

И.И. Резник^{1*}, Э.М. Идов², С.В. Кисляк³,
Л.Н. Зайцева⁴, Е.С. Беликов⁴

ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», ¹кафедры терапии ФПК и ПП,

²кафедра сердечно-сосудистой хирургии, г. Екатеринбург

³ГБУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1», отделение неотложной кардиологии, г. Екатеринбург

⁴ОГУЗ «Областное патологоанатомическое бюро», г. Екатеринбург

СОВРЕМЕННЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ЭВОЛЮЦИЯ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Резюме

В последние годы в литературе участились сообщения о том, что по сравнению с классическим описанием начала XX столетия течение ИЭ изменилось. Однако материалов с описанием характера патоморфоза ИЭ в отечественной литературе практически отсутствуют. Авторы данной статьи изучили 225 случаев ИЭ естественных и искусственных клапанов сердца середины 2000-х гг., сравнили их с наблюдениями 1970–80-х и 90-х гг. и выявили ряд чрезвычайно интересных для клиницистов закономерностей.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, течение, патоморфоз.

Abstract

In recent years literature reports of changed course of infective endocarditis (IE) compared to the classical description of the XX century became more frequent. However, there are practically no materials with a description of IE pathomorphism in our literature. The authors of this paper have studied 225 cases of IE in natural and artificial heart valves in mid-2000s., compared them with the observations of 1970's and 80's and 90's and identify a number of extremely interesting for clinicians mechanisms.

Key words: infective endocarditis, course, pathomorphism.

ИЭ — инфекционный эндокардит, ТЭ — тромбоэмболия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, АФС — антифосфолипидный синдром, АКЛ — антитела к кардиолипину, ПОН — полиорганная недостаточность, ОГН — острый гломерулонефрит, СН — сердечная недостаточность

ИЭ является тяжелым инфекционным системным заболеванием с поражением клапанов сердца и/или пристеночного эндокарда, которое сопровождается бактериемией, тромбоэмболическим синдромом и поражением внутренних органов иммунокомплексной природы [7, 16]. В литературе последних десятилетий, посвященной проблеме ИЭ, активно обсуждается положение о том, что ИЭ изменил свое течение по сравнению с классическими описаниями начала века. Однако литературные данные, касающиеся этиологической структуры, спектра фоновых состояний, клапанных поражений и клинических проявлений ИЭ довольно разнообразны и противоречивы. За период с 2003 по 2007 гг. нами изучено 225 случаев ИЭ естественных и искусственных клапанов сердца и произведен сравнительный анализ с наблюдениями 70–80-х и в 90-х гг. (клинический материал и данные аутопсий) (табл. 1).

В итоге прослежена клинико-морфологическая эволюция ИЭ за 33-летний период.

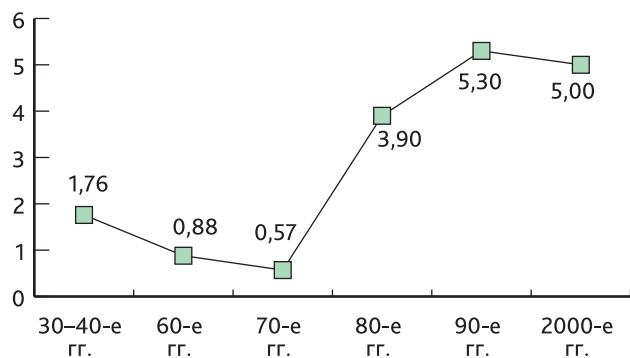
Удельный вес ИЭ среди общего количества аутопсий крупного многопрофильного стационара в 2000-е гг. составил 5%. Как видно из рис. 1, с 80-х по 90-е гг. XX в., по нашим данным, наблюдался рост этого показателя с 3,9 до 5,3%, и в 2000-е гг. сохранялся практически такой же уровень.

Характерно, что пик заболеваемости ИЭ сместился с возрастного диапазона 31–40 лет в 80-е гг. (средний возраст $37 \pm 2,4$ года) в диапазон 41–50 лет в 90-е (средний возраст $41,3 \pm 14,4$ года) и 41–60 лет в 2000-е гг. (средний возраст 46 ± 13 лет) по клиническим данным. Аналогичная картина получена и при анализе материала аутопсий (рис. 2). Таким образом, наши

*Контакты. E-mail: inna-reznik2008@yandex.ru. Телефон: (343) 351-15-24

Таблица 1. Клинико-морфологический материал

Варианты ИЭ	Период	Количество наблюдений
ИЭ естественных клапанов		
Клинические наблюдения	80-е гг.	73
	90-е гг.	352
	2000-е гг.	157
Материалы аутопсий	70–80-е гг. (1975–1986)	80
	90-е гг. (1990–2001)	75
	2000-е гг. (2002–2007)	41
ИЭ искусственных клапанов		
Клинические наблюдения	90-е гг.	12
	2000-е гг.	8
Материалы аутопсий	70–80-е гг. (1975–1986)	11
	90-е гг. (1990–2001)	44
	2000-е гг. (2002–2007)	19
Всего		872



Примечание. Удельный вес ИЭ в 30–40-е, 60-е и 70-е гг. — цит. по В.В. Серову и соавт., 1982.

Рисунок 1. Удельный вес ИЭ среди общего количества вскрытий в разные временные периоды

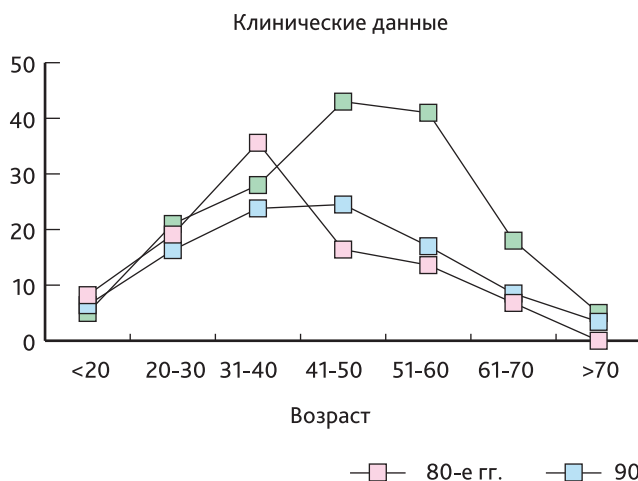


Таблица 2. Спектр возбудителей ИЭ в 2000-е гг.

Возбудитель	Абс. число	%
Грамположительная флора:		
• <i>Staphylococcus aureus</i>	18	21%
• <i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	14%
• <i>Streptococcus</i>	17	20%
• <i>Enterococcus</i>	12	14%
Грамотрицательная флора:		
• <i>E. coli</i>	6	7%
• <i>Klebsiella</i>	6	7%
• <i>Acinetobacter</i>	5	6%
• <i>Enterobacter</i>	3	3,4%
• <i>Buckholderia cepatica</i>	2	2,3%
• <i>Pseudomonas aeruginosae</i>	2	2,3%
• <i>Citobacter</i>	1	1,16%
• <i>Proteus miralis</i>	1	1,16%
Грибковая флора:		
• <i>Candida albicans</i>	1	1,16%
Микробные ассоциации		
	17	19%

данные совпадают с литературными сообщениями об увеличении среднего возраста пациентов с ИЭ [2-5, 13, 14, 16].

Среди больных ИЭ в 2000-е гг. мужчин было 134 (81%), в 90-е гг. — 80%, а в 80-е гг. — 69%, т.е. сохраняется и становится все более значимым преобладание лиц мужского пола. Анализ социального статуса больных ИЭ позволил выявить отчетливое увеличение в течение трех десятилетий доли так называемых асоциальных лиц, т.е. злоупотребляющих алкоголем и наркотиками, безработных и находящихся в местах заключения (рис. 3).

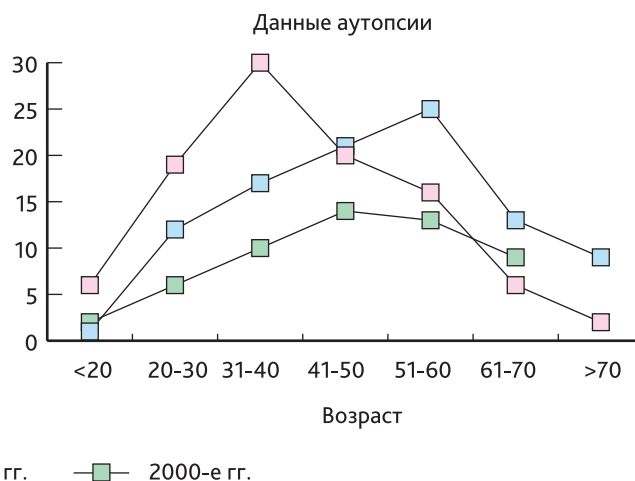


Рисунок 2. Возрастные особенности ИЭ в разные десятилетия

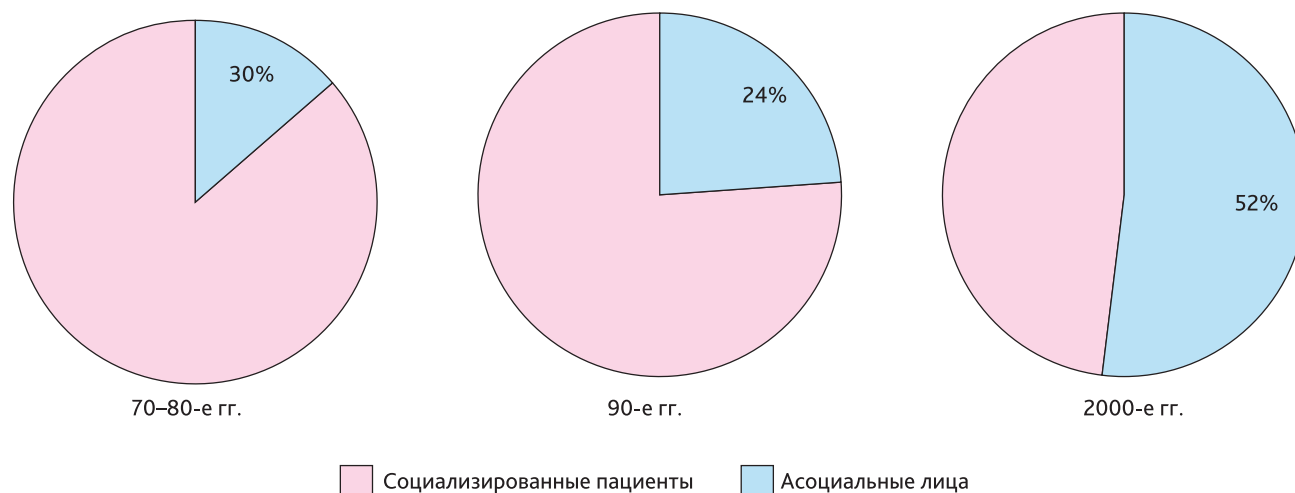


Рисунок 3. Социальная структура больных ИЭ в различные периоды времени

Таблица 3. Результаты бактериологических исследований при остром и подостром ИЭ

Возбудитель	Острый ИЭ		Подострый ИЭ	
	90-е гг. n = 16	2000-е гг. n = 26	90-е гг. n = 16	2000-е гг. n = 50
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (46%)	13 (50%)	1 (12,5%)	5 (10%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	НД	2 (7,6%)	4 (50%)	13 (26%)
<i>Streptococcus</i>	–	2 (7,6%)	–	15 (30%)
<i>Enterococcus</i>	–	4 (15,3%)	–	8 (16%)
Грамотрицательная флора	5 (38,5%)	5 (19,2%)	2 (25%)	21 (42%)
Микст-инфекция	2 (15,5%)	4 (15,3%)	–	13 (26%)

Примечание. — не обнаружены.

Нами проанализировано соотношение острого и подострого вариантов течения ИЭ и выявлено значительное увеличение доли подострого в 2000-е гг. — до 75% (рис. 4). Скорее всего, это связано с увеличением вклада вторично-подострого варианта течения: согласно нашим данным, в 30% случаев процесс, начинающийся как типично острый, под влиянием антибактериальной терапии трансформируется в подострый.

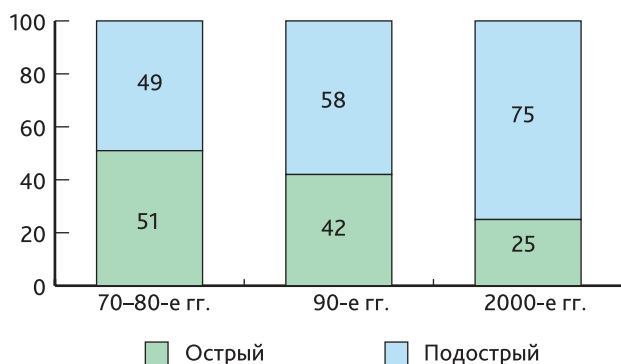


Рисунок 4. Соотношение острого и подострого вариантов ИЭ в разные периоды

ИЗМЕНЕНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ИЭ

По результатам нашего исследования, за последнее десятилетие произошли существенные изменения в этиологической структуре ИЭ.

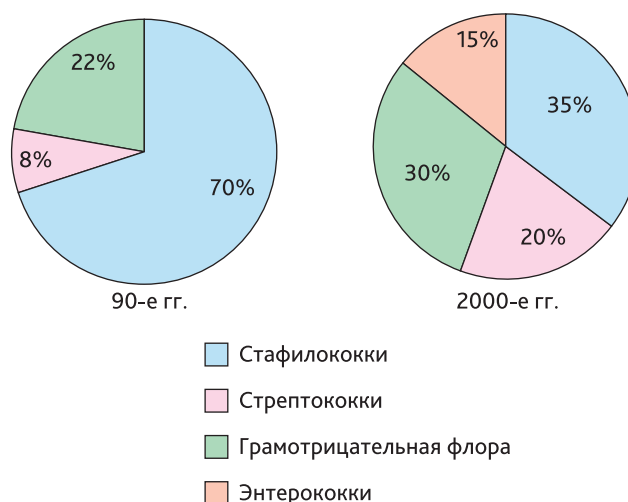


Рисунок 5. Этиологическая структура ИЭ в 90-е и 2000-е гг.

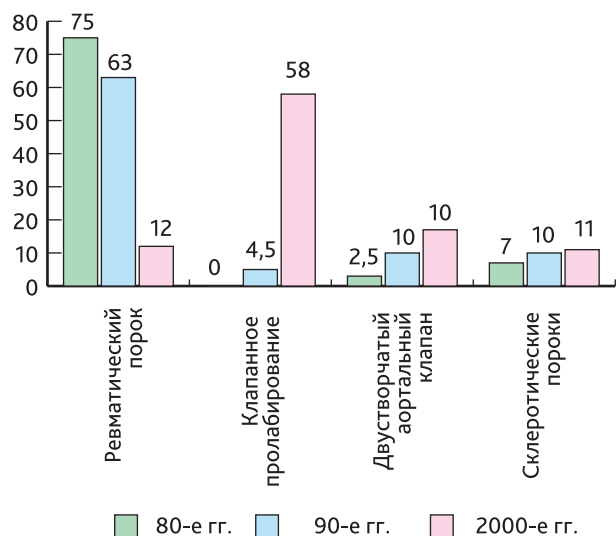


Рисунок 6. Структура фоновых состояний при вторичном ИЭ в 80-е, 90-е и 2000-е гг.

Как видно из рис. 5, ведущую роль в этиологии заболевания продолжают играть стафилококки, но их доля снизилась — с 70 до 35% (примечательно, что в 2000-е гг. доминирует золотистый стафилококк, в то время как в 90-е чаще встречался эпидермальный). Увеличилась доля стрептококка с 8 до 20%, и это согласуется с некоторыми литературными сообщениями о ренессансе данного возбудителя [3, 4, 6, 10, 12, 18-20]. Наблюдается рост частоты обнаружения грамотрицательной флоры (с 22 до 30%), и она по-прежнему занимает второе место. Увеличилась также роль энтерококков, и у 19% больных зарегистрирована микст-инфекция. Весь спектр возбудителей ИЭ в 2000-е гг. представлен в табл. 2.

Раздельный анализ этиологической структуры острого и подострого вариантов ИЭ представлен в табл. 3. В этиологии острого ИЭ, как и в прошлые годы, доминирует золотистый стафилококк (до 50%), также большую роль играют грамотрицательная флора (19,2%) и энтерококк (15,3%). При подостром ИЭ ситуация изменилась: на первом месте грамотрицательная флора (42%), далее следуют стрептококки (30%) и эпидермальный стафилококк (26%), который доминировал в качестве этиологического фактора ИЭ в прошлые десятилетия.

Учитывая возрастающее значение грамотрицательной флоры в этиологии ИЭ в последнее десятилетие, мы тщательно проанализировали данную группу пациентов. Оказалось, что 43% из них относятся к асоциальным лицам (безработные, злоупотребляющие алкоголем), у 27% выявлена связь с различными медицинскими вмешательствами (диагностические и лечебные процедуры, операции, длительное пребывание в стационаре, в т.ч. у 11% в отделениях реанимации). Таким образом, можно сделать вывод, что ИЭ, вызванный грамотрицательной флорой, нередко связан с социальными особенностями и ятрогенностью.

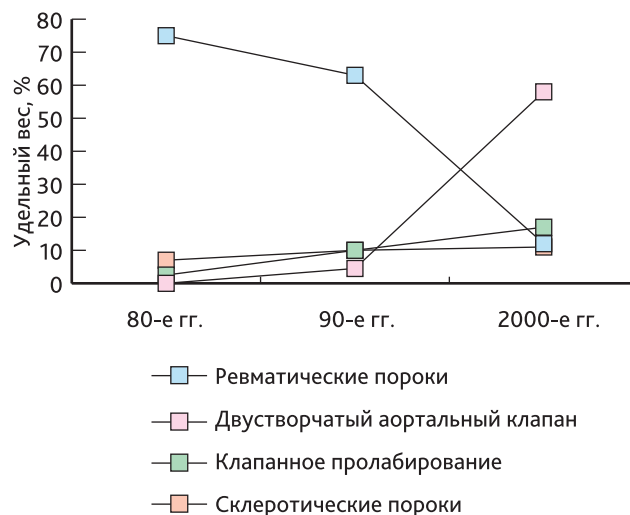


Рисунок 7. Эволюция фоновых состояний клапанного аппарата при вторичном ИЭ (симптом «ножниц»)

ПАТОМОРФОЗ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ИЭ

Одной из важных характеристик ИЭ является первичный или вторичный характер поражения клапанного аппарата. С 90-х гг. в литературе начали появляться сообщения об увеличении доли первичного ИЭ до 50 и даже 75% [4, 5, 6, 9, 10, 13]. Однако, согласно нашим данным, за последнее десятилетие не отмечается существенного роста первичного ИЭ — 33% в 90-е гг. и 41% в 2000-е гг. ($p = 0,128$), а анализ материала аутопсий показал даже снижение этого показателя с 44 до 41,6% ($p = 0,6836$). Таким образом, наше исследование не подтверждает данные литературы о существенном росте первичного ИЭ. Возможно, это связано с тем, что роль первичного ИЭ в настоящее время несколько завышается, поскольку не всегда учитываются такие фоновые состояния, как незначительный пролапс митрального клапана у молодых, дегенеративный кальциноз и склеротические пороки у пожилых. Кроме того, по нашим данным, небактериальный тромботический эндокардит при антифосфолипидном синдроме также может стать «плацдармом» для развития ИЭ.

Итак, в большинстве случаев ИЭ является вторичным. Нами проведен сравнительный анализ структуры фоновых состояний клапанного аппарата сердца при вторичном ИЭ за 30-летний период (рис. 6).

Из рис. 6 видно, что произошло резкое снижение доли ревматических пороков с 75% в 80-е гг. до 12% (!) в 2000-е гг. ($p < 0,0001$). Напротив, наблюдается рост такого фонового состояния, как дисплазия соединительной ткани сердца. В частности, двустворчатый аортальный клапан, который вообще не регистрировался в 80-е гг., в 90-е гг. встретился лишь у 4,5%, в 2000-е гг. вышел на лидирующие позиции (58%), оставив позади себя все остальные фоновые состояния вместе взятые.

Таблица 4. Характер деструктивного процесса на клапане в разные периоды

Деструктивные изменения клапана	90-е гг., n = 204	2000-е гг., n = 98	p
Перфорации	54 (26%)	24 (24%)	0,8198
Разрыв створок	45 (22%)	41 (41%)	0,0002
Разрушение створок	26 (12%)	15 (15%)	0,4309
Разрыв хорд	29 (14%)	24 (24%)	0,0183
Параклапанный абсцесс	6 (3%)	15 (15%)	< 0,0001

Также увеличилась доля клапанного пролабирования (с 2,5% в 80-е до 10% в 90-е и 17% в 2000-е гг., $p = 0,022$). Как видим, при уменьшении количества пациентов с ревматическими пороками сердца, ИЭ нашел новую «нишу» для развития (рис. 7).

Сравнив данные 80–90-х и 2000-х гг. в отношении клапанной локализации ИЭ, мы обнаружили существенные изменения (рис. 8). В частности, вдвое увеличилась доля сочетанных поражений клапанов (с 15 до 30%, $p < 0,0001$), что, несомненно, указывает на утяжеление течения заболевания. Зарегистрировано снижение частоты аортальной локализации (с 52% в 90-е до 40% в 2000-е гг., $p = 0,0412$), а частота поражений митрального клапана осталась практически на том же уровне (26 и 20%, $p = 0,398$). Необходимо подчеркнуть также возрастание частоты поражения клапанов правых камер сердца (с 3,7 до 9%, $p = 0,0189$).

Какие изменения клапанного аппарата характеризуют ИЭ XXI в.? С целью получения наиболее объективного ответа на этот вопрос мы проанализировали интраоперационный материал (98 пациентов) 2000-х гг. и сравнили с 90-ми гг. (204 пациента). Примечательно, что в 2000-е гг. тяжелый деструктивный процесс на клапане встретился у 77% оперированных больных, что на 14% больше чем в 90-е гг. ($p = 0,0135$). Характер деструктивных изменений на клапане представлен в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что в первое десятилетие XXI в. увеличилась частота разрывов створок и хорд и в 5 раз (!) чаще регистрировались параклапанные абсцессы. Распространение инфекционного процесса с клапана на окружающие ткани выявлено у 8 оперированных больных (8%), у 2 с образованием аорто-правожелудочковых фистул. В обоих случаях при наличии абсцесса фиброзного кольца аортального клапана возникло гнойное расплавление межжелудочковой перегородки с образованием острого дефекта и сброса крови. В 2000-е гг., как и в предшествующие десятилетия, деструктивный процесс обнаруживался нами чаще при первичном ИЭ (82%) чем при вторичном (57%, $p = 0,016$), что может указывать на более агрессивное течение данной формы заболевания.

В клинической картине ИЭ наиболее частым и постоянным симптомом остается лихорадка, которая в нашем исследовании выявлена у 95% больных.

Отсутствие повышения температуры наблюдалось лишь у 8 пациентов: у 4 больных пожилого возраста, у 1 пациента с выраженной энцефалопатией после черепно-мозговой травмы и, как ни парадоксально, у 3 больных с абсцессом корня аорты.

Отсутствие аппетита и выраженное снижение веса стали менее постоянными признаками ИЭ и отмечены только у 26% больных. Геморрагический синдром, который встречался, по нашим наблюдениям, в 80-е гг. у трети больных, в настоящее время регистрируется гораздо реже — у 20% в 90-е гг. и лишь в 9,5% — в 2000-е (табл. 5). Наиболее частые его проявления — повторяющиеся необильные носовые кровотечения и геморрагические высыпания на коже, чаще в области нижних конечностей. Реже стали встречаться артриты (лишь у 12% больных), основная их локализация — коленные и голеностопные суставы.

В 2000-е гг., в сравнении с 1990-ми, нами зарегистрировано снижение частоты очагового гломерулонефрита с 50 до 28,5%. Напротив, выявлено учащение диффузного гломерулонефрита с 5,6 до 15%. Клинически он проявлялся выраженным мочевым синдромом (микрогематурия, протеинурия), в нескольких случаях имела место макрогематурия, а у 3 больных — нефротический синдром. Мы смогли убедиться, что диффузный гломерулонефрит, несомненно, утяжеляет течение ИЭ, так, у 22 из 25 (88%) больных он протекал с развитием почечной недостаточности, а 2 пациентам потребовался программный гемодиализ. Тем не

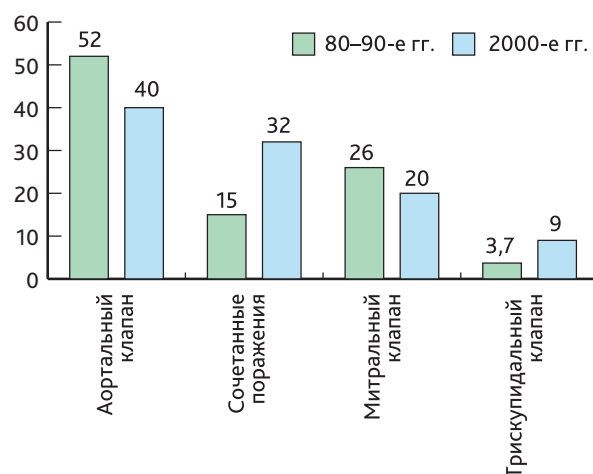


Рисунок 8. Спектр клапанных поражений сердца в 80–90-е и 2000-е гг.

менее, следует отметить, что сам факт наличия диффузного гломерулонефрита перестал играть столь злоеущую роль в прогнозе у больных ИЭ, как в предыдущие десятилетия, когда он рассматривался как практически абсолютное противопоказание к операции клапанного протезирования. В 2000-е гг. все эти больные были успешно прооперированы с полным регрессом почечной симптоматики в отдаленном послеоперационном периоде (от 6 мес до 1 года).

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Одним из патогномоничных признаков ИЭ всегда считался ТЭ синдром.

Как видно из *рис. 9*, в нашем исследовании подтвердилась многолетняя тенденция неуклонного снижения частоты тромбоэмболий при ИЭ, описываемая в литературе [11, 13, 17, 15]. Если в 80-е гг., по нашим данным, ТЭ синдром был выявлен у 80%, в 90-е — у 63,5%, то в 2000-е — лишь у 42,5% ($p = 0,0074$). Эти цифры получены при анализе материала аутопсий, что в достаточной мере свидетельствует об их объективности. Как и в прошлые десятилетия, ТЭ синдром чаще встречается при остром течении ИЭ, чем при подостром (соответственно 46 и 24%), хотя различие статистически недостоверно ($p = 0,110$). Структура ТЭ по большому кругу кровообращения не претерпела особых изменений за последние десятилетия: по-прежнему лидируют ТЭ с локализацией в селезенке (31%) и почках (24%), далее следуют коронарные (11%), церебральные (11%) и периферические артерии (7%). В 11% случаев произошло абсцедирование в зоне инфарктов (4 случая — в селезенке, 1 — в почке, 2 — в головном мозге). В 2000-е гг. увеличилось число полиорганных ТЭ, с заинтересованностью нескольких сосудистых бассейнов: в 80-е гг. — 27%, 90-е — 40%, 2000-е — больше, чем в половине случаев (56%, $p = 0,215$).

С целью получения наиболее достоверной информации мы провели сравнительный анализ ТЭ синдрома по результатам клинических наблюдений и данных аутопсий. По клиническим данным, ТЭ синдром в 2000-е гг. выявлен в 29%, что несколько меньше, чем по аутопсийным (42,5%). Это можно объяснить сохраняющейся прижизненной гиподиагностикой ТЭ в связи со стертой клинической проявлений, либо неправильной трактовкой имеющихся симптомов. Особенно это касается инфарктов почек: по

клиническим данным они выявлены в 12,5%, а по аутопсийным — вдвое чаще (24%). Обратная ситуация зарегистрирована в отношении инфарктов головного мозга: в клинике это осложнение выявлено у 20%, а по материалам аутопсий — лишь в 11% случаев. В данной ситуации, вероятнее всего, имеет место переоценка клинических симптомов, которые могут быть обусловлены васкулитом, энцефалопатией и др.

Тромбоэмболии в системе ТЭЛА мы наблюдали в 8% случаев по клиническим данным и в 11% по аутопсийным, и, как видно из *табл. 6*, частота ТЭЛА за последние три десятилетия имеет тенденцию к постепенному снижению. Источниками ТЭЛА явились: в 57% правые камеры сердца, в 28% вены нижних конечностей, в 14% наблюдался тромбофлебит катетеризированной подключичной вены.

Патогенетические механизмы ТЭ осложнений ИЭ до конца не изучены, а имеющиеся данные противоречивы. У нас возникло предположение о возможном участии в развитии этого осложнения антифосфолипидных антител, не исключался также и вариант сочетания ИЭ с АФС. Это особый вид тромбофилии, вызванный циркуляцией в крови антител, вступающих в реакцию с фосфолипидными детерминантами мембран различных клеток. Синтез антифосфолипидных антител (АФЛ) связан с аутоиммунными нарушениями, ведущими к развитию своеобразного симптомокомплекса, включающего венозные и (или) артериальные тромбозы. АФС является одним из наиболее часто встречающихся видов тромбофилии. Морфологическую основу АФС составляют тромбозы, а также пролиферация клеток эндотелия сосудов при отсутствии воспалительной инфильтрации сосудистой стенки и ее деструкции. Разнообразие спектра клинических проявлений АФС обуславливает интерес к данной проблеме врачей различных специальностей: ревматологов, невропатологов, акушеров-гинекологов и, в последнее время, также кардиологов. В литературе последних лет приведены результаты целого ряда исследований, свидетельствующих о высокой частоте поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с АФС. Однако вопрос о взаимосвязи таких патологических состояний, как ИЭ и АФС, освещен довольно слабо. Поэтому задачей нашего исследования явилось выявление среди больных ИЭ лиц с циркуляцией АКЛ, а также анализ особенно-

Таблица 5. Экстракардиальные проявления ИЭ

Клинические симптомы	80-е гг., n = 73	90-е гг., n = 294	2000-е гг., n = 165	p
Геморрагический синдром	26 (35,6%)	58 (20%)	16 (9,5%)	0,0033
Артриты	15 (20%)	38 (13%)	20 (12%)	0,6927
Очаговый гломерулонефрит	22 (30%)	147 (50%)	47 (28,5%)	< 0,0001
Диффузный гломерулонефрит	5 (6,8%)	16 (5,6%)	25 (15%)	0,0009
Спленомегалия	20 (27,4%)	78 (26,8%)	49 (29,5%)	0,5360

стей клинических проявлений данного заболевания в присутствии АКЛ.

Для выявления циркуляции АКЛ нами обследовано 107 больных ИЭ. На первом этапе исследования АКЛ были выявлены у 47 человек (44%). Далее, для установления устойчивой циркуляции АКЛ, этим пациентам проводилось повторное обследование не ранее чем через 3 мес, в среднем через $5,04 \pm 1,64$ мес (от 3 до 8 мес). Повторно АКЛ были обнаружены у 17 человек (15,8%), из них АФС диагностирован у шести больных (5,6%). В результате были сформированы четыре группы: без циркуляции АКЛ — 60 человек (56%, контрольная группа); нестойкая циркуляция АКЛ (однократное обнаружение АКЛ) — 30 (28%); устойчивая циркуляция АКЛ — 17 (15,8%); больные с АФС — 6 (5,6%). Мы провели сравнительный анализ обследованных групп по половой, возрастной структуре и клинико-лабораторной симптоматике (всего по 35 признакам) (табл. 7).

При сравнительном анализе групп с однократно выявленными АКЛ и без АКЛ, статистически значимых отличий ни по одному из исследуемых признаков не выявлено. В связи с этим логично предположить, что кратковременная циркуляция АКЛ обусловлена аллоиммунными антителами и является неспецифической реакцией на инфекционный процесс. В группе с устойчивой циркуляцией АКЛ доля женщин оказалась больше, чем в контрольной, что нехарактерно для ИЭ, но весьма патогномично для аутоиммунной патологии. Примечательно, что почти у всех пациентов в этой группе наблюдалось поражение почек — у 88%. Клинически оно проявлялось в основном умеренно выраженным мочевым синдромом, у 3 больных с развитием почечной недостаточности. Почечная патология в этой группе может быть обусловлена развитием гломерулонефрита (преимущественно очагового) в рамках ИЭ, либо явилась проявлением своеобразной васкулопатии, связанной с тромбозами и/или пролиферацией эндотелия сосудов, которая составляет морфологическую основу АФС.

В нашем исследовании синдром ПОН у больных со стойкой циркуляцией АКЛ наблюдался в 35% случаев, и это практически в 2 раза чаще, чем в контрольной группе (18,3%), хотя различие статистически недостоверно. Возможной причиной развития синдрома ПОН у больных со стойкой циркуляцией АКЛ являются рецидивирующие тромбозы микроциркуляторного русла в различных органах, спровоцированные инфекцией. Ситуация также может усугубляться присоединением синдрома ДВС на фоне генерализованной инфекции.

Таблица 6. Частота ТЭЛА в различные десятилетия

ТЭЛА	70–80-е гг.	90-е гг.	2000-е гг.	p
Клинические данные	12 (16,4%)	38 (13%)	14 (8%)	0,1110
Данные аутопсии		17 (23%)	6 (11%)	0,4171

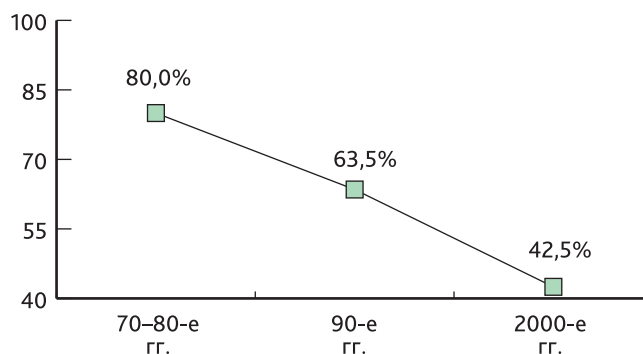


Рисунок 9. Динамика частоты ТЭ синдрома в разные периоды (данные аутопсии)

В группе с устойчивой циркуляцией АКЛ обнаружение ишемических инфарктов во внутренних органах наблюдалось более чем в половине случаев (59%), у каждого второго больного они были множественными с вовлечением нескольких сосудистых бассейнов. Можно предположить два механизма возникновения инфарктов у этой категории больных. Один из них — эмбологенный, другой — тромбоз *in situ* как проявление тромботической васкулопатии при АФС.

Связь стойкой циркуляцией АКЛ с ТЭ синдромом и поражением почек подтвердилась и при проведении многомерного анализа модели с дискретной зависимой переменной — Probit-модель. В группе с устойчивой циркуляцией АКЛ мы наблюдали три случая ИЭ протезированных клапанов, у двух из них он сопровождался тромбозом протезированного клапана (в одном случае — тотальным). Сочетание основных клинических критериев АФС (тромбозы и/или акушерская патология) со средним или высоким уровнем циркуляции АКЛ зарегистрировано нами у шести пациентов, что дало возможность установить им диагноз АФС согласно современным международным критериям.

Среди них женщин оказалось подавляющее большинство (83%), в то время как для ИЭ в целом характерно преобладание лиц мужского пола.

У всех больных в этой группе имел место вторичный ИЭ: у 3 на фоне двустворчатого аортального клапана, у 2 с первоначально предполагавшимся первичным ИЭ интраоперационно выявлен фиброз и кальциноз створок клапанов, что однозначно свидетельствует о фоновом процессе, при этом ревматический анамнез отсутствовал. В 1 случае диагностирован поздний протезный эндокардит.

Таблица 7. Сравнительный анализ структуры больных ИЭ в зависимости от наличия и стойкости АКЛ

Анализируемые признаки	Отсутствие АКЛ (n = 60)	Однократное вы- явление АКЛ (n = 30)	p	Устойчивая цир- куляция АКЛ (n = 17)	p
Мужчины	52 (86%)	24 (80%)	0,607	10 (59%)	0,027
Женщины	8 (13%)	6 (20%)	0,258	7 (41%)	0,037
Средний возраст	45,4 ± 12,5	46,6 ± 14,4	0,456	49,76 ± 12,23	0,078
Первичный ИЭ	25 (41%)	9 (30%)	0,397	6 (35%)	0,847
Вторичный ИЭ	35 (58%)	21 (70%)	0,191	12 (65%)	0,451
Протезный ИЭ	1 (1,6%)	2 (6,6%)	0,061	3 (17,6%)	0,032
Характер процесса:					
• острый	9 (15%)	5 (16,6%)	0,6072	6 (35%)	0,129
• подострый	51 (85%)	25 (83,4%)	0,9181	11 (65%)	0,129
Клапанные проявления					
Клапанная локализация:					
• аортальная	25 (40%)	11 (36,6%)	0,4936	6 (35%)	0,451
• митральная	14 (23%)	7 (23,3%)	0,7915	4 (23,5%)	0,758
• трикуспидальная	3 (5%)	1 (3,3%)	0,3659	0	0,098
• сочетанная	19 (31,6%)	11 (36,6%)	0,4768	7 (41%)	0,306
Деструктивный процесс на клапане	43 (71,6%)	20 (66,6%)	0,8954	10 (71%)	0,728
Тромбоз протеза при протезном ИЭ	0 (1)	0 (2)		2 (3)	
Крупные вегетации и/или конгло- мерат	26 (44%)	8 (28,5%)	0,0771	5 (35,7%)	0,441
Тромбоэмболии множественные	17 (28,3%)5 (8,3%)	5 (16,67%) 0	0,3401 0,0344	10 (59%) 5 (30%)	0,041 0,037
Экстракардиальные проявления					
Спленомегалия	26 (43,3%)	11 (36,6%)	0,7049	7 (41%)	0,905
Поражение почек	35 (58%)	15 (50%)	0,3248	15 (88%)	0,024
Геморрагический синдром	8 (13,3%)	4 (13,3%)	0,7422	4 (23%)	0,519
Артриты	9 (15%)	3 (10%)	0,3238	4 (23%)	0,644
Синдром ПОН	11 (18,3%)	3 (10%)	0,4717	6 (35%)	0,068
Лабораторные данные					
Лабораторные данные:					
• анемия	44 (73,3%)	24 (80%)	0,3401	15 (88%)	0,108
• лейкоцитоз	26 (43,3%)	12 (40%)	0,9399	6 (35%)	0,752
Сдвиг лейкоцитарной формулы влево	34 (56%)	19 (63%)	0,4048	11 (64%)	0,383
Увеличение СОЭ	53 (88,3%)	28 (93,3%)	0,2636	15 (93%)	0,277
Увеличение γ-глобулинов	23 (41%)	8 (29%)	0,4429	7 (43%)	0,631
Увеличение уровня ЦИК	26 (48%)	12 (42,8%)	0,8242	6 (37%)	0,641
Увеличение уровня Ig M	22 (36,6%)	11 (64,7%)	0,0743	8 (47%)	0,621
Увеличение уровня Ig G	20 (33%)	13 (48%)	0,2304	12 (70,5%)	0,011
Увеличение уровня СРП	30 (55,5%)	13 (48%)	0,5812	8 (47%)	0,9155
Увеличение фибриногена	28 (50%)	17 (56,6%)	0,5023	7 (43%)	0,498
Тромбоцитопения	11 (18%)	6 (20%)	0,6606	12 (70,5%)	0,0001
АПТВ, с.	38,6 ± 4,6	38,3 ± 7,6	0,661	38,5 ± 5,6	0,735
ПТИ, %	87,4 ± 6,9	86,5 ± 10,6	0,834	86,8 ± 11,3	0,834
Фибриноген, г/л	4,2 ± 1,2	4,4 ± 1,4	0,375	3,6 ± 1,3	0,400
Тромб. время, сек	33,6 ± 7,1	34,2 ± 5,5	0,725	37,2 ± 6,0	0,079
Св. гепарин, сек	11,1 ± 7,0	11,6 ± 3,6	0,729	11,3 ± 6,7	0,885
Фибринолитич. активность цельной крови, %	14,5 ± 8,9	6,15 ± 7,3	0,489	7,3 ± 7,9	0,563
Лизис зуглобиновой фракции, мин	239,7 ± 32	239,4 ± 41	0,974	260,4 ± 42,4	0,070
Плазминоген, %	96,8 ± 20,1	107,8 ± 22	0,069	103,8 ± 26,2	0,508
Положительные тесты паракоагуля- ции	33 (55%)	20 (66%)	0,197	11 (64%)	0,321

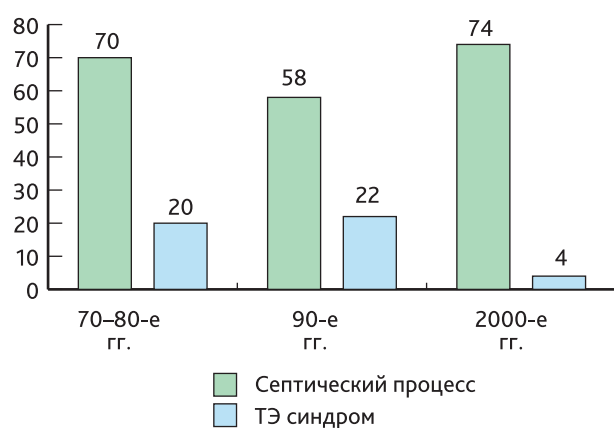


Рисунок 10. Непосредственные причины смерти при остром ИЭ в разные периоды (данные аутопсий)

У больных с АФС ТЭ синдром встречался у 5 человек (83%), поражение почек у 6 (100%), преимущественно без нарушения их функции. У больной с протезным эндокардитом наблюдался тотальный тромбоз протеза.

Другим важным аспектом взаимосвязи ИЭ и АФС является необходимость проведения дифференциальной диагностики между этими двумя заболеваниями, т.к. при АФС нередко обнаруживаются такие изменения на клапане, как утолщение, фибрирование и кальцификация створок, а также «неинфекционные» вегетации. Сходство дополняется еще и тем, что у больных АФС наблюдаются венозные и/или артериальные тромбозы.

В нашем исследовании также возникала необходимость проведения дифференциальной диагностики АФС и ИЭ. Исключить ИЭ позволили анамнестические данные, отсутствие температурной реакции, воспалительных изменений крови, деструкции клапана, наличие стойко отрицательной гемокультуры, маркеров АФС — клинических (акушерская патология, рецидивирующие тромбозы) и лабораторных (выявление АКЛ).

Анализ непосредственных причин смерти пациентов с ИЭ показал, что при остром ИЭ в 2000-е гг., как и в прежние десятилетия, ведущую роль играет собственно септический процесс, и его доля увеличилась с 58 до 74% ($p = 0,358$). Напротив, снизилось значение ТЭ синдрома — 4 против 22% в 90-е гг. ($p = 0,024$) (рис. 10).

Таблица 8. Непосредственные причины смерти при подостром ИЭ

Место	Непосредственные причины смерти					
	70-80-е гг.		90-е гг.		2000-е гг.	
1-е	Прогрессирующая СН	38%	Прогрессирующая СН	28%	Прогрессирующая СН	64%
2-е	Септический процесс	21,6%	ТЭ синдром	27,8%	Септический процесс	49%
3-е	ТЭ синдром	10,8%	Септический процесс	13,9%	ТЭ синдром	13%

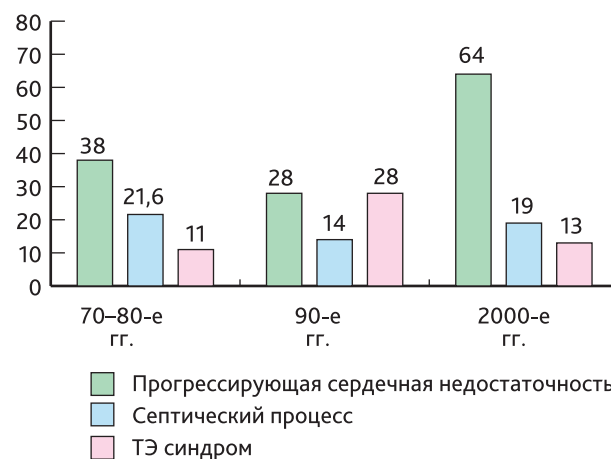


Рисунок 11. Непосредственные причины смерти при подостром ИЭ в разные периоды (данные аутопсий)

При подостром ИЭ также наблюдается тенденция к снижению удельного веса ТЭ синдрома в структуре причин смерти (с 28 до 13%, $p = 0,074$), а на первом месте со значительным отрывом стоит сердечная недостаточность, ее доля возросла с 28% в 90-е гг. до 64% в 2000-е ($p < 0,0001$) (рис. 11). Как видно из табл. 8, ситуация в 2000-е гг. стала напоминать 70-80-е гг.

Мы убедились, что своевременная диагностика ИЭ в настоящее время остается проблемой. В нашем исследовании в 2000-е гг. средний срок диагностики составил $4,25 \pm 0,38$ мес, от 2–3 недель до 2 лет (!).

Как показано на рис. 12, диагноз ИЭ установлен в сроки до 1,5 мес только у 25,6% больных, а позднее 3 мес — более чем у 50%, таким образом ситуация в последние годы не только не улучшилась, но значительно ухудшилась, в сравнении с 90-ми гг., и напоминает картину 80-х. Эти тревожные данные заставляют задуматься и тщательно проанализировать возможные причины сложившейся ситуации.

Считаем уместным выдвинуть ряд предположений:

- часть больных длительное время не обращается к врачу, несмотря на появление симптомов заболевания — это характерно не только для асоциального контингента, но и для других пациентов;
- на первый план в клинической картине зачастую выступает экстракардиальная симптоматика, которая маскирует картину поражения сердца. В ряде случаев в течение нескольких месяцев имеют место лишь субфебрилитет, слабость, потливость при полном отсутствии

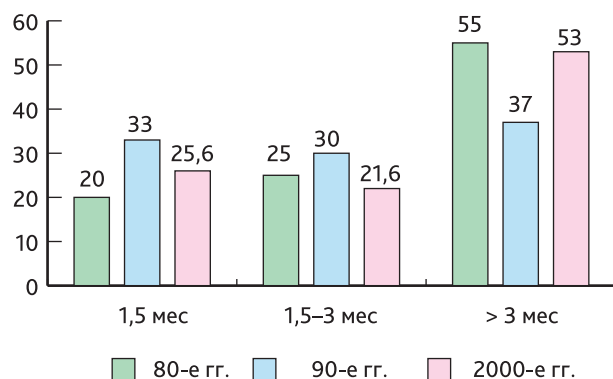


Рисунок 12. Сроки диагностики ИЭ в 80-е, 90-е и 2000-е гг. (клинические данные)

каких-либо жалоб со стороны сердца. Эти больные длительное время ведутся под разными диагнозами, наиболее распространенными из которых являются: пневмония, хронический бронхит, артрит, диффузное заболевание соединительной ткани, сепсис, лихорадка неясного генеза, геморрагический васкулит, анемия, ОГН. В качестве патогенетической терапии пациенты с предполагаемым ОГН часто получают глюкокортикостероиды, назначение которых способствует прогрессированию деструктивного процесса на клапане;

- в сознании врачей по сей день такие понятия, как «поражение сердца» и «лихорадка» далеко не сразу и не всегда выстраиваются в причинно-следственную цепочку.

Затянувшаяся диагностика оказывает крайне неблагоприятное влияние на прогноз. Практика показывает, что даже месячный срок от начала болезни до установления диагноза может оказаться недопустимо поздним в связи с развитием тяжелого деструктивного процесса на клапане и прогрессирующей на этом фоне СН. В таких случаях неизбежно встает вопрос о необходимости клапанного протезирования.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ИЭ

Анализируя лечебную тактику при ИЭ за последние три десятилетия в Областной клинической больнице № 1 г. Екатеринбурга, мы обнаружили, что доля больных, подвергшихся оперативному лечению, неуклонно нарастает — с 35,6% в 80-е гг. до 65,4% в 90-е и 83% в 2000-е ($p = 0,0003$) (рис. 13).

В 2000-е гг. средний срок от начала заболевания до операции составил $5,5 \pm 0,58$ мес (от 1 мес до 3-х лет). В 82% показаниями к оперативному лечению явились тяжелый деструктивный процесс на клапане и прогрессирующая СН. Это следствие поздней диагностики и запущенного процесса. В настоящее время в европейских странах и

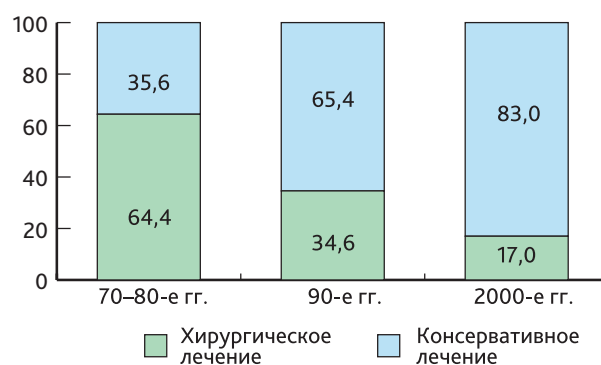


Рисунок 13. Эволюция лечебной тактики при ИЭ

США имеет место совершенно иная тенденция — уменьшение числа оперированных пациентов, в частности в Швейцарии хирургическому лечению подвергаются лишь 36% больных, Франции — от 31,2 до 49,7%, США — 27%, Швеции — 15%, [8]. Таким образом, большой процент пациентов с ИЭ, подвергающихся сегодня клапанному протезированию, это не повод для ораций, а свидетельство очень неблагоприятной ситуации, связанной с запоздалой диагностикой и несвоевременным началом антибактериальной терапии, зачастую неадекватной.

Выводы

- 1) Современный ИЭ показывает тенденцию к росту частоты встречаемости, все отчетливее обозначается как социальная болезнь и характеризуется увеличением доли пациентов пожилого возраста.
- 2) В этиологии подострого ИЭ, для которого всегда считалось классическим преобладание грамположительной флоры, на первое место вышла грамотрицательная флора (42%), что связано с социальной структурой пациентов и влиянием ятрогенных факторов.
- 3) Ведущая роль по-прежнему сохраняется за вторичным ИЭ, структура фоновых состояний вторичного ИЭ характеризуется резким снижением частоты ревматических пороков, возрастанием доли двустворчатой аорты и клапанного пролабирования.
- 4) Экстракардиальная симптоматика стала менее выраженной, чем в предыдущие десятилетия, однако увеличилась частота встречаемости диффузного гломерулонефрита, который, как правило, сопровождается развитием почечной недостаточности и, несомненно, усугубляет тяжесть заболевания.

- 5) Увеличилась частота встречаемости деструктивного процесса на клапане и сочетанных клапанных поражений, особенно при первичном ИЭ.
- 6) При общем снижении частоты ТЭ изменилась их структура: увеличилось число полиорганных эмболий, а также эмбологенных инфарктов миокарда и ишемических инсультов.
- 7) Среди непосредственных причин смерти на первом плане собственно септический процесс при остром ИЭ и прогрессирующая СН при подостром ИЭ.
- 8) Своевременная диагностика ИЭ в настоящее время остается проблемой, она нередко затягивается на месяцы и даже годы, что неблагоприятно сказывается на течении заболевания и прогнозе.
- 9) Неустойчивая циркуляция АКЛ у пациентов с ИЭ не коррелирует с полом, возрастом, характером клапанных поражений, активностью воспалительного процесса, состоянием системы гемостаза, при этом не оказывает влияния на клинику и течение заболевания и может быть объяснена с позиции неспецифической реакции на инфекционный процесс.
- 10) Устойчивая циркуляция АКЛ ассоциируется с более частым развитием тромбоэмболий (59%), в том числе множественных (30%), поражением почек (88%), преимущественно без нарушения их функции, а у больных протезным эндокардитом — с тромбозом протезированного клапана.
- 11) ИЭ в сочетании с АФС характеризуется преобладанием лиц женского пола (83%), более частым развитием ТЭ синдрома (83%) и почечной патологии (100%), а у больных протезным эндокардитом — тромбозом протеза.
- 12) При проведении дифференциальной диагностики АФС и ИЭ необходимо ориентироваться на анамнестические данные, отсутствие температурной реакции, воспалительных изменений крови, деструкции клапана, наличие стойко отрицательного результата исследования гемокультуры, маркеров АФС — клинических (акушерская патология, рецидивирующие тромбозы) и лабораторных (выявление АКЛ).
3. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Опыт наблюдения больных инфекционным эндокардитом в течение 1965–2005 гг. // Тер. архив. 2006. № 4. С. 61–64.
4. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: резистентность к терапии и методы ее преодоления // Кардиология. 2005. № 3. С. 92–94.
5. Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: современное течение, вопросы и проблемы // Сердце. 2003. Т. 2, № 5. С. 222–225.
6. Гуревич М.А., Ташина С.Я., Кабанова Т.Г. Первичный инфекционный эндокардит (часть 1) // Клин. мед. 2004. № 8. С. 4–8.
7. Демин А.А., Скопин И.И., Соболева М.К. Инфекционный эндокардит: новые стандарты диагностики и лечения // Клин. мед. 2003. № 6. С. 68–71.
8. Кэбелл К., Абрутин Э., Чипигина Н.С. и др. Прогресс на пути к глобальному пониманию инфекционного эндокардита – уроки международного сотрудничества // Сердце. 2006. Т. 5. № 8. С. 420–423.
9. Мостовский В.Ю., Бочаров А.В., Камалов Н.И. и др. Клиника, диагностика, лечение и исходы инфекционного эндокардита по материалам окружного госпиталя // В кн.: Инфекционный эндокардит: современные методы диагностики и лечения: Тезисы докладов научн.-практич. конф. Москва, 2001. С. 16–18.
10. Николаевский Е.Н., Хубулава Г.Г., Авраам Г.Х. Современные аспекты клинко-морфологической картины острого и подострого инфекционного эндокардита // Клин. мед. 2007. № 4. С. 27–31.
11. Николаевский Е.Н., Авраам Г.Х., Солдатенко М.В. Особенности течения инфекционного эндокардита на современном этапе // Клин. мед. 2006. № 12. С. 4–8.
12. Румбешт В.В., Мационис А.Э., Дюжигов А.А. и др. Иммунопатомия инфекционного эндокардита нативных клапанов сердца // Мед. иммунология. 2008. № 1. С. 27–34.
13. Саитгареев Р.Ш., Пец И.Д. Вопросы хирургического лечения инфекционного эндокардита митрального клапана // Грудн. и серд.-сосуд. Хирургия. 2003. № 6. С. 56–61.
14. Тюрин В.П., Дубина С.В. Инфекционный эндокардит у лиц пожилого и старческого возраста // Клин. мед. 2000. № 4. С. 53–56.
15. Углов А.И., Дюжигов А.А. Хирургия артериальных эмболий у больных с инфекционным эндокардитом // Ангиол. и сосуд. хир. 2004. Т. 10, № 3. С. 97–103.
16. Уланова В.И., Мазуров В.И., Цензерлинг В.А. и др. Инфекционный эндокардит: особенности течения и прогноз заболевания // Клин. мед. 2005. № 5. С. 26–29.
17. Чипигина Н.С., Озерский К.С. Инфекционный эндокардит: вне-сердечные проявления // Сердце. 2003. Т. 2, № 5. С. 231–235.
18. Kim N., Lazar J.M., Cunha B.A. Multi-valvular endocarditis // Clinical Microbiology and Infection. 2000. Vol. 6. №4. P. 208–212.
19. Hill E.E., Herijgers P., Claus P. et al. Infective endocarditis: changing epi-demiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study // Eur. Heart J. 2007. Vol. 28. P. 196–203.
20. Revilla A., Lopez J., Vilacosta I. et al. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery // Eur. Heart J. 2007. Vol. 28. P. 65–71.
21. Watanakunakorn C. Staphylococcus aureus endocarditis at a community teaching hospital, 1980 to 1991 // Arch. Intern. Med. 1994. Vol. 154. P. 2330–2335.

Ⓐ

Список литературы

1. Барбухатти К.О., Белостоцкий В.Э., Карташев Д.И. и др. Непосредственные результаты хирургического лечения инфекционного эндокардита // Вестник хирургии. 2004. № 1. С. 20–24.
2. Белов Б.С. Инфекционный эндокардит (часть I) // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11, № 15. С. 865–869.

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов