

Особливості мікробіологічного спектру збудників при нозокоміальних формах інфекційного ендокардиту

Крикунов О. А., Колтунова Г. Б., Буряк Р. В., Списаренко С. П., Пустовалова А. О., Хмелевський А. М.

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН» (Київ)

Нозокоміальний інфекційний ендокардит (ІЕ) є важливою проблемою охорони здоров'я і реєструється, за літературними даними, в 10–34% усіх випадків ІЕ. Це захворювання пов'язане з госпітальними факторами інфікування та супроводжується більш високою смертністю порівняно з позалікарняним ІЕ. **Мета роботи** – дослідити вплив нозокоміального фактору на мікробіологічний спектр збудників інфекційного ендокардиту. **Матеріали та методи.** В дослідження включені клінічні дані 116 хворих на інфекційний ендокардит, що пройшли обстеження та лікування в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН» з 01.01.2014 по 01.12.2016 рр. Бактеріологічні дослідження крові після госпіталізації були виконані у всіх 116 хворих на інфекційний ендокардит. **Результати.** Частота реєстрації нозокоміальних форм інфекційного ендокардиту склала 31 (26,7%) випадок. Госпітальні форми інфекційного ендокардиту супроводжувалися більш високою часткою ідентифікації *Enterococcus* spp. – 13 (48,1%) випадків порівняно з часткою *Staphylococcus* spp. – 12 (18,5%) випадків ($p=0,018$). Наявність *Enterococcus* spp. у крові супроводжувалася найбільшою частотою реєстрації міцелію грибів в інтраопераційному матеріалі – 12 (44%) випадків ($p=0,008$). Грибкова флора майже в 2 рази частіше супроводжувала госпітальні форми ІЕ порівняно з негоспітальним ІЕ ($p=0,019$). **Висновки.** Висока частота одночасної реєстрації поєднання ентерококів із грибковою флорою свідчить про необхідність своєчасного призначення фунгіцидних препаратів у хворих нозокоміальними формами інфекційного ендокардиту.

Ключові слова: нозокоміальний інфекційний ендокардит, нозокоміальна флора.

Нозокоміальний інфекційний ендокардит (ІЕ) є важливою проблемою охорони здоров'я і реєструється, за літературними даними, в 10–34% усіх випадків ІЕ [1–4]. Нозокоміальний ІЕ визначається як ІЕ, що був виявлений через 72 години після госпіталізації, або ІЕ, що виник унаслідок інвазивних процедур протягом попередніх восьми тижнів до розвитку ознак і симптомів захворювання [6, 7]. Це захворювання пов'язане з госпітальними факторами інфікування та супроводжується більш високою смертністю порівняно з позалікарняним ІЕ. Госпітальна летальність при нозокоміальному ІЕ значно вища порівняно з позалікарняним ІЕ – 40% та 18% випадків відповідно [5].

На сьогодні не існує єдиного визначення критеріїв діагностики нозокоміального ІЕ. У групу нозокоміального ІЕ включають: ІЕ, що виник у лікарні (нозокоміальний), та ІЕ, що виник за межами лікувального закладу (ненозокоміальний) у хворих з екстенсивним медичним контактом (денні стаціонари, центри проведення гемодіалізу, програми антибіотикотерапії на дому, центри з догляду за пацієнтами похилого віку).

Нозокоміальні форми ІЕ відповідають двом принципам умов: інфікування відбувається внаслідок інвазивних діагностичних або лікувальних маніпуляцій і збудник характеризується значною резистентністю до

антибактеріальних препаратів. Додатковою умовою є зниження (порушення) імунного статусу пацієнта.

Наявність органної недостатності, як ускладнення септичного стану, є фактором ризику низької ефективності лікування ІЕ, перш за все за рахунок редукування доз антибактеріальних препаратів. Практично безперспективною є ізольована антибіотикотерапія у випадках ІЕ, спричиненого грибковою флорою.

В останніх дослідженнях внутрішньовенні маніпуляції були виділені як провідний фактор бактеріємії, що призводить до розвитку нозокоміального ІЕ, що склало близько 63% усіх випадків [1, 8, 10].

Завдяки скороченню термінів стаціонарного лікування та збільшенню спектра позалікарняних медичних втручань збільшився ризик бактеріємії та інфікування полірезистентними штамми мікроорганізмів. Ці збудники найчастіше мають внутрішньолікарняне походження, з високим рівнем вірулентності та антибіотикорезистентності, що призводить до збільшення частоти ускладнень і росту летальності [9]. Все це підкреслює важливість профілактики бактеріємії при лікувальних маніпуляціях та вибору оптимальної схеми антибіотикотерапії ІЕ.

Мета роботи – дослідити вплив нозокоміального фактору на мікробіологічний спектр збудників інфекційного ендокардиту.

Матеріали та методи. У дослідження включені клінічні дані 116 хворих на інфекційний ендокардит, що пройшли обстеження та лікування в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН» з 01.01.2014 по 01.12.2016 рр. Діагноз ІЕ встановлювався відповідно до критеріїв Duke University.

Гендерною особливістю групи стало переважання пацієнтів чоловічої статі – 99 (85,3%) осіб. Середній вік становив $48,7 \pm 15,5$ р. (9,0–78,0 рр.).

До групи нозокоміального ІЕ були включені: випадки захворювання, які виникли внаслідок діагностичних і лікувальних інвазивних маніпуляцій, що проводилися протягом попередніх восьми тижнів до розвитку ознак і симптомів захворювання; та/або ті, що виникли як результат інфікування в стаціонарі, зареєстровані через 48 годин після госпіталізації; та/або всі випадки раннього ІЕ протезованих клапанів серця (60 діб після кардіохірургічного втручання).

Бактеріологічні дослідження проводилися в усіх пацієнтів у такий спосіб: 1) триразове бактеріологічне дослідження проб крові пацієнтів, взятих пункційно, черезшкірно з інтервалом 12 год. на доопераційному етапі; 2) бактеріологічне дослідження фрагментів видалених клапанів, матеріалу внутрішньосерцевих абсцесів і вегетацій; 3) виявлення збудників при гістологічному дослідженні інтраопераційного матеріалу.

Статистичний аналіз проводився з метою вивчення взаємозв'язку результатів бактеріологічних досліджень крові та інтраопераційного матеріалу з даними патоморфологічного аналізу вегетацій і тканин внутрішньосерцевих абсцесів. Достовірність взаємозв'язку характеристик була оцінена за критеріями χ^2 Пірсона, ранговим коефіцієнтом кореляції Спірмена і t-критерієм Стьюдента, залежно від якості самих характеристик.

Результати та обговорення. При проведенні трансторакальної ехокардіографії ураження аортального клапана були виявлені у 61 (52,6) випадку, при цьому абсцес фіброзного кільця аортального клапана діагностовано у 32 (27,6%) випадках. Ураження мітрального клапана склало 48 (41,4%) випадків, абсцеси фіброзного кільця мітрального клапана – 9 (7,8%) випадків. Частота внутрішньосерцевих абсцесів при інфекційному ендокардиті клапанів лівих відділів серця становила 41 (37,6%) випадок. Інфекційний ендокардит клапанів правих відділів серця був зареєстрований у 14 (12,1%) випадках. Ураження тристулкового клапана та клапана легеневої артерії становило 13 (11,2%) випадків та 1 (0,9%) випадок відповідно.

Інфекційний ендокардит нативних клапанів серця склав 104 (89,7%) випадки. Інфекційний ендокардит на фоні імплантованих штучних клапанів серця або штучного водія ритму був ідентифікований в 11 (9,5%) випадках та 1 (0,9%) випадку відповідно. Госпітальні та

негоспітальні форми інфекційного ендокардиту зареєстровані в 31 (26,7%) та 90 (77,6%) випадках відповідно.

Лихоманка при госпіталізації реєструвалася в усіх випадках. Середнє значення максимальних підйомів температури тіла при госпіталізації становило $38,3 \pm 0,8$. Із судинних проявів ІЕ реєструвалися емболії в басейні легеневої артерії, які проявлялися у вигляді септичних інфаркт-пневмоній – 3 (2,6%) випадки.

У 39 (33,6%) випадках був зареєстрований ускладнений перебіг інфекційного ендокардиту. При цьому ураження легень склали 29 (25,0%) випадків, гострі порушення мозкового кровообігу – 9 (7,8%) випадків, абсцес селезінки – 1 (0,9%) випадок.

Бактеріологічні дослідження крові після госпіталізації були виконані в усіх 116 хворих на інфекційний ендокардит. У мікробіологічному спектрі збудників інфекційного ендокардиту домінували грампозитивні коки – 104 (89,6%) випадки. Результати культурологічних досліджень відображають основну специфіку досліджуваної патології – перевагу *Staphylococcus* – 65 (56%) випадків. Частота виявлення *Streptococcus* та *Enterococcus* склала 11 (9,5%) та 27 (23,3%) випадків відповідно. Грамнегативні збудники та грибова мікрофлора були ідентифіковані в 10 (8,6%) та 2 (1,7%) випадках відповідно.

З огляду на велику кількість хворих із госпітальними формами інфекційного ендокардиту – 31 (26,7%) випадок, нами був проведений аналіз взаємозв'язку частоти реєстрації грампозитивних збудників захворювання із впливом нозокоміальних факторів. Даний аналіз свідчить, що госпітальні форми інфекційного ендокардиту супроводжуються більш високою частотою ідентифікації *Enterococcus* spp. – 13 (48,1%) випадків порівняно із частотою *Staphylococcus* spp. – 12 (18,5%) випадків при $p=0,018$ (табл. 1).

При проведенні аналізу взаємозв'язку частоти реєстрації грампозитивних збудників у гемокультурах на доопераційному етапі та ідентифікації грибової флори на структурах клапанів серця при гістологічному дослідженні інтраопераційного матеріалу було виявле-

Таблиця 1

Взаємозв'язок госпітальних форм ІЕ з частотою реєстрації грампозитивних збудників захворювання

Варіант інфікування	Staph. spp.		Strept. spp.		Enteroc. spp.		Micrococ. spp.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Негоспітальний ІЕ	53	81,5	11	100,0	14	51,9	0	-
Госпітальний ІЕ	12	18,5	0	-	13	48,1	1	100,0
Разом	65	100	11	100	27	100	1	100

Примітка: $\chi^2=10,1$, $p=0,018$

Таблиця 2

Взаємозв'язок ідентифікації грибової флори на клапанних структурах із частотою реєстрації грампозитивних збудників захворювання

Наявність міцелію грибів	Staph. spp.		Strept. spp.		Enteroc. spp.		Micrococ. spp.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Міцелій відсутній	60	92,3	7	63,6	15	55,5	0	-
Міцелій наявний	5	7,7	4	36,4	12	44,4	1	100
Разом	65	100	11	100	27	100	1	100

Примітка: $R_s=0,393$, $p=0,008$

но, що наявність *Enterococcus* spp. у крові супроводжується найбільшою частотою поєднання з кандидозною інфекцією – 12 (44%) випадків ($p=0,008$) (табл. 2).

Для більш поглибленого вивчення частоти реєстрації грибової флори у хворих на нозокоміальні форми ІЕ було проведено гістологічне дослідження інтраопераційного матеріалу. Проведений аналіз виявив, що кандидозна інфекція майже в 2 рази частіше супроводжує нозокоміальні форми ІЕ: у 22,3% випадків міцелій грибів був відсутній порівняно з 45,5% випадками виявлення міцелію на клапанних структурах інтраопераційного матеріалу ($p=0,019$) (табл. 3).

Проведене дослідження висвітлює актуальність питання своєчасної діагностики нозокоміальних форм ІЕ. Ключовим моментом для його вирішення стає уніфікація визначення поняття «нозокоміальний ІЕ». Запропоноване нами визначення дозволяє включити в цю групу хворих з ІЕ, що виник унаслідок: діагностичних і лікувальних інвазивних маніпуляцій, що проводилися протягом попередніх восьми тижнів до розвитку ознак і симптомів захворювання; та/або як результат інфікування в стаціонарі, зареєстрований через 48 годин після госпіталізації; та/або всі випадки раннього ІЕ протезованих клапанів серця (60 днів після кардіохірургічного втручання). Таке розширене трактування

Таблиця 3

Взаємозв'язок ідентифікації грибової флори на клапанних структурах із частотою реєстрації госпітальних форм інфекційного ендокардиту

Варіант інфікування	Міцелій відсутній		Міцелій наявний		Разом	
	n	%	n	%	n	%
Негоспітальний ІЕ	73	77,7	12	55,6	85	73,3
Госпітальний ІЕ	21	22,3	10	45,5	31	26,7
Разом	94	100	22	100	116	100

Примітка: $X^2=5,49$, $p=0,019$

визначення терміна «нозокоміальний ІЕ» дозволяє відразу починати комбіновану антибіотикотерапію з урахуванням мікробіологічного пейзажу медичної установи, а також визначити показання до раннього кардіохірургічного втручання.

Висока частота одночасної реєстрації поєднання ентерококів із грибовою флорою свідчить про велику долю інвазивних маніпуляцій у популяції хворих на нозокоміальний ІЕ на фоні скомпрометованого імунного статусу. Слід зазначити, що збудники госпітального ІЕ характеризуються високою вірулентністю та антибіотикорезистентністю до більшості груп препаратів. Для хворих із нозокоміальними формами ІЕ принциповим є своєчасне призначення фунгіцидних препаратів з урахуванням ознак органної дисфункції.

Висновки

1. Частота реєстрації нозокоміальних форм інфекційного ендокардиту склала 31 (26,7%) випадок.
2. Госпітальні форми інфекційного ендокардиту супроводжуються більш високою частотою ідентифікації *Enterococcus* spp. – 13 (48,1%) випадків порівняно з частотою *Staphylococcus* spp. – 12 (18,5%) випадків ($p=0,018$).
3. Наявність *Enterococcus* spp. у крові супроводжується найбільшою частотою реєстрації міцелію грибів в інтраопераційному матеріалі – 12 (44%) випадків ($p=0,008$).
4. Грибова флора майже вдвічі частіше супроводжує госпітальні форми ІЕ порівняно з негоспітальним ІЕ ($p=0,019$).

Література

1. Infective endocarditis due to *Enterobacter cloacae* resistant to third- and fourth-generation cephalosporins / Yoshino Y., Okugawa S., Kimura S. // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2015. – Vol. 48 (2). – P. 226–8.
2. Sy R. W., Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31 (15). – P. 1890–1897.
3. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition / Benito N., Miro J. M., de Lazzari E. et al. // *Ann Intern Med.* – 2009. – Vol. 150 (9). – P. 586–594.
4. Infective endocarditis: a prospective study at the end of the twentieth century—new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality / Bouza E., Menasalvas A., Munoz P. et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2001. – Vol. 80 (5). – P. 298–307.
5. Evaluation of epidemiological, clinical, and microbiological features of definite infective endocarditis / Faraji R., Behjati-Ardakani M., Moshtaghion S. M. et al. // *GMS Hyg Infect Control.* – 2017. – Vol. 12. – P. 772–779.
6. Kritharides L. Development and validation of a time-dependent risk model for predicting mortality in infective endocarditis / Sy R. W., Chawantanpipat C., Richmond D. R. et al. // *Eur Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 2016–2026.

7. Non-nosocomial healthcare-associated infective endocarditis in Taiwan: an underrecognized disease with poor outcome / Wu K. S., Lee S. S., Tsai H. C. et al. // *BMC Infect Dis.* – 2011. – Vol. 11. – P. 221.
8. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias / Lalani T., Cabell C. H., Benjamin D. K. et al. // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – P. 1005–1013.
9. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease / Yoshinaga M., Niwa K., Niwa A. et al. // *Am J Cardiol.* – 2008. – Vol. 101. – P. 114–118.
10. Infective endocarditis in congenital heart disease: a frequent community-acquired complication / Fortun J., Centella T., Martin-Davila P. et al. // *Infection.* – 2013. – Vol. 41. – P. 167–174.
11. Changing profile of infective endocarditis: a clinicopathologic study of 220 patients in a single medical center from 1998 through 2009 / Li L., Wang H., Wang L. et al. // *Tex Heart Inst J.* – 2014. – Vol. 41. – P. 491–498.
12. Underlying heart disease and microbiological spectrum of adult infective endocarditis in one Chinese university hospital: a 10-year retrospective study / Ma X. Z., Li X. Y., Que C. L. et al. // *Intern Med J.* – 2013. – Vol. 43. – P. 1303–1309.

Microbiological spectrum of pathogens in nosocomial forms of infective endocarditis

Krykunov O. A., Koltunova H. B., Buriak R. V., Spysarenko S. P., Pustovalova A. O., Chmelevskiy A. M.

National M. M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv)

Nosocomial infective endocarditis (IE) is an important public health problem and rates according to the literature 10–34% of all cases of IE. This disease is associated with nosocomial infection and accompanied by a high mortality rate when compared with community-acquired IE. **Objective.** To study the influence of nosocomial factor on microbiological spectrum of infective endocarditis. **Materials and methods.** Clinical data of 116 patients with infective endocarditis, who passed examination and treatment in SE “Amosov National Institute of Cardiovascular surgery of the Academy of Medical Sciences of Ukraine” from January 2014 to December 2016, were enrolled. Bacteriological blood tests were performed in all 116 patients with infective endocarditis. **Results.** The incidence of nosocomial forms of infective endocarditis was 26.7% (31 case). In cases of hospital-acquired forms of IE *Enterococcus* spp was more prevalent – 13 (48.1%) cases, when compared with *Staphylococcus* spp. – 12 (18.5%) patients ($p=0.018$). The presence of *Enterococcus* spp. in blood cultures was associated with more frequent of registration of the mycelium of fungi in the intraoperative material – 12 (44%) patients ($p=0.008$). In cases of hospital-acquired IE fungal flora was identified almost 2 times more often compared with community-acquired IE ($p=0.019$). **Conclusion.** High frequency of simultaneous registration of enterococci combination with fungal flora points out to the need for timely administration of fungicidal drugs in patients with nosocomial forms of infective endocarditis.

Key words: nosocomial infective endocarditis, nosocomial infection.

Особенности микробиологического спектра возбудителей при нозокомиальных формах инфекционного эндокардита

Крикунов А. А., Колтунова А. Б., Буряк Р. В., Списаренко С. П., Пустовалова А. А., Хмелевский А. Н.

ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН» (Киев)

Нозокомиальный инфекционный эндокардит (ИЭ) является важной проблемой здравоохранения и регистрируется, согласно литературным данным, в 10–34% всех случаев ИЭ. Это заболевание связано с госпитальными факторами инфицирования и сопровождается более высокой смертностью по сравнению с негоспитальным ИЭ. **Цель работы** – исследовать влияние нозокомиального фактора на микробиологический спектр возбудителей инфекционного эндокардита. **Материалы и методы.** В исследование включены клинические данные 116 больных инфекционным эндокардитом, прошедших обследование и лечение в ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН» с 01.01.2014 по 01.12.2016 г. Бактериологические исследования крови после госпитализации были выполнены у всех 116 больных инфекционным эндокардитом. **Результаты.** Частота регистрации нозокомиальных форм инфекционного эндокардита составила 31 (26,7%) случай. Госпитальные формы инфекционного эндокардита сопровождалась более высокой долей идентификации *Enterococcus* spp. – 13 (48,1%) случаев по сравнению с долей *Staphylococcus* spp. – 12 (18,5%) случаев ($p=0,018$). Наличие *Enterococcus* spp. в крови сопровождалось наибольшей частотой регистрации мицелия грибов в интраоперационном материале – 12 (44%) случаев ($p=0,008$). Грибковая флора почти в 2 раза чаще сопровождала госпитальные формы ИЭ по сравнению с негоспитальным ИЭ ($p=0,019$). **Выводы.** Высокая частота одновременной регистрации сочетания энтерококков с грибковой флорой свидетельствует о необходимости своевременного назначения фунгицидных препаратов у больных с нозокомиальными формами инфекционного эндокардита.

Ключевые слова: нозокомиальный инфекционный эндокардит, нозокомиальная флора.