

На правах рукописи

КИСЛЯК СВЕТЛАНА ВАЛЕРЬЕВНА

**СОВРЕМЕННЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ:
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ В
ЭВОЛЮЦИОННОМ АСПЕКТЕ И ВЗАИМОСВЯЗЬ
С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ**

Специальность – 14.00.06 – кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург

2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на базе государственного учреждения здравоохранения «Свердловская областная клиническая больница № 1»

Научный руководитель

доктор медицинских наук

Резник Инна Ильинична**Официальные оппоненты**

доктор медицинских наук, профессор

Перетолчина Татьяна Федоровна

доктор медицинских наук, профессор

Оранский Игорь Евгеньевич**Ведущая организация**

Федеральное государственное учреждение «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»

Защита диссертации состоится «14» апреля 2009 г. в « » часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2009 г.

Ученый секретарь

совета по защите докторских диссертаций

доктор медицинских наук, профессор



Гришина И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Инфекционный эндокардит (ИЭ) – тяжелое инфекционное системное заболевание с поражением клапанов сердца и/или пристеночного эндокарда, которое сопровождается бактериемией, тромбоэмболическим синдромом, поражением внутренних органов иммунокомплексной природы и без лечения приводит к смерти (Уланова В.И. и др., 2005). Со времени открытия этого заболевания прошло более 350 лет, но, несмотря на достижения современной медицины, проблема эндокардита не утратила своей актуальности. За последние десятилетия заболеваемость ИЭ увеличилась в 3-4 раза, рост наблюдается даже в экономически развитых странах. Появились новые особые формы болезни: ИЭ наркоманов, протезированного клапана, ИЭ у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, у реципиентов трансплантированного органа, нозокомиальный ИЭ. Ранняя диагностика ИЭ представляет достаточно трудоемкий процесс и может затянуться на длительное время, несмотря на применение современных диагностических методов. Летальность при ИЭ сохраняется на высоком уровне и составляет от 17 до 45% в год (Белов Б.С., 2008, Виноградова Т.Л., 2003, Кэбелл К. и др., 2006).

До настоящего время остаются спорными и не до конца изученными вопросы, касающиеся механизмов развития ИЭ, особенно первичного. Высказываются предположения об участии в патогенезе этой формы ИЭ антифосфолипидных антител (АФЛ) (Виноградова Т.Л., 2003), однако данные по проведению исследований АФЛ при ИЭ малочисленны и противоречивы (Kupferwasser L.I. et al., 1999, Asherson R.A. et al., 2000).

Исходы заболевания в настоящее время остаются непредсказуемыми, несмотря на появление новых мощных антибактериальных средств. Во многом это обусловлено неуклонным ростом резистентных штаммов микроорганизмов. Кроме того, важной причиной, определяющей непредсказуемость исходов ИЭ, остается тромбоэмболический (ТЭ) синдром.

Активная хирургическая тактика, получившая широкое распространение в последнее время, также имеет серьезные недостатки, в частности не учитываются риск протезного эндокардита и самого оперативного вмешательства на фоне текущего активного воспалительного процесса.

Все вышеизложенное определяет актуальность проблемы инфекционного эндокардита и необходимость ее дальнейшего изучения.

Цель исследования. Оценка клинико-морфологических особенностей ИЭ 2000-х годов в эволюционном аспекте и выявление возможной роли антифосфолипидного синдрома (АФС) в развитии заболевания и его основных синдромов.

Задачи исследования:

1. Углубленный клинико-морфологический анализ ИЭ 2000-х гг. и сравнение полученных характеристик с соответствующими показателями 90-х и 70-80-х гг. (по данным нашей клиники).
2. Анализ взаимосвязи частоты и структуры ТЭ синдрома с этиологией ИЭ, клапанной локализацией, размерами и подвижностью вегетаций.
3. Выявление частоты циркуляции антител к кардиолипину в госпитальной выборке больных ИЭ.
4. Изучение клинико-лабораторных особенностей ИЭ, в т.ч. ТЭ синдрома, у больных с неустойчивой и устойчивой циркуляцией антител к кардиолипину (АКЛ).
5. Анализ клинико-морфологических особенностей ИЭ в сочетании с АФС.

Научная новизна. Проведен углубленный клинико-морфологический анализ ИЭ 2000-х годов (2003-2007 гг.) на достаточно большом клиническом материале. Сделано сравнение полученных данных с характеристиками ИЭ 90-х и 70-80-х годов, в результате чего выявлено увеличение роли агрессивной микрофлоры, в частности грамотрицательной, в этиологии заболевания, что нашло прямое отражение в эволюции клинической картины. Обнаружено изменение структуры фоновых со-

стояний клапанного аппарата при вторичном ИЭ в виде резкого снижения частоты ревматических пороков (до 12%) и возрастания доли дисплазии соединительной ткани (75%) - двустворчатого аортального клапана и клапанного пролабирования. Получены данные о неудовлетворительном состоянии диагностики ИЭ, соответствующем ситуации 80-х годов, что не может не отразиться на прогнозе. Проведено исследование циркуляции антител к кардиолипину (АКЛ) у больных ИЭ, выявившее у 44% наличие АКЛ. Определены доли пациентов с неустойчивой (28%) и устойчивой (15,8%) циркуляцией АКЛ и сочетанием ИЭ и АФС (5,6%). В результате углубленного клинико-лабораторного анализа по 35 признакам выявлено, что неустойчивая циркуляция АКЛ при ИЭ не оказывает влияния на клинику и течение заболевания и может быть объяснена с позиции неспецифической реакции на инфекционный процесс, а устойчивая циркуляция АКЛ коррелирует с частотой и характером тромбоэмболического синдрома, поражением почек, а при протезном эндокардите – с тромбозом искусственного клапана.

Практическая значимость. Благодаря изучению современного спектра фоновых состояний клапанного аппарата при вторичном ИЭ определены дополнительные группы высокого риска развития заболевания – пациенты с дисплазией соединительной ткани сердца (двустворчатый аортальный клапан, клапанное пролабирование). Данная категория лиц нуждается в обязательной профилактике ИЭ. В связи с выявленным значительным увеличением роли грамотрицательной микрофлоры в этиологии ИЭ и проведенным тщательным анализом этой подгруппы пациентов определена категория лиц, у которых можно предполагать данный этиологический спектр заболевания и соответственно этому определять стратегию эмпирической антибактериальной терапии до получения результатов посевов крови. В соответствии с особенностями течения заболевания, обусловленными наличием и стойкостью циркуляции АКЛ, определены основа-

ния к данному виду обследования в популяции пациентов с ИЭ. В результате углубленного анализа клинико-лабораторных особенностей при сочетании ИЭ и АФС получены данные о необходимости более тщательной коррекции нарушений системы гемостаза у этой категории больных, которым свойственны более частое развитие ТЭ синдрома и повышенный риск тромбоза искусственного клапана. Сформулированы основные критерии дифференциальной диагностики ИЭ и АФС, необходимые в повседневной клинической практике терапевта, кардиолога и ревматолога.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Современный ИЭ 2000-х годов претерпел эволюцию, которая касается этиологической структуры, фоновых состояний клапанного аппарата, клапанной локализации воспалительного процесса и клинической картины.
2. На фоне снижения общей частоты ТЭ синдрома изменилась его структура с увеличением доли полиорганных ТЭ и в жизненноважные органы и, как следствие этого, увеличился удельный вес ТЭ в структуре причин смерти.
3. Частота и структура ТЭ синдрома не коррелируют с этиологией ИЭ, клапанной локализацией воспалительного процесса, а также размерами и подвижностью вегетаций.
4. Устойчивая циркуляция АКЛ при ИЭ и сочетание ИЭ с АФС ассоциируются с более частым развитием тромбозов (в том числе множественных), поражением почек, преимущественно без нарушения их функции, а у больных протезным эндокардитом – с тромбозом искусственного клапана.
5. Неустойчивая циркуляция АКЛ при ИЭ не оказывает влияния на клинико-лабораторные проявления заболевания (в том числе на частоту и локализацию ТЭ, активность воспалительного процесса, показатели системы гемостаза) и может быть объяснена с позиции неспецифической реакции на инфекционный процесс.

Апробация работы. По теме диссертации опубликовано 23 работы, в том числе одна в лицензируемом ВАК журнале («Сердечная недостаточность»). Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании Проблемной комиссии по кардиологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (декабрь, 2008), на III Международной научно-практической конференции Регионального Уральского отделения Академии инженерных наук (Екатеринбург, 2004), на заседаниях Свердловского областного общества терапевтов (Екатеринбург, 2006, 2008), Уральской региональной научно-практической конференции «Современные возможности лечения заболеваний сердца и сосудов» (Екатеринбург, 2007), Российском национальном конгрессе кардиологов «Повышение качества и доступности кардиологической помощи» (Москва, 2008), XIV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2008).

Внедрение результатов исследования. Метод рационального отбора больных инфекционным эндокардитом для исследования антител к кардиолипину внедрен в лечебную практику кардиологических и кардиохирургических отделений государственного учреждения здравоохранения «Свердловская областная клиническая больница № 1» г. Екатеринбурга, а также используется в материалах лекций и практических занятий на факультете повышения квалификации и последипломной подготовки Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», двух глав собственных ис-

следований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 116 отечественных и 64 зарубежных источника. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами, 19 рисунками. Приведено 5 клинических примеров.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнялась с 2003 по 2007 гг. на кафедре терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки (зав. – д.м.н., проф. М.В. Архипов) Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (ректор – д.м.н., проф. С.М. Кутепов), на базе государственного учреждения здравоохранения «Свердловская областная клиническая больницы № 1» (главный врач – д.м.н. Ф.И. Бадаев).

За период с 2003 по 2007 гг. нами изучено 225 случаев ИЭ естественных и искусственных клапанов сердца (165 клинических наблюдений и 60 материалов аутопсий) и произведен их сравнительный анализ с характеристиками ИЭ 70-80-х и 90-х гг. по данным нашей клиники (Резник И.И., 2002 г.). Для диагностики ИЭ использовались Duke критерии, модифицированные в 2000 году (Li J.S. et al, 2000). 107 больных ИЭ обследовано на выявление циркуляции АКЛ. Для диагностики АФС были использованы международные диагностические критерии (Miykis S. et al., 2006).

Автором проводился первичный осмотр всех больных ИЭ, находящихся в кардиологическом отделении Свердловской областной клинической больницы № 1 в период с 2003 по 2007 гг. и последующее их динамическое наблюдение.

Для выявления возбудителя из кровяного русла у всех больных производился забор крови из локтевой вены на протяжении трех дней (после пе-

перыва в приеме антибиотиков не менее двух-трех дней, а если позволяло состояние пациента - в течение недели). Идентификация микроорганизмов и определение их чувствительности к антибиотикам производились на бактериологических анализаторах VITEK 2 COMPACT и АТВ EXPRESSION (bio Meriux, Франция).

Исследование антител к кардиолипину (АКЛ) проводилось методом ИФА с использованием иммуноферментного набора Anti-cardiolipin Screen, ORGENTEC (Германия) для количественного определения суммарных антител к кардиолипину классов IgG, IgM, IgA. Положительными считались сыворотки, для которых значения оптической плотности при пересчете превышали 10 U/мл. Низкий уровень находился в пределах от 11 до 15 U/мл, средний – от 16 до 60 U/мл, высокий – более 60 U/мл.

Остальные клинические и серологические тесты проводились по общепринятым методикам.

Инструментальные методы исследования включали стандартную электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию – трансторакальную (ТТЭхоКГ) и чреспищеводную (ЧПЭхоКГ), УЗИ органов брюшной полости, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, в некоторых случаях – магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца и крупных сосудов, компьютерную томографию (КТ) легких, брюшной полости, головного мозга, коронароангиографию (КАГ).

Математическая обработка полученных результатов проводилась на компьютере Pentium 4 с применением программ Biostat и «Excel 2007». Результаты представлены в виде средне-арифметического значения \pm стандартное отклонение ($M \pm \delta$), а также в процентах. При сравнении количественных признаков в двух выборках использовался непарный критерий Стьюдента, при анализе повторных измерений – парный критерий Стьюдента. Анализ качественных признаков производился с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2) с поправкой Йетса на непрерывность. При

небольшом числе наблюдений или, если ожидаемые значения в любой из клеток таблицы сопряженности меньше 5, применялся точный метод Фишера. Для исследования количественной взаимосвязи стойкой циркуляции АКЛ от различных факторов мы использовали многомерный метод статистической обработки – Probit-модель.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Клинико-морфологические особенности инфекционного эндокардита 2000-х годов в эволюционном аспекте

Удельный вес ИЭ среди общего количества аутопсий крупного многопрофильного стационара в 2000-е годы составил 5%. С 80-х по 90-е годы XX века, по нашим данным, наблюдался рост этого показателя с 3,9% до 5,3%, и в 2000-е годы он сохраняется на практически таком же высоком уровне.

В нашем исследовании выявлена эволюция возрастной структуры заболевания. В 2000-е годы отмечено «постарение» ИЭ, пик заболеваемости сместился из диапазона 41-50 лет в 80-е гг. в диапазон 51-60 лет в 2000-е, и средний возраст составил 46 ± 13 лет по клиническим данным и $47 \pm 13,2$ лет по данным аутопсий. В 2000-е гг. ИЭ четко обозначился как социальная болезнь, больше половины больных (52%) составили так называемые асоциальные лица, т.е. безработные, злоупотребляющие алкоголем и наркотиками, прошедшие через места лишения свободы.

В этиологии ИЭ в 2000-е гг. лидирующие позиции продолжают занимать стафилококки (прежде всего золотистый стафилококк), особенно при остром эндокардите (50%), что согласуется с данными литературы, однако значительно повысилась роль грамотрицательной флоры, которая заняла первое место при подостром ИЭ (33%), для которым всегда считалось классическим преобладание грамположительной флоры, и второе при остром (19,2%). Причинами роста грамотрицательного ИЭ в нашем иссле-

довании явились взаимосвязь с различными медицинскими манипуляциями, длительное пребывание в стационаре, особенно в отделениях РАО, а также увеличение доли «асоциальных» лиц среди больных ИЭ.

Преобладание «агрессивной» флоры в этиологии ИЭ (золотистый стафилококк и грамотрицательные микроорганизмы) привело к увеличению доли сочетанных клапанных поражений (с 15% в 80-е годы до 31% в 2000-е, $P < 0,05$) и частоты встречаемости тяжелого деструктивного процесса на клапане (с 63% до 77%, $P < 0,05$), особенно это касается параклапанных абсцессов, которые стали выявляться чаще в 5 раз.

В нашем исследовании выявлен ренессанс стрептококка в этиологии ИЭ, его доля возросла с 8% в 90-е годы до 20% в 2000-е ($P < 0,05$), что нашло отражение в клинической картине – трехкратное увеличение частоты диффузного гломерулонефрита.

ИЭ грибковой этиологии встретился у нас лишь в одном случае (1,16%), и это не согласуется с многочисленными публикациями об увеличении частоты грибковых эндокардитов.

В нашем исследовании не подтвердились имеющиеся литературные данные о значительном росте первичного ИЭ (Гуревич М.А. и др. 2006). По клиническим данным, мы не выявили роста этой формы заболевания (41% в 90-е и 2000-е гг.), а анализ аутопсий, показал даже снижение этого показателя с 44% до 41,6% ($P = 0,6836$). Возможно, это связано с тем, что процент первичного ИЭ в настоящее время несколько завышается, поскольку не всегда учитываются такие фоновые состояния, как незначительный пролапс митрального клапана у молодых, а у пожилых – дегенеративный кальциноз и склеротические пороки. Кроме того, по нашим данным, «небактериальный тромботический эндокардит» при АФС также может быть фоном для развития ИЭ.

Таким образом, большинство случаев ИЭ в 2000-е годы являются вторичными. За последние годы значительно изменилась структура фоновых состояний клапанного аппарата при вторичном ИЭ (рис. 1).

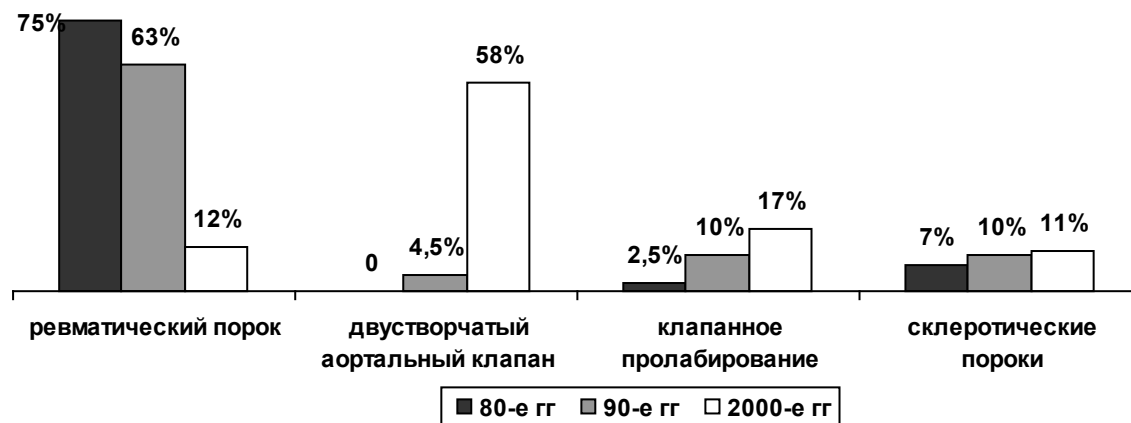


Рис.1. Структура фоновых состояний при вторичном ИЭ в 80-е, 90-е и 2000-е гг.

Снизился удельный вес ревматических пороков, которые в прошлые десятилетия были основным фоном для развития ИЭ (с 75% в 80-е годы до 12% в 2000-е, $P < 0,05$). Такую тенденцию можно объяснить общим снижением заболеваемости ревматизмом в последнее время, а также более ранним оперативным лечением этой категории больных. На первое место вышла дисплазия соединительной ткани и, прежде всего, двустворчатый аортальный клапан, который вообще не регистрировался в 80-е годы, а в 90-е составил лишь 4,5%, в 2000-е годы вышел на лидирующие позиции - 58% ($P < 0,0001$), а также клапанное пролабирование, частота которого увеличилась с 2,5% в 80-е годы до 17% в 2000-е ($P = 0,0228$).

Несмотря на достижения современной медицины, диагностика ИЭ в настоящее время остается проблематичной и нередко затягивается на месяцы, и даже годы. Согласно нашим данным, в 2000-е годы диагноз ИЭ установлен в сроки до 1,5 месяца только у 25,6% больных, а позднее трех месяцев более, чем у 50% (рис. 2).

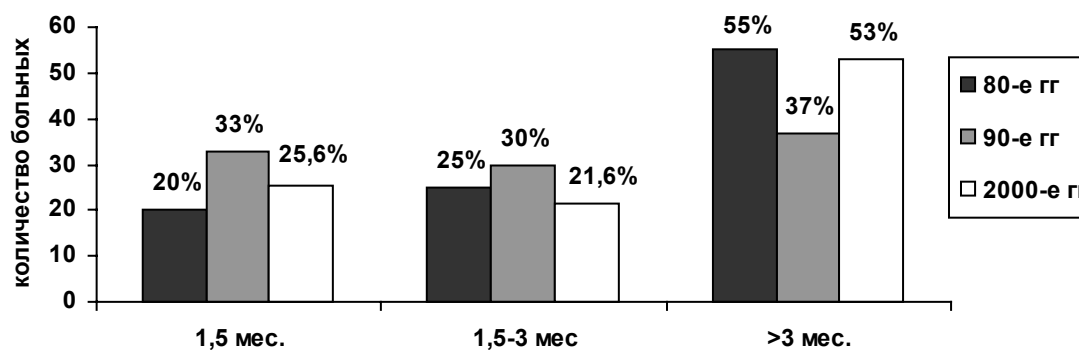


Рис. 2. Сроки диагностики ИЭ в 80-е, 90-е и 2000-е гг.

Средний срок диагностики составил $4,25 \pm 0,38$ месяца, от 2-3 недель до двух лет. Т.о. ситуация в последние годы не только не улучшилась, а наоборот, значительно ухудшилась в сравнении с 90-ми годами и напоминает картину 80-х. Анализируя причину сложившейся ситуации, мы выяснили, что часть больных просто длительное время не обращается к врачам, несмотря на появившиеся симптомы заболевания, другой причиной является то, что экстракардиальная симптоматика ИЭ часто выступает на первый план, маскируя картину поражения сердца. Эти больные длительное время ведутся под разными диагнозами, пока на первое место не выходит клиника прогрессирующей сердечной недостаточности вследствие развития тяжелого деструктивного процесса на клапане. У таких пациентов появляются абсолютные показания к клапанному протезированию. В нашей клинике за период с 2003 по 2007 гг. было прооперировано 83% больных ИЭ, и у 82% из них показаниями к оперативному лечению были тяжелый деструктивный процесс на клапане и прогрессирующая сердечная недостаточность. В сравнении, в Швейцарии хирургическому лечению подвергаются лишь 36% больных ИЭ, в США – 27%, в Швеции – 15%, во Франции от 31,2 до 49,7% (Кэбелл К. и др., 2006). Т.о., большой процент пациентов с ИЭ, подвергающихся сегодня клапанному протезированию, является свидетельством очень неблагоприятной ситуации, связанной с за-

поздней диагностикой и поздним началом антибактериальной терапии, зачастую неадекватной.

Одним из патогномичных признаков ИЭ всегда считался тромбоэмболический синдром. В нашем исследовании подтвердилась многолетняя тенденция неуклонного снижения частоты ТЭ при ИЭ, описанная в литературе последнего времени. Частота ТЭ синдрома снизилась с 80% в 80-е гг. до 42,5% в 2000-е ($P < 0,05$). При общем снижении частоты ТЭ изменилась их структура: увеличилось число полиорганных эмболий (с 27% в 80-е годы до 56% в 2000-е, $P < 0,05$), а также эмбологенных инфарктов миокарда (с 4 до 11%, $P < 0,05$), и ишемических инсультов (с 6 до 11%, $P < 0,05$), что нашло отражение в увеличении удельного веса ТЭ в структуре причин смерти (с 11% до 27%, $P < 0,05$). Таким образом, ТЭ синдром остается одним из важных факторов определяющих непредсказуемость исходов ИЭ. Анализируя факторы, влияющие на частоту и структуру ТЭ синдрома, мы не выявили четкой взаимосвязи развития этого осложнения с этиологией ИЭ, определенной клапанной локализацией, а также размерами и подвижностью вегетаций. У нас возникло предположение об участии в механизме развития этого осложнения АФЛ и возможном сочетании ИЭ и антифосфолипидного синдрома, так как АФС представляет собой особый вид тромбофилии, основным морфологическим субстратом которого является тромбоз (Насонов Е.Л., 2004).

2. Инфекционный эндокардит и антифосфолипидный синдром: взаимосвязь и дифференциальная диагностика

На выявлении циркуляции АКЛ в нашем исследовании было обследовано 107 больных ИЭ. На первом этапе исследования АКЛ были выявлены у 47 человек (44%). Далее, для установления устойчивой циркуляции АКЛ этим больным проводилось повторное обследование не ранее чем через 3 месяца, в среднем через $5,04 \pm 1,64$ месяцев (от 3 до 8 месяцев). По-

вторно АКЛ были обнаружены у 17 человек (15,8%), из них АФС был диагностирован у шести больных (5,6%). В результате были сформированы четыре группы: без циркуляции АКЛ – 60 чел. (56%) (контрольная группа); нестойкая циркуляция АКЛ (однократное обнаружение АКЛ) – 30 чел. (28%); устойчивая циркуляция АКЛ – 17 чел. (15,8%); больные с АФС – 6 чел. (5,6%). Мы провели сравнительный анализ обследованных групп по половой, возрастной структуре и клинико-лабораторной симптоматике (всего по 35 признакам), представленный в таблице.

Сравнительный анализ больных ИЭ в зависимости от наличия и стойкости циркуляции антител к кардиолипину

| Анализируемые признаки | Отсутствие АКЛ (n=60) | Однократное выявление АКЛ (n=30) | Р | Устойчивая циркуляция АКЛ (n=17) | Р |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------|-------------------------------------|--------------|
| 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 конгломерат | 26 (44%) | 8 (28,5%) | 0,0771 | 5 (35,7%) | 0,411 |

Продолжение таблицы

| | | | | | |
|---|------------------------|-----------------|------------------|---------------------|------------------------------|
| Тромбоземболии - 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 лейкоци- тарной 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 ЦИК | 26 (48%) | 12 (42,8%) | 0,8242 | 6 (37%) | 0,641 |
| Увеличение Ig M | 22 (36,6%) | 11 (64,7%) | 0,0743 | 8 (47%) | 0,621 |
| Увеличение Ig G | 20 (33%) | 13 (48%) | 0,2304 | 12 (70,5%) | 0,011 |
| Увеличение СРП | 30 (55,5%) | 13 (48%) | 0,5812 | 8 (47%) | 0,9155 |
| Увеличение фиб- риногена | 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 \pm 4,6 | 38,3 \pm 7,6 | 0,661 | 38,5 \pm 5,6 | 0,735 |
| ПТИ, % | 87,4 \pm 6,9 | 86,5 \pm 10,6 | 0,834 | 86,8 \pm 11,3 | 0,834 |
| Фибриноген, г/л. | 4,2 \pm 1,2 | 4,4 \pm 1,4 | 0,375 | 3,6 \pm 1,3 | 0,400 |
| Тромб. время, с. | 33,6 \pm 7,1 | 34,2 \pm 5,5 | 0,725 | 37,2 \pm 6,0 | 0,079 |
| Св. гепарин, с. | 11,1 \pm 7,0 | 11,6 \pm 3,6 | 0,729 | 11,3 \pm 6,7 | 0,885 |
| Фибринолитич. активность цель- ной крови, % | 14,5 \pm 8,9 | 6,15 \pm 7,3 | 0,489 | 7,3 \pm 7,9 | 0,563 |
| Лизис эуглобино- вой фракции, мин. | 239,7 \pm 32 | 239,4 \pm 41 | 0,974 | 260,4 \pm 42,4 | 0,070 |
| Плазминоген, % | 96,8 \pm 20,1 | 107,8 \pm 22 | 0,069 | 103,8 \pm 26,2 | 0,508 |
| Положительные тесты паракоагу- ляции | 33 (55%) | 20 (66%) | 0,197 | 11 (64%) | 0,321 |

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 можно сделать вывод, 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 не характерно для ИЭ, но весьма патогномонично для аутоиммунной патологии. Почти у всех пациентов в этой группе наблюдалось поражение почек - 88%. Клинически оно проявлялось в основном умеренно выраженным мочевым синдромом, у трех больных с развитием почечной недостаточности. Почечная патология в этой группе может быть обусловлена развитием гломерулонефрита (преимущественно очагового) в рамках ИЭ, либо проявлением своеобразной васкулопатии, связанной с тромбозами и/или пролиферацией эндотелия сосудов, которая составляет морфологическую основу АФС (Насонов Е.Л., 2004). 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 разница статистически недостоверна. Возможной причиной развития синдрома ПОН у больных со стойкой циркуляцией АКЛ являются рецидивирующие тромбозы микроциркуляторного русла в различных органах, спровоцированные инфекцией. Ситуация также усугубляется присоединением синдрома ДВС на фоне сепсиса.

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 множественные в различных сосудистых бассейнах. 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 синдром 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 инфекционного эндокардита 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 международным критериям (Miykis S. Et al., 2006).

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 ИЭ был вторичный: у трех на фоне двустворчатого аортального клапана, у двух с первоначально предполагавшимся первичным ИЭ интраоперационно выявлен фиброз и кальциноз створок клапанов, что однозначно свидетельствует о фоновом процессе, при этом ревматический анамнез отсутствовал, и у одной больной – протезный эндокардит.

У больных с АФС ТЭ синдром встречался у пяти человек (83%), поражение почек у шести (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, фиброзирование и кальцификация створок, а так-

же «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).

ВЫВОДЫ

1. ИЭ 2000-х годов характеризуется увеличением доли агрессивной микрофлоры в этиологической структуре заболевания (особенно грамотрицательных микроорганизмов), что нашло прямое отражение в эволюции клинической картины (увеличении частоты сочетанных клапанных поражений с 15% в 80-90-е гг. до 31% в 2000-е и тяжелого деструктивного процесса с 63% до 77% соответственно).
2. Ведущая роль по-прежнему сохраняется за вторичным ИЭ, но структура фоновых состояний клапанного аппарата претерпела существенные изменения в виде значительного снижения частоты ревматических пороков с 75% в 80-е гг. до 12% в 2000-е и возрастания доли дисплазии соединительной ткани сердца, а именно двустворчатого аортального клапана с 4,5% до 58% и клапанного пролабирования с 2,5% до 17%.
3. Частота и структура ТЭ синдрома не коррелируют с этиологией ИЭ, клапанной локализацией, а также размером и подвижностью вегетаций.
4. Циркуляция АКЛ выявлена у 43,8% больных ИЭ, у 28% - неустойчивая (однократное выявление АКЛ), у 15,8% - устойчивая. Устойчивая циркуляция АКЛ ассоциируется с более частым развитием тромбоэмболического синдрома (59%), поражением почек (88%), а при протезном эндокардите – тромбозом искусственного клапана. Неустойчивая циркуля-

ция АКЛ при ИЭ не оказывает влияния на клинику и течение заболевания и может быть объяснена с позиции неспецифической реакции на инфекционный процесс.

5. Инфекционный эндокардит в сочетании с антифосфолипидным синдромом зарегистрирован у 5,6% из 107 обследованных на циркуляцию АКЛ и характеризуется преобладанием лиц женского пола (83%), более частым развитием ТЭ синдрома (83%) и поражения почек (100%). Клапанные изменения вследствие АФС могут являться фоновым состоянием для развития вторичного ИЭ

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Во всех случаях предполагаемого диагноза первичного ИЭ требуется тщательное обследование для исключения фонового процесса.
2. У больных с дисплазией соединительной ткани сердца (в виде двустворчатого аортального клапана и пролабирования створок), также кардиальными проявлениями АФС (фиброз, кальциноз створок, псевдовегетации) необходимо осуществлять обязательную профилактику вторичного инфекционного эндокардита.
3. У определенной категории пациентов с ИЭ (асоциальные лица, больные, прошедшие ПИТ, РАО, длительно находившиеся в стационаре) в этиологии заболевания необходимо предполагать роль грамотрицательной флоры или mixed-инфекции и соответственно этому определять стратегию эмпирической терапии.
4. У больных ИЭ с доминирующим в клинической картине ТЭ синдромом рекомендуется определять антитела к кардиолипину для исключения устойчивой циркуляции АФЛ или антифосфолипидного синдрома.
5. В случае обнаружения устойчивой циркуляции АКЛ и сочетания ИЭ и АФС показана более тщательная диагностика и коррекция нарушений системы гемостаза и обязательное включение в терапию антикоагулянтных

препаратов прямого действия и дезагрегантов, учитывая более частое развитие у данной категории пациентов ТЭ синдрома, а при протезном ИЭ – тромбоза искусственного клапана.

6. При проведении дифференциальной диагностики АФС и ИЭ рекомендуется пользоваться следующими критериями: отсутствие температурной реакции, воспалительных изменений крови, деструкции клапана, наличие стойко отрицательной гемокультуры, знаковые маркеры АФС – клинические (акушерская патология, рецидивирующие тромбозы) и лабораторные (выявление АКЛ).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Сравнительная характеристика инфекционного эндокардита наркоманов в зависимости от штамма золотистого стафилококка / И.И. Резник, Е.Д. Рождественская, В.А. Руднов, А.И. Иофин, Э.М. Идов, С.В. Кисляк // Сибирская кардиология: Сб. тезисов докл. VII Сибирская научно-практическая конференция по актуальным вопросам кардиологии. Красноярск, 4-6 ноября 2002. – Красноярск, 2002. – С. 152-153.
2. Особенности системы гемостаза и ее коррекции при протезном эндокардите / И.И. Резник, В.А. Суханов, Э.М. Идов, Е.Д. Рождественская, С.В. Кисляк // Бюллетень НЦХССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2003. – Т. 4, № 11. – С. 277.
3. Эхокардиографическая диагностика инфекционного эндокардита естественных и искусственных клапанов / И.И. Резник, С.В. Кисляк, О.М. Васюкова, С.В. Сухарева, Э.М. Идов // Бюллетень НЦХССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2003. – Т. 4, № 11. – С. 294.
4. Современный протезный эндокардит: клинико-морфологическая эволюция / И.И. Резник, С.В. Кисляк, А.Н. Молчанов, Э.М. Идов, А.В. Михайлов // Бюллетень НЦХССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2004. – Т. 5, № 11. – С. 278.

5. Резник И.И. Прогнозирование исходов инфекционного эндокардита методом нейронных сетей / И.И. Резник, С.В. Кисляк // Труды III Международной научно-практической конференции Регионального уральского отделения Академии инженерных наук.- Екатеринбург, 2004.- С. 249-251.
6. Кисляк С.В. Диагностика протезного эндокардита / С.В. Кисляк, И.И. Резник // Сб. тезисов Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы кардиологии». – Москва, 1-2 июня 2005. – С. 67.
7. Резник И.И. Тромбоэмболический синдром – постоянный спутник инфекционного эндокардита / И.И. Резник, С.В. Кисляк // Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции, посвященной 75-летию медицинской службы и 10-летию госпиталя ГУВД Свердловской области «Специализированная помощь». – Екатеринбург: Издательство Уральского университета, 2005. – С. 447- 450.
8. Микробиологические проблемы инфекционного эндокардита наркоманов / Э.М. Идов, И.И. Резник, А.В. Михайлов, А.Н. Молчанов, С.В. Кисляк // Бюллетень НЦХССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» (Тезисы докладов и сообщений XII Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов). Москва? 2006. – Т. 7, № 3. – С. 33.
9. Инфекционный эндокардит протезированных клапанов сердца: особенности ДВС синдрома и его коррекции / И.И. Резник, Э.М. Идов, В.А. Суханов, С.В. Кисляк // Сб. научных трудов «Совершенствование медицинской помощи населению Свердловской области». – Екатеринбург, 2006. – С. 48 - 50.
10. Инфекционный эндокардит наркоманов: особенности течения в зависимости от этиологии и клапанной локализации / И.И. Резник, Э.М. Идов, Е.Д. Рождественская, С.В. Кисляк // Сб. Научных трудов «Совершенст-

ование медицинской помощи населению Свердловской области». – Екатеринбург, 2006. – С. 62 - 65.

11. Протезный эндокардит: актуальные вопросы диагностики / И.И. Резник, Э.М. Идов, С.В. Кисляк, А.В. Михайлов, Л.Н. Зайцева // Сб. научных трудов «Совершенствование медицинской помощи населению Свердловской области». – Екатеринбург, 2006. – С. 58 - 62.
12. Идов Э.М. Сравнительная оценка хирургического и консервативного лечения инфекционного эндокардита наркоманов / Э.М. Идов, И.И. Резник, С.В. Кисляк // Кардиология СНГ. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 155-156.
13. Изменение клиники и морфологии инфекционного эндокардита у больных с протезированными клапанами сердца / Э.М. Идов, И.И. Резник, С.В. Кисляк, В.А. Суханов, Л.Н. Зайцева // Кардиология СНГ. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 155.
14. Резник И.И. Прогнозирование результатов лечения инфекционного эндокардита / И.И. Резник, С.В. Кисляк // Кардиология СНГ. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 205.
15. Коррекция нарушений системы гемостаза при протезном эндокардите / И.И. Резник, В.А. Суханов, С.В. Кисляк, Э.М. Идов // Кардиология СНГ. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 206.
16. Резник И.И. Эволюция тромбоэмболического синдрома при инфекционном эндокардите / И.И. Резник, С.В. Кисляк, Э.М. Идов // Кардиология СНГ. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 205.
17. Резник И.И. Вторичный инфекционный эндокардит на фоне антифосфолипидного синдрома / И.И. Резник, С.В. Кисляк, Ж.В. Лаптева // II съезд кардиологов Уральского федерального округа: материалы съезда. – Екатеринбург, 2007. – С. 217 – 221
18. Состояние системы гемостаза при инфекционном эндокардите / И.И. Резник, С.В. Кисляк, В.А. Суханов, Э.М. Идов // II съезд кардиологов

Уральского федерального округа: материалы съезда. – Екатеринбург, 2007. – С. 221 - 225

19. Диагностические критерии протезного эндокардита / И.И. Резник, С.В. Кисляк, Э.М. Идов, А.В. Михайлов, Л.Н. Зайцева, О.М. Васюкова, С.В. Сухарева // II съезд кардиологов Уральского федерального округа: материалы съезда. – Екатеринбург, 2007. – С. 217-221.
20. Клапанные поражения при инфекционном эндокардите / С.В. Кисляк, И.И. Резник, Э.М. Идов, А.В. Михайлов, А.И. Иофин, О.М. Васюкова, С.В. Сухарева // Кардиология без границ: материалы конгресса. – Москва, 2007. – С. 140.
21. Эволюция клинического течения первичного и вторичного инфекционного эндокардита / И.И. Резник, С.В. Кисляк, Э.М. Идов, Л.Н. Зайцева, Е.С. Беликов // Кардиология без границ: материалы конгресса. – Москва, 2007. – С. 260.
- 22. Кисляк С.В. Патология клапанов сердца при антифосфолипидном синдроме – новый плацдарм для инфекционного эндокардита / С.В. Кисляк, Ж.В. Лаптева, И.И. Резник // Сердечная недостаточность. – 2007. – Т.8, № 6. – С. 309 – 310.**
23. Инфекционный эндокардит двадцать первого века: клинкоморфологическая эволюция за 30 лет / С.В. Кисляк, И.И. Резник, Э.М. Идов, Л.Н. Зайцева, Е.С. Беликов // Бюллетень НЦХССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2008. – Т. 9, № 6. – С. 31.

КИСЛЯК СВЕТЛАНА ВАЛЕРЬЕВНА

СОВРЕМЕННЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ: КЛИНИКО-
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ В ЭВОЛЮЦИОННОМ
АСПЕКТЕ И ВЗАИМОСВЯЗЬ
С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Специальность – 14.00.06 – кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 20.02.2009 г.