

Инфекционный и неинфекционный эндокардиты: современное состояние вопроса

Т.Л.Виноградова

Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
кафедра факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова, Москва
(зав. кафедрой – проф. Н.А.Шостак)

Рассматриваются клинические формы эндокардитов: инфекционный, неинфекционный, небактериальный тромбоэндокардит с первичным и вторичным антифосфолипидным синдромом (структура, их патогенетическая взаимосвязь, современная номенклатура).

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, неинфекционный тромбоэндокардит, антифосфолипидный синдром

Infective and nonbacterial endocarditis: current status issue

T.L.Vinogradova

N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Faculty Therapy
named after Acad. A.I.Nesterov, Medical Faculty, Moscow
(Head of the Department – Prof. N.A.Shostak)

Different clinical forms of endocarditis are observed: infective endocarditis (IE), non-bacterial thrombotic endocarditis (NBTE) due to primary and secondary antiphospholipid syndrome (APS), its structure, pathogenetic relationships and present-day nomenclature.

Key words: infective endocarditis, nonbacterial thrombotic endocarditis, antiphospholipid syndrome

Современная номенклатура эндокардитов указывает на нечеткость дифференцирования отдельных их форм. Существуют инфекционный эндокардит, небактериальный тромбоэндокардит (НТЭ), эндокардит Либмана–Сакса, эндокардит в рамках первичного антифосфолипидного синдрома (АФС), который часто называют небактериальным или псевдоэндокардитом. Поэтому как изучение, так и анализ настоящего состояния указанной проблемы представляются актуальными.

Инфекционный эндокардит

Последние десятилетия характеризуются повышенным ростом заболеваемости инфекционным эндокардитом. Ежегодно в мире регистрируется более 200 тыс новых случаев. В России заболеваемость населения ИЭ в расчете на 1 млн составляет 46 чел. В отличие от вторичного ИЭ за-

болеваемость первичным ИЭ неуклонно растет [1, 2]. Если в 1989–1993 гг. первичный ИЭ составлял 12%, то в 2002–2004 гг. – 53% всех случаев ИЭ.

М.И. Теодори в 1965 г. утверждал, что ИЭ может быть не только самостоятельной нозологической единицей, но и «второй болезнью – осложнением различного по происхождению сепсиса» [3]. В настоящее время большинство авторов (Durack D., Bayer A., Буткевич О.М. и соавт.) склонны рассматривать ИЭ не как частое проявление сепсиса, а как самостоятельное инфекционное заболевание сердца [4], хотя частота встречаемости ИЭ на фоне сепсиса различного происхождения (ангиогенного, гинекологического, холангиогенного, абдоминального) достаточно высока [1, 5].

В последние годы было отмечено увеличение удельного веса тромбоэмболических осложнений в структуре причин смерти больных при подостром ИЭ [1, 6]. При этом главными причинами смерти являются ишемический инсульт, инфаркт миокарда и ТЭЛА. Геморрагические осложнения в структуре причин смерти при подостром ИЭ обычно занимают четвертое место.

У больных ИЭ может наблюдаться как нормокоагуляция, так и умеренная гипер- либо гипокоагуляция [4]. Ряд исследователей утверждают, что у больных подострым ИЭ фор-

Для корреспонденции:

Виноградова Татьяна Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, Островитянова, 1

Телефон: (495) 952-9244

E-mail: profvin@yandex.ru

Статья поступила 12.10.2009 г., принята к печати 23.11. 2010 г.

мируется претромботическое состояние, в некоторых случаях вплоть до развития синдрома диссеминированного свертывания (ДВС) [4, 7]. Первичные механизмы активации системы гемостаза объясняются влиянием микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, усилением активации тромбоцитов. Бактериальные эндотоксины могут способствовать запуску внутреннего механизма свертывания крови, действуя на XII плазменный фактор, напрямую активировать протромбин, переводя его в тромбин [8, 9]. В результате контакта крови с поврежденным эндотелием происходит выброс в кровь тромбинового фактора (ТФ), возникает дисбаланс между тканевым активатором плазминогена и его ингибиторами. Поступление в кровь ТФ сопровождается усилением внешнего механизма свертывания крови. Повышение уровня фибриногена как одного из «белков острой фазы» может приводить к развитию дисбаланса в сложной системе свертывания крови [6, 8, 9]. Кроме этого почти у всех больных подострым ИЭ выявляется гиперагрегация тромбоцитов.

Характерно увеличение концентрации фактора Виллебранда [7, 10] – в настоящее время общепризнанного маркера повреждения клеток эндотелия, при этом основным источником повышения его в крови являются усиление синтеза и высвобождения при стимуляции эндотелия и выброс из депо тромбоцитов при их активации [7, 8]. Отмечено, что наиболее выраженная дисфункция тромбоцитов и максимальное повышение фактора Виллебранда проявляются у пациентов с подострым ИЭ при наличии тромботических и/или геморрагических осложнений [7, 8, 10]. Имеются данные о снижении у больных ИЭ уровня антитромбина III, фактора Ха [1, 7, 10]. Уровень протеина С и S, тромбомодулина у больных ИЭ изучен мало. По некоторым данным уровень антитромбина III и протеина С не выходит за рамки нормальных значений [6]. Уровень РФМК выше у пациентов, перенесших ТЭ осложнения [6].

Таким образом, приводимые в литературе данные о частоте встречаемости, патогенезе и возможных предикторах ТЭ и геморрагических осложнений часто разноречивы или малоизучены. Одновременно с этим не вполне ясна причина развития инфекционного процесса на «интактных» клапанах, нет единого мнения о роли неинфекционного тромбоэндокардита (НТЭ) в патогенезе ИЭ. Нет ответа на вопрос, является ли НТЭ стадией ИЭ или необходимым условием его возникновения.

Неинфекционный тромбоэндокардит

Впервые НТЭ был описан E. Zeigler [11] в 1888 г. и определялся как невоспалительное заболевание эндокарда, морфологическим субстратом которого являются вегетации на створках клапанов сердца, состоящие из фибрина, тромбоцитов, эритроцитов и не содержащие бактерий. Термин «небактериальный тромботический эндокардит» был впервые предложен в 1936 г. L. Gross и C. Friedberg [12]. При описании изменений на клапанах при НТЭ в литературе зачастую используется термин «вегетации», что, на наш взгляд, не совсем верно. В настоящее время термином «вегетации» скорее принято обозначать поражение эндокарда при ИЭ, когда из образований на створках клапанов удается выделить

микробный агент. В случае же невоспалительного характера образований, возможно, более корректно использовать термин «псевдовегетации», что подчеркивает именно неинфекционный характер поражения клапанного аппарата [13].

При эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) «вегетации» при НТЭ обычно не превышают 1 см в диаметре, занимают большую часть поверхности клапана и имеют неправильную форму [13, 14]. По мнению авторов, наиболее достоверным признаком поражения клапанов при НТЭ следует считать выявление собственно дополнительных эхотеней от створок, т.е. собственно псевдовегетаций, а предлагаемый некоторыми авторами признак НТЭ в виде только утолщения одной или нескольких створок клапанов [15] может привести к гипердиагностике этого синдрома (или осложнения), поскольку краевое утолщение створок часто является следствием атеросклероза или ранее перенесенного ревматизма. Трансэзофагеальное ЭхоКГ-исследование более чувствительно (90%), особенно при определении вегетаций менее 5 мм в диаметре.

Часто «вегетации» при НТЭ описываются как рыхлые неровные белые или желтовато-коричневые массы различного размера, располагающиеся по линии смыкания створок клапана. На аутопсии они легко удаляются инструментом, что создает впечатление нормальной ровной клапанной поверхности [16, 17].

В предыдущие годы частыми синонимами НТЭ были «сенильный, марантический, кахектический, дегенеративный эндокардит», что отражало частое его развитие у больных пожилого и старческого возраста при длительных и тяжелых заболеваниях. В литературе описано большое количество заболеваний, при которых возможно развитие НТЭ: злокачественные новообразования, сахарный диабет, хронический гломерулонефрит, диффузные заболевания соединительной ткани, хронический лейкоз, хроническая почечная недостаточность, эозинофильный васкулит [13, 18–21]. Встречаемость НТЭ на фоне иммунодефицита (ВИЧ) невелика – из 110 аутопсий больных с ВИЧ ни у одного больного не было признаков НТЭ [22].

По разным данным, злокачественные новообразования осложняются развитием НТЭ в 10–20% случаев (чаще при опухолях легких, поджелудочной железы, желудка и аденокарциноме с не выявленным первичным очагом) [23]. D. McKay и G. Wahler [24] в 1954 г. впервые описали триаду заболевания: новообразование в сочетании с НТЭ, наличие сердечных шумов и системных эмболий. При проспективном обследовании 200 пациентов с раковыми опухолями [25] вегетации на клапанах были выявлены в 19% случаев, тогда как в контрольной группе только в 2%, при этом течение НТЭ осложнилось тромбозом эмболиями (ТЭ) в 24% случаев. В то же время [26, 27] до 50% всех случаев НТЭ обусловлены злокачественными опухолями.

В популяции НТЭ является случайной находкой в 0,6–1,6% всех аутопсий [19, 20, 28], а при доплер-ЭхоКГ – в 0,77% случаев [18]. Однако по данным K. Kuramoto и соавт. [26], из 2340 аутопсий НТЭ был выявлен в 9,3% случаев. Чаще в процесс вовлекаются аортальный и митральный клапаны (70–80%), реже – их сочетание (8%) [19, 20, 26, 27, 29], вовлечение правых отделов сердца встречается не часто: ТК в 9%, клапана легочной артерии – в 2% случаев [20].

На рис. 1–5 представлена морфология эндокардитов различной этиологии (Образовательный интернет-портал <http://library.med.utah.edu>).

Этиология и патогенез НТЭ не вполне ясны, но можно выделить основные механизмы в развитии данной патологии:



Рис. 1. НТЭ МК у пожилого больного. Образования на клапанах – не более 5 мм в диаметре.

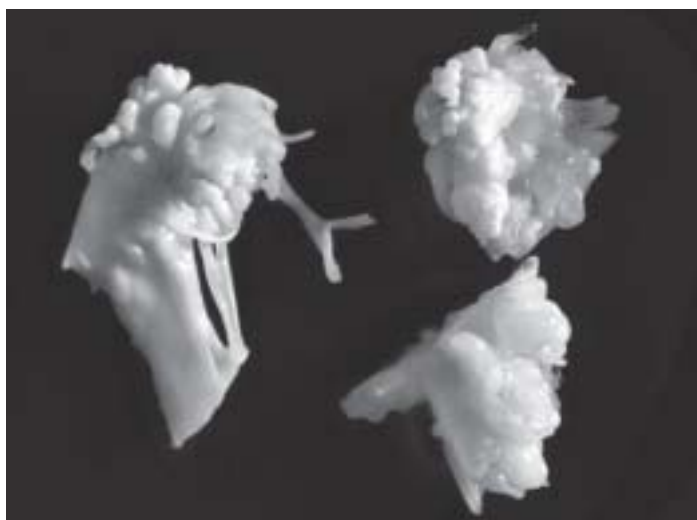


Рис. 2. Гигантские «вегетации» на МК при НТЭ (такие размеры встречаются очень редко).



Рис. 3. Эндокардит Либмана–Сакса у больного СКВ. Видны небольшого размера ровные неяркие вегетации по всему периметру МК и даже на хордах.

1. *Иммунные комплексы*. В 1980 г. Jr. Williams и соавт. [30] высказали предположение о роли циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в формировании НТЭ. Позднее это предположение было подтверждено работами М.Нойник и соавт. [31] на примере эндокардита Либмана–Сакса.

2. Роль *гипоксии* в формировании НТЭ была воспроизведена в опыте на животных [32], когда в течение длительного времени лабораторные крысы были помещены в условия разреженного воздуха (что соответствовало высоте 5500 м над уровнем моря). Оценка активности тканевого фактора и морфологических изменений митрального клапана проводилась на 4-й, 6-й, 8-й и 12-й неделях исследования. НТЭ был выявлен в 33, 29, 65 и 100% случаев соответственно. В другом исследовании [33] было выявлено, что больные, у которых на аутопсии был обнаружен НТЭ, имели гистологически и клинически более тяжелые легочные заболевания в сравнении с группой без НТЭ, сопоставимой по возрасту и полу. При обследовании больных с онкологическими заболеваниями НТЭ чаще выявлялся в группе курильщиков по сравнению с группой не курящих больных [34].

3. *Гиперкоагуляция* была признана важным фактором в развитии НТЭ еще в 1956 г. [35]. Характер коагулопатии при



Рис. 4. Бородавчатый эндокардит МК у больного с острой ревматической лихорадкой. Образования на клапане – всего несколько миллиметров в диаметре и расположены вдоль линии воспаления.

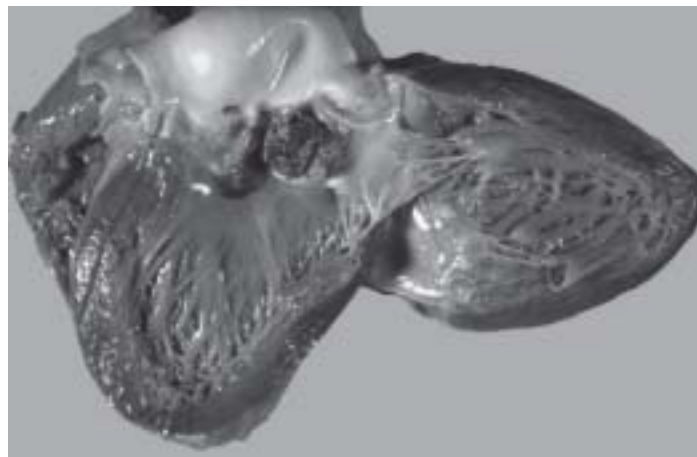


Рис. 5. Инфекционный эндокардит на артериальном клапане. Видны крупные вегетации красного цвета неправильной формы.

НТЭ обусловлен основным (фоновым) заболеванием. По одним данным [15, 36] при НТЭ наблюдается гипофибриногенемия, тромбоцитопения, понижение концентрации факторов V, VIII и XIII, РМФК, антитромбина III, удлинение протромбинового времени, криофибриногенемия, а также повышение активности тромбоцитов и усиление фибринолиза. По другим данным [27] характерно скорее повышение фактора VIII, фибриногена и фактора Виллебранда. Вопрос о роли ДВС-синдрома в патогенезе НТЭ не однозначен. Для ДВС характерна системная активация тромбообразования и фибринолиза, при этом повышение активности тканевого фактора (ТФ) является ключевым. ТФ секретируется промиелоцитарными лейкозными клетками [37], прессуруемыми на поверхности клеток аденокарциномы, а также за счет цитокинов (фактор некроза опухоли (ФНО) и интерлейкин-1), которые усиливают экспрессию ТФ эндотелиальными клетками. Это в свою очередь может приводить к разрушению здоровых клапанов и формированию вегетаций [33].

У больных с опухолями (в 48% случаев – аденокарцинома легких и яичников) НТЭ был выявлен на аутопсии как частое проявление ДВС-синдрома (50–71%) [23, 28]. В то же время при исследовании клапанов у больных кардиохирургического профиля [38] в большинстве случаев (у 60% пациентов) были выявлены иммунологические нарушения. Для развития НТЭ на фоне злокачественных новообразований не меньшую роль играют терапия основного заболевания, хирургические вмешательства с длительной иммобилизацией, химиотерапия и лучевая терапия [27].

Антифосфолипидный синдром

Начиная с 90-х годов прошлого века было выявлено новое «фоновое» состояние, при котором возможно поражение клапанного аппарата сердца. Симптомокомплекс, включающий венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению, а также другие разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые, гематологические нарушения, серологическим маркером которого являются антитела к фосфолипидам, был назван антифосфолипидным синдромом (АФС). В 1994 г. на VI Международном симпозиуме было предложено называть АФС синдромом Hughes, по имени английского ревматолога, впервые описавшего его и внесшего наибольший вклад в разработку этой проблемы.

В настоящее время выделяют следующие основные формы АФС: вторичный АФС (на фоне системной красной волчанки (СКВ) или какого-либо другого ведущего заболевания) и первичный АФС, рассматривающийся как отдельная нозологическая единица. В отдельную форму относят катастрофический АФС, характеризующийся внезапно возникающей и быстро развивающейся полиорганной недостаточностью чаще всего в ответ на провоцирующие факторы [39].

В популяции, по данным американских авторов, АФС встречается в 5% случаев [40]. В нашей стране подобных исследований не проводилось.

По современным представлениям, антитела к фосфолипидам (АФЛ) – это не только серологический маркер, но и важный «патогенетический» медиатор, вызывающий развитие основных клинических проявлений АФС – тромбозов,

акушерской патологии, цитопении и др. [39]. АФЛ – гетерогенная популяция антител, реагирующих с широким спектром фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков. Взаимодействие АФЛ с фосфолипидами представляет собой сложный феномен, в реализации которого важную роль играют так называемые кофакторы. Установлено, что антитела к кардиолипину (КЛ) связываются с КЛ в присутствии «аКЛ кофактора», который был идентифицирован как β_2 -гликопротеин I (β_2 -ГП-I).

Поскольку при АФС возможно поражение сосудов любого калибра и локализации, клинические проявления АФС очень разнообразны. Одним из самых частых клинических проявлений АФС является поражение клапанного аппарата сердца – до 88% случаев [31, 41–46].

В свое время было предложено выделить поражение клапанов при АФС как отдельный диагностический критерий [39]. Однако Всемирным комитетом по АФС в 2006 г. было принято решение исключить ряд клинических и лабораторных признаков из критериев диагноза АФС. Помимо поражений клапанов сердца были исключены такие проявления, как сетчатое ливедо, тромбоцитопения, нефропатия, неврологические проявления, аКЛ класса IgA, антитела к β_2 -гликопротеину I класса IgA, антитела к фосфолипидам, фосфатидилэтаноламину, протромбину и к комплексу фосфатидилсерин/протромбин. По мнению комитета, включение этих признаков приводит к снижению диагностической специфичности, даже если их связь с АФС очевидна [47].

Е.Л. Насонов и соавт. [39] выделяют следующие формы поражения сердца при АФС:

Инфаркт миокарда:

- тромбоз крупных ветвей коронарных артерий;
- множественный интрамиокардиальный тромбоз;
- рестеноз после аортокоронарного шунтирования;
- рестеноз после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики.

Поражение клапанов сердца:

- псевдоинфекционный эндокардит с вегетациями;
- недостаточность и/или стеноз митрального, аортального и/или трикуспидального клапанов;
- утолщение, фиброз и кальцификация створок клапанов.

Поражение миокарда (хроническая ишемическая кардиомиопатия).

Внутрисердечный тромбоз.

Артериальную гипертензию.

Синдром дуги аорты.

Атеросклероз и дислипидотеинемия.

Патология клапанов при АФС [48, 49] представлена поверхностными и внутриклапанными наложениями фибрина с последующей организацией (сосудистой пролиферацией, скоплением фибробластов, фиброзом и кальцинозом). Все это приводит к утолщению и уплотнению клапанов с развитием их функциональной недостаточности. Воспалительный процесс не характерен для АФС. Утолщение створок может сочетаться с образованием абактериальных (не содержащих инфекционных агентов) «вегетаций». Подобное поражение клапанов у пациентов с АФС на фоне СКВ принято называть эндокардитом Либмана–Сакса.

На фоне высокой частоты поражения клапанов сердца при АФС чаще наблюдается поражение МК – до 55%, реже

АК – 30% и ТК – 12%. [31, 44–47]. М. Turiel и соавт. [50], в течение 5 лет наблюдавшие за больными с поражением клапанов сердца на фоне АФС, отметили интересный факт: у 64% больных в течение всего срока наблюдения клапанные поражения оставались неизменными, и лишь в 36% случаев отмечалось развитие новых аномалий на клапанах, из них 88% имели в крови высокий титр антител к КЛ класса IgG. Несмотря на очень высокую частоту поражения клапанного аппарата сердца при АФС, клинически значимая патология, ведущая к сердечной недостаточности и требующая оперативного лечения, наблюдается редко – у 5% пациентов [51].

По данным М. Hoink и соавт., которые проанализировали результаты 4 наиболее обширных трансторакальных ЭхоКГ-исследований (168 пациентов с первичным АФС), поражение клапанов сердца выявлялось у 32–38% пациентов, в то время как в контрольной группе только в 0–5% [31]. При сравнении частоты клапанной патологии у больных с первичным АФС и СКВ без АФС обнаружено, что практически все виды патологических изменений клапанного аппарата сердца чаще выявляются у больных АФС [44, 46]. Сформированные пороки сердца обнаруживаются только у больных АФС с высокопозитивным уровнем АФЛ. На ЭхоКГ створки клапанов чаще неравномерно утолщены, фиброзированы, однако без дополнительных вегетаций, тромботических наложений и деформаций, определяется уплотнение стенок аорты, колец митрального и трикуспидального клапанов с кальцинозом отдельных сегментов и корня аорты, утолщением пристеночного эндокарда. Было выявлено, что вегетации при эндокардите Либмана–Сакса с развитием регургитации на митральном клапане обнаруживаются у каждого десятого больного СКВ и ассоциируются с длительностью и активностью основного заболевания, антителами к КЛ и манифестацией АФС [52–54].

Развитие «вторичного» ИЭ у больных СКВ на фоне волчаночного эндокардита Либмана–Сакса возможно в 5–11% [55]. Однако Т. J. Lehman и соавт. [56] при наблюдении за 571 больным СКВ отметили развитие ИЭ только у 6 пациентов. По данным С. S. Miller и соавт. [57], 18,5% пациентов СКВ имели изменения клапанов, при этом 3,3–4,4% больных имели поражения, требующие антибактериальной профилактики. Наряду с предшествующим поражением клапанов в данном случае играют роль гиперкоагуляция на фоне антифосфолипидного синдрома, тяжелое поражение почек, последствия глюкокортикоидной и иммунодепрессивной терапии. Чаще возбудителем являются стрептококк, стафилококк, гонококк, энтерококк.

Встречаемость ИЭ на фоне первичного АФС изучена плохо. В литературе приводятся сообщения о единичных случаях развития ИЭ на фоне установленного АФС. Однако, учитывая высокую частоту поражения клапанов сердца при АФС, в последние годы рядом исследователей была предпринята попытка выявления маркеров данного заболевания при ИЭ. По данным L. Kupferwasser и соавт. [58], обследовавших 91 больного с ИЭ, у 13 больных (14,3%) было отмечено повышение АФЛ, при этом изолированное повышение аКЛ отмечено у 10 пациентов (11%), а сочетанное повышение ВА и аКЛ – у 3 пациентов (3,3%). Д. Ж. Хайдарова и соавт. [59], обследовавшие 22 больных с ИЭ, выявили повышение аКЛ в 68,6%, антител к фосфатидилсерии

ну – в 22,7%, а антител к лизофосфатидилхолину – в 31,8% случаев, что превышало показатели в группе больных с ревматизмом в активной фазе (52, 12 и 20% соответственно). В обоих исследованиях выявлено, что у АФЛ-позитивных больных частота тромбозомболических осложнений ИЭ значительно выше, чем у АФЛ-негативных: 61,5 и 23,1% соответственно.

На основании полученных данных был предложен способ прогнозирования тромбозов у больных с поражением клапанов сердца [59], который заключается в том, что в крови больных определяется не ряд показателей (время свертывания, концентрация фибриногена, толерантность плазмы к гепарину, фибринолитическая активность крови), а один компонент – антитела к КЛ. По уровню аКЛ, превышающему контроль с тремя стандартными отклонениями (а контролем являются здоровые доноры), прогнозируется тромбоз. Сыворотка, содержащая аКЛ в количестве, превышающем величину 9,9 МЕ/мл, считается положительной в отношении прогнозирования тромбозов.

Существует множество теорий, объясняющих роль АФЛ в развитии коагулопатии. АФЛ могут взаимодействовать с белками свертывания крови, если действуют следующие механизмы [39]: подавление образования тромбина, угнетение активности АТ III, снижение активности, блокада сборки комплекса белка С, напрямую или опосредованно (через кофакторный белок S), угнетение активности белка С, связывание с факторами свертывания Va и VIIIa и защита их от расщепления активированным белком С, индукция дефицита белка S, а также подавление аутоактивации фактора XII. Особое значение имеет способность АФЛ угнетать белок-С-зависимую антикоагуляцию, поскольку именно дефицит белка С, а также резистентность к активированному белку С в настоящее время рассматриваются в качестве одного из фундаментальных механизмов тромбоза. На клеточном уровне АФЛ способны индуцировать апоптоз эндотелиальных клеток, экспрессию клеточных молекул адгезии и ТФ, активировать тромбоциты и индуцировать синтез ТФ моноцитами [39].

Таким образом, на сегодняшний день приоритетны следующие направления в изучении обсуждаемой проблемы: исследование и выявление АФС при различных эндокардитах, разработка четких дифференциально-диагностических критериев между пороками, развивающимися на фоне ИЭ и на фоне первичного и вторичного АФС. Необходимо усовершенствование ЭхоКГ дифференциальной диагностики инфекционных (бактериальных) вегетаций, т.е. колоний микроорганизмов, и псевдовегетаций при НТЭ. Важным представляется анализ реологических свойств крови и состояния гемостаза при ИЭ, НТЭ, эндокардитах, протекающих с каротиной тромбофилии.

Литература

1. Резник И.И. Инфекционный эндокардит за четверть века: клинико-морфологическая эволюция, лечебная тактика, прогнозирование: Автореф. дис. д.м.н. – Екатеринбург, 2002.
2. Ako J., Ikari Y., Hatori M. et al. Changing spectrum of infective endocarditis: review of 194 episodes over 20 years // *Circ. J.* – 2003. – V.67. – P.3–7.
3. Теодори М.И. Затяжной септический эндокардит. – М.: Медицина, 1965.

4. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит.—М.: Оверлей, 2007.
5. Линькова О.В., Хубулаева Г.Г., Новиков Б.Н. Инфекционный эндокардит как результат акушерско-гинекологического сепсиса // Журн. акуш. и женск. бол. — 2005. — Т. LIV. — Вып. 1. — С.118–121.
6. Озерский К.С. Тромбоэмболические и геморрагические осложнения и состояние системного гемостаза и реологии крови при подостром инфекционном эндокардите: Автореф. дис. к.м. н. — М., 2005.
7. Дробышева В.П. Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз у больных инфекционным эндокардитом // Клин.мед. — 1995. — Т.73. — №6. — С.35–38.
8. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюмед, 2001.
9. Лычев В.Г. Диагностика и лечение ДВС крови. — М.: Издательство НГМА, 1998. — 191 с.
10. Мильто А.С. Нарушения в системе гемостаза при инфекционном эндокардите: Автореф. дис. к.м.н. — М., 1997. — 17 с.
11. Ziegler E. Ueber den Bau und die Entstehung der endocarditis chen Efflorescenzen// Ver. Kong. Inn. Med. — 1888. — V.7. — P.339–343.
12. Gross L., Friedberg C.K. Nonbacterial thrombotic endocarditis. Clinicopathologic correlations // Am.Heart J. — 1976. — V. 92. — P.723–729.
13. Корытников К.И., Панченко В.М. К дифференциальной диагностике неинфекционного эндокардита // Клин.мед.— 1997.— № 11.— С.61–63.
14. Otto C.M. Nonbacterial thrombotic endocarditis. Valvular heart disease. — Philadelphia: W.B. Saunders. — 1999. — P.445–450.
15. Lopez J.A., Ross R.S., Fishbein M.C. et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review // Am. Heart J. — 1987. — Mar. — V.113(3). — P.773–84.
16. Троянова Т.Г., Аполян Л.М., Тарапата Н.П. Абактериальный тромбозэндокардит в дебюте инфекционного эндокардита у пожилых // Клин.геронтол. — 2000.— № 9–10.— С.36–39.
17. Asopa S., Patel A., Omar A. Khan et al. Non-bacterial thrombotic endocarditis // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2007. — V.32. — P.696–701.
18. Горохова С.Г. Абактериальный клапанный эндокардит — некоторые вопросы клинко-эхокардиографической диагностики // Клин.геронтол.— 1997.— № 4.— С.46–50.
19. Deppisch L.M., Fayemi A.M. Non-bacterial thrombotic endocarditis: clinicopathologic correlations // Am. Heart J. — 1976. — V.92. — P.723–729.
20. Biller J., Challa V.R., Toole J.F. et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis. A neurologic perspective of clinicopathologic correlations of 99 patients // Arch. Neurol. — 1982. — V.39. — P.95–98.
21. Rogers L.R., Cho E.S., Kempin S. et al. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis: Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation // Am. J. Med. — 1987. — V.83. — P.746–756.
22. Currie P.F., Sutherland G.R., Jacob A.J. et al. A review of endocarditis in acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection // Eur. Heart J. — 1995, Apr.16. — Suppl.B. — P.15–18.
23. Bedikian A., Valdivieso M., Luna M. et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients with or without concomitant disseminated intravascular coagulation // Med. Pediatr. Oncol. — 1978. — V.4. — P.149–157.
24. McKay D.G., Wahler Jr. G.H. Disseminated thrombosis in colon cancer //Cancer. — 1955. — V.8. — P.970–978.
25. Edoute Y., Haim N., Rinkevich D. et al. Cardiac valvular vegetations in cancer patients: a prospective echocardiographic study of 200 patients // Am. J.Med. — 1997. — V.102. — P.252–258.
26. Kuramoto K., Matsushita S., Yamanouchi H. Nonbacterial thrombotic endocarditis as a cause of cerebral and myocardial infarction // Jpn. Circ. J. — 1984, Sep. — V.48(9). — P.1000–1006.
27. Khaled el-Shami, Griffiths E., Streiff M. Nonbacterial Thrombotic Endocarditis in Cancer Patients: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment // The Oncologist. — 2007, May. — V. 12. —№5. — P.518–523.
28. Kim H.S., Suzuki M., Lie J.T. et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE) and disseminated intravascular coagulation (DIC): autopsy study of 36 patients // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1977, Feb. — V.101(2). — P.65–68.
29. Macdonell RAL, Kalnins R.M., Donnan, R.M. Nonbacterial thrombotic endocarditis and stroke // Clin. Exper. Neurol. — 1986. — V.22. — P.123–132.
30. Williams Jr. RC. Immune complexes in clinical and experimental medicine. 1-st ed. — Cambridge: Harvard University press. — 1980. —12 p.
31. Hohnik M., George J., Ziporen L. et al. Heart valve involvement (Libman–Sacks Endocarditis) in the antiphospholipid syndrome // Circulation. — 1996. — V.93. — P.1579.
32. Nakanishi K., Tajima F., Nakata Y. et al. Tissue factor is associated with the nonbacterial thrombotic endocarditis induced by a hypobaric hypoxic environment in rats // Virchows Arch. — 1998. — V.433. — P.375–379.
33. Truskinovsky A.M., Hutchins G.M. Association between nonbacterial thrombotic endocarditis and hypoxigenic pulmonary diseases // Virchows Arch. — 2001. — V.438. — P.357–361.
34. Dutta T., Karas M.G., Segal A.Z. et al. Yield of transesophageal echocardiography for nonbacterial thrombotic endocarditis and other cardiac sources of embolism in cancer patients with cerebral ischemia // Am. J. Cardiol. — 2006. — V.97(6). — P.894–898.
35. MacDonald R.A., Robbins S.L. The significance of nonbacterial thrombotic endocarditis: an autopsy and clinical study of 78 case s// Am. Intern. Med. — 1957. — V.46. — P.255–273.
36. Sack G.H., Levin J., Bell W. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminate coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic and therapeutic features // Medicine. — 1977. — V.56. — P.1–37.
37. Gralnick H.R., Abrell E. Studies of the procoagulant and fibrinolytic activity of promyelocytes in acute promyelocytic leukaemia // Br. J. Haematol. — 1974. — V.24. — P.89–99.
38. Eiken P.W., Edwards W.D., Tazelaar H.D. et al. Surgical pathology of nonbacterial thrombotic endocarditis in 30 patients, 1985–2000 // Mayo Clin. Proc. — 2001. — V.76(12). — P.1204–1212.
39. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. — М.: Литтерра, 2004.
40. Triplett D.A. // Amer. J. Reprod. Immunol. — 1992. — V.28. — №3–4. — P.211–215.
41. Серганова Л.М., Насонов Е.Л., Карпов Ю.А. Особенности поражения клапанов сердца при антифосфолипидном синдроме // Клин.медицина. — 1996.— Т. 74.— № 9.—С. 39–42.
42. Ключников О.А., Мазуров В.И., Макеева Т.И. и др. Поражение сердца у больных системной красной волчанкой // Рос. семейный врач.— 2006.— Т.10. — С.41–43.
43. Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al. High prevalence of significant heart valve lesions in patients with the 'primary' antiphospholipid syndrome // Lupus. — 1991, Nov. — V.1(1). — P.43–47.
44. Чапаева Н.Н., Демин А.А., Сулутьян А.Э. Поражение сердца при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме // Бюл. СО РАМН.— 2000.— №1 (95)— С. 28–30.
45. Brenner B., Blumenfeld Z., Markiewicz W. et al. Cardiac involvement in patients with primary antiphospholipid syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. — 1991. — V.18. — P.931–936.
46. Решетняк Т.М., Котельникова Г.П., Фомичева О.А., Ключкина Н.Г. Кардиологические аспекты антифосфолипидного синдрома. Часть I. Клапанные поражения сердца при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме и системной красной волчанке // Кардиология.— 2002.— №7.— С.38–43.
47. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // J. Thromb. Haemost. — 2006, Feb. — V.4(2). — P.295–306.
48. García-Torres R., Amigo M.C. de la Rosa A. et al. Valvular heart disease in primary antiphospholipid syndrome (PAPS): clinical and morphological findings // Lupus. — 1996, Feb. — V.5(1). — P.56–61.
49. Kelion A.D., Cockcroft J.R., Ritter J.M. Antiphospholipid syndrome in a patient with rapidly progressive fibrosing alveolitis // Postgrad. Med. J. — 1995. — Apr. — V.71(834). — P.233–235.

50. Turiel M., Sarzi-Putini P., Peretti R. et al. Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Aug. 15. – V.96(4). – P.574–579.
51. Erkan D., Roman M.J., Tenedios F. et al. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome. – In: *The Heart in Systemic Autoimmune Disease* // Ed. A. Doria, P. Pauletto. – 2004. – P.213–225.
52. Moysakis I., Tektonidou M.G., Vasiliou V.A. et al. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution // *Am. J. Med.* – 2007, Jul. – V.120(7). – P.636–642.
53. Díaz R.A., Athanassopoulos G., Nihoyannopoulos P. Systemic lupus erythematosus: valvular regurgitation and its relation to anticardiolipin antibodies // *Rev. Med. Chil.* – 1993, Feb. – V.121(2). – P.156–161.
54. Perez-Villa F., Font J., Azqueta M. et al. Severe valvular regurgitation and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: a prospective, long-term, followup study // *Arthritis. Rheum.* – 2005, Jun.1. – V.53(3). – P.460–467.
55. Демин А.А., Чапаева Н.Н. Сочетание эндокардита Либмана–Сакса и инфекционного эндокардита // *Клин. мед.* – 2002. – №3. – С.28–32.
56. Lehman T.J., Palmeri S.T., Hastings C. et al. Bacterial endocarditis complicating systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* – 1983, Aug. – V.10(4). – P.655–658.
57. Miller C.S., Egan R.M., Falace D.A. et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with systemic lupus erythematosus // *J. Am. Dent. Assoc.* – 1999, Mar. – V.130(3). – P.387–392.
58. Kupferwasser L.I., Hafner G., Mohr-Kahaly S. et al. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – V.33. – P.1365–1371.
59. Хайдарова Д.Ж., Дземешкевич С.Л., Рязанцева Т.А., Сперанский А.И. Иммунологические изменения у больных с поражением клапанов сердца различной этиологии // *Ревматол.* – 1992. – №1. – С.27–30.

ИЗ ЖИЗНИ УНИВЕРСИТЕТА

Учебники и монографии

Чучалин А.Г., Бобков Е.В. Основы клинической диагностики. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 584 с.

Чучалин Александр Григорьевич – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, главный терапевт Министерства здравоохранения и социального развития РФ, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Бобков Евгений Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова

В монографии изложены наиболее важные аспекты клинической диагностики, исходя из своего многолетнего опыта врачебной и педагогической деятельности. Книга построена по проблемно-ориентированному принципу, превосходно иллюстрирована, что позволяет читателю составить наглядное представление об описываемом симптоме или синдроме. Руководство охватывает широкий круг патологических состояний и ориентирует на необходимые диагностические методы. Книга окажет неоценимую помощь врачам общей практики, имеющим ограниченное время для принятия клинических решений.

Респираторная медицина: Руководство для врачей. В 2 томах / Под ред. акад. РАМН А.Г.Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1616 с.

Руководство составлено ведущими учеными страны, объединенными совместной работой в рамках Российского респираторного общества. Этот проект ученые разрабатывали в течение нескольких лет; они стремились проанализировать достижения в респираторной медицине, которые так стремительно накапливались в мировой практике в последние десять лет. В руководстве изложены как фундаментальные вопросы респираторной медицины (они представлены в первом томе), так и на высоком профессиональном уровне рассмотрены (преимущественно во втором томе) клинические аспекты патологии органов дыхания. Каждая глава руководства нашла свое отражение в лекциях академика РАМН А.Г.Чучалина (100 лекций, прочитанных в последние три года для молодых врачей, и они в формате DVD приложены к руководству). Приобретен уникальный опыт, когда каждое положение руководства находит отражение в соответствующей лекции. Монографический и лекционный материал изложен в модульной системе, аналогичной системе рекомендаций Европейского респираторного общества. Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей. Руководство рассчитано на широкий круг специалистов: терапевтов, пульмонологов, фтизиатров, онкологов и других специалистов. Большую пользу получают преподаватели, они свободно могут пользоваться слайдами, которых более десяти тысяч, анимационными фильмами, интервью с больными, страдающими заболеваниями органов дыхания.