

## ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У БОЛЬНЫХ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В.П. Тюрин<sup>1</sup>, О.С. Белкорей<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГУ Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва

<sup>2</sup>Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

E-mail: vladtyurin@mail.ru

## INFECTIVE ENDOCARDITIS IN PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DISPLASIA

V.P. Tyurin<sup>1</sup>, O.S. Belkorey<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical-Surgical Center n.a. N.I. Pirigov, Moscow

<sup>2</sup>Main Military Clinical Hospital n.a. N.N. Burdenko, Moscow

Цель нашего исследования – анализ инфекционного эндокардита у больных с дисплазией соединительной ткани, диагностированной у 14,8% из 338 больных эндокардитом, включая врожденный двустворчатый аортальный клапан у 11,3%, первичный пролапс митрального клапана – у 3,2% больных, аномальную хорду левого желудочка – у 0,3%. У 31,6% больных с врожденным двустворчатым аортальным клапаном установлено расширение восходящего отдела аорты до 41–55 мм. Группа больных двустворчатым аортальным клапаном наиболее часто нуждалась в хирургическом лечении – в 74,4%.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, дисплазия соединительной ткани, врожденный двустворчатый аортальный клапан, первичный пролапс митрального клапана.

The aim of our study was to analyse infective endocarditis in patients diagnosed for connective tissue dysplasia in 14.8% of 338 IE cases, including 11.3% with congenital bicuspid aortic valve, 3.2% with mitral valve prolapse and 0.3% with abnormal chorda of the left ventricle. 31.6% of patients with congenital bicuspid aortic valve have been determined expansion of the ascending aorta (41–55 mm). The group of patients with congenital bicuspid aortic valve needed surgical treatment more frequently – 74.4%.

**Key words:** infective endocarditis, connective tissue dysplasia, congenital bicuspid aortic valve, primary mitral valve prolapse.

### Введение

Уменьшение заболеваемости ревматической лихорадкой сопровождается сокращением количества больных ревматическими пороками сердца в РФ ежегодно на 4–7 тыс. В этой связи инфекционный эндокардит (ИЭ) у пожилых чаще развивается на фоне дегенеративного порока сердца. У лиц молодого возраста дисплазия соединительной ткани как благоприятный фон для развития ИЭ встречается все чаще. Типичными представителями дисплазии соединительной ткани являются врожденный двустворчатый аортальный клапан (ВДАК) и первичный пролапс митрального клапана (ПМК). Принадлежность этой патологии к дисплазии соединительной ткани под-

тверждается данными морфологического исследования створок клапанов, стенки аорты.

ВДАК – одна из самых частых аномалий развития сердечно-сосудистой системы, встречающаяся в 0,5–2% в общей популяции населения, а среди других врожденных пороков сердца и крупных сосудов – в 5% [1–3]. При патологоанатомическом исследовании ВДАК выявляют в 0,6–0,9% вскрытий взрослых. Он диагностируется чаще у мужчин, чем у женщин в соотношении от 2:1 до 4:1 [4–6].

ПМК встречается в 1–5% среди здоровых людей и обычно развивается вслед за юношеским всплеском роста [7]. Наиболее часто ПМК бывает вызван миксоматозной дегенерацией митрального клапана и сухожильных хорд. ПМК предрасполагает к эндокардиту лишь при на-

личии систолического шума митральной регургитации, так же как и утолщенные увеличенные створки митрального клапана. Несмотря на то, что ПМК встречается в 3 раза чаще у женщин, мужчины, особенно старше 45 лет, с наличием систолического шума на верхушке подвержены значительно большему риску возникновения ИЭ. При наличии ПМК риск развития ИЭ повышен втрое на основании диагностики ПМК у 18% больных ИЭ по сравнению с 6% лиц контрольной группы.

Целью нашего исследования явилось изучение частоты развития ИЭ у больных с дисплазией соединительной ткани, особенности течения эндокардита и его лечения.

## Материал и методы

Для решения поставленной задачи нами проведен анализ клинического течения 134 больных ИЭ, из которых были сформированы три группы. Основную группу исследования составили 38 больных ИЭ на фоне ВДАК, у которых было 39 эпизодов заболевания. Группа сравнения представлена 84 больными ИЭ левых отделов сердца с поражением аортального (трехстворчатого) и/или митрального клапанов. Третья группа представлена 11 больными с первичным ПМК. Один пациент был с аномальным поперечным расположением хорд в левом желудочке сердца.

Все пациенты ИЭ на фоне ВДАК – мужчины. В группе сравнения мужчины составляли подавляющее большинство – 95,2%. Возраст больных колебался от 17 до 78 лет. Средний возраст в основной группы составил  $35,2 \pm 12,5$ , в группе сравнения –  $42,5 \pm 19,7$  лет ( $p=0,037$ ). Диагноз ИЭ основывался на ДУКЕ-критериях, предложенных Durack D.T. и соавт. (1994). Диагноз подтвержден морфологически на операции протезирования клапана (82) и аутопсии у 19 больных ИЭ.

Методы исследования включали общеклиническое, бактериологическое, биохимические и иммунологические исследования крови. Исследование крови на стерильность проводили не менее 2 раз при поступлении и в процессе лечения для контроля за эффективностью проводимой терапии.

Трансторакальную эхокардиографию (ТТ Эхо-КГ), доплерографию в непрерывном и импульсном режимах, цветное доплеровское картирование кровотока выполняли на аппаратах “Sonolayer” SSA-270A японской фирмы “Toshiba”, “Acuson” 512, “Sequoia-512” американской фирмы “Acuson”. Чреспищеводную Эхо-КГ проводили на аппарате “Acuson” 128XP/10 американской фирмы “Acuson”, Vivid 4, США.

Критерии диагностики врожденного двустворчатого аортального клапана основывались на двухмерной ЭхоКГ визуализации двух аортальных створок и двух комиссур по короткой парастеральной оси на уровне аортального клапана в период неполной систолы. Дополнительными эхокардиографическими проявлениями являлись эксцентричность закрытия клапана, его избыточность и единая линия смыкания (single coaptation line) между створками в период диастолы. Наряду с визуализацией створок аортального клапана проводилась оценка их запирающей функции методом доплерографии. Величи-

ну диастолического регургитантного потока определяли по площади его распространения в левом желудочке.

ЭхоКГ критерии диагностики пролапса митрального клапана – это голосистолическое смещение  $\geq 3$  мм или позднее систолическое смещение створки  $> 2$  мм.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента,  $\chi^2$ -критерия Пирсона (анализ таблиц сопряженности).

## Результаты и обсуждение

В нашем наблюдении больные с эндокардитом на фоне дисплазии соединительной ткани составили 14,8% среди 338 больных ИЭ. Предшествующее поражение сердца в виде ВДАК было у 11,3%, первичный ПМК – у 3,2%, аномальная поперечно расположенная хорда левого желудочка – у 0,3% больных.

По данным литературы, частота ИЭ на фоне ВДАК среди больных эндокардитом колеблется от 5,4% до 15% [8, 9]. Заболеваемость ИЭ лиц с ВДАК достигает 0,22% пациентов/год [10]. Чаще ИЭ развивается при наличии умеренного стеноза ВДАК [11]. В нашем наблюдении у лиц с установленным ВДАК до развития эндокардита преобладала аортальная недостаточность.

Лица с ВДАК заболевали ИЭ преимущественно на 3 и 4-м десятилетиях жизни: 40,7% были в возрасте от 30 до 39 лет и 20,2% – в возрасте от 40 до 49 лет. В группе сравнения пик приходился на возраст до 20 лет (27,4%), затем на 5 и 6-е десятилетия жизни (31%).

У каждого 5-го пациента в срок от 2 до 12 лет до развития ИЭ диагностировали порок сердца в форме изолированной недостаточности аортального клапана или в сочетании со стенозом устья аорты. Остальные 80% – не знали о наличии у них врожденной аномалии сердца, которая была диагностирована после развития ИЭ.

Клинические проявления ИЭ у больных на фоне ВДАК и контрольной группы в большинстве анализируемых признаков были сопоставимы (табл. 1).

Повышение температуры тела более 38 °С, поражение почек, миокардит, выраженность сердечной недостаточности в сравниваемых группах были представлены одинаковой частотой.

Однако, эмболии и инфаркты в группе ИЭ на фоне ВДАК установлены достоверно реже, чем в группе сравнения (20,5 и 41,7% соответственно,  $p=0,01$ ). Причем у 2 пациентов ИЭ на фоне ВДАК с наличием эмболических осложнений инфекционный процесс распространился и на митральный клапан. В контрольной группе ИЭ левых отделов сердца из 35 больных с тромбоэмболическими осложнениями поражение аортального клапана изолированно или в комбинации с митральным клапаном было у 51,3%, а поражение митрального клапана изолированно и в комбинации у 77,1% больных. Таким образом, поражение митрального клапана сопряжено с большей эмбологенностью вегетаций. По-видимому, это обусловлено рыхлой структурой вегетаций на митральном клапане вследствие малой линейной скорости кровотока. Большая линейная скорость кровотока на аортальном клапане, мощный гидродинамический удар струи крови, изгоняемой из левого желудочка, способствуют образованию

Таблица 1

**Частота основных симптомов и осложнений инфекционного эндокардита (в %)**

Симптомы и осложнения	ИЭ на фоне ВДАК (n=39)	ИЭ левых отделов сердца (n=84)	p<0,05
Температура тела >38 °С	94,8	91,7	0,01
Эмболии, инфаркты	20,5	41,7	
Поражение почек	20,5	16,7	
Миокардит	20,5	20,5	
Сердечная недостаточность:			0,003
2а	35,9	39,8	
2б	17,9	16,9	
Спленомегалия	54,3	77,8	
Отрыв створок	20,5	14,6	
Абсцессы фиброзного кольца	12,8	7,2	
Перфорации клапанов	38,5	35,7	

Примечание: ИЭ левых отделов сердца – митрального и аортального (трехстворчатого) клапанов.

более прочных вегетаций, чем на митральном клапане.

В группе больных с ВДАК значимо чаще диагностировали более тяжелую степень (III ст.) аортальной недостаточности: у 66,7% против 36% (p<0,05) в контрольной группе. Причиной более тяжелой аортальной недостаточности в группе больных ВДАК был выраженный деструктивный процесс клапанного аппарата с развитием перфораций, отрывы створки, развитие абсцессов фиброзного кольца.

У 18,4% больных ИЭ с ВДАК при ЭхоКГ исследовании выявлен ПМК. Высказаться однозначно о его первичности или вторичном происхождении вследствие гемодинамической перегрузки не представилось возможным из-за отсутствия эхокардиографических данных до развития эндокардита.

Последние десятилетия характеризуются улучшением эхокардиографической диагностики ВДАК в связи с более широким информированием врачебной аудитории о существовании такой патологии. В период с 1982 по 1994 гг. ВДАК выявлен при ЭхоКГ исследовании только у 18,1% больных, а в период с 1995 по 2008 гг. – уже у 92,8% больных. Трансторакальная ЭхоКГ выполнена всем больным ИЭ на фоне ВДАК, чреспищеводная – 17 (43,6%). У 31,6% (12) больных при ЭхоКГ исследовании установлено расширения корня и/или восходящего отдела аорты до 41–55 мм, в том числе выраженное расширение более 50 мм у 3 больных. При значительном расширении аорты наряду с протезированием аортального клапана выполняли постановку кондуита в восходящий отдел аорты.

Частое выявление расширения восходящего отдела аорты в нашем наблюдении позволяло в случае ее диагностики вести целенаправленный поиск ВДАК. А.П. Медведев и соавт. (2010) установили аневризматическое расширение восходящей аорты у 32,9% из 249 оперированных больных ВДАК с летальностью 6,4%. ИЭ был у 16,8% больных с ВДАК. У 10 больных ВДАК сочетался с другими аномалиями развития: ДМЖП, ОАП и др.

Ранее расширение восходящей аорты связывали с механическим постстенотическим ее расширением. Исследования последних лет показали, что ВДАК является представителем дисплазии соединительной ткани, т.к. тесно взаимосвязан с аномальным развитием и ускоренным дегенеративным процессом в меди аортальной стенки. Многие авторы отмечали фокальные аномалии меди в аортальной стенке при ВДАК, проявляющиеся разрывом матрикса, снижением числа гладкомышечных волокон [13, 14]. Эти повреждения подобны изменениям аорты при fibrillin-1-дефиците и у больных с синдромом Марфана [15, 16]. Потеря fibrillin-1-микрофибрилл может отделять гладкомышечные клетки от матричных компонентов меди, в результате чего происходит ускоренная гибель клеток и разрушение медиального слоя. Важную роль в ослаблении стенки аорты играют металлопротеиназы, которые активируются в fibrillin-1-несовершенных тканях, разрушают структурную поддержку аорты, что приводит к дилатации ее, формированию аневризмы [5, 17].

М. Вауер и соавт. (2003) в результате морфометрического анализа меди аортальной стенки у пациентов ВДАК установили значительное истончение эластического слоя ( $2,71 \pm 0,23 \mu\text{m}$ ) и уменьшение расстояния между эластическим слоем и медией ( $27,21 \pm 8,69 \mu\text{m}$ ) по сравнению с лицами с нормальным трехстворчатым аортальным клапаном.

В.Т. Селиваненко и соавт. (2010) провели морфометрическую оценку меди восходящей аорты у больных с ВДАК. Авторы установили достоверно более тонкие эластические волокна меди восходящей аорты ( $2,71 \pm 0,23 \mu\text{m}$ ) у больных с ВДАК по сравнению с пациентами с трехстворчатым аортальным клапаном ( $2,83 \pm 0,23 \mu\text{m}$ , p=0,006). Больные с ВДАК имели также более выраженное расстояние между эластическими волокнами стенки восходящей аорты ( $27,21 \pm 8,69 \mu\text{m}$ ) в сравнении с больными с трехстворчатым аортальным клапаном ( $23,34 \pm 5,32 \mu\text{m}$ , p=0,033). Различий в толщине меди в сравниваемых группах авторы не установили. Увеличение расстояния между эластическими волокнами положительно коррелировало с увеличением диаметра восходящей аорты. Связь между двустворчатым аортальным клапаном и патологией аорты объясняется общностью эмбриологического развития полулунных клапанов аорты и меди восходящей аорты из клеток нейроэктодермы.

Среди предшествующих изменений сердца у больных ИЭ все чаще фигурирует первичный ПМК. Широкое распространение ЭхоКГ способствует тому, что большое число населения имеет документальное подтверждение наличия пролапса митрального клапана задолго до развития ИЭ. Нами установлен первичный ПМК как предшествующее заболевание сердца у 3,2% больных эндокардитом. Отличительной особенностью клинической симптоматики ИЭ на фоне ПМК являлась высокая частота эмболических осложнений – 54,5%. Плешке И.М. и соавт. (2005) отмечено достоверное увеличение развития ИЭ на фоне ПМК за период с 1970 по 2000 гг. Заболеваемость

ИЭ пациентов с ПМК без митральной регургитации составляет 0,0026% в год, среди пациентов ПМК с митральной регургитацией – 0,0093% в год, а при ПМК с наличием миксоматозной дегенерации клапана – 0,0146% в год. ПМК являлся предрасполагающим фоном для развития эндокардита у 9,2–10,1% больных ИЭ естественного клапана [20, 21]. Считают, что утолщенные большие створки митрального клапана и смещение  $\geq 5$  мм указывает на более выраженную миксоматозную дегенерацию и повышенный риск развития эндокардита. Э.М. Идов, И.И. Резник (2009) диагностировали миксоматозную дегенерацию митрального клапана у 19% больных ИЭ в 2000-е гг., а Л.Б. Митрофанова (2007) установила ее в 23,5% среди оперированных больных.

Наибольшие трудности диагностики были связаны с миксоматозной дегенерацией митрального клапана у лиц с ПМК. Утолщенные створки митрального клапана нередко требовали проведения чреспищеводной ЭхоКГ для уточнения состояния клапана, выявления вегетаций на них в связи с малой чувствительностью трансторакального исследования.

Хирургическое лечение в группе больных с ВДАК выполняли чаще (74,4%), чем в группе сравнения (63,1%), но это различие не было достоверным. В группе больных эндокардитом на фоне ПМК оперативное лечение выполнено у 54,5%. Режимы антибактериальной терапии у больных ИЭ на фоне дисплазии соединительной ткани такие же, как и в общей популяции больных эндокардитом, и в первую очередь зависят от этиологии заболевания и срока постановки диагноза. Летальность в группе с ВДАК была значимо меньше (5,1% против 20,5%,  $p < 0,05$ ), в связи с меньшим числом больных с многоклапанным поражением.

В связи с ростом резистентности микрофлоры к антибактериальным препаратам и низкой эффективностью антибактериальной профилактики в предупреждении развития новых случаев ИЭ в 2007 г. были приняты новые рекомендации по антибиотикопрофилактике [24]. В них отменена необходимость проведения антибиотикопрофилактики у лиц с дисплазией соединительной ткани, в частности при ВДАК и первичном ПМК. Антибиотикопрофилактика сохранена для больных с искусственными клапанами сердца, перенесших в прошлом эндокардит, лицам с синими врожденными пороками сердца неоперированными или оперированными с постановкой кондукта, а также лицам с трансплантированным сердцем. Профилактика должна проводиться амоксициллином (ампициллином) 2,0 внутрь или в виде инъекции перед стоматологическим вмешательством.

## Заключение

Последнее десятилетие диагностика состояний, обусловленных дисплазией соединительной ткани, улучшилась. На операции протезирования клапана ВДАК диагностировали всего в 7,8%. Мы наблюдали развитие ИЭ на фоне ВДПК, первичного ПМК, поперечно расположенной аномальной хорды левого желудочка. Частое выявление расширения восходящего отдела аорты (31,6%) позволяет проводить целенаправленный по-

иск аномалии аортального клапана у этих больных. Клиническая картина имеет свои особенности: редкое (20,5%) развитие эмболических осложнений при ИЭ на фоне ВДАК и частое – при наличии ПМК (54,5%). В связи с большей деструкцией аномального двустворчатого аортального клапана эта группа больных имеет наибольшую потребность в хирургическом лечении эндокардита (74,4%).

## Литература

1. Виноградов Н.И. О двустворчатом аортальном клапане // Врачебное дело. – 1990. – Вып. 10. – С. 11–12.
2. Bauer M., Grauhan O., Hetzer R. Dislocated wrap after previous reduction aortoplasty causes erosion of the ascending aort // Ann. Thorac. Surg. – 2003. – Vol. 75 (2). – P. 583–584.
3. Bauer M. Ascending aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve: report of two cases // Anadolu Kardiyol. Derg. – 2003. – Vol. 3 (3). – P. 283–284.
4. Fedak P.W., Verma S., David T.E. et al. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve // Circulat. – 2002. – Vol. 106 (8). – P. 900–904.
5. Pereira J.R., Burgueros M., Esteban I. et al. Pulmonary atresia with intact ventricular septum associated with severe aortic stenosis // Rev. Esp. Cardiol. – 2003. – Vol. 56 (12). – P. 1235–1238.
6. Engelfriet P., Boersma E., Oechslin E. et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 2325–2333.
7. Руководство по медицине, диагностика и лечение / под ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд. – М.: Литтерра, 2011. – С. 932–934.
8. Резник И.И. Инфекционный эндокардит за четверть века: клинико-морфологическая эволюция, лечебная тактика. – Екатеринбург: УрГУПС, 2004. – 284 с.
9. Lamas C.C., Eukyn S.J. Bicuspid aortic valve – a silent danger: analysis of 50 cases of infective endocarditis // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 30 (2). – P. 336–341.
10. Tzemos N., Therrien J., Yip J. et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves // JAMA. – 2008. – Vol. 300. – P. 1317–1325.
11. Fenoglio J.J., Mc Allister H., De Castro C.M. et al. Congenital bicuspid aortic valve after age 20 // Amer. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 39 (2). – P. 164–169.
12. Медведев А.П., Кришна Б., Чигинев В.А. и др. Результаты хирургического лечения врожденного аортального порока с двустворчатым клапаном // Серд.-сосуд. забол. – 2010. – Т. 11, вып. 6. – С. 38.
13. Veinot J.P. Congenitally bicuspid aortic valve and associated aortic medical disease // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 71. – P. 1067–1068.
14. Pasterkamp W.H., Roukema J.A., van Straten A.H. et al. Rapid hemodynamic deterioration because of acute rupture of an aneurysm of the sinus of Valsalva: the importance of echocardiography in early diagnosis // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2002. – Vol. 15 (10). – P. 1108–1110.
15. Bunton T.E., Biery N.J., Myers L. et al. Phenotypic alteration of vascular smooth muscle cells precedes elastolysis in a mouse model of Marfan's syndrome // Circ. Res. – 2001. – Vol. 88. – P. 37–43.
16. Niwa K., Perloff J.K., Bhuta S.M. et al. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses // Circ. – 2001. – Vol. 103. – P. 393–400.
17. Boudoulas H. Etiology of valvular heart disease // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2003. – Vol. 1 (4). – P. 523–532.

18. Селиваненко В.Т., Павлова Т.В., Ивашкин Б.В. и др. Морфометрическая оценка меди восходящего отдела аорты у больных соединительнотканной дисплазией аортального клапана // Серд.-сосуд. забол. – 2010. – Т. 11, вып. 6. – С. 29.
19. Tleyjeh I.M., Steckelberg J.M., Murad H.S. et al. Temporal trends in infective endocarditis. A population-based study in olmsted county, Minnesota // JAMA. – 2001. – Vol. 293. – P. 3022–3028.
20. Ferreiros E., Nacinovich F., Casabe J.H. et al. Epidemiologic, clinical, and microbiologic profile of infective endocarditis in Argentina: a national survey. The endocarditis infecciosa en la republica Argentina-2 (Eira-2) study // Am. Heart J. – 2006. – Vol. 151. – P. 545–552.
21. Heiro M., Helenius S., Hohenthal U. et al. Infective endocarditis in a Finnish teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980–2004 // Heart. – 2006. – Vol. 92. – P. 1457–1462.
22. Идов Э.М., Резник И.И. Клапанный инфекционный эндокардит (эволюция, клиника, лечение). – Екатеринбург : УГМА. – 2009. – 305 с.
23. Митрофанова Л.Б. Клапанные пороки сердца. Новый взгляд на этиологию, патогенез и морфологию / под ред. Е.В. Шляхто, Г.Б. Ковальского – СПб. : Медицинское издательство, 2007. – 192 с.
24. Wilson W.R., Tauberg K.A., Gewil M. et al. Guideline from of American Heart Association. Prevention of infective endocarditis // Circulat. – 2007. – Vol. 116. – P. 1736–1754.

*Поступила 15.06.2011*