванием.

Целью данной статьи является обзор международных и наиболее крупных европейских регистров, а также регистровых исследований по ИЭ, опубликованных в англоязычной литературе с 2011 по 2020 г. Поиск выполнялся в следующих источниках: база данных Medline, Cochrane Controlled Trials Register, база данных клинических исследований Национального института здоровья США, база данных клинических исследований EudraCT Европейского медицинского агентства, тезисы ведущих международных конференций, а также ручной поиск в профильных журналах.

### Обзор регистров и наблюдательных исследований по ИЭ

#### Международный регистр EURO-ENDO

EURO-ENDO является одним из наиболее известных регистров последних лет. Он включает в себя данные о госпитализированных пациентах с ИЭ, собранные в 156 стационарах 40 стран мира с разным уровнем социально-экономического развития, в том числе странах Европы, Азии, Африки, Южной и Северной Америки [11]. С 1 января 2016 г. по 31 марта 2018 г. в него проспективно включались пациенты старше 18 лет с диагнозом ИЭ, основанным на диагностических критериях Европейского общества кардиологов 2015 года. Оцениваемые в регистре параметры и исходы представлены в таблице 1.

В регистр включено 3 116 пациентов, средний возраст составил  $59,25 \pm 18,03$  лет ( $46,3\% > 65$  лет и  $12,0\% > 80$  лет). Внебольничный ИЭ зарегистрирован у 2 046 ( $65,66\%$ ), связанный с оказанием медицинской

Таблица 1. Характеристика международных и европейских регистров/наблюдательных исследований по ИЭ

Регистр	Период включения	№	Ключевые критерии включения	Оцениваемые параметры и/или исходы	Основные результаты и выводы
Международный регистр EURO-ENDO [11]	1.01.2016–31.03.2018	3116	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Возраст &gt;18 лет</li> <li>2. Определенный или возможный ИЭ по критериям ESC 2015 г.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Анамнез</li> <li>2. Клинико-демографические характеристики</li> <li>3. Сопутствующие заболевания и факторы риска</li> <li>4. Структура возбудителей</li> <li>5. Методы визуализации</li> <li>6. Хирургическое лечение</li> <li>7. Осложнения</li> <li>8. Госпитальная летальность</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ИЭ чаще встречается у лиц около 60 лет, преобладают мужчины.</li> <li>2. Увеличилась доля ИЭ протезированных клапанов, ИЭ правых отделов сердца, ИЭ, связанного с сердечными устройствами, нозокомиального ИЭ.</li> <li>3. Реже встречается стрептококковый ИЭ, выросла доля стафилококкового и энтерококкового ИЭ.</li> <li>4. Новые методы визуализации внедрены в практику лечения ИЭ, но доступность их в разных странах варьируется.</li> <li>5. Снижается частота использования механических протезов при ИЭ, реконструктивные операции выполняются недостаточно часто.</li> <li>6. Прогноз при ИЭ остается неблагоприятным</li> </ol>
Датский национальный регистр ИЭ [12]	Январь – май 2017	1243, 93-ПИЭНВУ <sup>1</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Любого возраста</li> <li>2. Выбор из регистра по МКБ-10, коды D133 и D138–39</li> <li>3. Верификация случаев ИЭ</li> <li>4. Отбор пациентов с ПИЭНВУ<sup>1</sup></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Анамнез</li> <li>2. Клинико-демографические характеристики</li> <li>3. Сопутствующие заболевания и факторы риска (в т. ч. в/в наркомания)</li> <li>4. Структура возбудителей</li> <li>5. Осложнения и внесердечные проявления</li> <li>6. 30-дневная летальность</li> <li>7. 10-летняя выживаемость</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ПИЭНВУ встречается относительно редко, преобладают лица молодого и среднего возраста.</li> <li>2. 40% случаев ПИЭНВУ приходится на инъекционных наркоманов.</li> <li>3. Использование в/в наркотиков значительно влияет на клинические особенности и этиологическую структуру ПИЭНВУ<sup>1</sup>.</li> <li>4. ПИЭНВУ отличается высокой частотой осложнений, частыми рецидивами, но невысокой летальностью против левостороннего ИЭ и ПИЭВУ<sup>2</sup></li> </ol>
Шведский национальный регистр ИЭ* [13, 14]	1995 – настоящее время	>7000	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Взрослые</li> <li>2. Определенный или возможный ИЭ по модифицированным критериям Дьюка</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Анамнез</li> <li>2. Клинико-демографические характеристики</li> <li>3. Сопутствующие заболевания и факторы риска (в т. ч. в/в наркомания)</li> <li>4. Методы и результаты обследования</li> <li>5. Этиология</li> <li>6. Лечение</li> <li>7. Исходы (осложнения, летальность, рецидивы и др.)</li> </ol>	<p>Является источником эпидемиологических, клинических данных, практики лечения и исходах ИЭ для различных исследований. Примеры исследований:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• клинические проявления и исходы ИЭ, вызванного <i>Propionibacterium spp.</i>;</li> <li>• частота, факторы риска, клинические проявления и исходы ИЭ после TAVI3</li> </ul>
Французский регистр/популяционное исследование ИЭ** [16]	1.01.2008–31.12.2008	497	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Возраст &gt;18 лет</li> <li>2. Определенный диагноз ИЭ на основании модифицированных критериев Дьюка</li> <li>3. Сравнение внебольничного ИЭ и ИЭСМП<sup>4</sup></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Клинико-демографические характеристики</li> <li>2. Методы и результаты обследования</li> <li>3. Сопутствующие заболевания</li> <li>3. Этиология</li> <li>4. Оперативное лечение</li> <li>5. Госпитальная летальность</li> <li>6. Заболеваемость</li> <li>7. Предикторы неблагоприятного прогноза</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Стандартизированная по возрасту и полу заболеваемость ИЭ – 33,8 на 1 млн. жителей.</li> <li>2. Заболеваемость наиболее высокая у мужчин 75–79 лет.</li> <li>3. Большинство пациентов не имели предшествующих заболеваний сердца.</li> <li>4. <i>S. aureus</i> и стрептококки ротовой полости – наиболее частые возбудители ИЭ.</li> <li>5. Пожилой возраст, <i>S. aureus</i>, неврологические осложнения и ХСН – независимые предикторы госпитальной летальности.</li> <li>6. Доля ИЭСМП<sup>4</sup> – 26,7%.</li> <li>7. ИЭСМП<sup>4</sup> имеет отличные клинико-демографические характеристики от внебольничного, вызывается преимущественно стафилококками, характеризуется более высокой госпитальной летальностью</li> </ol>

Таблица 1 (продолжение). Характеристика международных и европейских регистров/наблюдательных исследований по ИЭ

Регистр	Период включения	№	Ключевые критерии включения	Оцениваемые параметры и/или исходы	Основные результаты и выводы
Испанский национальный госпитальный регистр ИЭ [15]	1.01.1997–31.12.2014	34399	<ol style="list-style-type: none"> <li>Любой возраст</li> <li>Ретроспективная выборка из национальной базы данных по кодам МКБ-9, соответствующим ИЭ</li> <li>Отбор пациентов с оперативным лечением ИЭ</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Клинико-демографические характеристики</li> <li>Сопутствующие заболевания</li> <li>Осложнения</li> <li>Повторные госпитализации</li> <li>Летальность</li> <li>Длительность пребывания в стационаре</li> <li>Затраты</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Оперативное лечение – у 15,7% пациентов с ИЭ (рост с 11,7% в 1997 г. до 17,8% в 2014 г.).</li> <li>Пациенты, подвергавшиеся оперативному лечению ИЭ моложе, имеют меньше сопутствующих заболеваний.</li> <li>Летальность в группе оперативного лечения ИЭ выше (с тенденцией к снижению за период наблюдения), частота повторных госпитализаций ниже, чем в группе медикаментозной терапии.</li> <li>Длительность госпитализации и затраты выше в группе прооперированных больных</li> </ol>
Популяционное исследование фатальных случаев ИЭ в Финляндии [17]	2004–2016 гг.	754	<ol style="list-style-type: none"> <li>Возраст &gt;18 лет</li> <li>Смерть в результате ИЭ (соответствие кодам МКБ-10. I33, I38 или I39)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Возрастные и половые показатели смертности от ИЭ</li> <li>Клинико-демографическая характеристика умерших от ИЭ</li> <li>Структура причин смерти</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Стандартизованный показатель смертности – 1,42 на 100 000 человеко-лет.</li> <li>Смертность прогрессивно возрастает у лиц &gt;50 лет; у мужчин в 2 раза выше независимо от возраста.</li> <li>Среди непосредственных причин смерти, помимо ИЭ, часто указывались сердечно-сосудистые заболевания и септицемия</li> </ol>

<sup>1</sup> ПИЭНВУ – правосторонний ИЭ, не связанный с внутрисердечными устройствами; <sup>2</sup> ПИЭВУ – правосторонний ИЭ, связанный с внутрисердечными устройствами; <sup>3</sup> ТАВИ – транскатетерная имплантация аортального клапана;

<sup>4</sup> ИЭСМП – ИЭ, связанный с оказанием медицинской помощи; \* 75% всех случаев ИЭ в Швеции, получавших стационарное лечение;

\*\* 7 регионов Франции, покрывающих 31,9% общей популяции взрослых.

помощи – у 1027 (32,96%) пациентов. В 212 (6,9%) случаях в анамнезе пациентов было отмечено использование внутривенных наркотиков.

Всего у 1764 (56,6%) пациентов выявлен ИЭ нативного клапана, у 939 (30,1%) – протезированного; в 308 (9,9%) случаях регистрировался ИЭ, связанный с внутрисердечными устройствами. ИЭ развивался на фоне врожденных пороков сердца у 365 (11,7%) пациентов. Наиболее часто поражались аортальный и митральный клапаны – 49,5% и 42%, соответственно. Правосторонний ИЭ выявлен в 13,8% случаев.

Среди визуализирующих методов исследования для диагностики ИЭ практически у всех пациентов (99,8%) использовалась эхокардиография (ЭхоКГ), чаще трансторакальная (89,8% против 58,1% – чреспищеводная). Чреспищеводный доступ достоверно чаще применялся при ИЭ протезированных клапанов. Частота применения новых методов, в частности, позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ), варьировалась между странами (от 0 в Северной Африке до 33,9% в странах Западной Европы), отражая, очевидно, различия в их доступности.

В структуре возбудителей ИЭ преобладали стафилококки – 1085 (44,1%) пациентов, реже выявлялись энтерококки и стрептококки ротовой полости – 390 (15,8%) и 304 (12,3%) случаев, соответственно.

Во время госпитализации оперативному вмешательству подверглись 1596 (51,2%) больных. Чаще всего оперативное лечение выполнялось при ИЭ, связанном с внутрисердечными устройствами. Операция была выполнена в экстренном порядке у 6,7%, в срочном – у 24,8%, после первой недели – у 32%, планово – у 36,5% пациентов.

Среди факторов, связанных с более частым кардиохирургическим вмешательством, в многофакторном регрессионном анализе наиболее значимыми были наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН), размер вегетаций (>15 мм), неврологические осложнения, развитие абсцесса и лечение в европейской стране. Напротив, высокий индекс Чарлсон и женский пол ассоциировались с более низкой частотой хирургического лечения.

Эмболические события чаще других осложняли течение ИЭ (наблюдались у 20,6% пациентов), за ними следовало острое почечное повреждение (ОПП) – 17,7% и ХСН – 14,1%.

Госпитальная летальность составила 17,1% и была выше при ИЭ протезированных клапанов. Независимыми предикторами летального исхода являлись индекс коморбидности Чарлсон, повышение креатинина более 2 мг/дл, наличие ХСН, размер вегетации более 10 мм, неврологические осложнения, развитие абсцесса и невыполне-

ние хирургического вмешательства при наличии соответствующих показаний.

### Датский национальный регистр ИЭ

Датский национальный регистр ИЭ был сформирован ретроспективно на основании национального госпитального регистра региона Южная Дания с целью изучения особенностей правостороннего ИЭ, не связанного с внутрисердечными устройствами [12].

В регистр с января 2007 по май 2017 года включено 1243 пациента с подтвержденным ИЭ, в том числе 1016 (82%) – с левосторонним, 134 (11%) – с правосторонним ИЭ, связанным с внутрисердечными устройствами (ПИЭВУ) и 93 (7%) – с правосторонним ИЭ, не связанным с внутрисердечными устройствами (ПИЭНВУ).

Медиана возраста пациентов с ИЭ составила 72 года, доля мужчин – 68%. У большинства пациентов (93%) регистрировался один эпизод ИЭ, у 6% – два, у 1% – три и более эпизодов заболевания. Всего 280 (25%) пациентов с известным исходом умерли в течение 30 дней с момента поступления в стационар.

Пациенты с ПИЭНВУ были значительно моложе (медиана возраста 38 лет) и имели меньше сопутствующих заболеваний. Чаще всего в данной группе поражен был трикуспидальный клапан (57%), почти у двух третей пациентов наблюдались осложнения ИЭ. При анализе факторов риска отмечено, что около 40% больных страдали предрасполагающим заболеванием сердца, 39% были инъекционными наркоманами, а у четверти диагностирован хронический гепатит С (выявлялся исключительно среди инъекционных наркоманов).

Заметные различия ПИЭНВУ наблюдались между инъекционными наркоманами и пациентами, не употребляющими наркотические вещества. Инъекционные наркоманы были моложе, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы выявлялись у них в единичных случаях. Наиболее распространенными факторами риска ПИЭНВУ среди лиц, не употребляющих инъекционные наркотики, были врожденные пороки сердца (43%) и инфекции кожи и мягких тканей (25%).

У всех внутривенных наркоманов с ПИЭНВУ, за исключением одного, регистрировалось поражение трикуспидального клапана (против 32% среди пациентов, не принимавших инъекционные наркотики).

Возбудители ПИЭНВУ были представлены стафилококками в 53%, стрептококками – в 26% случаев; остальные микроорганизмы выявлялись в единичных наблюдениях. Следует отметить, что у инъекционных наркоманов доля *S. aureus* в этиологической структуре ПИЭНВУ достигала 79%; среди лиц, не употребляющих инъекционные наркотики, стрептококки и стафилококки выявлялись примерно с одинаковой частотой (41% и 36%, со-

ответственно). Только 2 из 34 (6%) изолятов *S. aureus* являлись метициллино-резистентными.

Осложнения при ПИЭНВУ встречались значительно чаще среди инъекционных наркоманов (86%) по сравнению с лицами, не принимающими наркотические вещества (45%), что было связано с более высокой частотой легочных абсцессов (50%), септических эмболий (29%) и спондилодисцитов (14%).

Пациенты с ПИЭНВУ имели значительно более низкую 30-дневную летальность (6%) по сравнению с больными левосторонним ИЭ (26%) и ПИЭВУ (24%). Следует отметить, что летальность при правостороннем ИЭ была ниже для инъекционных наркоманов: 0% по сравнению с 7% для лиц, не употребляющих наркотики. Рецидивы ИЭ значительно чаще выявлялись среди инъекционных наркоманов (29% против 11% в группе, не употреблявшей наркотики).

### Шведский национальный регистр ИЭ

Этот регистр ведется Шведским обществом инфекционных болезней с 1995 года и построен на данных 30 инфекционных отделений Швеции, где лечится большинство пациентов с серьезными инфекциями, включая ИЭ [13, 14]. По оценочным данным, в нем содержится информация о 75% всех случаев ИЭ у госпитализированных пациентов в Швеции.

С 2008 года все случаи регистрируются онлайн во время выписки и в ходе последующего наблюдения за больными (в среднем через 3 мес.). За период с 1995 по 2016 г. в регистр включены данные о 7734 случаях ИЭ у взрослых [14].

Регистр включает анамнез, клинико-демографические характеристики больных, диагностические процедуры, структуру возбудителей, основанную на данных культурального исследования и ПЦР-диагностики крови и/или интраоперационного материала. В базу данных вносится информация о результатах ЭхоКГ, сроках начала лечения с момента появления симптомов, антибактериальной терапии (АБТ), хирургических вмешательствах и исходах ИЭ.

Данные регистра, помимо предоставления широкого спектра эпидемиологических и клинических характеристик, обширно используются для проведения различных исследований по ИЭ. В частности, Lindell F. et al. на основании регистра исследовали частоту, особенности клинических проявлений и исходы ИЭ, вызванного *Propionibacterium spp.* [14].

Всего выявлен 51 случай ИЭ протезированных клапанов, вызванных данной группой возбудителей, что составило 8% от общего количества ИЭ протезированных клапанов. Медиана от момента выполнения операции по протезированию до развития ИЭ составила 3 года, в выборке преобладали мужчины (50 из 51 пациента).

Большинство пациентов получали бета-лактамы антибиотиков (АБ), чаще бензилпенициллин в монотерапии или в комбинации с аминогликозидами; 32 (63%) пациентам потребовалось оперативное лечение. В целом прогноз ИЭ, ассоциированного с *Propionibacterium spp.*, оказался благоприятным – у 47 пациентов (92,1%) отмечено выздоровление, у 3 (5,9%) – рецидив ИЭ, в 1 случае зарегистрирован летальный исход.

Основываясь на полученных данных, исследователи пришли к выводу о том, что связанный с *Propionibacterium spp.* ИЭ следует в первую очередь подозревать у мужчин с протезами сердечных клапанов. При этом, учитывая медленный характер роста патогенов, образцы крови у таких пациентов при подозрении на ИЭ целесообразно культивировать дольше обычного (до 14 дней).

Регистр ИЭ служил одним из источников информации для проведения другого популяционного исследования в Швеции – по оценке частоты, факторов риска, клинических проявления и исходов ИЭ, развивавшегося после транскатетерной имплантации аортального клапана (TAVI) [13].

В анализ включено 4336 случаев ИЭ протезированного клапана, риск развития ИЭ после TAVI составил 1,4% в течение первого года и 0,8% в последующие годы; он существенно не отличался от такового при традиционном хирургическом вмешательстве с использованием биологических протезов.

Выявлено значительное количество независимых факторов риска развития ИЭ после выполненной процедуры, к которым, в частности, относились нарушение функции почек, критическое состояние пациента перед операцией, наличие фибрилляции предсердий и др. [13].

Итого годовичная выживаемость с момента диагностики ИЭ составила 58%, 5-летняя – 29%. Более высокая летальность была ассоциирована с этиологией ИЭ (выявление *S. aureus*), абсцессом корня аорты, поздним ИЭ, нозокомальным ИЭ/ИЭ, связанным с оказанием медицинской помощи.

### Испанский национальный госпитальный регистр ИЭ

Цель популяционного регистрового исследования, выполненного Bustamante-Munguira J. et al. в Испании, заключалась в том, чтобы изучить клинический профиль прооперированных пациентов с ИЭ в сравнении с теми, кто получал только консервативное лечение, проанализировать исходы и затраты на оказание медицинской помощи данной категории больных [15].

За период с 1997 по 2014 г. в Испании при анализе регистра госпитализаций выявлено 34 399 случаев ИЭ. Заболеваемость ИЭ за исследуемый период выросла с 3,17% на 100 000 жителей в 1997 г. до 5,56% – в 2014 г. Всего 15,7% пациентов проводилось хирургическое лече-

ние ИЭ, 84,3% получали только медикаментозную терапию. Доля пациентов с ИЭ, перенесших оперативное лечение, увеличилась с 11,7% в 1997 г. до 17,8% в 2014 г. Частота операций была несколько выше среди детей младше 5 лет и у взрослых в возрасте от 45 до 64 лет.

Пациенты, перенесшие оперативное вмешательство, были моложе (средний возраст 59,2±16,08 лет против 62,3±18,8 лет в группе консервативной терапии, соответственно), имели меньше сопутствующих заболеваний и более низкий индекс Чарлсон, но у них чаще регистрировалась органная дисфункция, в основном почечная недостаточность (27,6% против 16%).

Летальность в группе оперативного лечения ИЭ была выше (26,0% против 20,1% среди пациентов, получавших только медикаментозную терапию), а частота повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки напротив, ниже (10,4% и 20%, соответственно). В ходе исследования отмечено снижение летальности в группе прооперированных больных ИЭ (с 32,7% в 1997 г. до 22% в 2014 г.), в группе медикаментозной терапии она, напротив, несколько увеличилась (с 14,9% в 1997 г. до 21,1% в 2014 г.). Отмечался рост летальности после оперативного лечения ИЭ у пожилых больных (достигал 47,6% у лиц 85 лет и старше).

Продолжительность госпитализации и затраты на лечение были существенно выше в группе прооперированных пациентов. Стоимость оперативного лечения значимо возрастала с 1997 по 2010 г. (с 15 259 до 40 700 евро), оставаясь стабильной в последующий период наблюдения.

### Французский регистр/ популяционное исследование ИЭ

Проспективное популяционное наблюдательное исследование, выполнявшееся в 7 регионах Франции, проводилось с целью получения современных сведений об эпидемиологии и клинических особенностях ИЭ, сравнения клинического профиля пациентов с внебольничным ИЭ и ИЭ, связанным с оказанием медицинской помощи, включая нозокомиальный [16].

В регистр включались взрослые пациенты с ИЭ, определенным по критериям Дьюка-Ли, госпитализированные в 2008 г. Для всех случаев регистрировались демографические характеристики, анамнез, сопутствующие заболевания и факторы риска, проводимое обследование и лечение в стационаре, исходы ИЭ.

Анализ предполагал определение стандартизованной по возрасту и полу заболеваемости ИЭ; для выявления факторов риска госпитальной летальности использовался многофакторный регрессионный анализ.

В регистр включено 497 пациентов с подтвержденным ИЭ, в том числе 369 (74,2%) мужчин. Средний воз-

раст пациентов составил  $62,3 \pm 15,9$  года. Всего 29 случаев ИЭ было связано с использованием инъекционных наркотиков, 335 (73,3%) были отнесены к внебольничному ИЭ, 122 (26,7%) – к ИЭ, связанному с оказанием медицинской помощи/нозокомиальному ИЭ.

Стандартизованная по возрасту и полу заболеваемость ИЭ составила 33,8 случая на 1 млн. жителей. Заболеваемость была существенно выше у мужчин – 50,7 случаев против 15,9 случаев среди женщин на 1 млн. жителей, увеличивалась, начиная с возраста 50 лет, и достигала пика у мужчин 75–79 лет.

Следует отметить, что у 262 пациентов (52,7%) не было ранее известных заболеваний сердца; 66 пациентов (13,3%) имели внутрисердечные устройства. По крайней мере 1 протезированный клапан был у 104 пациентов (20,9%; 116 протезов, из которых 66 были механическими, 47 – биологическими и 3 – гомотрансплантатами). Время между последней операцией и развитием ИЭ составило менее 1 года в 23 случаях (22,1%). Тридцать четыре пациента (6,8%) имели врожденный порок сердца, из которых 18 (52,9%) перенесли хирургическое лечение этого состояния. Наиболее часто у пациентов регистрировалось поражение митрального и аортального клапанов – 34,6% и 30,8%, соответственно.

При оценке клинических проявлений ИЭ отмечено, что лихорадка отсутствовала у 69 (14%) пациентов. ХСН выявлялась у трети больных (33,8%), в том числе III–IV функционального класса по NYHA в 21,9% случаев. По крайней мере 1 сосудистое событие выявлено у 235 (47,3%) пациентов, в том числе эмболия (45,1%), внутрисердечное кровоизлияние (5,8%), микотическая аневризма (3,8%) и пятна Джейнуэя (1,6%). Иммунологические проявления наблюдались у 58 (11,9%) пациентов, чаще всего положительный ревматоидный фактор – выявлен у 35 из 129 обследованных (27,1%).

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась всем пациентам, чреспищеводная – большинству из них (87,9%). Эхокардиографические изменения, соответствующие ИЭ, выявлялись у 460 (92,6%) больных, в том числе у 435 (87,5%) – вегетации, у 80 (16,1%) – абсцесс; у 19 из 104 (18,3%) пациентов с протезом клапана имелись признаки его несостоятельности. Методы визуализации брюшной полости, грудной клетки и головного мозга, такие как УЗИ, КТ и МРТ, выполнялись весьма широко – 434 (87,3%) пациентам.

Возбудители выявлены в культурах крови у 451 (90,7%) пациента, реже для установления этиологии ИЭ использовались другие образцы (клапаны, смывы с электродов) и методы исследования (ПЦР-диагностика, серологические исследования). Среди возбудителей ИЭ наиболее частым являлся *S. aureus* – 26,6%, далее следовали стрептококки ротовой полости – 18,7%, стрептококки группы D – 12,5%, энтерококки – 10,5% и коагулазанегативные стафилококки –

9,7%. Следует отметить, что доля ИЭ с неустановленной этиологией составила всего 5,2%.

Оперативное лечение выполнялось 223 (44,9%) пациентам, в большинстве случаев (63,7%) поводом для операции являлись нарушения гемодинамики, далее следовали эмболические осложнения и неконтролируемая инфекция.

Госпитальная летальность составила 22,7%. К независимым предикторам неблагоприятного исхода относились пожилой возраст, инфицирование *S. aureus*, развитие неврологических осложнений и сердечной недостаточности.

Необходимо отметить, что ИЭ, связанный с оказанием медицинской помощи, отличался от внебольничного по ряду характеристик. Так, его доля была значительно выше, чем в общей популяции у мужчин >50 лет, в структуре возбудителей стафилококки (как *S. aureus*, так и коагулазанегативные) занимали значительно большую долю, такие пациенты реже подвергались хирургическому лечению (30,3% против 49,3% при внебольничном ИЭ), а госпитальная летальность, напротив, была значительно выше (31,1% против 20,3% при внебольничном ИЭ).

При поиске предикторов неблагоприятного прогноза ИЭ, связанного с оказанием медицинской помощи, единственным значимым фактором риска более высокой госпитальной летальности оказалась этиология, в частности, инфицирование *S. aureus*.

### Популяционное исследование фатальных случаев ИЭ в Финляндии

Цель данного популяционного исследования заключалась в том, чтобы охарактеризовать популяцию пациентов, умерших от ИЭ.

В анализ включены данные о лицах  $\geq 18$  лет, умерших от ИЭ в Финляндии в 2004–2016 гг. Источником информации являлся общенациональный реестр причин смерти населения с доступной информацией о 651 556 случаях летальных исходов.

В результате исследования было выявлено, что ИЭ являлся основной причиной смерти у 352 пациентов и способствовал летальному исходу в 754 случаях. Стандартизованный показатель смертности от ИЭ составил 1,42 на 100 000 человеко-лет и оставался стабильным на протяжении исследуемого периода.

Данный показатель зависел от возраста: смертность была самой низкой среди населения в возрасте 18–29 лет и прогрессивно возрастала у лиц 50 лет и старше. В популяции  $\geq 90$  лет вероятность фатального ИЭ возрастала в 37 раз по сравнению с самой молодой группой населения. Однако вклад ИЭ в общую структуру летальных исходов, напротив, был наиболее высоким у лиц моложе 40 лет. Интересно отметить, что вероятность летального исхода вследствие ИЭ у мужчин была в 2 раза выше независимо от возраста.

Средний возраст умерших вследствие ИЭ составил  $68,6 \pm 16,7$  лет. Женщины были старше (средний возраст  $73,1 \pm 15,8$  лет против  $65,6 \pm 16,6$  лет у мужчин). Смерть, связанная с ИЭ, наступила в больнице или другом медицинском учреждении в 89,5%, дома – в 8,6%, в других местах (включая дома престарелых) – в 1,6% случаев, в 0,3% случаев летальный исход зарегистрирован за пределами страны.

Помимо ИЭ, в качестве основных причин смерти у 11,5% умерших пациентов указывали септицемию, у 2,8% – другие инфекционные осложнения. Септицемия в большинстве случаев (62,1%) была вызвана стафилококками, преимущественно *S. aureus*, в 19,5% – стрептококками, в 18,4% – другими или неустановленными патогенами.

Сердечно-сосудистые заболевания являлись ведущими неинфекционными причинами смерти при ИЭ (16,3%), среди них наиболее часто регистрировались ишемическая болезнь сердца/инфаркт миокарда (39,8%) и цереброваскулярные заболевания/инсульт (18,7%).

## Обсуждение

Регистры и популяционные исследования по ИЭ могут быть источником важной клинической и экономической информации в данной группе пациентов. С помощью регистра возможно описание эпидемиологических тенденций, этиологии заболевания, прогноза, особенностей ИЭ в определенных группах больных.

Так, анализируя данные приведенных регистров можно отметить, что эпидемиологическая структура ИЭ в развитых странах Европы в целом является сходной: ИЭ чаще страдают мужчины, по локализации поражения преобладает левосторонний ИЭ, в структуре возбудителей заболевания по-прежнему лидирующее место занимает *S. aureus*, однако его место не является столь доминирующим, что связано с изменением профиля больных ИЭ, в частности, увеличением доли ИЭ протезированных клапанов, ИЭ, связанных с внутрисердечными устройствами [11, 16]. В структуре возбудителей значимую роль играют энтерококки, а доля стрептококковых ИЭ продолжает снижаться, несмотря на введенные ранее ограничения по антибиотикопрофилактике (показана только пациентам высокого риска).

Ввиду редкости заболевания ведение регистров облегчает проведение специфических исследований и решение узких исследовательских задач: выявления различий ИЭ разной этиологии, локализации, происхождения (внебольничный и нозокомиальный), характеристики отдельных форм заболевания – например, ИЭ связанного с внутрисердечными устройствами, ИЭ у иммунокомпрометированных больных.

В частности, данные Шведского национального регистра ИЭ позволили выявить особенности ИЭ, вызванного редко встречающимся возбудителем *Propionibacterium spp.*,

а также проанализировать частоту встречаемости, клиническое течение и исходы ИЭ, ассоциированного с TAVI [13, 14]. Датский национальный регистр продемонстрировал существенные различия по возрасту, сопутствующим заболеваниям, осложнениям, этиологии и исходам ПИЭНВУ у инъекционных наркоманов и лиц, не употребляющих наркотики [12]. По данным Испанского национального регистра, за период с 1997 по 2014 г. в динамике отмечено увеличение частоты оперативных вмешательств при ИЭ и снижение летальности в группе прооперированных больных. При этом оперативное лечение значительно повышало затраты на ведение данной группы больных как за счет увеличения продолжительности госпитализации, так и стоимости самой операции, что необходимо учитывать при планировании расходов на оказание медицинской помощи данной группе больных [15].

Регистры позволяют оценить соответствие реальной практики диагностики и лечения ИЭ существующим клиническим рекомендациям и, тем самым оценить доступность тех или иных технологий в рутинной клинической медицине, а также определить приоритетные направления образовательных мероприятий для медицинского персонала.

Так, по данным регистра EURO-ENDO, ЭхоКГ выполнялась практически всем пациентам в странах Европы, однако чреспищеводный доступ использовался значительно чаще в странах Западной Европы по сравнению с Северной Европой – 66% против 33,9% [11]. Частота выполнения ПЭТ/КТ варьировалась между странами Европы еще более существенно: от 5,5 до 33,9%; по данным регистра отмечалась в целом низкая частота использования КТ сердца.

Следует отметить, что не все пациенты, которым было показано кардиохирургическое лечение, получали его в реальной практике (51,2% при наличии показаний у 69,3%), при этом отмечена низкая частота реконструктивных операций на митральном клапане, что свидетельствует о поздне обращении к хирургам и недостаточно эффективной работе команды ИЭ.

## Заключение

Представленные в обзоре регистры ведущих европейских стран и международный регистр EURO-ENDO могут являться хорошей моделью для разработки национального регистра ИЭ в Российской Федерации. Этому способствует активно развивающаяся информатизация системы здравоохранения и повсеместное внедрение электронных медицинских карт, облегчающих удаленный сбор информации в режиме реального времени.

*Конфликт интересов не заявлен.*

Статья поступила 27.08.2021

1. Yagudina R.I., Litvinenko M.M., Sorokovikov I.V. Patients registry: structure, functions, opportunities of application. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2011;4(4):3-7. [Russian: Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сороковиков И.В. Регистры пациентов: структура, функции возможности использования. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2011;4(4):3-7]
2. Taylor J, Patrick H, Lyratzopoulos G, Campbell B. Methodological challenges in evaluating the value of registers. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2014;30(1):28-33. DOI: 10.1017/S0266462313000731
3. Mandeville KL, Valentic M, Ivankovic D, Pristas I, Long J, Patrick HE. Quality assurance of registries for health technology assessment. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2018;34(4):360-7. DOI: 10.1017/S0266462318000478
4. Bor DH, Woolhandler S, Nardin R, Bruschi J, Himmelstein DU. Infective Endocarditis in the U.S., 1998-2009: A Nationwide Study. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e60033. DOI: 10.1371/journal.pone.0060033
5. Moiseev V.S., Kobalava Zh.D., Pisaryuk A.S., Milto A.S., Kotova E.O., Karaulova Yu.L. et al. Infective Endocarditis in Moscow General Hospital: Clinical Characteristics and Outcomes (Single-Center 7 Years' Experience). *Kardiologiya*. 2018;58(12):66-75. [Russian: Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Писарюк А.С., Милто А.С., Котова Е.О., Караулова Ю.Л. и др. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице). *Кардиология*. 2018;58(12):66-75]. DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10192
6. Madhumitha R, Ramasubramanian V, Nambi PS, Ramakrishnan B, Gopalakrishnan R, Sathyamurthy null. Profile of Infective Endocarditis: At a Tertiary Care Referral Centre. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2018;66(6):60-5. PMID: 31331138
7. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, Pericàs J, Falces C, Tolosana J et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. *Current Infectious Disease Reports*. 2017;19(5):21. DOI: 10.1007/s11908-017-0574-9
8. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS et al. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21<sup>st</sup> Century: The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(5):463-73. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.603
9. Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Belova M.V., Savilov N.P. Infective endocarditis: diagnostic difficulties. *The Clinician*. 2020;14(1-2):82-90. [Russian: Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Белова М.В., Савилов Н.П. Инфекционный эндокардит: трудности диагностики. *Клиницист*. 2020;14(1-2):82-90]. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-82-90
10. Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Dekhnich A.V. The practice of managing the patients with infective endocarditis in the Russian Federation. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2017;62(1-2):30-4. [Russian: 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):30-4]
11. Habib G, Erba PA, Jung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *European Heart Journal*. 2019;40(39):3222-32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz620
12. Lassen H, Nielsen SL, Gill SUA, Johansen IS. The epidemiology of infective endocarditis with focus on non-device related right-sided infective endocarditis: A retrospective register-based study in the region of Southern Denmark. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;95:224-30. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.011
13. Bjursten H, Rasmussen M, Nozohoor S, Götberg M, Olaison L, Rück A et al. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: a nationwide study. *European Heart Journal*. 2019;40(39):3263-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz588
14. Lindell F, Söderquist B, Sundman K, Olaison L, Källman J. Prosthetic valve endocarditis caused by *Propionibacterium* species: a national registry-based study of 51 Swedish cases. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2018;37(4):765-71. DOI: 10.1007/s10096-017-3172-8
15. Bustamante-Munguira J, Mestres C-A, Alvarez P, Figuerola-Tejerina A, Eiros Bachiller R, Gómez-Sánchez E et al. Surgery for acute infective endocarditis: epidemiological data from a Spanish nationwide hospital-based registry. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2018;27(4):498-504. DOI: 10.1093/icvts/ivy127
16. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Jung B et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(9):1230-9. DOI: 10.1093/cid/cis199
17. Ahtela E, Oksi J, Sipilä J, Rautava P, Kytö V. Occurrence of fatal infective endocarditis: a population-based study in Finland. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19(1):987. DOI: 10.1186/s12879-019-4620-0