

Инфекционный эндокардит в практике ревматолога

Е.Ю. Пономарева, А.П. Ребров

ГБОУ ВПО
«Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского»
Минздрава России,
кафедра госпитальной
терапии лечебного
факультета

Department of Hospital
Therapy, Medical
Faculty, V.I. Razumovsky
Saratov State Medical
University, Ministry of
Health of Russia

Контакты: Андрей
Петрович Ребров
rebrov_ap@sgmu.ru

Contact: Andrei
Petrovich Rebrov
rebrov_ap@sgmu.ru

Поступила 11.07.12

Цель — анализ «ревматических» симптомов у больных инфекционным эндокардитом (ИЭ), изучение особенностей течения заболевания и гемодинамики у пациентов с предшествующим ревматическим поражением клапанов. **Материал и методы.** В исследование включено 184 пациента с достоверным ИЭ. Оценивалась частота «ревматических» проявлений: поражения суставов, мышц, кожи, висцеральных нарушений, лабораторных изменений. Изучены параметры центральной гемодинамики у больных ИЭ на фоне ревматического поражения сердца.

Результаты. Поражение опорно-двигательного аппарата отмечалось у 44,8% больных, кожный геморрагический васкулит — у 18%, перикардит — у 10%, плеврит — у 19%, гломерулонефрит — у 60%, лейкопения — у 9%, тромбоцитопения — у 32%, повышение уровня С-реактивного белка — у 92%, циркулирующие иммунные комплексы — у 72% больных ИЭ. Гломерулонефрит и геморрагический васкулит чаще развиваются у потребителей инъекционных наркотиков ($p < 0,0001$). Ревматическое поражение сердца предшествовало ИЭ у 24 больных (13% среди всех пациентов и 27% — среди больных с вторичным ИЭ). У пациентов с вторичным ИЭ, развившимся на фоне предшествующего ревматического порока сердца, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) и частота нарушений ритма были достоверно выше, чем при первичном ИЭ (соответственно 62,5 и 53 мм рт. ст., $p < 0,05$; 62 и 32%, $p < 0,025$).

Заключение. «Ревматические» проявления часто наблюдаются у больных ИЭ, требуют дифференциальной диагностики с ревматическими заболеваниями. Выраженность их коррелирует с активностью системного воспаления. У больных ИЭ с предшествующим ревматическим поражением сердца СДЛА и частота нарушений ритма выше, чем при первичном ИЭ.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, «ревматические» симптомы, ревматические пороки сердца.

INFECTIVE ENDOCARDITIS IN A RHEUMATOLOGIST'S PRACTICE

E.Yu. Ponomareva, A.P. Rebrov

Objective: to analyze «rheumatic» symptoms in patients with infective endocarditis (IE) and to investigate the specific features of the disease and hemodynamics in patients with prior rheumatic valvular disease

Subjects and methods. The study included 184 patients with documented IE. The rate of «rheumatic» manifestations, such as joint, muscle, and skin lesions, visceral disorders, and laboratory changes, was estimated. Central hemodynamic parameters were studied in patients with IE in the presence of rheumatic heart disease.

Results. Locomotor apparatus lesion was noted in 44.8% of the patients with IE, cutaneous hemorrhagic vasculitis in 18%, pericarditis in 10%, pleurisy in 19%, glomerulonephritis in 60%, leukopenia in 9%, thrombocytopenia in 32%, elevated C-reactive protein levels in 92%, circulating immune complexes in 72%. Glomerulonephritis and hemorrhagic vasculitis more frequently develop in injection drug users ($p < 0.0001$). Rheumatic heart disease was pre-ceded by IE in 24 patients (13% among the all patients and 27% among those with secondary IE). In the patients with secondary IE evolving in the presence of prior rheumatic heart disease, pulmonary artery systolic pressure (PASP) and cardiac arrhythmia rates were significantly higher than those in primary IE (62.5 and 53 mm Hg; $p < 0.05$; 62 and 32%; $p < 0.025$).

Conclusion. The «rheumatic» manifestations were common in patients with IE and require their differential diagnosis with rheumatic diseases. Their degree correlates with systemic in-flammatory disease activity. In the patients with IE and prior rheumatic heart involvement, PASP and the frequency of arrhythmias are higher than in those with primary IE.

Key words: infective endocarditis, «rheumatic» symptoms, rheumatic heart diseases.

Введение

Заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) за последние 30 лет не уменьшилась, несмотря на достижения антибактериальной терапии и расширяющиеся возможности кардиохирургического лечения. Летальность при этом заболевании остается высокой, а прогноз — серьезным [1, 2]. Ведение пациентов с ИЭ в нашей стране и за рубежом осуществляется, главным образом, кардиологами и кардиохирургами. Однако вследствие многообразия клинических проявлений больной ИЭ может оказаться пациентом врача любой специальности [1], в том числе ревматолога. Существует несколько клинических аспектов проблемы ИЭ в повседневной ревматологической практике. Во-первых, это так называемые ревматические маски ИЭ [2–5] — симптомы, напоминающие системное заболевание соединительной ткани и нередко служащие причи-

ной диагностических ошибок и неверной тактики лечения. Особенно характерно наличие подобных «масок» у больных подострым ИЭ [3]. Во-вторых, ИЭ может присоединяться к любому из ревматических заболеваний, осложняя течение и ухудшая прогноз [6–8], а также создавая дополнительные сложности в дифференциальной диагностике. В-третьих, среди нарушений, благоприятствующих развитию ИЭ, ревматические пороки сердца до настоящего времени занимают важное место [5], хотя их удельный вес среди кардиогенных факторов риска ИЭ снижается в пользу врожденных пороков сердца и синдрома дисплазии соединительной ткани сердца [1].

Цель работы — анализ «ревматических» проявлений ИЭ, изучение особенностей течения заболевания и гемодинамики у пациентов с предшествующим ревматическим поражением клапанов.

Материал и методы. В исследование включены 184 пациента (120 мужчин и 64 женщины, медиана возраста 46 лет) с достоверным ИЭ (DUKE-критерии, ECS 2009 [1]), госпитализированных в областную клиническую больницу г. Саратова с 2005 по 2011 г. У 24 больных вторичный ИЭ развился на фоне хронической ревматической болезни сердца (ХРБС), у 64 — на фоне врожденных пороков сердца, синдрома дисплазии соединительной ткани сердца. У 96 диагностирован ИЭ на фоне ранее интактных клапанов (первичный клиничко-морфологический вариант). 42 (23%) больных употребляли наркотики парентерально (все они были носителями вирусов гепатита С и/или В; у 11 выявлена ВИЧ-инфекция). Всем пациентам проведено стандартное клиническое и биохимическое обследование, выполнялась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с помощью аппарата Acuson 128 XP/10. Состояние центральной гемодинамики оценивали по данным ЭхоКГ. Определялись конечные диастолические и систолические размеры и объемы обоих желудочков, предсердий, фракция выброса (по формуле Тейхольца [9]), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) — по систолическому градиенту давления между правым желудочком и правым предсердием с учетом давления в правом предсердии [10], индекс массы миокарда левого желудочка (масса миокарда левого желудочка [11] индексируется к площади поверхности тела [12]). Для оценки выраженности системного воспаления исследовали уровень С-реактивного белка (СРБ) количественным высокочувствительным методом, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — методом преципитации полиэтиленгликолем по Digeon.

Для оценки качества ранней диагностики ИЭ проведен ретроспективный анализ направительных диагнозов 96 пациентов с достоверным ИЭ, госпитализированных в отделение в период с 1996 по 2000 г.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США). Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$ (где M — среднее значение признака, σ — стандартное отклонение) или медианы [25-го; 75-го перцентилей] при распределении, отличном от нормального. Межгрупповые различия оценивали методами непараметрической статистики, при этом использованы критерии Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова. Для оценки различий частоты признака в группах использован критерий Пирсона χ^2 , для оцен-

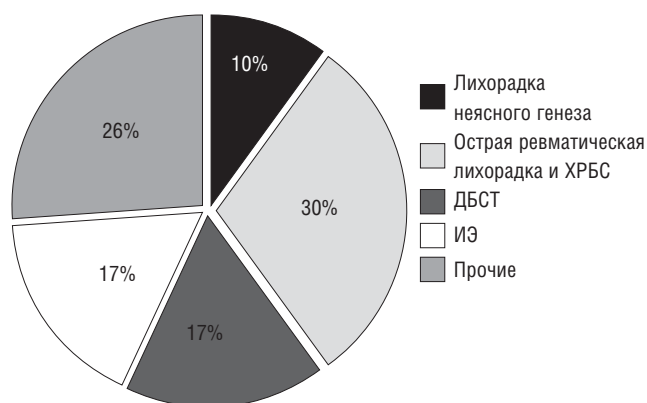


Рис. 1. Анализ направительных диагнозов 96 пациентов с ИЭ. Прочие — менингит, лимфогранулематоз, алкогольная интоксикация и т. п.

ки связей — корреляционный анализ по Спирмену. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа направительных диагнозов представлены на рис. 1. Лишь в 17% случаев диагноз ИЭ был установлен на догоспитальном этапе. При этом у значительной части больных (47%) диагностические ошибки были связаны с наличием признаков, позволявших заподозрить острую ревматическую лихорадку, ХРБС и диффузные болезни соединительной ткани.

У обследованных нами 184 пациентов преобладало моноклапанное поражение (131 больной, 71%) и левосторонняя локализация ИЭ (140 больных, 76%), что соответствует данным литературы [1]. ИЭ с поражением двух или трех клапанов, как правило, развивался или на фоне предшествующей клапанной патологии, или при стафилококковой этиологии заболевания.

Одним из наиболее частых ревматических проявлений ИЭ было поражение опорно-двигательного аппарата: артралгии, миалгии. Гнойный артрит встречался редко (<3%) и только у больных острым ИЭ, вызванным золотистым стафилококком. Частота эмбогенных дисцитов, проявляющихся болью в спине, составила 6%, что сопоставимо с данными других авторов [5, 13, 14]. Иногда таких пациентов длительно лечили по поводу пояснично-крестцового радикулита, люмбаишиалгии и т. п. У трех больных развился гематогенный остеомиелит позвонка, требующий длительной реабилитации уже после излечения клапанной инфекции. Выявлена умеренная положительная корреляция СРБ с наличием симптомов поражения опорно-двигательного аппарата ($R=0,5$; $p < 0,05$). Другие исследователи также отмечают, что признаки поражения опорно-двигательного аппарата относятся к числу наиболее частых «ревматических масок» ИЭ и встречаются в 28–42% случаев [15, 16]. Они могут служить основанием для ошибочных диагнозов ревматической полимиалгии, гигантоклеточного артериита [17], анкилозирующего спондилита [13–15]. При обследовании больных гнойным спондилитом обязательно должна быть выполнена ЭхоКГ для исключения ИЭ левых камер сердца [1].

Кожный геморрагический васкулит (ГВ), особенно часто встречавшийся до использования в терапии ИЭ антибиотиков и ассоциирующийся с неблагоприятным прогнозом [3], наблюдался у 12% обследованных нами пациентов. Больные ИЭ и ГВ отличались от остальных пациентов более молодым возрастом (медиана возраста 35 [28; 51] лет по сравнению с 45 [35; 52] годами; $p < 0,025$), преимущественно острым течением заболевания ($p < 0,005$). Отмечена умеренная взаимосвязь между гломерулонефритом (ГН) и наличием ГВ ($R=0,3$; $p < 0,0005$), что может объясняться общими механизмами развития этих изменений (действие иммунных комплексов [18], воспалительных цитокинов [19]) у больных ИЭ. Наличие ГВ коррелировало с тяжестью анемии ($R=0,4$; $p < 0,0005$), уровнем СРБ ($R=0,3$; $p < 0,005$), положительным результатом посева крови ($R=0,42$; $p < 0,0001$) и частотой эмболических осложнений ($R=0,35$; $p < 0,0005$), что, вероятно, характеризует высокую активность системного воспаления у таких больных. У потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) ГВ встречался достоверно чаще, чем у других больных ИЭ (рис. 2). В генезе поражения кожи у ПИН с ИЭ, возможно, имеют значение не только активность бактериальной инфекции и обусловленные ею иммунные механизмы, но и действие наркотических средств (токсический эффект

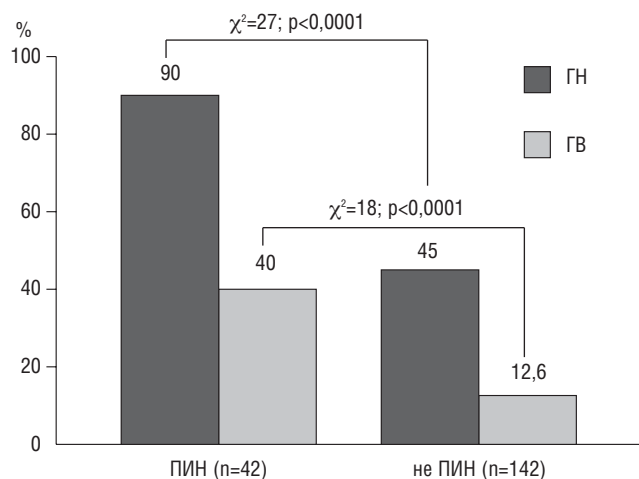


Рис. 2. Частота (%) ГВ и ГН у больных ИЭ, употребляющих (ПИН) и не употребляющих (не ПИН) инъекционные наркотики

дезоморфина). На рис. 3 представлены проявления буллезно-некротической формы вторичного ГВ у пациента 30 лет с острым стафилококковым ИЭ трикуспидальной локализации, получавшего внутривенные инъекции наркотиков (героина, дезоморфина) в течение 9 лет. Подобные яркие внешние проявления могут стать причиной ошибочного диагноза системного васкулита или кожного заболевания, особенно при скудных симптомах клапанной патологии, недооценке или скрытии факта употребления наркотиков.

Сходство ИЭ с ревматическими заболеваниями обеспечивает и поражение внутренних органов: миокардит, перикардит, ГН, плеврит и др. В литературе подробно обсуждаются механизмы иммунных нарушений, действующие при ИЭ. Так, хорошо известна способность ЦИК индуцировать нефропатию при ИЭ, в том числе диффузный ГН с нефротическим синдромом и нарушением функции почек [18, 20]. Уровень ЦИК оказался повышенным у 72% наших пациентов и у всех 35 больных с тяжелым поражением почек (наличием нефротического синдрома и/или азотемией). При этом он коррелировал с выраженностью протеинурии ($R=0,5$; $p<0,0001$). Сходство ИЭ и системных васкулитов может быть связано также с участием криоглобулинов и антинейтрофильных цитоплазматических антител в патогенезе этих заболеваний [21–23]. Среди ПИН с ИЭ в наших наблюдениях частота и выраженность поражения почек оказались существенно выше, чем у остальных пациентов (см. рис. 2), что также соответствует данным литературы [24]. У этих больных нефропатия может быть обусловлена не только бактериальной инфекцией, но и тубулоинтерстициальным лекарственным поражением почек, не исключено также развитие ВИЧ-ассоциированной и HCV-ассоциированной нефропатии.

Сходство ИЭ с некоторыми ревматическими заболеваниями, например системной красной волчанкой, может определяться и гематологическими изменениями (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, увеличение СОЭ) [5]. Анемия и увеличение СОЭ являются обычными проявлениями ИЭ [1, 2] и встречались у многих наших пациентов (табл. 1). Лейкопения при ИЭ обычно развивается вслед за лейкоцитозом, при этом сохраняется сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Тромбоцитопения не столь характерна, как, например, для системной красной волчанки, однако не является редкостью при ИЭ, особенно у больных с ге-



Рис. 3. Буллезно-некротическая форма кожного ГВ у больного 29 лет, инъекционного наркомана (героин, дезоморфин) с ИЭ трикуспидального клапана

моррагическим синдромом, иммунными проявлениями, поражением почек [25]. У 59 обследованных нами больных ИЭ с тромбоцитопенией суточная протеинурия была достоверно выше, чем у пациентов с нормальным содержанием тромбоцитов (соответственно $1,1\pm1,0$ и $0,59\pm1,0$ г; $p<0,001$; $151,6\pm40$ и 102 ± 50 мкмоль/л; $p<0,005$). Тромбоцитопения — один из факторов неблагоприятного прогноза при ИЭ, что объясняется недостаточностью тромбоцитина — антимикробного пептида гранул тромбоцитов, участвующего в противоинфекционной защите [26].

ИЭ на фоне предшествующей ХРБС выявлен у 24 больных (13% среди всех обследованных больных и 27% среди пациентов с вторичным ИЭ; табл. 2). Пациенты с ИЭ на фоне предшествующего ревматического поражения сердца отличались от других больных с вторичным ИЭ более высокой степенью легочной гипертензии ($p<0,05$), большей частотой нарушений сердечного ритма ($p<0,025$),

Таблица 1 Частота симптомов и синдромов, сходных с ревматическими заболеваниями, у больных ИЭ (n=184)

Симптом/синдром	Число больных	Частота, %
Артралгии, миалгии	66	36
Артриты (гнойные)	5	2,8
Боли в спине	11	6
Кожный ГВ	33	18
Миокардит*	85 (22)	46 (12)
Перикардит	18	10
Плеврит	35	19
ГН	110	60
Спленомегалия	92	50
Тромбоцитопения	59	32
Лейкопения	17	9
Анемия	123	67
Увеличение СОЭ	158	86
Повышение уровня СРБ	167	91
Увеличение содержания ЦИК	133	72

Примечание. * — в скобках приведены сведения о диффузном миокардите с систолической дисфункцией миокарда.

Таблица 2 Параметры центральной гемодинамики у больных вторичным ИЭ

Параметр	Больные ИЭ на фоне ВПС/ДСТС (n=64)	Больные ИЭ на фоне РПС (n=24)	p
СДЛА, мм рт. ст.	53,04±17	62,5±15,6	<0,05
ФВ, %	55±13	54±11	>0,1
ИММ	174,7±50	176±44	>0,1
КДРЛЖ, см	6,1±1,05	5,6±0,9	<0,1
КСРЛЖ, см	4,4±1,1	3,9±0,9	>0,1
КДОЛЖ, мл	192±70	164±70	<0,1
КСОЛЖ, мл	92,6±50	76±40	>0,1
Частота нарушений ритма, %	32	62	<0,025 ($\chi^2=5,95$)

Примечание. ВПС/ДСТС – врожденные пороки сердца/дисплазия соединительной ткани сердца, РПС – ревматические пороки сердца, ФВ – фракция выброса, ИММ – индекс массы миокарда, КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСРЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, КДОЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСОЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

- Habib G., Hoen B., Tornos P. et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J 2009;30:2369–413.
- Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: современное течение. Клиницист 2011;3:4–9.
- Таранова М.В., Белокрыничкая О.А., Козловская Л.В., Мухин Н.А. «Маски» подострого инфекционного эндокардита. Тер арх 1999;1:47–50.
- Балабан С.Я., Дьяков С.Я. Ревматические маски инфекционного эндокардита. Тер арх 1986;7:137–40.
- Тарасова Г.М., Белов Б.С., Балабанова Р.М. Инфекционный эндокардит: ревматологические аспекты. Науч-практич ревматол 2008;6:11–6.
- Насонов Е.Л., Арабидзе Г.Г., Домба Т.Ю. и др. Септический эндокардит при неспецифическом аортоартериите. Клин мед 2003;1:69–73.
- Демин А.А., Сентякова Т.Н. Сочетание эндокардита Либмана–Сакса и инфекционного эндокардита. Клин мед 2002;3:28–33.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Инфекционный эндокардит у больного системной склеродермией. Науч-практич ревматол 2000;3:60–4.
- Teicholz L.E., Kreulen T., Herman M.V., Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. Am J Cardiol 1976;37:7–11.
- Chan K., Currie P.J., Seward J.B. et al. Comparison of three Doppler ultrasound method in the prediction of pulmonary artery disease. J Am Coll Cardiol 1987;9:549.
- Devereux R., Alonso D., Lutas E. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol 1986;57:450–8.
- Gehan E., George S.L. Estimation of human body surface area from height and weight. Cancer Chemother Rep (Part I) 1970;54:225–35.
- Yavasoglu I., Kadikoylu G., Bolaman Z. et al. Spondylodiscitis and Streptococcus viridans endocarditis. J Natl Med Assoc 2005;97(12):1722–4.
- Morelli S., Carmenini E., Caporossi A.P. et al. Spondylodiscitis and infective endocarditis: case studies and review of the literature. Spine 2001;26:499–500.
- Gonzalez-Juanatey C., Gonzalez-Gay M.A., Llorca J. et al. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts A 12-year study. Medicine (Baltimore) 2001;80(1): 9–19.
- Meyers O.L., Commerford P.J. Musculoskeletal manifestations of bacterial endocarditis. Ann Rheum Dis 1977;36:517–9.
- Auzary C., Le Thi Huong D., Delarbre X. et al. Subacute bacterial endocarditis presenting as polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis. Clin Exp Rheumatol 2006;24:38–40.
- Насонов Е.Л., Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. и др. Клиническая оценка иммунных комплексов при инфекционном эндокардите. Клин мед 1984;9:76–81.
- Deviri E., Glenville B.E. Inflammatory response in infective endocarditis. Eur J Inflamm 2007;5(2):57–63.
- McKenzie P.E., Hawke D., Woodroffe A.J. et al. Serum and tissue immune complexes in infective endocarditis. J Clin Lab Immunol 1980;4(3):125–32.
- Hurwitz D., Quismorio F.P., Friou G.J. Cryoglobulinaemia in patients with infectious endocarditis. Clin Exp Immunol 1975;19(1):131–41.
- Мухин Н.А., Козловская Л.Е., Андросова Т.В. и др. Гломерулонефрит, ассоциированный с инфекционным эндокардитом и антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Врач 2009;6:14–8.
- Chirinos J.A., Corrales-Medina V.F., Garcia S. et al. Endocarditis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: a case report and review of the literature. Clin Rheumatol 2007;26(4):590–5.
- Чипигина Н.С., Виноградова Т.Л., Тимофеев В.Т. и др. Поражение почек при инфекционном эндокардите. Клиницист 2008;4:16–23.
- Андросова Т.В., Таранова М.В., Козловская Л.В. Особенности течения и лечения инфекционного эндокардита. Врач 2008;6:21–3.
- Hoen B. Platelets and platelet inhibitors in infective endocarditis. Curr Infect Dis Rep 2002;4(4):299–303.