

Независимые предикторы неблагоприятного течения активного инфекционного эндокардита нативных клапанов



В. В. Бойко¹, А. В. Петков², И. В. Поливенко¹, Ю. Н. Скибо²

¹ ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В. Т. Зайцева НАМН Украины», Харьков

² Харьковская медицинская академия последипломного образования

Цель работы — выявить независимые предикторы неблагоприятного течения активного инфекционного эндокардита нативных клапанов (АИЭНК) и определить степень их влияния на течение заболевания.

Материалы и методы. Исследование основано на результатах обследования и лечения 120 пациентов Харьковского региона с АИЭНК в соответствии с критериями Duke, обследованных в специализированных центрах с 2004 по 2012 г. У 94 из них до начала хирургического лечения определили, было ли течение АИЭНК неблагоприятным или благоприятным (условно). С целью выявления независимых предикторов неблагоприятного течения заболевания использован метод бинарной логистической регрессии с пошаговым исключением.

Результаты и обсуждение. Неблагоприятное течение АИЭНК отмечено у 36 (38 %) пациентов. В качестве независимых предикторов неблагоприятного течения АИЭНК выделены уровень мочевины крови (отношение шансов (ОШ) 1,22; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,39; $p = 0,002$), наличие крупных (10 мм и более) вегетаций (ОШ 5,29; 95 % ДИ 1,62–17,24; $p = 0,006$) и тяжесть сердечной недостаточности (ОШ 4,58; 95 % ДИ 1,50–13,97; $p = 0,007$), константа в модели –4,175. Общее число правильно предсказанных результатов составило 84 %.

Выводы. При отсутствии показаний к экстренной или срочной операции на сердце количественная оценка риска неблагоприятного течения АИЭНК без хирургического вмешательства может быть использована для сравнения с кардиохирургическим риском с целью обоснования раннего хирургического вмешательства и снижения общей летальности.

Ключевые слова: активный инфекционный эндокардит нативных клапанов, неблагоприятное течение, независимые предикторы.

Несмотря на значительный прогресс в медикаментозном и хирургическом лечении, инфекционный эндокардит (ИЭ) остается жизнеугрожающим заболеванием, ассоциирующимся с плохим прогнозом, в том числе в развитых странах [15, 16]. В отдельных клиниках развитых стран общая госпитальная летальность составляет 9,6–26 % [7]. Согласно же популяционным исследованиям, общая госпитальная летальность составляет от 15 до 22 % [12, 13], а 5-летняя летальность достигает 40 % [4].

В связи с этим огромное внимание в западных исследованиях уделяется изучению факторов, влияющих на летальность при ИЭ, наиболее прогностически значимыми из которых являются сердечная недостаточность (СН), неконтролируемая инфекция, в том числе ее параклапанное распространение (абсцессы и др.), наличие крупных и мобильных вегетаций, а также некоторые виды возбудителей. На основании указанных и других факторов с целью улучшения результатов лечения производятся попытки стратификации пациентов по группам риска для индивидуализации стратегии ведения, что на практике отражается в определении показаний к хирургическому лечению (ХЛ), большинство из которых общеприняты [7, 8, 11].

Операционная летальность в активной фазе ИЭ в различных сериях исследований составляет 5–15 %, однако зависит от наличия осложнений и тяжести пациентов на момент проведения опера-

Стаття надійшла до редакції 23 квітня 2014 р.

Бойко Валерій Володимирович, д. мед. н., проф.,
директор Інституту загальної та невідкладної хірургії
61018, м. Харків, в'їзд Балаклієва, 1. Тел. (57) 349-41-25

© В. В. Бойко, О. В. Петков, І. В. Полівенко, Ю. М. Скібо, 2014

ции [2, 7]. В отдельных случаях сообщается и о более низкой летальности, однако без подробной характеристики пациентов [3].

На основании доступных в литературе исследований, с одной стороны, нельзя сделать заключение о том, что раннее ХЛ имеет значительные преимущества и должно быть применено у всех пациентов с ИЭ [5], с другой стороны, у пациентов с осложненным течением ИЭ решение об операции может представлять значительные трудности в связи с возрастающим риском операции, главным образом вследствие полиорганной недостаточности [10]. На практике же бывает недостаточно инструментов для принятия решений для каждого конкретного пациента [6], также как и не существует общепринятого консенсуса касательно оптимальных сроков ХЛ в активной фазе вследствие дефицита данных, основанных на доказательной медицине [14].

В большинстве исследований, на наш взгляд, упускается из виду тот факт, что ИЭ представляет собой динамический процесс, и решение об операции (направлении к кардиохирургу) часто возникает в процессе наблюдения за пациентом именно вследствие неблагоприятного течения заболевания.

Наличие четкой системы количественной оценки риска неблагоприятного течения ИЭ могло бы дать практический инструмент для определения оптимального момента проведения ХЛ, избежания наиболее тяжелых осложнений, экстренности операции и снижения общей летальности при ИЭ.

Цель работы — выявить независимые предикторы неблагоприятного течения активного инфекционного эндокардита нативных клапанов и определить степень их влияния на течение заболевания.

Материалы и методы

Исследование основано на анализе результатов обследования и лечения 120 пациентов — жителей г. Харькова и Харьковской области, ранее не оперированных на сердце, находившихся на лечении в специализированных центрах: Харьковской городской клинической больнице скорой и неотложной медицинской помощи им. проф. А. И. Мещанинова, ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева НАМН Украины», ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н. М. Амосова НАМН Украины» с 2004 по 2012 г., у которых в соответствии с модифицированными критериями Duke [9] был диагностирован активный инфекционный эндокардит нативных клапанов (АИЭНК).

Средний возраст пациентов составил ($48,6 \pm 14,3$) года. Среди них было 92 (77 %) мужчины. ХЛ в активной фазе заболевания проведено 69 (58 %) пациентам. 51 (43 %) пациент не был прооперирован в активной фазе заболевания и

получал изолированное медикаментозное лечение (ИМЛ).

Критерии включения в исследование: 1) длительность наблюдения за пациентом с АИЭНК до проведения ХЛ — 2 нед или более; 2) наличие критериев неблагоприятного течения заболевания до проведения ХЛ при любом сроке наблюдения.

Критериями неблагоприятного течения АИЭНК считали:

- смерть пациента в стационаре или в течение 30 сут от момента установления диагноза;
- системные эмболии;
- повышение функционального класса (ФК) СН;
- возобновление лихорадки у не лихорадивших пациентов на фоне продолжающейся антибактериальной терапии;
- нарастание тяжести полиорганной недостаточности (оцениваемой по шкале SOFA [1]).

Таким образом, у 94 из 120 пациентов по результатам наблюдения было сделано одно из двух взаимоисключающих заключений: 1) неблагоприятное течение заболевания; 2) условно благоприятное течение. Эти пациенты и были подвергнуты анализу (включены в исследование).

Критериями исключения из исследования были абсцессы сердца, диагностированные до операции и наблюдавшиеся у 7 (5,8 %) пациентов, — все оперированы в срочном порядке.

Остальные 19 (15,8 %) исключенных из анализа пациентов получили ХЛ ранее чем через 2 нед от момента начала наблюдения без признаков неблагоприятного течения, в связи с чем заключение о протекании АИЭНК у них, на наш взгляд, было бы некорректным, поскольку без ХЛ у этих пациентов можно было бы ожидать как неблагоприятный сценарий, так и его отсутствие.

Для выявления независимых предикторов неблагоприятного течения АИЭНК использован метод бинарной логистической регрессии с пошаговым исключением по статистике Вальда, в котором зависимой переменной было течение заболевания (неблагоприятное или условно благоприятное), а независимыми переменными — определенные на момент начала наблюдения факторы: пол, возраст пациентов, результаты посевов крови и операционного материала, показатели гемоглобина, числа лейкоцитов, в том числе палочкоядерных и общего числа нейтрофильных, общего белка, общего билирубина, мочевины и креатинина крови, пораженные клапаны, размер вегетаций, степень обратного тока на клапанах (по наибольшему показателю), конечнодиастолический размер (КДР), конечнодиастолический объем (КДО) и фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии, а также стадия СН и ФК СН по NYHA.

Количественные переменные, распределенные по нормальному закону, представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения; не под-

чиняючі нормального розподілу — в формі Ме (Q1–Q3) (де Ме — медіана, Q1, Q3 — перший і третій квартилі). Нормальність розподілу перевіряли з допомогою тесту Колмогорова — Смирнова (в модифікації Лилліфора) і Шапіро — Уїлка (для вибірки об'ємом менше 50).

Для порівняння середніх двох груп використовували тест Ст'юдента (для нормально розподілених змінних) і U-тест за методом Манна — Уїтні (для ненормально розподілених).

Категоріальні змінні представлені в формі абсолютної і процентної частоти зустрічальності признаку; для порівняння використовували таблиці сопряженности, критерій χ^2 за Пірсоном, а при необхідності, точний критерій Фішера.

Всі тести були двосторонніми, статистична значимість приймалася при $p < 0,05$.

Статистичний аналіз проведено в пакеті SPSS.

Результати і обговорення

Згідно установленним критеріям небажательного перебігу АІЕНК відмічено у 36 (38 %) з 94 пацієнтів, включених в аналіз. З них 16 пацієнтів померли в госпиталі або в перебігу 30 сут без операції, ще 20 пацієнтам з небажательним перебігом захворювання проведено ХЛ.

У 58 (62 %) пацієнтів в перебігу 2-тижневого терміну не відмічено ознак небажательного перебігу захворювання, тобто відстрочка ХЛ не привела до погіршення (23 пацієнта), або відмічено покращення на фоні ІМЛ (35 пацієнтів). У цій групі хворих перебігу захворювання вважали умовно благоприємним.

При порівнянні вихідних показувачів у пацієнтів з різним перебігом АІЕНК виявлено, що по деяким з них були статистично значимі відмінності (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Вихідні показувачі у пацієнтів з різним перебігом АІЕНК

Показувач	Благоприємний перебіг умовно (n = 58)	Неблагоприємний перебіг (n = 36)	p
Мужчини	42 (72,4 %)	25 (69,4 %)	0,757
Вік, роки	50,0 ± 13,2	48,5 ± 15,9	0,612
Позитивні посіви	21 (36,2 %)	15 (41,7 %)	0,597
Гемоглобін, г/л	113,0 ± 26,5	105,0 ± 26,4	0,139
Лейкоцити, ·10 ⁹ /л (Q1–Q3)	8,2 (6,0–10,4)	9,0 (6,4–11,8)	0,295
Нейтрофілів всього, % (Q1–Q3)	76 (67,8–82,3)	78 (66,5–87,5)	0,274
Загальний білок, г/л	71,9 ± 9,1	69,0 ± 11,2	0,179
Загальний білірубін, мкмоль/л (Q1–Q3)	11,5 (4,9–17,4)	10,1 (4,9–23,0)	0,729
Мочевина, ммоль/л (Q1–Q3)	6,8 (5,0–8,1)	10,5 (7,2–16,9)	< 0,001
Креатинін, мкмоль/л (Q1–Q3)	99,5 (71,5–130)	130 (99,5–159)	0,001
КДР ЛЖ, мм (Q1–Q3)	57 (48,8–63)	60 (51,3–65,8)	0,216
КДО ЛЖ, мл (Q1–Q3)	164 (115–198)	180 (124–221)	0,236
ФВ ЛЖ, %	59,6 ± 7,6	58,5 ± 10,4	0,610
Поражені клапани			0,09
Аортальний	22 (37,9 %)	23 (63,9 %)	0,014
Митральний	21 (36,2 %)	9 (25,0 %)	0,257
Аортальний і митральний	6 (10,3 %)	2 (5,6 %)	0,706*
Праві відділи	9 (15,5 %)	2 (5,6 %)	0,195*
Вегетации 10 мм і більше	27 (46,6 %)	27 (75,0 %)	0,007
Степень регургітаци			0,643
1-я	4 (6,9 %)	4 (11,1 %)	0,477*
2-я	31 (53,4 %)	17 (47,2 %)	0,557
3-я	22 (37,9 %)	13 (36,1 %)	0,859
4-я	1 (1,7 %)	2 (5,6 %)	0,556*
СН ІІБ стадії	17 (29,3 %)	27 (75,0 %)	< 0,001
ФК по NYHA			< 0,001
ІІ	31 (53,4 %)	4 (11,1 %)	< 0,001
ІІІ	22 (37,9 %)	17 (47,2 %)	0,374
ІV	5 (8,6 %)	15 (41,7 %)	< 0,001

* Застосовано точний критерій Фішера.

Т а б л и ц а 2

Многофакторный логит-регрессионный анализ для неблагоприятного течения АИЭНК

Предиктор	Коэффициент регрессии	Показатель Wald	p	Отношение шансов (95 % доверительный интервал)
Мочевина, ммоль/л	0,202	9,179	0,002	1,223 (1,074–1,394)
Вегетации 10 мм и более	1,665	7,618	0,006	5,285 (1,620–17,236)
СН ПБ стадии	1,522	7,157	0,007	4,582 (1,502–13,973)
Константа	–4,175	22,765	0,000	0,015

В частности, пациенты с неблагоприятным течением имели при поступлении более высокие уровни мочевины ($p < 0,001$) и креатинина ($p = 0,001$), у них чаще встречалось поражение аортального клапана ($p = 0,014$), крупные (10 мм и более) вегетации ($p = 0,007$), тяжелая СН ($p < 0,001$) высокого ФК ($p < 0,001$). Пациентов с СН I и III стадии, а также с СН I ФК по NYHA в исследовании не было.

С помощью регрессионного анализа в качестве независимых предикторов неблагоприятного течения выделены уровень мочевины крови, наличие крупных (10 мм и более) вегетаций и тяжесть СН (табл. 2).

Таким образом, теоретически рассчитать вероятность наступления события (то есть неблагоприятного течения) для некоторого случая можно по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где $z = 0,202 \cdot \text{ПМК} + 1,665 \cdot \text{КВ} + 1,522 \cdot \text{СН-ПБ} - 4,175$; e — основание натурального логарифма; ПМК — показатель мочевины крови, ммоль/л; КВ — наличие крупных вегетаций (10 мм и более); СН-ПБ — наличие СН ПБ стадии (референсная категория СН IIА стадии).

Для количественных признаков (ПМК) в формулу подставляется их значение; для качественных признаков (КВ, СН-ПБ) в формулу подставляется 1 при наличии признака или 0 — при его отсутствии.

Если P оказывается больше 0,5, то предполагается наступление события (то есть более вероятно наступление неблагоприятного течения ИЭ), в противном случае можно предположить, что событие не наступит.

При использовании такой строгой трактовки результатов, полученных путем вычисления по указанной формуле с рассчитанными в многофакторном анализе коэффициентами, точность полученной регрессионной модели для имеющихся случаев составила 84 %, то есть общее число правильно предсказанных результатов (строго положительных и строго отрицательных) составило 79 из 94.

Например, для пациента с АИЭНК и СН ПБ стадии с уровнем мочевины 8,0 ммоль/л и крупными вегетациями на клапане вероятность неблагоприятного течения составляет 65,2 %, то есть в данном случае без ХЛ высоковероятно появление осложнений в течение 2 нед либо наступление летального исхода в течение месяца, несмотря на продолжение ИМЛ.

С учетом того, что прогрессирующая СН, крупные мобильные вегетации и неэффективность ИМЛ являются общепринятыми показаниями к ХЛ в активной фазе ИЭ, на наш взгляд, большее практическое значение может иметь возможность именно количественной оценки риска неблагоприятного течения при ИМЛ. Это связано с появлением возможности сравнения полученного риска неблагоприятного течения АИЭНК при продолжении ИМЛ с кардиохирургическим риском, который можно оценить с помощью существующих шкал (EuroSCORE, EuroSCORE II, STS либо других используемых в клиниках). При отсутствии показаний к экстренной или срочной операции такой подход может облегчить пациенту принятие соответствующего решения, а также обосновать ХЛ даже в случаях высокого кардиохирургического риска, поскольку риск продолжения ИМЛ может оказаться еще выше.

Выводы

Основываясь на таких простых и доступных показателях, как мочевина, наличие крупных (10 мм и более) вегетаций и сердечной недостаточности ПБ стадии, выявленных в качестве независимых предикторов неблагоприятного течения активного инфекционного эндокардита нативных клапанов, возможно с приемлемой точностью оценивать риск неблагоприятного течения заболевания при продолжении изолированного медикаментозного лечения в отсутствие показаний к экстренной или срочной операции.

Эти данные могут быть использованы для обоснования проведения раннего хирургического лечения активного инфекционного эндокардита нативных клапанов в случае меньшего кардиохирургического риска и снижения общей летальности.

Литература

1. Авдеев С. Н., Чучалин А. Г. Применение шкал оценки тяжести в интенсивной терапии и пульмонологии // Пульмонология. — 2001. — № 1. — С. 77–86.
2. Аверчук В. Г., Кулик Л. В., Іванів Ю. А. та ін. Досвід хірургічного лікування ускладнених форм інфекційного ендокардиту // Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. Вип. 18. Серцево-судинна хірургія / Відп. ред. Г. В. Книшов, В. Б. Максименко. — К.: НІСЦХ ім. М. М. Амосова, 2010. — С. 20–23.
3. Книшов Г. В., Максименко В. Б., Руденко А. В. и др. Опыт хирургического лечения активного инфекционного эндокардита с применением общей управляемой гипертермической перфузии // Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. Вип. 18. Серцево-судинна хірургія / Відп. ред. Г. В. Книшов, В. Б. Максименко. — К.: НІСЦХ ім. М. М. Амосова, 2010. — С. 284–288.
4. Bannay A., Hoen B., Duval X. et al. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? // Eur. Heart J. — 2011. — Vol. 32. — P. 2003–2015.
5. Delahaye F. Is early surgery beneficial in infective endocarditis? A systematic review // Arch. Cardiovasc. Dis. — 2011. — Vol. 104. — P. 35–44.
6. Fazaneh-Far R., Bolger A. F. Surgical timing in infectious endocarditis: wrestling with the unrandomised // Circulation. — 2010. — Vol. 121. — P. 960–962.
7. Habib G., Hoen B., Tornos P. et al. 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. — Vol. 30. — P. 2369–2413.
8. Hoen B., Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis // N. Engl. J. Med. — 2013. — Vol. 368. — P. 1425–1433.
9. Li J. S., Sexton D. J., Mick N. et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 30. — P. 633–638.
10. Mirabel M., Sonnevill R., Hajage D. et al. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis // Eur. Heart J. — 2013. — Aug 20 [Epub. ahead of print]. — Doi: 10.1093/eurheartj/ehs303.
11. Prendergast B. D., Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? // Circulation. — 2010. — Vol. 121. — P. 1141–1152.
12. Selton-Suty C., Célard M., Le Moing V. et al. Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey // Clin. Infect. Dis. — 2012. — Vol. 54. — P. 1230–1239.
13. 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. — P. 1890–1897.
14. Thuny F., Beurthelet S., Mancini J. et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis // Eur. Heart J. — 2011. — Vol. 32. — P. 2027–2033.
15. Thuny F., Grisoli D., Collart F. et al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives // Lancet. — Vol. 379. — P. 965–975.
16. Thuny F., Habib G. When should we operate on patients with acute infective endocarditis? // Heart. — 2010. — Vol. 96. — P. 892–897.

Незалежні предиктори несприятливого перебігу активного інфекційного ендокардиту нативних клапанів

В. В. Бойко¹, О. В. Петков², І. В. Полівенок¹, Ю. М. Скібо²

¹ ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України», Харків

² Харківська медична академія післядипломної освіти

Мета роботи — виявити незалежні предиктори несприятливого перебігу активного інфекційного ендокардиту нативних клапанів (АІЕНК) і визначити ступінь їх впливу на перебіг захворювання.

Матеріали і методи. Дослідження базується на результатах обстеження та лікування 120 пацієнтів з Харківського регіону з АІЕНК відповідно до модифікованих критеріїв Duke, які були обстежені у спеціалізованих центрах з 2004 до 2012 р. У 94 із них до початку хірургічного лікування визначили, був перебіг АІЕНК несприятливим чи сприятливим (умовно). З метою виявлення незалежних предикторів несприятливого перебігу захворювання застосовано бінарний логістичний регресійний аналіз із покрововим вилученням.

Результати та обговорення. Несприятливий перебіг АІЕНК спостерігали у 36 (38 %) пацієнтів. Як незалежні предиктори несприятливого перебігу АІЕНК виокремлено рівень сечовини крові (відношення шансів (ВШ) 1,22; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,07–1,39; $p = 0,002$), великі (≥ 10 мм) вегетації (ВШ 5,29; 95 % ДІ 1,62–17,24; $p = 0,006$) і тяжку серцеву недостатність (ВШ 4,58; 95 % ДІ 1,5–13,97; $p = 0,007$), константа в моделі $-4,175$. Загальна кількість правильно спрогнозованих випадків за цією моделлю становила 84 %.

Висновки. За відсутності показань до екстреної або термінової операції на серці кількісна оцінка ризику несприятливого перебігу АІЕНК без хірургічного втручання може бути застосована для порівняння з кардіохірургічним ризиком з метою обґрунтування раннього хірургічного втручання та зменшення загальної летальності.

Ключові слова: активний інфекційний ендокардит нативних клапанів, несприятливий перебіг, незалежні предиктори.

Independent predictors of unfavorable course of active native valve infective endocarditis

V. V. Boyko ¹, O. V. Pyetkov ², I. V. Polivenok ¹, Yu. M. Skibo ²

¹ SI «V. T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of NAMS of Ukraine», Kharkiv

² Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Purpose — to reveal independent predictors of unfavorable course of active native valve infective endocarditis (ANVIE) and to determine their effect on the course of the disease.

Materials and methods. The study is based on management of 120 patients from Kharkiv region with ANVIE according to modified Duke criteria, that were observed in specialized centers within 2004–2012 years. Unfavorable or conditionally favorable course of ANVIE was determined in 94 of them prior to surgery. To reveal independent predictors of unfavorable course of the disease backward stepwise binary logistic regression analysis was used.

Results and discussion. Unfavorable course of ANVIE was observed in 36 (38 %) patients. Independent predictors of unfavorable course of ANVIE were identified: blood urea (odds ratio (OR) 1.22; 95 % confidence interval (CI) 1.07–1.39; $p = 0.002$), large (≥ 10 mm) vegetations (OR 5.29; 95% CI 1.62–17.24; $p = 0.006$) and congestive heart failure (OR 4.58; 95% CI 1.5–13.97; $p = 0.007$) (constant: -4.175). Overall 84 % cases could be predicted correctly by this statistical model.

Conclusions. If there are no indications for urgent or emergent surgery, quantification of the risk of unfavorable course of ANVIE without surgery could be used to compare with cardiac surgery risk to justify early surgery and, thus, to reduce the overall mortality.

Key words: active native valve infective endocarditis, unfavorable course, independent predictors.