

**ТАЗИНА
СЕРАФИМА ЯКОВЛЕВНА**

**МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ, ПОВРЕЖДЕНИЯ И ДИСФУНКЦИИ
МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ, ИХ
ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

14.01.04 – внутренние болезни

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Москва – 2019

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Федорова Татьяна Алексеевна

Официальные оппоненты:

Тюрин Владимир Петрович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ
«Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава
России, кафедра внутренних болезней ИУВ, заведующий кафедрой;

Барт Борис Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.
Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры поликлинической терапии;

Попов Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой
хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, руководитель лаборатории
клинической микробиологии и антимикробной терапии

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Новосибирский Государственный
Медицинский Университет» Минздрава России

Защита состоится «___» _____ 2019 года в ____ ч. на заседании диссертационного
совета Д.208.040.13 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет) по адресу: 119991, г. Москва, улица Трубецкая д. 8, стр. 2.

Диссертация доступна для ознакомления в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет) по адресу: 119034, Москва, Зубовский бульвар, 37/1 и
на сайте <https://sechenov.ru/>.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета

д.м.н., профессор

Дроздов Владимир Николаевич

Актуальность

В настоящее время инфекционный эндокардит (ИЭ) является одной из сложнейших проблем клинической медицины, значимость которой определяется ростом заболеваемости, поздней диагностикой, плохим прогнозом и высокой летальностью [Pierce D. et.al., 2012, Thuny F. et.al., 2012].

В Англии с 2008 по 2013 гг. частота ИЭ ежемесячно увеличивалась на 0,11 случаев и достигла 35 случаев в месяц на 10 млн. человек [Dayer M.J. et al., 2015]. В США ежегодно регистрируется от 10 000 до 15 000 заболевших, в России - более 10 000 [Тюрин В.П., 2012, Slipczuk L. et al., 2013].

Диагностика ИЭ остается трудной задачей в связи с появлением новых форм и полиморфизмом клинической картины. Особенно сложно установить диагноз у пожилых пациентов при отсутствии положительных данных бактериологического исследования крови, наличии ложноположительных или отрицательных результатов эхокардиографии [Tornos P. et al., 2011, Ford J.C. et al., 2012]. До 75% больных поступают в стационар с неправильным диагнозом, а частота первичного обнаружения ИЭ во время оперативного вмешательства или на аутопсии, по-прежнему, составляет 21-30% [Рыбакова М.Г., 2009, Li L. et al., 2014]. Все это способствует несвоевременному началу адекватного лечения и плохому прогнозу. В зависимости от этиологии уровень летальности составляет от 20 до 40% [Bustamante J. et al., 2014, Zencir C., et al., 2015].

На сегодняшний день не вызывает сомнения наличие при ИЭ системной воспалительной реакции на бактериальную инфекцию. При генерализации инфекционного процесса утрачивается изначально защитная функция локального воспаления и реализуются механизмы системного повреждения. Наличие микробных клеток в кровотоке приводит к активации клеток крови, что сопровождается синтезом и выделением широкого спектра биологически активных веществ – эндогенных медиаторов острой фазы воспаления, вызывающих нарушение регуляции или прямое повреждение эндотелия сосудов, повышение проницаемости капилляров, активацию сосудистого звена гемостаза [Cornelissen S.G., 2013, Opal S.M. et al, 2015]. В то же время, работы, посвященные изучению

уровней ФНО α , ИЛ-6, VEGF, маркеров, подтверждающих бактериальную природу воспаления, немногочисленны, а их данные нередко противоречивы [Tsaganos T. et.al, 2013, Yu C.W. et al, 2013, Müller- Werdan U. et al, 2016]. Между тем выяснение закономерности динамики этих показателей несомненно важно не только для своевременной диагностики, но и контроля течения заболевания, оценки адекватности терапии.

Еще больше трудностей возникает при диагностике миокардиальных изменений, которые могут приводить к развитию СН при умеренном клапанном поражении. Клинические проявления дисфункции миокарда сходны с клинической симптоматикой ИЭ, а известные на сегодняшний день лабораторно-инструментальные критерии диагностики являются малоспецифичными. Перспективы в решении этой проблемы связаны с определением тропонина I, являющегося высокоспецифичным маркером поражения сердечной мышцы. Отсутствие результатов динамического исследования показателя, сопоставления его изменений с активностью провоспалительных компонентов и данными морфологического исследования миокарда, обуславливают необходимость изучения этих аспектов проблемы, что может иметь значение для оценки вклада изменений миокарда в развитие и прогрессирование СН при ИЭ [Федорова Т.А. и соавт., 2016, Sakhuja R. et al, 2007].

Степень разработанности темы исследования

Одним из наиболее исследованных маркеров активности воспаления при ИЭ является СРБ, однако, по-прежнему, возникают вопросы о его диагностической и прогностической значимости, возможности использования для контроля эффективности проводимой терапии [Гуревич М.А. и соавт., 2006, Yu C.W. et al., 2013]. Противоречивыми остаются данные о роли ФНО α при ИЭ. Авторы указывают на увеличение концентрации маркера [Edwards A.M. et al., 2012], сохраняющиеся нормальные показатели [Rawczynska-Englert I. et al., 2000], а также разнонаправленные изменения в зависимости от вида возбудителя [Graham J.G. et al, 2013]. Большинство исследователей указывает на важность дальнейшего изучения ИЛ-6, особенно у пациентов с отрицательной гемокультурой [Müller-

Werdan U. et al., 2016]. Важным медиатором воспаления и эндотелиальной дисфункции является VEGF, однако его исследование при ИЭ не проводилось. Продолжает обсуждаться вопрос о диагностической значимости PCT и PSP [Беганская Л.А. и соавт., 2017, Pantelidou I.M. et.al., 2015]. Отсутствуют данные о роли факторов воспаления в развитии повреждения и дисфункции миокарда при ИЭ. Имеются противоречивые сведения о характере динамики hsTnI на фоне терапии, его диагностическом и прогностическом значении [Snipsøyr M.G. et al, 2016].

Цель работы – повышение эффективности диагностики и лечения ИЭ путем использования комплекса маркеров воспаления (hsCRP, ФНО α , ИЛ-6, VEGF), бактериальной инфекции (PCT, PSP), повреждения и дисфункции миокарда (hsTnI, NT-pro-BNP).

Задачи исследования

1. На основании ретроспективного и проспективного анализа клинико-лабораторных и инструментальных данных у больных ИЭ, госпитализированных в 1997-2004 гг. и 2008-2015 гг. установить закономерности современного течения ИЭ.
2. Изучить особенности заболевания при ПИЭ и ВИЭ.
3. Определить динамику концентрации CRP, ФНО α , ИЛ-6 и VEGF в различных группах больных ИЭ в госпитальном и послегоспитальном периодах.
4. Оценить диагностическое значение PCT и PSP у больных ИЭ.
5. Изучить особенности динамики hsTnI в различных группах больных ИЭ.
6. Сравнить клинико-лабораторные и морфо-функциональные показатели у больных с различным уровнем NT-pro-BNP.
7. Изучить морфологические изменения миокарда у больных ИЭ на основании данных световой и электронной микроскопии.
8. Выявить связь концентрации маркеров воспаления и бактериальной инфекции с лабораторными показателями повреждения, дисфункции миокарда, его морфологическими изменениями и гемодинамическими нарушениями при ИЭ.

Научная новизна исследования

Впервые на большом клиническом материале представлены результаты комплексного клинико-лабораторного, инструментального и морфологического исследования, позволившие определить диагностическое и прогностическое значение маркеров воспаления, повреждения и дисфункции миокарда, а также их роль в патогенезе сердечной недостаточности у больных ИЭ.

Впервые в России изучена полугодовая динамика воспалительных цитокинов (СРБ, ФНО α , ИЛ-6) и медиатора воспаления VEGF, оценена возможность их использования для диагностики, мониторинга течения и эффективности терапии у больных с различными вариантами ИЭ.

Впервые на Российской популяции больных ИЭ установлено повышение концентрации hsTnI, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс миокарда и подтверждается морфологическими изменениями сердечной мышцы с воспалением, дистрофией, повреждением кардиомиоцитов. Установлена прямая корреляционная связь уровня hsTnI с концентрацией маркеров воспаления, NT-pro-BNP, морфо-функциональными показателями миокарда, функциональным классом сердечной недостаточности.

Впервые, на основании выявленных взаимоотношений изучаемых показателей, разработана концепция участия провоспалительных факторов, и, прежде всего, ИЛ-6 и ФНО α , оказывающего цитотоксическое действие, в патогенезе нарушений гемодинамики и прогрессировании сердечной недостаточности у больных ИЭ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлены особенности современного течения ИЭ, знание которых необходимо для своевременного выявления болезни и адекватной лечебной тактики.

Динамическое исследование содержания СРБ, ФНО α , ИЛ-6 и VEGF у больных ИЭ может быть использовано для оценки активности воспалительного процесса, диагностики осложнений, позволяет объективизировать эффективность

антибактериальной терапии, своевременно провести ее коррекцию и/или направить больного на хирургическое лечение.

Определение концентрации PSP расширяет возможности верификации бактериальной инфекции при лихорадке неясного генеза и является важным критерием в комплексной диагностике и оценке тяжести течения ИЭ.

Определение уровня hsTnI может быть использовано в комплексной оценке тяжести инфекционно-токсического процесса, повреждения миокарда и прогноза у больных ИЭ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Последнее десятилетие характеризуется ростом частоты ИЭ у пожилых пациентов (на 9,7%), увеличением доли медицинских вмешательств (на 7,7%), инъекционной наркомании (на 10,8%) среди источников инфекции. Отмечается нарастание высоковирулентной (в 2 раза, $p=0,034$) и смешанной флоры (в 5 раз, $p=0,018$), увеличение частоты поражения митрального (на 14,8%, $p=0,030$) и трикуспидального (на 8,9%) клапанов, нарушений ритма и проводимости (на 23,5%, $p=0,045$), тромбоэмболий, в т.ч. в систему легочной артерии (на 17,8%).
2. Комплексное динамическое исследование факторов воспаления (СРБ, ФНО α , ИЛ-6, VEGF) позволяет своевременно выявить и оценить активность инфекционно-воспалительного процесса, диагностировать осложнения, объективизировать эффективность проводимой терапии.
3. Уровень PSP увеличен у 89,1% пациентов ИЭ. Исследование маркера позволяет верифицировать бактериальную природу воспаления у 30,9% больных с отрицательной гемокультурой и 21,3% - с дискордантными показателями РСТ. Определение PSP может быть рекомендовано в комплексной диагностике и контроле результатов терапии ИЭ.
4. У 58,2% больных ИЭ установлено повышение уровня hsTnI в крови. У 60,5% наиболее тяжелых пациентов с СН III-IV ФК и высокими показателями hsTnI (более 20 пг/мл), наряду с клапанным поражением, по данным морфологического исследования определяются значительные изменения миокарда, характеризующиеся воспалением, дистрофией, повреждением кардиомиоцитов.

5. Повреждающее влияние факторов воспаления, их цитотоксический эффект являются важнейшим звеном в развитии изменений миокарда, нарушений гемодинамики и прогрессировании сердечной недостаточности у больных ИЭ.

Степень достоверности и апробация результатов

В ходе выполнения данной работы обследовано большое количество больных, использован комплекс современных высокоинформативных методов исследования, выбранных в соответствии с поставленными целями и задачами. Анализ полученных данных проводился с использованием адекватных, общепринятых методов и критериев статистической обработки. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации основаны на результатах исследования, достоверность которых подтверждена актом проверки первичной документации.

Материалы исследования доложены и обсуждены на XII Московской ассамблее «Здоровье столицы» (Москва, 2013), школе РНМОТ и «Архива внутренней медицины» (Саратов, 2014), XIX Международной научно-практической конференции "Пожилой больной. Качество жизни" (Москва, 2014), IV, V, VI Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2015, 2016, 2017), X Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2015), XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016), XII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2017), XIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2018).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании сотрудников кафедры терапии, кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, кафедры госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедры клинической лабораторной диагностики, кафедры терапии и подростковой медицины, кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ФГБНУ НИИМЧ (протокол № 2 от 17 января 2018 года).

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования включены в материалы лекций и семинаров по ИЭ для врачей терапевтов и семейных врачей на сертификационных циклах кафедры терапии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Полученные научные данные используются в практической работе терапевтических отделений ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 32 научные работы в России и за рубежом, из них 11 - в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК, 5 - в рецензируемых научных изданиях, индексируемых системами Web of Science или Scopus.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в реализации данной работы на всех ее этапах. Самостоятельно осуществляла набор пациентов в исследование, их клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. Разрабатывала схемы лечения пациентов, проводила оценку эффективности антибактериальной терапии. Участвовала в получении морфологического материала, морфологических исследованиях биоптатов. Автором лично проведена статистическая обработка обобщенного материала, результаты которого легли в основу основных положений, выводов и практических рекомендаций. Оформление текста диссертации, все научные публикации и доклады также выполнены автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.04 - внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2 и 3 паспорта внутренних болезней.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, библиографии, включающей 254 источника, в том

числе - 49 отечественных и 205 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 465 страницах машинописного текста, из них 149 составляет приложение. Работа иллюстрирована 7 таблицами и 430 рисунками.

Материалы и методы исследования

В исследование включены данные проспективного и ретроспективного обследования 241 больного ИЭ, находившегося на лечении в ГКБ им. С.П. Боткина г. Москвы с 1997 по 2004 гг. и с 2008 по 2015 гг. Для объективизации диагностики применяли критерии, предложенные D.T. Durak и соавт. из Duke University Medical Center (DUKE - критерии). Из исследования были исключены больные с острой коронарной патологией.

Наблюдалось 155 мужчин (64,3%) и 86 женщин (35,7%). Половину составили пациенты в возрасте от 20 до 49 лет (53,5% ДИ: 47,4% - 59,5%), четверть – больные от 60 до 89 лет (24,1% ДИ: 19,2% - 29,5%). Источник инфекции был выявлен в 66,0% (ДИ: 60,0% - 71,6%) случаев. Основными причинами ИЭ являлись внутривенное употребление наркотических препаратов (19,6% ДИ: 15,1% - 24,8%), медицинские вмешательства и манипуляции (12,3% ДИ: 8,8% - 16,8%), одонтогенный сепсис (11,5% ДИ: 8,1% - 15,8%).

ПИЭ и ВИЭ диагностированы примерно с одинаковой частотой (52,3% ДИ: 46,2% - 58,3% и 47,7% ДИ: 41,7% - 53,8%, соответственно). У 12,4% (ДИ: 8,9% - 16,8%) пациентов ВИЭ развился на фоне атеросклеротических, у 8,3% (ДИ: 5,5% - 12,0%) – ревматических, у 5,0% (ДИ: 2,9% - 8,0%) – врожденных пороков сердца. В 4,1% (ДИ: 2,3% - 7,0%) случаев была диагностирована миксоматозная дегенерация створок митрального клапана, в 9,1% (ДИ: 6,1% - 13,0%) - двустворчатый аортальный клапан, в 5,0% (ДИ: 2,9% - 8,0%) - ИЭ протезированного клапана.

Всем больным проводилась двухкомпонентная антибактериальная терапия, при необходимости (59,3% (ДИ: 53,3% - 65,2%)) - трехкомпонентная. Препаратами первого ряда были защищенные пенициллины (29,0% ДИ: 23,8% - 34,8%) или оксациллин (26,1% ДИ: 21,1% - 31,7%), ванкомицин (24,1% ДИ: 19,2% - 29,5%), цефалоспорины 3-4 поколения (40,7% ДИ: 34,8% - 46,7%), аминогликозиды (36,1%

ДИ: 30,4% - 42,1%); второго ряда - фторхинолоны 3 поколения (47,3% ДИ: 41,3% - 53,4%), рифампицин (19,5% ДИ: 15,1% - 24,6%), карбопенемы (27,8% ДИ: 22,6% - 33,5%). Применялись также линезолид (7,9% ДИ: 5,1% - 11,5%), даптомицин (4,6% ДИ: 2,6% - 7,5%), флуконазол (44,1% ДИ: 38,0% - 50,2%).

Со значительным улучшением выписаны 54 (22,4% ДИ: 17,7% - 27,8%) пациента, 67 (27,8% ДИ: 22,6% - 33,5%) переведены для хирургической коррекции. Общая смертность составила 30,3% (ДИ: 24,9% - 36,1%). В стационаре умерли 49 больных (20,3% ДИ: 15,8% - 25,5%). Основными причинами госпитальной смертности являлись прогрессирующие на фоне септического процесса СН (25,0% ДИ: 15,3% - 37,3%) и менингоэнцефалит (22,9% ДИ: 13,6% - 35,0%). В течение полугода после выписки умерли еще 24 пациента (10,0% ДИ: 6,8% - 14,0%), преимущественно, на фоне нарастания СН (70,8% ДИ: 53,3% - 84,4%).

Методы исследования

Всем больным ИЭ было проведено комплексное обследование, включающее клинический и биохимический анализы крови, анализы мочи, ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек. При необходимости выполнялись суточное мониторирование ЭКГ, компьютерная и магнитно-резонансная томография, доплеровское сканирование артерий, исследование спинномозговой жидкости.

Специальная программа включала:

- Исследование гемокультуры с определением чувствительности к антибиотикам при помощи автоматизированных бактериологических анализаторов BD BACTEC FX с использованием питательных сред.
- Эхокардиографическое исследование на ультразвуковом приборе Technos mrx (ESAOTE, Италия) проводилось под руководством д.м.н., профессора кафедры ультразвуковой диагностики РМАНПО, Рыбаковой М. К. Всем больным выполнялась трансторакальная ЭХО-КГ, при наличии показаний использовался чреспищеводный доступ. В динамике оценивались размеры камер сердца, ФВ ЛЖ,

- толщина МЖП и ЗСЛЖ, наличие зон акинезии, степень клапанной регургитации, размеры и локализация вегетаций, наличие фистул, абсцессов клапанных структур.
- Определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) в сыворотке крови методом иммунотурбидиметрии «CRP hs FS» («Diasys Diagnostic Systems») на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 20 (Финляндия). Нормальные значения составляли 0-5 мг/л.
 - Измерение концентрации фактора некроза опухоли α (ФНО α) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия). Нормальные значения ФНО α составляли 0-6 пг/мл.
 - Исследование концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) в плазме крови иммуноферментным методом при помощи наборов для количественного определения человеческого ИЛ-6 в биологических жидкостях человека и культуральных средах Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия). Нормальные значения составляли от 0 до 10 пг/мл.
 - Количественное определение уровня PCT в плазме было выполнено с использованием наборов реактивов «BRAHMS TM PCT sensitive» на иммунофлюоресцентном анализаторе KRYPTOR® (ThermoFisher, Hennigsdorf, Германия). Нормальные значения PCT составляли $\leq 0,05$ нг/мл.
 - Определение уровня пресепсина (PSP) проводилось методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с использованием технологии MAGTRATION на анализаторе PATHFAST («LSI Medience Corporation», Япония). Нормальными считались значения PSP менее 300 пг/мл.
 - Проведено изучение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа при помощи набора реагентов VEGF-ИФА-БЕСТ (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия). Нормальные значения VEGF находились в диапазоне от 0 до 246 пг/мл.
 - Определение концентрации высокочувствительного тропонина (hsTnI) в сыворотке крови методом хемилюминесцентного ферментативного анализа на

микрочастицах (CMIA) на автоматическом анализаторе ARCHITECT i2000 SR (Abbott Laboratories, США). В качестве верхней границы нормы hsTnI использовалось значение 99-й перцентили для данного метода – 12 пг/мл.

– Измерение концентрации метаболически неактивного фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов NT-pro-BNP-ИФА-БЕСТ (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия). Нормальные значения NT-pro-BNP находились в диапазоне от 0 до 250 пг/мл.

Определение показателей проводилось у 121 пациента, госпитализированных в 2008-2015 гг. в динамике - при поступлении, через 3 недели и 6 месяцев. Лабораторные исследования выполнены под руководством д.м.н., профессора кафедры клинической лабораторной диагностики РМАНПО Ройтмана А. П.

– Морфологическое исследование (световая и электронная микроскопия) интраоперационных биоптатов ушка правого предсердия с участком пристеночного эндокарда, створок пораженного клапана, а также участков миокарда желудочков, полученных при аутопсии, проводилось под руководством научного руководителя НИИМЧ, д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН Кактурского Л.В.

Гистологические препараты миокарда для световой микроскопии окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону.

Образцы ткани для электронно-микроскопического исследования фиксировали в 2,5% растворе глutarового альдегида на фосфатном буфере при pH 7,4 с последующей дофиксацией в 1% растворе четырехоксида осмия. Материал обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и ацетоне. Затем тканевые образцы заключали в смесь «эпон-аралдит». Ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме UC7 фирмы Leica и исследовали в трансмиссионном электронном микроскопе Libra 120 (Zeiss, Germany).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0. под руководством зав. кафедрой информатики и медицинской статистики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), доктора математ. наук, профессора Герасимова А.Н.

При нормальном распределении количественных признаков их описание проводили с помощью среднего арифметического значения (M) $\pm$ стандартная ошибка среднего (m). При непараметрическом - использовали логарифм концентрации признака, распределение которого было ближе к нормальному. Качественные показатели представлены в процентах по ординальной (бальной) шкале и/или факту наличия признака. Гипотезу о равенстве средних двух несвязанных выборок проверяли с помощью двухвыборочного t-критерия Стьюдента в случаях нормального распределения, при непараметрическом распределении данных – с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение частотных признаков в независимых выборках выполнено с помощью критерия Пирсона χ^2 . Проведен корреляционный анализ данных с определением коэффициента корреляции (r). В качестве критического уровня статистической значимости различий был принят уровень при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика ИЭ на современном этапе

Сравнительный анализ клинических данных больных ИЭ в различные периоды обследования показал, что последнее десятилетие характеризуется сокращением длительности догоспитального периода, увеличением числа правильных диагнозов на амбулаторном этапе. Однако, по-прежнему, около половины больных (54,2%) поступало в стационар более, чем через месяц с момента появления первых симптомов заболевания, а правильный диагноз устанавливался лишь в 27,3% случаев. В 1,5 раза увеличилось количество пациентов старше 60 лет (28,9% и 19,2%, соответственно), более чем в 2 раза - больных с ВИЭ, возникшим на фоне атеросклеротического (17,4% и 7,5%, соответственно) ($p = 0,031$), в 4 раза – миксоматозного поражения створок клапанов (6,6% и 1,7%, соответственно). Возросла роль наркомании (с 14,0 до 24,8%) в

развитии ИЭ. С 39,0% до 67,8% увеличилась доля положительных результатов гемокультуры ($p=0,009$). Чаще, чем в предыдущие годы определялся *Staphylococcus aureus* (22,3% и 11,0%, соответственно) ($p=0,034$), полимикробные высоковирулентные ассоциации (5,0% и 0%, соответственно) ($p=0,018$), *Enterococcus* spp. (9,9% и 4,2%, соответственно), уменьшилась доля *Streptococcus viridans* (1,7% и 4,1%, соответственно), что, во многом, определило особенности клинической картины ИЭ. Наблюдалось нарастание степени активности инфекционно-токсического процесса, о чем свидетельствовали фебрильная (34,71%) и гектическая (37,19%) лихорадка с ознобом и профузным потом (66,7%), выраженный лейкоцитоз (60,3%) ($p<0,001$), ускорение СОЭ (81,5%) ($p=0,034$), спленомегалия (62,9%), абсцессы селезенки (13,2%). Достоверно чаще определялись крупные (62,9%) ($p=0,041$) и мало организованные (83,2%) ($p=0,005$) вегетации на створках клапанов, абсцессы фиброзного кольца (46,7%) ($p=0,000$), разрывы створок клапанов и отрыв хорд (40,3%) ($p<0,001$), фистулы между камерами сердца (16,8%) ($p=0,007$). В последние годы увеличилось количество больных с поражением митрального (с 18,3% до 33,1%) ($p=0,030$) или трикуспидального (с 14,2% до 23,1%) клапанов (рис.1).

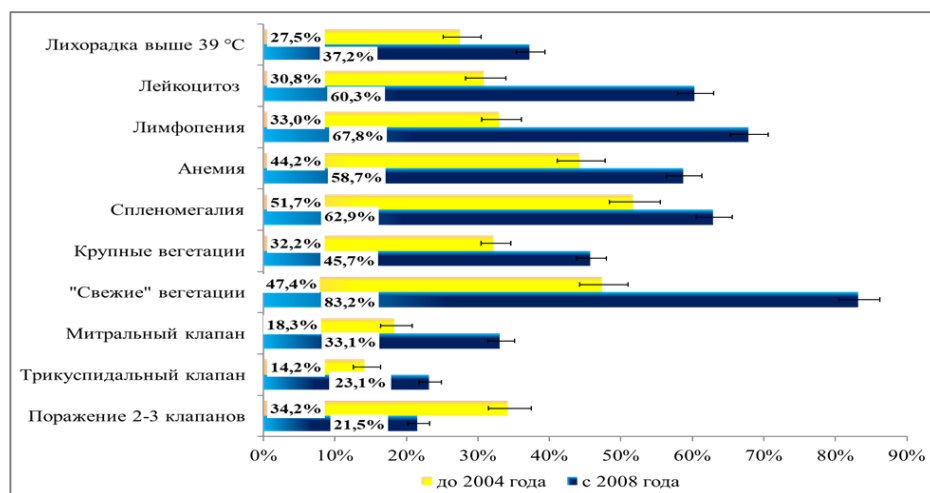


Рисунок 1 Клинические проявления современного ИЭ

В 75,2% случаев диагностированы нарушения ритма и проводимости ($p=0,045$), в 65,3% - ТЭ, в 48,8% - иммунокомплексные осложнения, 19,8% больных нуждалось в длительном лечении в реанимационном отделении ($p=0,013$). Большинство пациентов поступали в стационар с СН II (37,2%) или III (44,6%) ФК.

В последние годы ИЭ характеризовался уменьшением общей (с 33,9% до 26,7%) и госпитальной (с 23,1% до 17,5%) летальности. Максимальная смертность приходилась на первые две недели пребывания в стационаре (10,8%) и была обусловлена септическим процессом (32,1%) или возникшими на его фоне менингоэнцефалитом (17,9%), тяжелой недостаточностью кровообращения (10,7%), ТЭЛА (10,7%).

По сравнению с данными периода сравнения с 57,5% до 47,1% уменьшилось число **больных ПИЭ**. Большинство обследованных (88,9%) были моложе 60 лет, в 6 раз чаще, чем при ВИЭ источником инфекции являлось внутривенное применение наркотических препаратов (32,5%) ($p<0,001$), в 3 раза чаще - гнойные заболевания кожи и подкожной клетчатки (15,4%) ($p=0,032$). При поступлении у большинства больных выявлялись признаки активности инфекционно-токсических проявлений: лихорадка (94,4%) с гектическими показателями в 37,3% случаев, спленомегалия (56,9%), тромбоцитопения (62,9%), повышение СОЭ (79,0%). ПИЭ характеризовался более частым выявлением возбудителя (62,4%), преимущественно *Staphylococcus spp.* в виде моноинфекции (36,8%) ($p=0,005$) или в сочетании с *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter lwoffii*, *Streptococcus haemolyticus* (6,4%). Преобладало поражение правых отделов сердца (40,5%) ($p<0,001$). Достоверно чаще, чем при ВИЭ выявлялись крупные вегетации на клапанах (51,8% и 29,6%, соответственно) ($p=0,041$). При ПИЭ отмечалась более высокая частота ТЭ (64,3% и 48,7%, соответственно) ($p=0,010$) и иммунокомплексных (52,4% и 41,7%, соответственно) осложнений. Преобладали ТЭ в систему легочной артерии с развитием инфарктной пневмонии (31,7%) ($p<0,001$), множественные эмболии (19,8%), иммунокомплексный нефрит (19%). В половине случаев (48,4%) диагностирована СН I-II ФК. У трети больных (30,1%) наблюдалось тяжелое течение ИЭ, требующее длительного наблюдения в условиях реанимации. Достоверно чаще пациенты с ПИЭ погибали в ранние сроки заболевания (20,6%), в отдаленный период – (5,6%) ($p=0,001$). В 76,9% случаев причиной госпитальной летальности являлся прогрессирующий септический процесс, из них в 15,4% случаев – в сочетании с СН.

ВИЭ стал встречаться чаще, в 52,9% случаев. В 38,3% случаев развивался у пациентов старше 60 лет. Среди источников инфекции преобладали медицинские инвазивные и внутрисосудистые манипуляции (28,6%), очаги хронической инфекции (11,6%). Достоверно чаще, чем при ПИЭ, в анамнезе встречались ИБС и артериальная гипертензия (29,7%) ($p<0,001$), ИБС и сахарный диабет (13,5%) ($p=0,041$). ВИЭ характеризовался субфебрильной лихорадкой (29,6%), отсутствием выраженной анемии (47,0%), значительного лейкоцитоза (58,3%). Среди выявленных возбудителей преобладала группа стафилококка, однако встречалась реже, чем при ПИЭ (19,3%). В 2 раза чаще диагностировали поражение митрального клапана (34,8% и 17,5%, соответственно) ($p=0,002$). Аортальная недостаточность в обеих группах определялась практически с одинаковой частотой (23,8% при ПИЭ и 29,6% при ВИЭ). У большего числа больных отмечались нарушения ритма и проводимости (68,7% и 53,2%, соответственно) ($p=0,010$), в половине случаев – комбинированные (33,9%). ВИЭ характеризовался достоверно более высокой частотой СН III-IV ФК (64,3%), чем ПИЭ (48,4%) ($p=0,009$). Больные с ВИЭ чаще, чем при ПИЭ имели неблагоприятный отдаленный прогноз: 14,8% погибли в сроки, превышающие 3 недели от начала лечения ($p=0,025$). Основной причиной госпитальной и внебольничной летальности являлась прогрессирующая СН (63,6% и 81,2%, соответственно) ($p=0,002$) (рис.2).

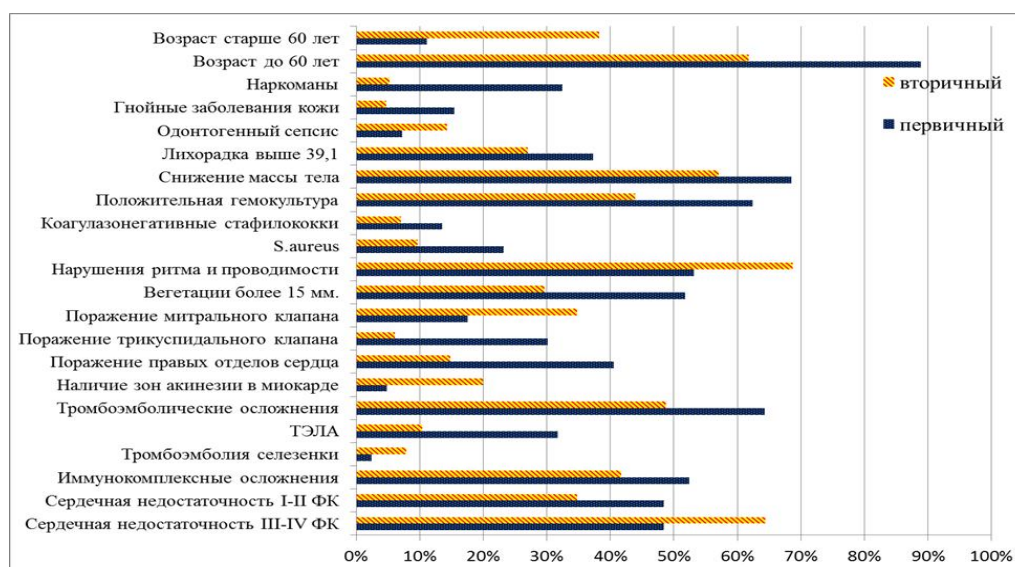


Рисунок 2 Характеристика больных с ПИЭ и ВИЭ

Таким образом, каждый временной период вносит определенные изменения в течение ИЭ, знание особенностей современного течения болезни может способствовать своевременной диагностике, предупреждению осложнений и улучшению прогноза при этой патологии.

Маркеры воспаления, бактериальной инфекции
и повреждения миокарда при ИЭ

Биомаркеры были изучены у пациентов с ПИЭ (I группа) и ВИЭ (II группа).

Повышение концентрации hСРБ при поступлении наблюдалось у всех обследованных, достоверно больше при ПИЭ ($88,16 \pm 9,50$ мг/л), чем при ВИЭ ($54,17 \pm 6,19$ мг/л) ($p=0,005$) (норма 0-5 мг/л) (рис.3А). В обеих группах отмечалась корреляционная связь уровня маркера с инфекционно-токсическими проявлениями: лихорадкой ($r=0,221$) ($p=0,028$) и ($r=0,218$) ($p=0,050$), лейкоцитозом ($r=0,220$) ($p=0,027$) и ($r=0,273$) ($p=0,046$), повышением СОЭ ($r=0,265$) ($p=0,007$) и ($r=0,331$) ($p=0,002$), соответственно. При высеивании *S. aureus* количество СРБ при ПИЭ в 23 раза ($113,10 \pm 15,64$ мг/л), а при ВИЭ в 17 раз ($82,67 \pm 20,69$ мг/л) превышало нормальные показатели. В обеих группах содержание маркера при осложненном течении было в 2 раза больше ($98,81 \pm 11,48$ мг/л) и ($68,14 \pm 12,24$ мг/л), чем при неосложненном ($47,59 \pm 9,28$ мг/л) и ($36,19 \pm 7,63$ мг/л), ($p=0,028$) и ($p=0,071$), соответственно. Более высокие показатели протеина наблюдались у больных с нарушениями ритма и изменениями ST-T на ЭКГ: в I группе - $106,86 \pm 16,50$ мг/л ($p=0,042$) и $94,71 \pm 15,78$ мг/л, во II - $59,18 \pm 8,19$ мг/л и $61,84 \pm 9,09$ мг/л, соответственно. Нарастание количества СРБ отмечалось у всех пациентов ВИЭ с СН, более выражено при СН IV ФК ($97,14 \pm 21,14$ мг/л). У инъекционных наркоманов уровень СРБ был сопоставим в двух группах и составил при ПИЭ $97,52 \pm 11,65$ мг/л, при ВИЭ - $95,50 \pm 25,96$ мг/л. Наибольшая величина маркера определялась у больных, умерших в позднем госпитальном периоде - $120,73 \pm 29,38$ мг/л. При ВИЭ максимальные показатели СРБ зарегистрированы у пациентов, умерших в первые две недели госпитализации ($107,00 \pm 53,46$ мг/л).

Через 3 недели терапии снижение концентрации СРБ выявлялось у 76,2% больных ПИЭ и 61,4% пациентов ВИЭ (рис.3А). ПИЭ характеризовался более

выраженной положительной динамикой маркера ($p=0,004$). Сохранение высоких или возрастание показателей протеина на фоне проводимого лечения соответствовало рецидивирующей лихорадке ($r=0,346$) ($p=0,002$) и ($r=0,339$) ($p=0,016$), лейкоцитозу ($r=0,318$) ($p=0,004$) и ($r=0,465$) ($p<0,001$), повышению СОЭ ($r=0,356$) ($p=0,001$) и ($r=0,439$) ($p<0,001$), соответственно. Максимальные значения отмечались при повторной бактериемии *S. aureus* ($66,53\pm 17,51$ мг/л и $63,82\pm 32,12$ мг/л), *E. faecalis* ($84,37\pm 39,70$ мг/л и $49,52\pm 22,71$ мг/л) или *E. faecium* ($69,26\pm 34,59$ мг/л и $47,14\pm 18,31$ мг/л). При ПИЭ наблюдалась корреляционная связь концентрации СРБ с выявленными нарушениями ритма ($r=0,203$) ($p=0,046$), ТЭ осложнениями ($r=0,223$) ($p=0,042$). При ВИЭ выявлялась такая же тенденция, однако связь оказалась не достоверной. Более высокие значения маркера регистрировались при СН IV ФК и были в 1,3 раза выше при ВИЭ ($90,81\pm 17,07$ мг/л), чем при ПИЭ ($67,97\pm 27,72$ мг/л). Отсутствие снижения показателя в обеих группах отмечалось у больных с неблагоприятным прогнозом заболевания ($p=0,003$) и ($p<0,001$).

Уровень ФНОα при поступлении повышался у всех больных и составил, в среднем, $26,23\pm 1,20$ пг/мл при ПИЭ и $23,70\pm 0,96$ пг/мл при ВИЭ (норма – 0-6 пг/мл) (рис.3В). В обеих группах наиболее высокие значения ФНОα отражали активность инфекционно-токсического воспаления, при ПИЭ связь была достоверной: с нейтрофилезом ($r=0,309$) ($p=0,041$), лимфопенией ($r=-0,296$) ($p=0,050$), СОЭ ($r=0,372$) ($p=0,044$). При высеивании коагулазонегативных стафилококков уровень ФНОα в I группе составлял $30,56\pm 3,86$ пг/мл, во II – $24,71\pm 3,01$ пг/мл, *S. aureus* – $26,47\pm 2,10$ пг/мл и $24,22\pm 3,55$ пг/мл, соответственно, что в 4-5 раз превышало нормальные значения. У 75,0% больных ПИЭ и 74,1% пациентов ВИЭ с нарушениями ритма концентрация маркера превышала 21,0 пг/мл. Максимальные значения ФНОα наблюдались при генерализованном эмболическом синдроме ($28,82\pm 2,76$ пг/мл и $34,08\pm 15,74$ пг/мл). При ВИЭ СН IV ФК соответствовала более высокая концентрация маркера ($25,16\pm 2,73$ пг/мл), чем СН I ФК ($17,80$ пг/мл). У инъекционных наркоманов в обеих группах величина ФНОα была больше ($29,45\pm 2,05$ пг/мл при ПИЭ и $28,68\pm 5,39$ пг/мл при ВИЭ), чем

у остальных пациентов ($23,30 \pm 1,03$ пг/мл, $p=0,009$ и $23,47 \pm 0,97$ пг/мл, соответственно). У 25,0% пациентов ВИЭ, почти в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, количество ФНО α было меньше 19 пг/мл. В этих случаях заболевание характеризовалось наиболее тяжелым течением, о чем свидетельствовали многоклапанное поражение (36,4%), внутрисердечные (63,6%), ТЭ и иммунокомплексные (72,7%) осложнения. Смертность составила 54,5%. Прогностически неблагоприятными являлись и высокие значения ФНО α при поступлении. Уровень маркера, в 4-5 раз превышающий нормальные показатели, при ПИЭ соответствовал неблагоприятному ближайшему прогнозу ($29,67 \pm 4,33$ пг/мл), при ВИЭ-риску смерти в позднем госпитальном периоде ($25,18 \pm 2,18$ пг/мл) или в течение полугода после выписки ($27,29 \pm 2,18$ пг/мл).

Через 3 недели антибактериальной терапии снижение уровня ФНО α регистрировалось в обеих группах почти у половины наблюдавшихся, при этом у всех сохранялись повышенные концентрации маркера ($24,86 \pm 1,42$ пг/мл и $24,44 \pm 1,10$ пг/мл, соответственно) (рис.3В).

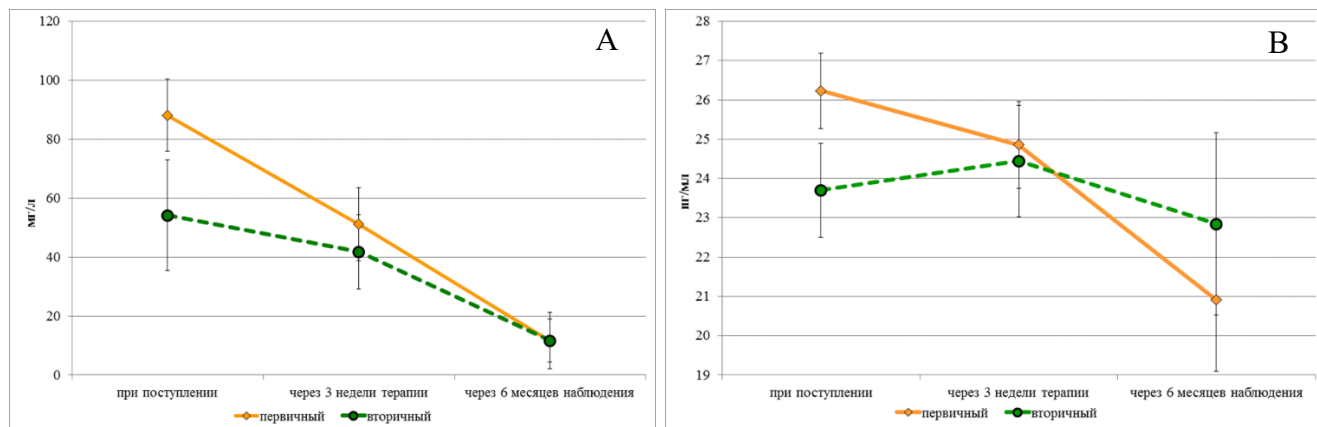


Рисунок 3 Динамика уровня СРБ (А) и ФНО α (В) при ИЭ

Более высокие значения цитокина регистрировались при рецидивах лихорадки ($27,31 \pm 1,64$ пг/мл, $p=0,005$ и $25,13 \pm 1,98$ пг/мл), нарастании лейкоцитоза ($36,62 \pm 4,58$ пг/мл и $24,78 \pm 3,17$ пг/мл), повторном высеивании стафилококковой флоры ($25,59 \pm 1,92$ пг/мл и $28,00 \pm 3,16$ пг/мл). В обеих группах у больных с рецидивирующими эмболиями, иммунокомплексными осложнениями, нарушениями ритма величина ФНО α в 4 раза превышала нормальные показатели ($24,93 \pm 1,73$ пг/мл и $25,49 \pm 1,84$ пг/мл, $25,56 \pm 2,08$ пг/мл и $26,07 \pm 1,92$ пг/мл,

23,40±2,85 пг/мл и 25,39±1,44 пг/мл, соответственно). При ВИЭ, несмотря на проведенную антибактериальную терапию, нарастание СН сопровождалось увеличением количества маркера, которое коррелировало с дилатацией ПЖ ($r=0,459$) ($p=0,016$), зонами акинезии ЛЖ ($r=0,454$) ($p=0,017$). Концентрация цитокина оставалась повышенной у половины больных ПИЭ (50,0%) и почти у всех пациентов ВИЭ (83,3%), длительно находившихся в реанимационном отделении (23,38±3,38 пг/мл и 25,94±2,89 пг/мл). При ПИЭ максимальные значения ФНО α зарегистрированы у больных, погибших в стационаре (26,16±12,16 пг/мл), при ВИЭ - умерших в отдаленном периоде (32,33±1,66 пг/мл).

Количество ИЛ-6 при поступлении было увеличено у большинства пациентов ПИЭ (80,8%) и ВИЭ (79,3%) и колебалось от 4,03 до 380,00 пг/мл (норма – от 0 до 10 пг/мл) (рис.4А). Ввиду выраженной положительной асимметрии распределения маркера анализировали логарифм его концентрации. Натуральный логарифм (ln) от концентрации ИЛ-6 был 3,60±0,24 (36,60 пг/мл) при ПИЭ и достоверно меньше при ВИЭ - 2,63±0,40 (13,87 пг/мл) ($p=0,049$). В I группе наиболее высокое содержание цитокина наблюдалось при лейкоцитозе (66,69 пг/мл), спленомегалии (43,82 пг/мл), bacteriemии *S. aureus* (70,10 пг/мл). Во II группе отмечалась корреляционная связь уровня цитокина с показателями нейтрофилов ($r=0,403$) ($p=0,030$), СОЭ ($r=0,432$) ($p=0,019$), стафилококковой этиологией заболевания ($r=0,221$) ($p=0,028$). Увеличение концентрации ИЛ-6 выявлялось у всех пациентов ПИЭ с интракардиальными абсцессами (97,51 пг/мл), 65,4% больных с ТЭ (56,83 пг/мл) ($p=0,003$) и 57,7% больных с иммунокомплексными (40,45 пг/мл) осложнениями. Величина маркера была больше при наличии нарушений ритма и проводимости (67,36 пг/мл) ($p=0,028$), изменений сегмента ST и зубца T на ЭКГ (75,94 пг/мл) ($p=0,014$), СН IV ФК (69,41 пг/мл). Осложненное течение ВИЭ также характеризовалось нарастанием уровня ИЛ-6, однако оно было менее значимым. Наблюдалась высокая концентрация цитокина у наркоманов (61,56 пг/мл, $p=0,029$ при ПИЭ и 17,81 пг/мл при ВИЭ). Максимальные концентрации ИЛ-6 отмечались у больных ПИЭ, находившихся в

реанимационном отделении (63,43 пг/мл) ($p=0,050$) и погибших в стационаре (104,58 пг/мл) и у пациентов ВИЭ, умерших в госпитальном периоде (38,47 пг/мл).

Через 3 недели антибактериальной терапии у 64,7% больных ПИЭ и 52,4% ВИЭ регистрировалось снижение уровня маркера, в среднем, на 1,88 пг/мл и 1,01 пг/мл (рис.4А). Среднее количество цитокина составило 24,78 пг/мл и 10,70 пг/мл, соответственно. Сохранение высоких показателей ИЛ-6 соответствовало длительной лихорадке (37,71 пг/мл и 28,22 пг/мл, $p=0,019$), выраженному нейтрофилезу (57,97 пг/мл и 66,69 пг/мл, $p=0,002$), спленомегалии (43,38 пг/мл и 20,70 пг/мл), бактериемии *Staphylococcus spp.* (38,47 пг/мл, $p=0,006$ и 40,87 пг/мл). Концентрация ИЛ-6 превышала норму у больных ПИЭ с ТЭ (25,79 пг/мл) и иммунокомплексными (27,38 пг/мл) осложнениями, нарушениями ритма (30,26 пг/мл), изменениями сегмента ST и зубца T на ЭКГ (29,96 пг/мл). Наиболее значимое повышение уровня маркера при ВИЭ выявлялось при наличии ТЭ осложнений (43,38 пг/мл, $p=0,050$), повторных эпизодов ФП (32,46 пг/мл), ЖЭ и ЖТ (20,90 пг/мл). Прогрессированию СН соответствовало нарастание количества ИЛ-6, более выраженное при ВИЭ (до 54,05 пг/мл); при ПИЭ - до 30,26 пг/мл. Незначительная положительная динамика маркера регистрировалась у наиболее тяжелых (39,65 пг/мл и 66,02 пг/мл) и погибших в стационаре больных (35,87 пг/мл и 130,32 пг/мл).

Важным медиатором воспаления и эндотелиальной дисфункции, обладающим многофакторным воздействием, является VEGF. У больных I группы маркер был в 1,5 раза больше ($803,31 \pm 129,24$ пг/мл), чем во II ($522,33 \pm 104,88$ пг/мл) (норма – до 246 пг/мл) (рис.4В). При ПИЭ более высокая концентрация показателя соответствовала гектической лихорадке ($891,43 \pm 174,07$ пг/мл), лейкоцитозу ($857,92 \pm 147,99$ пг/мл), тромбоцитопении ($1477,40 \pm 772,88$ пг/мл). У больных ВИЭ отмечались разнонаправленные изменения показателя: от резкого возрастания при незначительных инфекционных проявлениях до снижения при лейкоцитозе более $20 \cdot 10^9/\text{л}$ ($133,12 \pm 104,40$ пг/мл), анемии менее 80 г/л ($108,33 \pm 58,12$ пг/мл), тромбоцитопении менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$ ($134,85 \pm 60,30$ пг/мл). В обеих группах величина VEGF была больше у инъекционных наркоманов

($890,25 \pm 257,67$ пг/мл и $759,88 \pm 281,99$, соответственно). Повышенный уровень протеина в I группе выявлялся при ТЭ ($912,54 \pm 177,24$ пг/мл) и иммунокомплексных ($886,03 \pm 200,11$ пг/мл) осложнениях. Исходно меньшее содержание маркера регистрировалось при наличии нарушений ритма или изменений ST-T на ЭКГ, чем при их отсутствии ($649,16 \pm 130,52$ пг/мл, $659,48 \pm 144,52$ пг/мл и $924,42 \pm 205,45$ пг/мл, соответственно). У пациентов с СН IV ФК уровень VEGF был в 2 раза ниже ($444,34 \pm 330,39$ пг/мл), чем при СН II ФК ($991,94 \pm 236,26$ пг/мл). В группе сравнения минимальные значения протеина наблюдались при множественных ТЭ ($86,79 \pm 36,15$ пг/мл), иммунокомплексных осложнениях ($138,31 \pm 37,11$ пг/мл), нарушениях ритма ($467,16 \pm 133,90$ пг/мл), СН IV ФК ($296,07 \pm 88,07$ пг/мл). Исходно низкий уровень маркера отмечался у больных ПИЭ, умерших в раннем госпитальном периоде ($170,04 \pm 80,05$ пг/мл), у пациентов ВИЭ, погибших в первые ($138,31 \pm 70,31$ пг/мл) или последующие ($117,68 \pm 62,22$ пг/мл) недели госпитализации.

Через 3 недели антибактериальной терапии концентрации VEGF снижались в среднем, на $246,13 \pm 103,46$ пг/мл у 56,3% больных ПИЭ и на $181,73 \pm 170,65$ пг/мл у 75,0% пациентов ВИЭ (рис.4В).

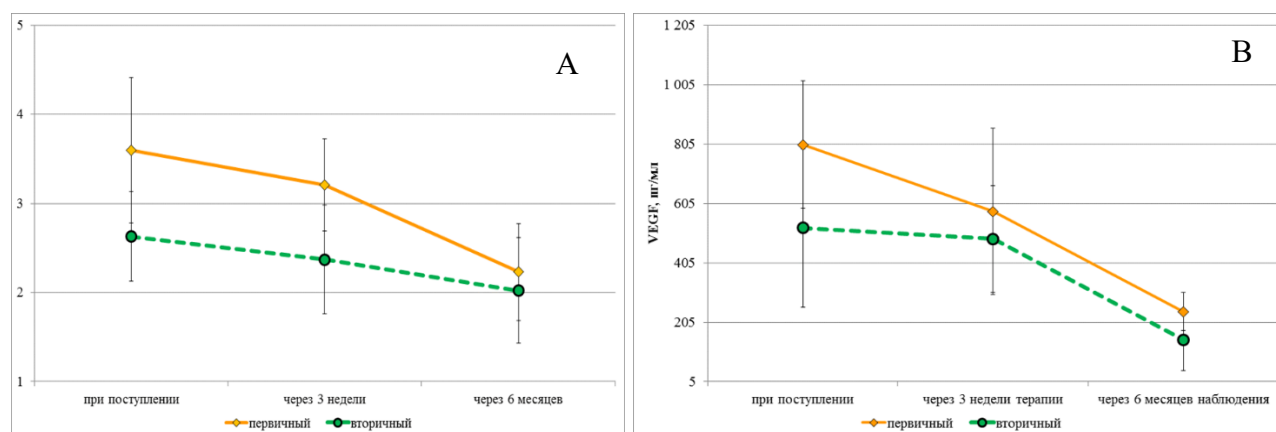


Рисунок 4 Динамика показателей ln=(ИЛ-6) (А) и VEGF (В) при ИЭ

Сохранение высоких или нарастание показателей маркера соответствовали лейкоцитозу более $20 \times 10^9/\text{л}$ - $705,94 \pm 486,45$ пг/мл и $928,88 \pm 407,58$ пг/мл, $p=0,011$, нейтрофилезу более 90% - $776,19 \pm 416,19$ пг/мл и $780,61 \pm 324,10$ пг/мл, лимфопении – $807,47 \pm 307,01$ пг/мл и $670,96 \pm 273,95$ пг/мл, соответственно. Дальнейшее снижение уровня VEGF наблюдалось у пациентов ПИЭ с нарушениями ритма

(486,68±103,89 пг/мл) или изменениями сегмента ST-T на ЭКГ (450,12±116,81 пг/мл). СН IV ФК характеризовалась нарастанием величины маркера до 705,94±486,45 пг/мл. В группе сравнения рецидивирующие нарушения ритма, иммунокомплексные осложнения сопровождались увеличением уровня VEGF до 536,92±147,58 пг/мл и 400,14±152,05 пг/мл, соответственно, однако показатели оставались ниже, чем у остальных пациентов (729,02±312,02 пг/мл и 656,54±236,88 пг/мл). В обеих группах при СН II и III ФК наблюдалось снижение исходно высоких значений маркера, а при СН IV ФК – нарастание показателей. У больных, погибших в стационаре, сохранялись первоначально низкие (194,13±62,04 пг/мл и 121,11±12,04 пг/мл) или резко увеличенные (705,94±486,45 пг/мл и 697,98±236,88 пг/мл) концентрации VEGF.

Таким образом, СРБ, ИЛ-6, ФНО α и VEGF представляют значительную диагностическую ценность в оценке динамики течения и контроля эффективности антибактериальной терапии при ИЭ. Максимальные значения маркеров отражают тяжелое и осложненное течение заболевания, высокий риск летального исхода. В то же время, у наиболее тяжелых и погибших впоследствии больных, определялись исходно низкие значения ФНО α и VEGF, что свидетельствовало о снижении адаптационных резервов организма и неадекватном ответе на инфекционный агент.

Повышение концентрации РСТ при поступлении наблюдалось у 72,2% больных ПИЭ и 60,4% пациентов ВИЭ и составило, в среднем, 1,35±0,36 нг/мл и 0,66±0,30 нг/мл, соответственно (норма - $\leq 0,05$ нг/мл) (рис.5А). В обеих группах отмечалась корреляционная зависимость между величиной РСТ и лихорадкой (($r=0,303$) ($p=0,034$) и ($r=0,315$) ($p=0,037$), нейтрофилезом (($r=0,332$) ($p=0,026$) и ($r=0,348$) ($p=0,018$)), спленомегалией (($r=0,307$) ($p=0,048$) и ($r=0,326$) ($p=0,029$)). Максимальная концентрация протеина зарегистрирована при ИЭ, вызванном *S. aureus* (1,97±0,68 нг/мл и 3,43±2,04 нг/мл, $p=0,019$, соответственно). У больных с отрицательными результатами гемокультуры отмечалось повышение уровня маркера до 0,94±0,40 нг/мл при ПИЭ и 0,77±0,31 нг/мл - при ВИЭ, что указывало на бактериальную природу воспаления и впоследствии подтверждалось положительными результатами бактериологического исследования. Увеличение

РСТ в обеих группах наблюдалось у большинства пациентов с СН III-IV ФК ($2,04 \pm 0,80$ нг/мл и $2,33 \pm 2,11$ нг/мл, соответственно), нарушениями ритма и проводимости ($2,62 \pm 1,00$ нг/мл, $p=0,022$ и $1,01 \pm 0,48$ нг/мл). При ПИЭ концентрация РСТ у наркоманов была в 3 раза выше ($2,07 \pm 0,74$ нг/мл), чем при ВИЭ ($0,65 \pm 0,62$ нг/мл). Более высокий уровень маркера регистрировался при тяжелом течении ПИЭ ($1,78 \pm 0,48$ нг/мл) и ВИЭ ($2,26 \pm 1,28$ нг/мл) ($p=0,004$), максимальный ($12,90$ нг/мл) - у больных ВИЭ, погибших в первые недели госпитализации.

Через 3 недели терапии снижение концентрации РСТ, в среднем, на $1,21 \pm 0,39$ нг/мл, отмечалось у 77,4% ($p=0,004$), нормализация - у 25% обследованных с ПИЭ (рис.5А). При ВИЭ наблюдалась достоверно менее выраженная динамика маркера ($p=0,047$), но показатель чаще достигал нормальных значений (в 40,7% случаев). Наиболее высокие концентрации РСТ соответствовали сохраняющейся к этому периоду фебрильной лихорадке ($1,02 \pm 0,72$ нг/мл и $1,54 \pm 1,14$ нг/мл), лейкоцитозу ($0,95 \pm 0,54$ нг/мл, $p=0,031$ и $1,15 \pm 0,64$ нг/мл, $p<0,001$), бактериемии *S. aureus* ($1,20 \pm 0,73$ нг/мл и $1,85 \pm 1,09$ нг/мл, $p=0,042$, соответственно). Повышенный уровень протеина регистрировался при ТЭ ($1,30 \pm 0,33$ нг/мл и $1,18 \pm 0,91$ нг/мл) и иммунокомплексных ($4,09 \pm 1,09$ нг/мл и $1,24 \pm 1,06$ нг/мл) осложнениях. В обеих группах высокие значения РСТ встречались при прогрессирующей СН ($2,77 \pm 2,69$ нг/мл и $1,69 \pm 1,60$ нг/мл), наличии нарушений ритма и проводимости ($1,14 \pm 0,73$ нг/мл и $0,90 \pm 0,75$ нг/мл). У больных, погибших в госпитальном периоде, величина РСТ в 83 раза превышала нормальные показатели при ПИЭ ($4,13 \pm 3,02$ нг/мл) и в 134 раза - при ВИЭ ($6,68 \pm 6,21$ нг/мл).

Повышение уровня PSP наблюдалось у всех больных ПИЭ и 82,8% пациентов ВИЭ (рис.5В). Ин от концентрации маркера составил $6,82 \pm 0,16$ (915,98 пг/мл) и $6,62 \pm 0,17$ (749,94 пг/мл), соответственно (норма ≤ 300 пг/мл). Более высокие значения протеина определялись при фебрильной лихорадке ($804,32$ пг/мл, $p=0,044$ и $1012,32$ пг/мл), нейтрофилезе ($1274,11$ пг/мл, $p=0,033$ и $1002,25$ пг/мл), спленомегалии ($1043,15$ пг/мл, $p=0,025$ и $985,40$ пг/мл). Увеличение PSP отмечалось при высеивании *S. aureus* ($1096,63$ пг/мл и $2540,20$ пг/мл), коагулазонегативных стафилококков ($1465,57$ пг/мл, $p=0,049$ и $920,54$ пг/мл), *E.*

faecalis (844, 57 пг/мл и 1211,97 пг/мл). Значительное повышение уровня маркера наблюдалось при ТЭ (1096,63 пг/мл и 1032,77 пг/мл, $p=0,050$), иммунокомплексных (1202,25 пг/мл и 1118,79 пг/мл, $p=0,033$) и внутрисердечных (1366,49 пг/мл и 1737,15 пг/мл, $p=0,050$) осложнениях. У всех пациентов с нарушениями ритма или изменениями ST-T на ЭКГ показатели пептида превышали 550,04 пг/мл. Максимальные значения в обеих группах зарегистрированы при тяжелой, медленно регрессирующей СН (2100,65 пг/мл и 1436,55 пг/мл), длительном пребывании в реанимационном отделении (1388,25 пг/мл и 1808,04 пг/мл, $p=0,001$). У инъекционных наркоманов показатели составляли 1130,03 пг/мл при ПИЭ и были в 3 раза меньше при ВИЭ (354,25 пг/мл). Высокие значения PSP соответствовали неблагоприятному исходу заболевания (2059,05 пг/мл и 6310,69 пг/мл, соответственно).

Через 3 недели терапии положительная динамика показателя отмечалась более, чем у половины выживших (в 69,6% и 57,1% случаев, соответственно) (рис.5В).

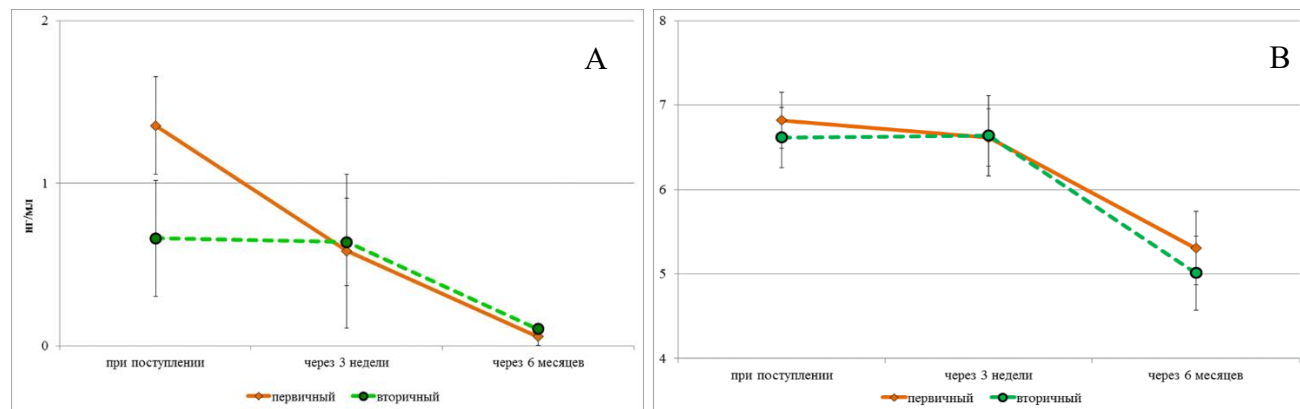


Рисунок 5 Динамика показателей PCT (A) и In=(PSP) (B) при ИЭ

При этом у всех пациентов с ПИЭ и 82,1% с ВИЭ сохранялись повышенные концентрации маркера. Нарастание PSP на фоне лечения коррелировало с рецидивирующей лихорадкой (($r=0,879$) ($p=0,009$) и ($r=0,411$) ($p=0,030$)), лейкоцитозом и нейтрофилезом (($r=0,514$) ($p=0,012$) и ($r=0,409$) ($p=0,031$)), лимфопенией (($r=-0,494$) ($p=0,017$) и ($r=-0,353$) ($p=0,046$)). В 3 раза более высокие значения маркера регистрировались при наличии внутрисердечных абсцессов (925,19 пг/мл и 1032,77 пг/мл), абсцессов селезенки (899,24 пг/мл и 1187,97 пг/мл),

ТЭ (828,82 пг/мл и 1002,25 пг/мл). Увеличение концентрации PSP выявлялось в 2 раза чаще и было в 2 раза больше при ВИЭ (83,3% больных, 2465,13 пг/мл), чем при ПИЭ (47,8% больных, 1118,79 пг/мл). Прогрессирующая СН соответствовала стойкому увеличению уровня протеина до 1118,79 пг/мл и 4491,76 пг/мл, соответственно. У пациентов, погибших в стационаре, количество маркера в 7 раз превышало норму при ПИЭ (2252,96 пг/мл) и в 30 раз – при ВИЭ (8955,29 пг/мл).

Результаты работы свидетельствуют об информативности РСТ и PSP в своевременной диагностике ИЭ. Сочетанное определение биомаркеров в комплексном исследовании при подозрении на ИЭ существенно расширяет возможности верификации бактериальной природы воспалительного процесса, особенно при отрицательной гемокультуре и трудностях интерпретации ЭХОКГ данных.

Через 6 месяцев наблюдения отмечалось снижение уровня СРБ у 94,5% ($p < 0,001$), ФНО α у 57,1%, VEGF у 95%, ИЛ-6 у всех пациентов, нормализация РСТ и PSP у большинства выживших, что свидетельствовало об отсутствии активного бактериального воспаления в этот период.

В связи с высокой частотой выявления СН у больных ИЭ определяли концентрацию маркера повреждения миокарда.

Уровень hsTnI при поступлении у пациентов ПИЭ был увеличен в 2 раза реже (38,5%) и был достоверно ниже ($In=2,49 \pm 0,25$; 12,06 пг/мл) ($p=0,030$), чем при ВИЭ (75,9%), ($In=3,72 \pm 0,30$, 41,68 пг/мл) (норма-12 пг/мл). ВИЭ характеризовался корреляционной зависимостью показателя с нейтрофилезом ($r=0,414$) ($p=0,026$) и лимфопенией ($r=-0,380$) ($p=0,042$), увеличением количества hsTnI при высеивании *S. aureus* (75,94 пг/мл) или коагулазонегативных стафилококков (95,58 пг/мл). При ПИЭ статистически значимой связи с показателями активности инфекционного процесса отмечено не было. В обеих группах более высокие концентрации маркера отмечались у пациентов с нарушениями ритма (21,33 пг/мл, $p=0,047$ при ПИЭ и 45,15 пг/мл при ВИЭ), изменениями ST-T на ЭКГ (пациенты с ИМ в исследование не включались) (30,57 пг/мл, $p=0,002$ и 47,46 пг/мл, соответственно), СН IV ФК (31,19 пг/мл при ПИЭ и

79,04 пг/мл при ВИЭ). В I группе максимальные значения hsTnI определялись при наличии интракардиальных абсцессов (60,95 пг/мл), во II - при повторной ТЭЛА (1635,98 пг/мл), сочетании нефрита, васкулита и миокардита (2670,44 пг/м). У инъекционных наркоманов при поступлении отмечались нормальные показатели hsTnI (10,07 пг/мл и 9,78 пг/мл, соответственно), что можно связать с отсутствием поражения миокарда в связи с коротким догоспитальным периодом и непродолжительным действием воспалительных цитокинов. Наиболее высокие уровни маркера зарегистрированы у больных ВИЭ, нуждающихся в реанимационных мероприятиях (116,75 пг/м) ($p=0,029$) и погибших в первые 2 недели госпитализации (2440,60 пг/мл). При ПИЭ эти показатели были существенно ниже (19,11 пг/мл и 44,70 пг/мл, соответственно).

Через 3 недели терапии концентрация hsTnI сохранялась повышенной у 67,9% больных ВИЭ, в 2 раза чаще, чем при ПИЭ (36,0%) и была достоверно выше, чем в группе сравнения (35,52 пг/мл и 8,85 пг/мл, соответственно) ($p=0,001$). Отсутствие положительной динамики коррелировало с рецидивами лихорадки (I группа-($r=0,442$) ($p=0,024$), II группа-($r=0,445$) ($p=0,018$)), повышением уровня нейтрофилов (($r=0,451$) ($p=0,024$) и ($r=0,409$) ($p=0,031$)), СОЭ (($r=0,402$) ($p=0,046$) и ($r=0,514$) ($p=0,005$)). При выявлении нарушений ритма показатели маркера были в 2,7 раза выше при ВИЭ (39,65 пг/мл), чем при ПИЭ (14,58 пг/мл). Уровни hsTnI были повышены у 88,2% больных ВИЭ с повторными изменениями ST-T на ЭКГ (35,52 пг/мл), в 1,3 раза чаще и в 2 раза больше, чем в группе сравнения (66,7%, 17,99 пг/мл). Нарастание СН на I ФК соответствовало достоверному увеличению концентрации маркера на 1,99 пг/мл ($p=0,005$). При СН IV ФК величина протеина была в 2,5 раза больше при вторичной (117,92 пг/мл), чем при первичной форме (46,52 пг/мл) заболевания. У больных, находившихся в реанимации, уровень hsTnI был выше (17,99 пг/мл при ПИЭ и 107,77 пг/мл при ВИЭ), чем у менее тяжелых пациентов (24,53 пг/мл и 5,47 пг/мл, соответственно) ($p=0,026$), ($p=0,032$). Максимальные показатели (239,85 пг/мл) наблюдались у больных ВИЭ, умерших на фоне активного воспаления и нарастающей СН.

Через 6 месяцев наблюдения в обеих группах отмечалось достоверное снижение уровня маркера ($p=0,046$) и ($p=0,003$), соответственно. Нормализация показателя наблюдалась у всех выживших с ПИЭ и половины с ВИЭ, что позволяет связать повышение концентрации hsTnI в инфекционно-токсической фазе заболевания с воспалительным процессом, обусловленным повреждающим влиянием провоспалительных цитокинов на миокард (рис.6).

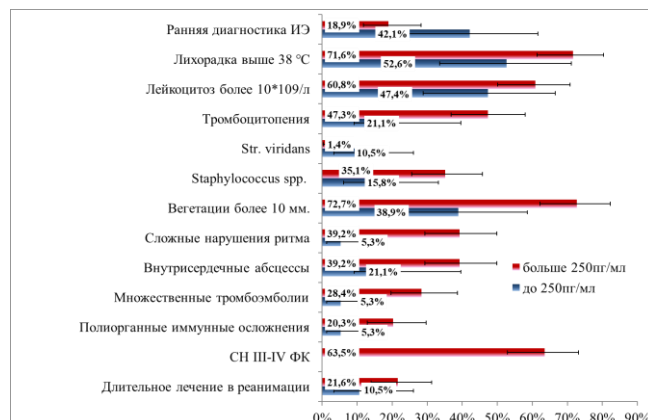
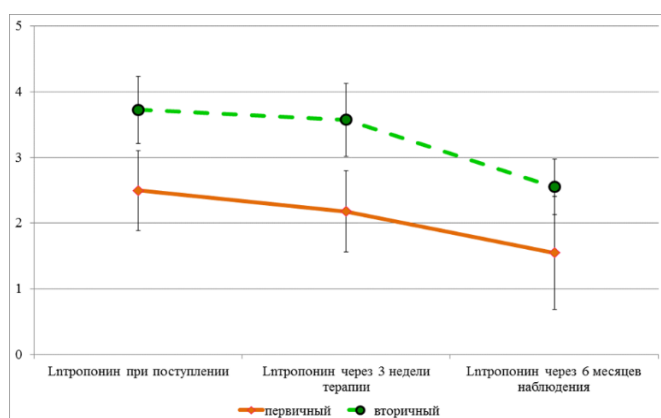


Рисунок 6 Динамика In(hsTnI) при ИЭ Рисунок 7 Характеристика больных с различным уровнем NT-pro-BNP

Таким образом, изменения сердечной мышцы закономерны для большинства больных ИЭ. Высокие показатели hsTnI свидетельствуют о повреждении миокарда, характерны для больных ИЭ с высокими ФК СН, нарушениями ритма и проводимости.

Сравнительная характеристика больных с различным уровнем NT-pro-BNP

Мы проанализировали особенности течения заболевания, а также лабораторные маркеры воспаления, бактериальной инфекции и повреждения миокарда в 2-х группах больных с различным уровнем NT-pro-BNP (NT-pro-BNP более 250 пг/мл - III группа, NT-pro-BNP менее 250 пг/мл - IV группа).

В III группе преобладали мужчины (64,9%). Практически с одинаковой частотой наблюдались больные моложе (47,3%) и старше (52,7%) 50 лет. Длительность догоспитального периода в 1,5 раза ($67,12 \pm 9,29$ дней) превышала показатели в группе сравнения ($43,79 \pm 12,44$ дней). В 2 раза чаще больные поступали в реанимационное отделение (21,6% и 10,5%, соответственно). СН

выявляли у всех пациентов, злоупотребляющих алкоголем и у 24,3% больных, использующих наркотические препараты. С одинаковой частотой встречались ПИЭ и ВИЭ (50%). В 2 раза чаще, чем в IV группе (NT-pro-BNP менее 250 пг/мл), ВИЭ развивался на фоне атеросклеротического поражения клапанов (18,9% и 10,5%, соответственно), в 4 раза реже на фоне двустворчатого аортального клапана (2,7% и 10,5%, соответственно). При поступлении у большинства обследованных отмечались признаки активности инфекционного процесса: лихорадка (95,9%) с фебрильными показателями в 40,5% случаев, лейкоцитоз (60,8%), лимфопения (73%), увеличение СОЭ (81,1%), спленомегалия (62,9%). Среди выявленных возбудителей преобладали группы стафилококка (35,1%) и энтерококка (12,2%). В 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения встречалось поражение аортального (23% и 15%, соответственно) клапана, в 4,5 раза чаще - двух клапанов (24,3% и 5,3%, соответственно), в 2 раза чаще визуализировались крупные вегетации (72,7% и 38,9%, соответственно). В 78,4% случаев ($p=0,026$) диагностированы нарушения ритма и проводимости с преобладанием тяжелых (39,2%) ($p=0,019$). Отличительной особенностью группы являлись ТЭ (81,1%) ($p=0,018$) и иммунокомплексные (51,45%) осложнения. Отмечалась более высокая частота эмболических инсультов (10,8% и 0%, соответственно), множественных ТЭ (28,4% и 5,3%, соответственно) ($p=0,043$), иммунокомплексных изменений нескольких органов (20,3% и 5,3%, соответственно). Преобладала СН III-IV ФК (63,5%) ($p=0,037$). Достоверно чаще пациенты погибали в ранние сроки заболевания (24,3%), чем в отдаленный период – (10,8%) ($p=0,050$).

В IV группе большинство пациентов (68,4%) были моложе 50 лет. Достоверно чаще, чем в III группе ИЭ был выявлен на догоспитальном этапе (42,1% и 18,9%, соответственно) ($p=0,048$). Лейкоцитоз (47,4%), лимфопения (36,8%), повышение СОЭ (31,6%) наблюдались менее чем у половины больных. В микробиологической структуре заболевания с равной частотой встречались *S. aureus*, *Str. viridans* и *Str. pneumonia* (10,5%). Со значительным улучшением выписаны из стационара 68,4% обследованных. В 2 раза чаще, чем в группе

сравнения (52,6% и 21,6%, соответственно) пациенты успешно прооперированы. Летальных исходов не было.

Через 3 недели терапии у большинства больных в обеих группах (89%) нормализовалась температура, выявлено достоверное снижение уровня лейкоцитов ($p=0,001$ и $p=0,003$), нарастание числа тромбоцитов ($p<0,001$) и лимфоцитов ($p=0,040$ и $p=0,001$). III группа характеризовалась прогрессирующей дилатацией ЛП (на $0,94\pm0,60$ мм.) и ЛЖ (на $1,09\pm0,45$ мм.) ($p=0,018$).

Через 6 месяцев наблюдения у большинства больных отсутствовали признаки активности инфекционного процесса. Отрицательная динамика лабораторных и ЭХОКГ показателей в III группе предшествовала неблагоприятному прогнозу (рис.7).

При поступлении повышение уровней **hsCRP** и **ФНО α** отмечалось у всех обследованных с NT-pro-BNP более 250 пг/мл, **ИЛ-6** - у 85,4%, **VEGF** - у 65% больных. Средние концентрации маркеров составили $68,27\pm7,04$ мг/л, $25,22\pm0,91$ пг/мл, $27,38$ пг/мл и $678,62\pm102,24$ пг/мл, соответственно, что было в 1,5-3 раза больше, чем в группе сравнения. Максимальные значения показателей, в 10-20 раз превышающие норму, наблюдались у пациентов с СН при фебрильной лихорадке, лейкоцитозе, лимфопении, повышении СОЭ, положительной гемокультуре. В обеих группах высокие показатели hsCRP ($76,10\pm9,34$ мг/л и $92,16\pm17,83$ мг/л, $p=0,003$), ФНО α ($25,78\pm1,29$ пг/мл и $24,79\pm1,93$ пг/мл) и ИЛ-6 ($38,86$ пг/мл и $18,54$ пг/мл, соответственно) соответствовали ТЭ и иммунокомплексным ($74,76\pm9,21$ мг/л и $74,20\pm21,29$ мг/л; $26,38\pm1,45$ пг/мл и $24,99\pm2,13$ пг/мл; $27,66$ пг/мл и $12,86$ пг/мл, соответственно) осложнениям. III группа характеризовалась увеличением уровня hsCRP ($274,81\pm75,11$ мг/л) и ИЛ-6 ($69,41$ пг/мл) у пациентов с сочетанными нарушениями ритма и проводимости. Изменения VEGF при осложненном течении ИЭ носили разнонаправленный характер. Наиболее высокие концентрации маркера регистрировались у пациентов с NT-pro-BNP более 250 пг/мл при ТЭ селезенки с развитием инфарктов ($1415,79\pm1089,47$ пг/мл) и абсцессов ($889,21\pm338,75$ пг/мл), иммунокомплексном нефрите ($965,66\pm212,49$ пг/мл); минимальные – при полиорганном ТЭ

($289,60 \pm 95,06$ пг/мл) и иммунокомплексном ($138,31 \pm 72,31$ пг/мл) поражении. Обратная корреляционная зависимость отмечалась между количеством VEGF и нарушениями ритма ($r=-0,292$) ($p=0,050$), изменениями ST-T на ЭКГ ($r=-0,317$) ($p=0,046$). При СН IV ФК уровень маркера был в 2 раза ниже ($433,14 \pm 293,72$ пг/мл), чем при СН II ФК ($988,50 \pm 211,49$ пг/мл). Максимальные значения hsCRP, ФНО α и ИЛ-6 наблюдались у наиболее тяжелых и погибших в позднем госпитальном периоде больных ($99,78 \pm 23,28$ мг/л, $28,25 \pm 3,92$ пг/мл и $63,43$ пг/мл). Низкий уровень ФНО α при поступлении (менее 19 пг/мл) соответствовал крайне тяжелому течению заболевания и летальному исходу в 45,4% случаев. Более половины пациентов с концентрацией VEGF менее 250 пг/мл или более 1000 пг/мл, нуждались в реанимационном лечении и погибли в дальнейшем.

Через 3 недели антибактериальной терапии среднее содержание маркеров уменьшилось в обеих группах, однако нормализация hsCRP отсутствовала у 90,8% больных III группы и 89,5% пациентов IV группы, ФНО α - у всех обследованных, ИЛ-6 - в 82,4% и 63,6% случаев, VEGF- в 66,7% и 71,4% наблюдений, соответственно. Концентрация показателей была выше у пациентов с NT-pro-BNP более 250 пг/мл и сохраняющейся лихорадкой, лейкоцитозом, увеличением СОЭ, повторной бактериемией *S. aureus*. III группа характеризовалась высокими значениями hsCRP, ФНО α и ИЛ-6 при рецидивирующих нарушениях ритма ($65,27 \pm 12,57$ мг/л, $p=0,027$; $38,32 \pm 4,08$ пг/мл; $31,82$ пг/мл) и/или изменениях ST-T на ЭКГ ($66,39 \pm 31,26$ мг/л, $p=0,050$; $25,09 \pm 1,54$ пг/мл; $28,50$ пг/мл). В то же время, у 80% больных с аритмией регистрировались низкие концентрации VEGF (от $106,46 \pm 35,21$ пг/мл до $309,22 \pm 89,73$ пг/мл). Прогрессирование СН сопровождалось нарастанием величины hsCRP до $75,00 \pm 15,69$ мг/л, ИЛ-6 до $46,06$ пг/мл, VEGF до $767,73 \pm 270,73$ пг/мл. Отсутствие положительной динамики ФНО α наблюдалось у пациентов с дилатацией правого ($r=0,361$) ($p=0,016$) или левого ($r=0,377$) ($p=0,013$) желудочков, зонами акинезии ЛЖ ($r=0,413$) ($p=0,005$). Сохранение высоких или возрастание показателей hsCRP, ИЛ-6, VEGF свидетельствовало о неблагоприятном ближайшем ($144,45 \pm 42,53$ мг/л, $68,03$ пг/мл, $936,62 \pm 363,44$ пг/мл) или отдаленном ($68,81 \pm 19,25$ мг/л, $32,79$ пг/мл, $875,36 \pm 274,37$ пг/мл) прогнозе,

ФНО α – о риске смерти после выписки из стационара ($30,28 \pm 7,99$ пг/мл). У 3 больных, умерших в дальнейшем, сохранялся исходно низкий уровень VEGF ($156,21 \pm 76,31$ пг/мл).

Концентрация **PSP** при поступлении была повышена у всех пациентов с NT-pro-BNP более 250 пг/мл ($1022,50$ пг/мл), в 1,4 раза чаще, чем **PCT** (71,8%, $1,15 \pm 0,28$ нг/мл). В группе сравнения – в 64,3% и 63,2% случаев, соответственно и была в 2 раза меньше ($432,68$ пг/мл, $p=0,001$ и $0,41 \pm 0,14$ нг/мл). III группа характеризовалась корреляционной зависимостью показателей с лихорадкой, лейкоцитозом, лимфопенией, во IV группе взаимосвязь была не достоверной. У пациентов с СН более высокая концентрация PSP ($1450,99$ пг/мл, $p=0,010$) и PCT ($2,23 \pm 0,66$ нг/мл, $p=0,002$) зарегистрирована при стафилококковой этиологии заболевания, PCT - при высеивании нескольких возбудителей (*S. aureus* и *E. faecium* ($2,30 \pm 0,62$ нг/мл) или *Acinetobacter lwoffii* ($3,00 \pm 1,92$ нг/мл). Максимальные показатели отмечались в III группе при наличии нарушений ритма ($1261,43$ пг/мл и $1,65 \pm 0,53$ нг/мл, $p=0,050$), изменений ST-T на ЭКГ ($1274,11$ пг/мл, $p=0,020$ и $1,41 \pm 0,47$ нг/мл), СН IV ФК ($2020,12$ пг/мл и $1,95 \pm 0,58$ нг/мл). Стойкое повышение уровня маркеров соответствовало длительному пребыванию в реанимационном отделении ($1408,10$ пг/мл, $p=0,025$ и $1,85 \pm 0,56$ нг/мл, $p=0,049$) и неблагоприятному прогнозу ($2298,47$ пг/мл и $2,80 \pm 1,63$ нг/мл).

Через 3 недели антибактериальной терапии снижение концентрации PSP и PCT наблюдалось у 64,1% и 56,5%, нормализация у 2,6% и 21,3% больных с NT-pro-BNP более 250 пг/мл. В группе сравнения нормализация показателей выявлялась значительно чаще (41,7%, $p=0,004$ и 83,3%). У пациентов с СН количество маркеров коррелировало с рецидивирующей лихорадкой, нейтрофилезом, величиной СОЭ, повторной стафилококковой бактериемией. Более высокие уровни PSP и PCT наблюдались у больных III группы с ТЭ ($0,9 \pm 0,43$ нг/мл и $1261,43$ пг/мл, $p=0,039$) и иммунокомплексными ($1,21 \pm 0,64$ нг/мл, $p=0,014$ и $1422,26$ пг/мл, $p=0,007$) осложнениями. При наличии сочетанных аритмий концентрация PSP достигала $3071,74$ пг/мл, PCT – $0,6 \pm 0,31$ нг/мл, что в 10-12 раз превышало нормальные показатели. Нарастание уровня PSP ($2591,52$ пг/мл,

$p=0,001$) соответствовало СН IV ФК. Сохранение максимального количества маркеров ($4491,76$ пг/мл и $5,41\pm 3,11$ нг/мл) свидетельствовало о высоком риске летального исхода в госпитальном периоде ($p=0,001$ и $p=0,045$).

Через 6 месяцев наблюдения нормализация уровней СРБ, ИЛ-6, PSP и PCT отмечалась у 41,7%, 42,9%, 70%, 81,8% пациентов с СН, реже, чем в группе сравнения (88,9%, 87,5%, 100%, 100%, соответственно). Концентрация ФНО α оставалась повышенной в обеих группах ($20,96\pm 1,75$ пг/мл и $20,20\pm 0,72$ пг/мл). У большинства выживших сохранялись нормальные значения VEGF ($261,22\pm 38,76$ пг/мл и $128,71\pm 23,20$ нг/мл).

Сравнение групп показало, что у пациентов с СН регистрируются более высокие показатели маркеров воспаления и бактериальной инфекции при поступлении и их медленная положительная динамика. Сохранение или нарастание на фоне антибактериальной терапии концентраций СРБ, ИЛ-6 и PSP, отсутствие в инфекционно-токсической фазе повышения ФНО α выше 19 пг/мл, VEGF выше 250 нг/мл или сочетание высоких уровней ФНО α с низкими значениями VEGF является прогностически неблагоприятным фактором и соответствует высокой активности бактериальной инфекции, прогрессированию осложнений, поражению миокарда с развитием СН.

Уровень hsTnI при поступлении был повышен у 70,7% больных с СН и составил $ln=3,52\pm 0,25$ (33,78 пг/мл) (норма-12 пг/мл). В группе сравнения увеличение количества маркера наблюдалось в 3 раза реже (у 21,4% больных), средние значения оставались в пределах нормы (7,77 пг/мл) ($p=0,002$), значимой взаимосвязи с признаками, характеризующими ИЭ получено не было.

У пациентов с СН высокое содержание hsTnI наблюдалось при лейкоцитозе (65,37 пг/мл), нейтрофилезе (40,85 пг/мл), тромбоцитопении (81,45 пг/мл), высеивании *Staphylococcus spp.* (40,45 пг/мл), ТЭ (34,47 пг/мл) и иммунокомплексных (35,87 пг/мл) осложнениях. Максимальные значения выявлялись при пароксизмальной форме ФП ($102,51$ пг/мл; $ln=4,63\pm 0,07$), сложных нарушениях ритма ($85,63$ пг/мл; $ln=4,45\pm 0,78$), сочетании нарушений ритма и проводимости ($2670,44$ пг/мл; $ln=7,89$). Уровень hsTnI коррелировал с размерами

ЛЖ ($r=0,340$) ($p=0,030$), длиной ($r=0,363$), ($p=0,020$) и шириной ЛП ($r=0,492$), ($p=0,001$). Концентрация маркера при СН III-IV ФК достоверно превышала показатели при СН I ФК (49,90 пг/мл и 14,01 пг/мл, соответственно) ($p=0,021$). Максимальные величины hsTnI (347,23 пг/мл) свидетельствовали о высоком риске летального исхода в первые недели госпитализации.

Через 3 недели терапии у 64,1% больных с СН сохранялись повышенные концентрации hsTnI (26,84 пг/мл). Установлена взаимосвязь показателя с динамикой нейтрофилов ($r=0,363$) ($p=0,023$), лимфоцитов ($r=-0,310$) ($p=0,050$), СОЭ ($r=0,308$) ($p=0,050$). Менее выраженное снижение hsTnI отмечалось при сочетании васкулита, нефрита и миокардита (287,15 пг/мл). Концентрация протеина была в 3-5 раз выше нормы у пациентов с пароксизмами ЖТ (45,60 пг/мл), ФП (39,65 пг/мл), сложными нарушениями ритма и проводимости (59,14 пг/мл). Сохранение высоких концентраций маркера соответствовало нарастанию дилатации ЛЖ ($r=0,385$) ($p=0,015$), длины ($r=0,615$) ($p<0,001$) и ширины ($r=0,593$) ($p<0,001$) ЛП. Достоверно более высокие значения hsTnI регистрировались при СН IV ФК (68,72 пг/мл) ($p=0,013$), длительном нахождении в реанимации (52,46 пг/мл) ($p=0,041$). Сохранение повышенных концентраций маркера соответствовало высокому риску внутрибольничной летальности (44,70 пг/мл).

Через 6 месяцев наблюдения снижение hsTnI, в среднем, на 3,13 пг/мл ($p=0,001$) отмечалось у 85,7%, нормализация – у 64,3% выживших. Максимальные значения выявлялись у пожилых больных с тяжелым течением ИЭ (18,36 пг/мл).

Таким образом, hsTnI является высокочувствительным маркером повреждения миокарда при ИЭ. Максимальные показатели протеина определяются у пациентов с NT-pro-BNP более 250 пг/мл и значительной активностью инфекционно-токсических проявлений, тяжелым и осложненным течением заболевания. Клинико-лабораторные взаимосвязи подтверждаются данными проведенного морфологического исследования.

Морфологические изменения миокарда при инфекционном эндокардите

При световой микроскопии в миокарде отмечались дистрофические процессы и значительное повреждение кардиомиоцитов в виде контрактурных

изменений, миоцитолизиса, диссоциации кардиомиоцитов, волнообразной деформации мышечных волокон на фоне отека стромы. При окраске гематоксилином и эозином контрактурные изменения имели вид ярко эозинофильных участков в саркоплазме кардиомиоцитов (рис.8). Миоцитоллизис проявлялся участками просветления саркоплазмы разной степени выраженности, а также зонами перинуклеарных просветлений в виде светлого ободка вокруг клеточных ядер - гало. На поперечных и продольных срезах в цитоплазме также были видны дистрофические изменения и пикноз ядер (рис.9).

На ультраструктурном уровне определялись отек саркоплазмы, преципитация белкового материала, выраженные деструктивные изменения миофибрилл и митохондрий (рис.10) вплоть до полной гибели клетки в процессе миолиза (рис.11).

Наблюдалось поражение сосудов различного калибра. В микрососудах определялись воспалительные изменения в виде набухания эндотелия, пролиферации перицитов, плазматического пропитывания и утолщения стенок, отека периваскулярного пространства (рис.12). В венах вместе с набуханием и клеточной инфильтрацией выявлялась деструкция стенки. В артериях отмечались утолщение стенки, пролиферация клеточных элементов и плазматизация крови (рис.13).

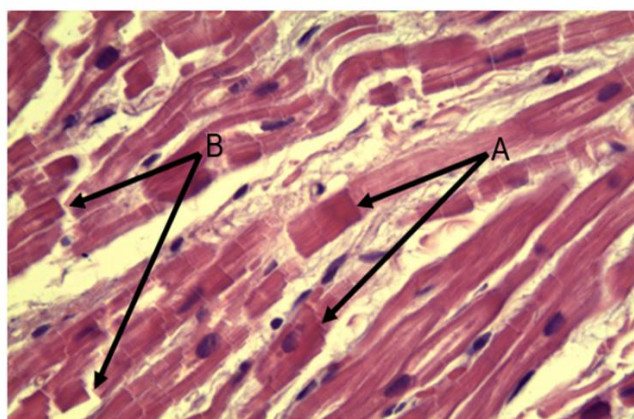


Рисунок 8 Контрактурные повреждения кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином x 200

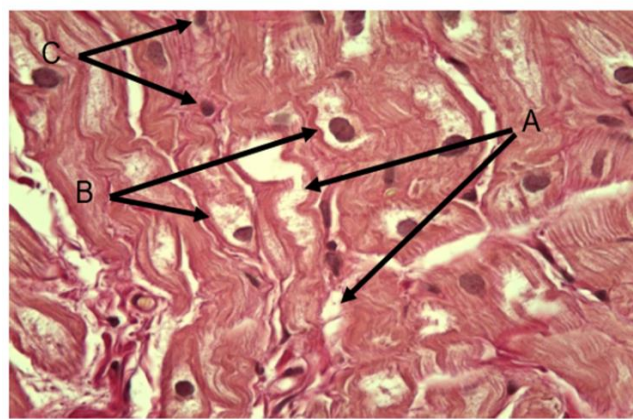


Рисунок 9 Миоцитоллиз и дистрофические изменения ядер А-растворение саркоплазмы. В - пикноз ядер. Окраска гематоксилином и эозином X 400

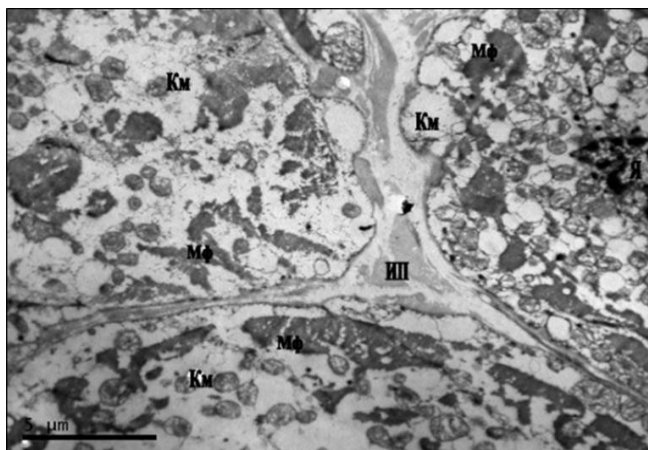
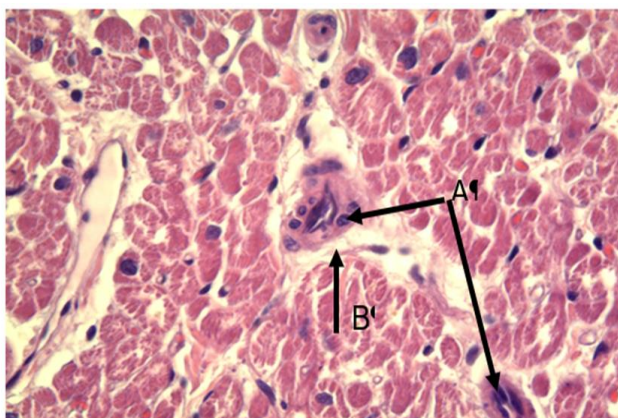


Рисунок 10 Резко выраженный отек саркоплазмы и интерстициального пространства. Деструкция митохондрий



Рисунок 11 Гибель клетки в процессе миолиза

КМ-кардиомиоцит, Я – ядро, Мф – миофибриллы, Мт – митохондрии, ИП – интерстициальное пространство



**Рисунок 12 Микрососуды
А - пролиферация перицитов и утолщение стенок. В – периваскулярный отек. Окраска гематоксилином и эозином X 400**

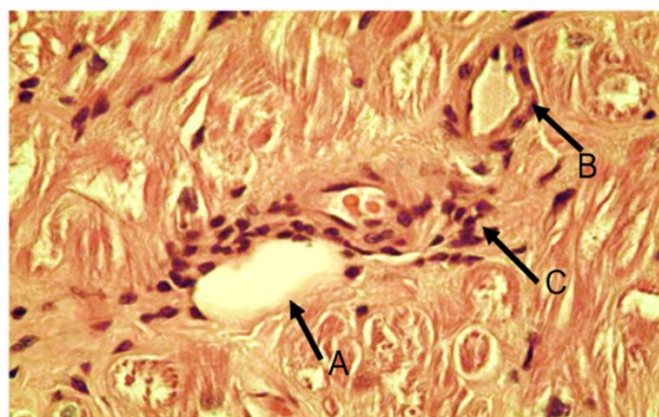


Рисунок 13 Васкулиты А-деструкция стенки вены. В-утолщение стенки артерии. С- очаговая периваскулярная инфильтрация стромы. Окраска по ван Гизону x 400

Световая микроскопия позволила верифицировать экссудативные формы инфекционных миокардитов. В строме миокарда определялись как небольшие очаговые скопления клеток воспаления, так и диффузная инфильтрация, преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами, деструкция кардиомиоцитов и очаговые изменения некротического характера (рис.14).

Завершающим этапом экссудативного воспаления являлся гнойный миокардит, характеризующийся диффузным пропитыванием стромы сегментоядерными лейкоцитами или формированием различных видов абсцессов. Как правило, это были множественные абсцессы небольших размеров. В исходе дистрофических и воспалительных процессов в миокарде происходило замещение функциональной клеточной массы элементами соединительнотканного ряда. Процесс начинался с сужения сосудов и периваскулярного фиброза. В дальнейшем наблюдалось очаговое и диффузное разрастание фиброзной ткани с постепенным замещением кардиомиоцитов. В отдельных случаях наблюдались множественные мелкие очаги фиброза в виде волокнистых эозинофильных лентовидных образований, располагающихся по ходу мышечных волокон, повторяя их архитектуру. Их тинкториальные свойства характеризовались окрашиванием по ван Гизону в ярко красный цвет (рис.15).

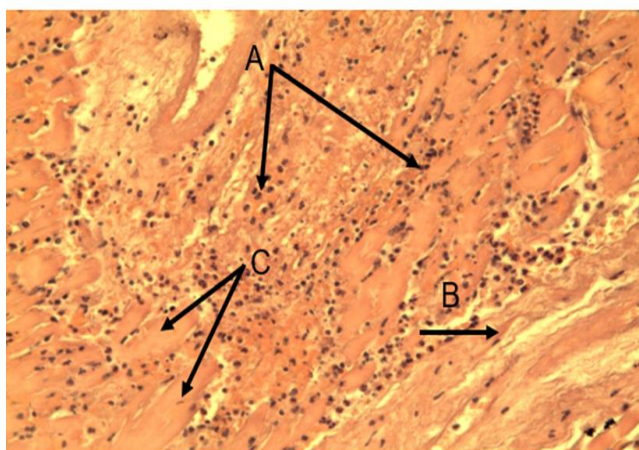


Рисунок 14 Воспалительно-клеточный инфильтрат в миокарде. А-диффузная инфильтрация стромы миокарда клетками воспаления, В-деструкция кардиомиоцитов, С- мелкие очаги некроза. Окраска гематоксилином и эозином x200

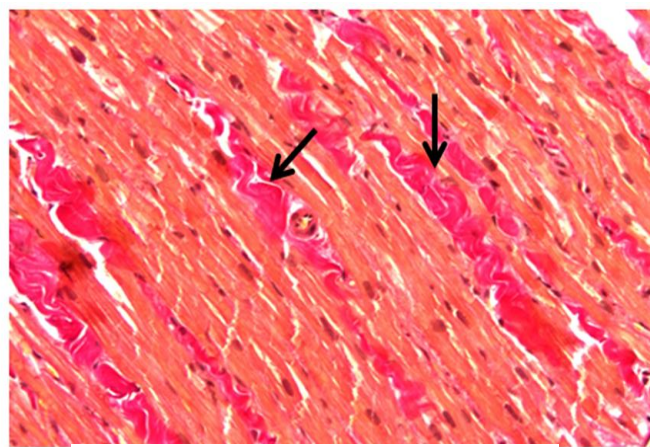


Рисунок 15 «Футлярный» склероз. Окраска по ван Гизону x100

Подобный фиброз следует трактовать как результат внутриклеточного замещения погибших кардиомиоцитов коллагеном. Мы обозначили эту разновидность фиброза как «футлярный склероз».

Комплексное исследование маркеров воспаления, бактериальной инфекции, повреждения и дисфункции миокарда

При поступлении отмечалось увеличение всех изучаемых показателей. При ПИЭ наблюдались достоверные корреляционные связи между ИЛ-6 и СРБ ($r=0,673$) ($p<0,001$), ФНО α и PSP ($r=0,678$) ($p<0,001$), PSP и PCT ($r=0,849$) ($p<0,001$), ИЛ-6 и hsTnI ($r=0,413$) ($p=0,036$), PCT и hsTnI ($r=0,633$) ($p=0,001$). При ВИЭ установлена корреляционная зависимость уровней СРБ и ИЛ-6 ($r=0,582$) ($p=0,001$), СРБ и PSP ($r=0,542$) ($p=0,002$), PCT и hsTnI ($r=0,895$) ($p<0,001$), PSP и hsTnI ($r=0,707$) ($p<0,001$).

Через 3 недели терапии наблюдалось снижение активности инфекционно-токсического синдрома, более выраженное для ПИЭ. Уровень hsTnI и NT-pro-BNP уменьшался при ПИЭ и возрастал при ВИЭ.

Через 6 месяцев на фоне дальнейшей положительной динамики изучаемых показателей у больных ВИЭ отмечен подъем уровня NT-pro-BNP (рис.16А, В).

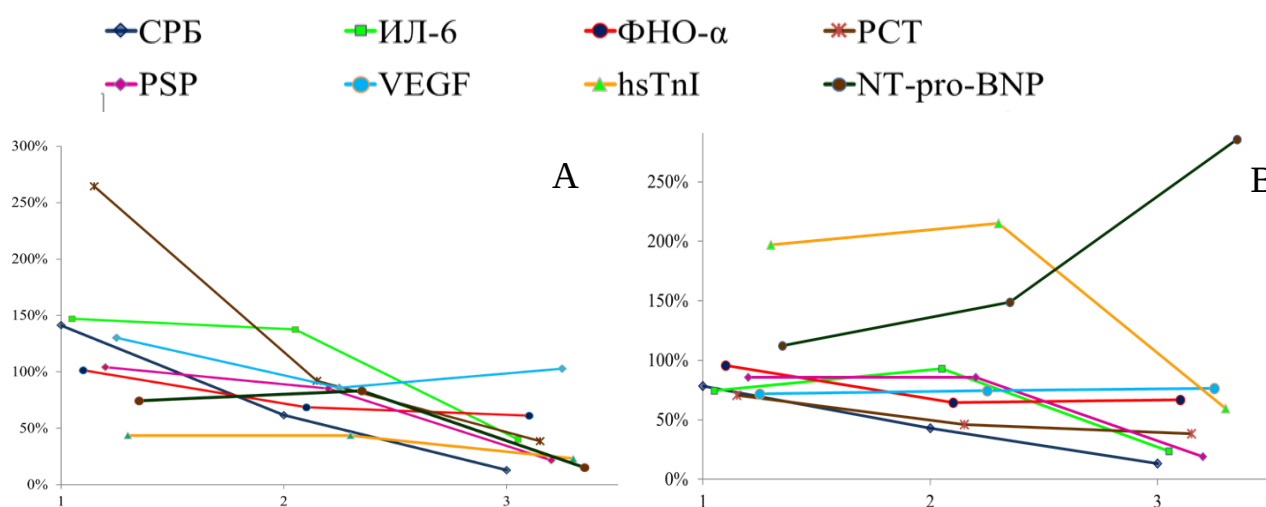


Рисунок 16 Динамика уровней факторов воспаления, бактериальной инфекции, повреждения и дисфункции миокарда при ПИЭ (А) и ВИЭ (В)

СН характеризовалась более высокими показателями маркеров при поступлении. Достоверная взаимосвязь наблюдалась между ИЛ-6 и СРБ ($r=0,726$) ($p<0,001$), ФНО α и PCT ($r=0,246$) ($p=0,042$). Уровень hsTnI коррелировал с ИЛ-6 ($r=0,470$) ($p<0,001$), PCT ($r=0,499$) ($p<0,001$), PSP ($r=0,347$) ($p=0,003$), NT-pro-BNP ($r=0,356$) ($p=0,002$) (рис.17).

Через 3 недели терапии у больных с СН выявлялось дальнейшее нарастание количества ИЛ-6, hsTnI и NT-pro-BNP, в IV группе – снижение всех изучаемых показателей.

Через 6 месяцев наблюдения уровень маркеров уменьшился в обеих группах, в большей степени у пациентов без недостаточности кровообращения (рис.18).

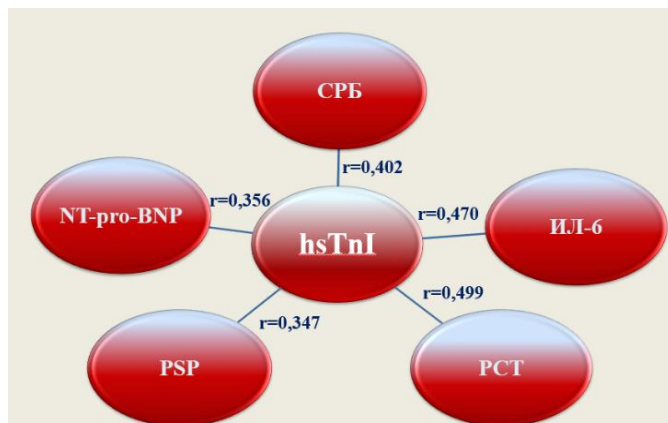


Рисунок 17 Связь уровня hsTnI с факторами воспаления, бактериальной инфекции и повреждения миокарда у пациентов с СН

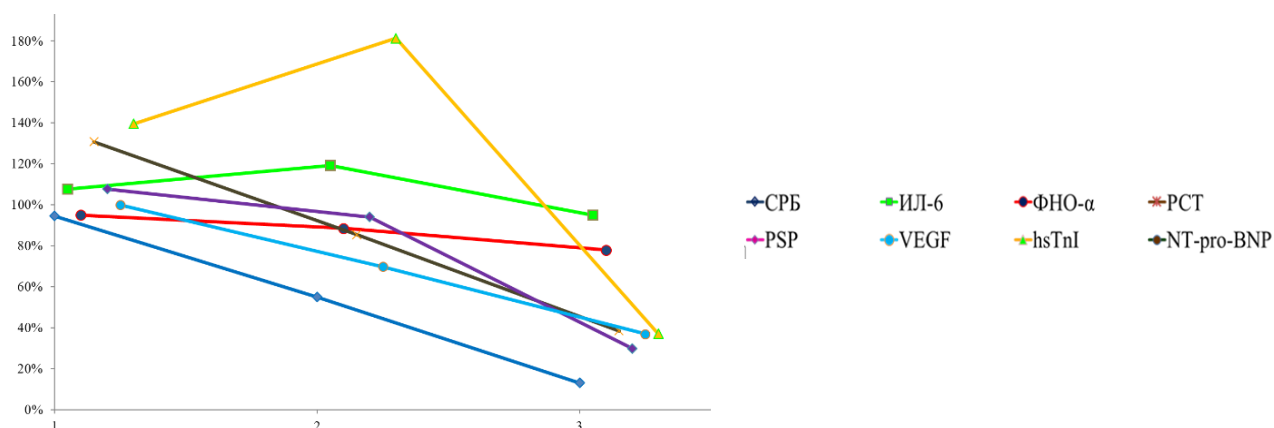


Рисунок 18 Динамика показателей воспаления, бактериальной инфекции, повреждения и дисфункции миокарда при NT-pro-BNP более 250 пг/мл

Результаты исследования показали, что ИЭ характеризуется закономерным изменением маркеров воспаления (CRP, ФНОα, ИЛ-6, VEGF), бактериальной инфекции (PCT и PSP) и повреждения миокарда (hsTnI). Динамическое исследование показателей расширяет возможности клиницистов в диагностике заболевания, определении активности инфекционно-воспалительного процесса, лабораторном мониторинге эффективности терапии и оценке прогноза. В развитии и прогрессировании СН, возникновении нарушений ритма, прогнозе при

ИЭ наряду с разрушением клапана важное значение имеют воспаление, повреждение и фиброз миокарда, обусловленные многочисленными факторами, среди которых цитотоксический эффект провоспалительных цитокинов играет немаловажное значение.

Выводы

1. Последнее десятилетие характеризуется ростом ВИЭ у пожилых пациентов на фоне атеросклеротического поражения клапанов (на 10,1%, $p=0,031$), после инвазивных медицинских вмешательств (с 11,4 % до 19,1%). При ПИЭ возросла роль наркомании с высокой степенью активности инфекционно-токсического процесса (с 14,0% до 24,8%). Достоверно чаще, чем в предыдущие годы встречаются *Staphylococcus aureus* ($p=0,034$) и полимикробные высоковирулентные ассоциации ($p=0,018$), в 2 раза чаще установлен рост *Enterococcus spp.*, в 3 раза уменьшилась доля *Str. viridans*.

2. Чаще встречаются поражение митрального (на 14,8%, $p=0,030$) или трикуспидального (на 8,9%) клапанов, крупные и неорганизованные вегетации на створках (на 35,8%, $p=0,005$), спленомегалия (на 11,2%), тромбоэмболии, в т.ч. в систему легочной артерии (на 17,8%), сложные нарушения ритма и проводимости (на 23,5%, $p=0,045$); сердечная недостаточность выявляется у 98,3%. При ПИЭ максимальная смертность приходится на первые две недели пребывания в стационаре ($p=0,001$) и в 76,9% обусловлена септическим процессом, при ВИЭ - на послегоспитальный период ($p=0,025$) на фоне прогрессирования сердечной недостаточности (в 81,3%).

3. Развитие ИЭ характеризуется закономерным изменением маркеров воспаления (hsCRP, ФНО α , ИЛ-6, VEGF), выраженность и динамика которых, определяют активность инфекционно-токсического синдрома, течение заболевания, повреждение миокарда, прогрессирование сердечной недостаточности и прогноз заболевания.

4. hsCRP и ИЛ-6 являются высокочувствительными маркерами воспаления при ИЭ. Наиболее высокие показатели (в 15-20 раз для hsCRP и в 4-6 раз для ИЛ-6,

превышающие норму) определяются при ПИЭ, введении наркотических препаратов, стафилококковой этиологии заболевания, тяжелом и осложненном течении, ранней госпитальной летальности. Отчетливая динамика на фоне антибактериальной терапии позволяет использовать эти показатели для мониторингования ее эффективности у больных ИЭ.

5. Увеличение ФНО α отмечается у 100%, VEGF – у 64,8% больных ИЭ. Сохраняющиеся исходно высокие показатели цитокинов ($26,58 \pm 2,19$ пг/мл и $815,40 \pm 94,42$ пг/мл, соответственно) или сочетание высоких уровней ФНО α с низкими значениями VEGF (менее 250 пг/мл) соответствуют прогрессированию инфекционного воспаления, осложненному течению заболевания. Исходно низкие показатели ФНО α (менее 19 пг/мл), определяются у больных, требующих реанимационных мероприятий; смертность в этой группе составляет 66,7%.

6. Определение PSP позволяет диагностировать бактериальное воспаление у всех больных с ПИЭ, 82,8% пациентов с ВИЭ и является более чувствительным показателем по сравнению с РСТ (67,7%). У больных, погибших в госпитальном и послегоспитальном периоде, концентрация PSP в 2 раза превысила показатели выживших и составила 1339, 43 пг/мл и 665,14 пг/мл, соответственно ($p=0,004$).

7. У 58,2% больных ИЭ определяется нарастание уровня hsTnI, более выраженное при ВИЭ, сохраняющееся у половины пациентов в течение полугодового наблюдения и свидетельствующее о прогрессирующем повреждении миокарда. Установлена корреляционная связь концентрации маркера с уровнем NT-pro-BNP ($r=0,425$) ($p=0,004$) и клинико-функциональными показателями миокарда (КДО ($r=0,419$) ($p<0,001$), КСО ($r=0,173$) ($p=0,007$), ФВ ($r=-0,402$) ($p=0,046$)). Уровень hsTnI больных, находившихся в реанимационном отделении и погибших в дальнейшем, достоверно превышал показатели выживших ($p=0,050$).

8. Сердечная недостаточность с уровнем NT-pro-BNP более 250 пг/мл определяется с одинаковой частотой (50%) у больных с ПИЭ и ВИЭ. Характеризуется более высоким функциональным классом (63,5% III-IV ФК, $p=0,037$), сложными нарушениями ритма и проводимости (78,4%, $p=0,026$), множественными тромбоэмболическими осложнениями (28,4%, $p=0,043$), длительным

реанимационным лечением (36,5%, $p=0,043$), нарастающими в динамике показателями маркеров воспаления (hsCRP, ФНО α , ИЛ-6), увеличением уровня hsTnI у 70,7% больных (при нормальных показателях в группе сравнения - NT-pro-BNP менее 250 пг/мл), высокой госпитальной летальностью (35,1%).

9. Морфологическое исследование (световая и электронная микроскопия) выявляет процессы воспаления в миокарде с инфильтрацией стромы и сосудистой стенки клетками воспаления, абсцедированием миокарда, микроциркуляторными нарушениями, повреждением миофибрилл вплоть до полного их разрушения, поля фиброза, липоматоза, множественные очаги «футлярного склероза».

10. Установлена прямая корреляционная связь показателей воспаления с маркерами бактериальной инфекции (CRP и PCT ($r=0,491$) ($p<0,001$), ИЛ-6 и PSP ($r=0,538$) ($p<0,001$), ФНО α и PSP ($r=0,291$) ($p=0,037$)), повреждения (CRP и hsTnI ($r=0,269$) ($p=0,047$), ИЛ-6 и hsTnI ($r=0,413$) ($p=0,036$)) и дисфункции (ФНО α и NT-pro-BNP ($r=0,423$) ($p=0,045$), ИЛ-6 и NT-pro-BNP ($r=0,985$) ($p<0,001$)) миокарда, что выявляет важную роль воспаления в изменениях сердечной мышцы и прогрессировании недостаточности кровообращения у больных ИЭ.

11. В послегоспитальном периоде на фоне клинического благополучия отмечается дальнейшее снижение уровней провоспалительных маркеров, PSP и PCT, более выраженное при ПИЭ. ВИЭ характеризуется постепенным увеличением показателей NT-pro-BNP, высокой летальностью (81,3%), обусловленной тяжелой сердечной недостаточностью.

Практические рекомендации

1. При лихорадке неясного генеза, особенно у инъекционных наркоманов, людей пожилого возраста, после медицинских вмешательств, отсутствии эффекта стандартной антибактериальной терапии должно проводиться комплексное клинико-лабораторное и инструментальное исследование для диагностики ИЭ.
2. Определение маркеров воспаления (CRP, ФНО α , ИЛ-6, VEGF) при поступлении, в период и по завершении антибактериальной терапии рекомендовано для диагностики инфекционно-воспалительного процесса,

уточнения его активности, своевременного выявления осложнений и оценки эффективности антибактериальной терапии при ИЭ.

3. При подозрении на ИЭ или лихорадке неясного генеза рекомендовано, наряду с определением гемокультуры и РСТ, исследование PSP, что повышает возможность своевременной верификации бактериальной природы заболевания и при динамическом контроле помогает в оценке эффективности антибактериальной терапии.

4. Отсутствие положительной динамики маркеров воспаления при динамическом исследовании свидетельствует о неадекватной антибактериальной терапии и требует пересмотра тактики лечения.

5. Динамическое определение hsTnI рекомендовано в комплексной оценке тяжести инфекционно-токсического процесса, повреждения миокарда и прогноза при ИЭ.

6. Нарастание концентраций ИЛ-6, hsTnI и NT-pro-BNP в течение 3 недель антибактериальной терапии является дополнительным критерием своевременного оперативного вмешательства, когда протезирование клапана еще может привести к восстановлению гемодинамики и улучшению состояния сердечной мышцы.

7. Определение ФНО α , ИЛ-6, PSP, hsTnI и NT-pro-BNP рекомендовано включить в стандартную схему обследования больных ИЭ, что позволит улучшить диагностику, мониторинг течения и эффективности терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Т.А. Федорова, **С.Я. Тазина**, Л.И. Алейникова, Т.В. Ким, О.Н. Левина, Н.А. Семененко. Особенности современного инфекционного эндокардита// **Антибиотики и химиотерапия.** – 2009. – Т.54. - №3-4. – С.159-161.
2. **С.Я. Тазина**, Т.А. Федорова, Л.И. Алейникова, Т.В. Ким. Инфекционный эндокардит: особенности первичной формы заболевания//**Антибиотики и химиотерапия.** – 2009. – Т.54. - №3-4. – С.156-157.
3. **С.Я. Тазина**, Т.А. Федорова, В.Н. Яковлев, Л.И. Алейникова, Т.В. Ким, Ю.В. Ильина. Возможности длительной консервативной терапии инфекционного эндокардита протезированного аортального клапана // Медицина и качество жизни. - 2010. - №1. – С. 17-20.
4. **С.Я. Тазина**, Т.А. Федорова, Т.В. Ким, А.В. Мамонов, Т.И. Сотникова. Особенности диагностики и лечения первичного инфекционного эндокардита. В сборнике: Тезисы докладов конференции, посвященной 100-летию Городской клинической больницы им. С.П. Боткина. – М., 2010. – С. 195-196.
5. Т.А. Федорова, В.Н. Яковлев, Н.А. Семененко, **С.Я. Тазина**, А.П. Ройтман, М.К. Рыбакова. Возможности диагностики активности воспаления при инфекционном эндокардите// Сеченовский вестник. – 2010. – Т.2. - №2. – С. 28-33.
6. Т.А. Федорова, В.Н. Яковлев, Н.А. Семененко, **С.Я. Тазина**, А.П. Ройтман, В.Ю. Шутов. Диагностика активности воспаления при инфекционном эндокардите// **Клиническая медицина.** – 2010. - Т.88. - №6. – С. 20-24.
7. Т.А. Федорова, В.Н. Яковлев, **С.Я. Тазина**, Т.В. Ким, Н.А. Семененко. Инфекционный эндокардит сегодня// Московский медицинский журнал. – 2010 - №12. – С. 20-25.
8. **С.Я. Тазина**, Т.А. Федорова, В.Н. Яковлев, Л.И. Алейникова, Т.В. Ким, Л.Ю. Спирина. Опыт длительного консервативного лечения инфекционного эндокардита после протезирования аортального клапана// **Клиническая медицина.** – 2011. - Т.89. - №1. – С. 20-22.
9. Т.А. Федорова, Н.А. Семененко, **С.Я. Тазина**, А.П. Ройтман, Т.В. Ким, Н.И. Стефаненко. Маркеры воспаления, их диагностическое и прогностическое

значение при инфекционном эндокардите// **Российский медицинский журнал.** - 2013. – №3. - С. 15-18.

10. Т.А. Федорова, Л.В. Кактурский, **С.Я. Тазина**, Т.Д. Канарейцева, В.И. Бурцев, Н.И. Русанов, Н.И. Стефаненко. Особенности поражения миокарда при инфекционном эндокардите // **Клиническая медицина.** – 2013. – Т.91. - №7. – С. 70-73.

11. Н.А. Семененко, Т.А. Федорова, **С.Я. Тазина**, А.П. Ройтман, М.К. Рыбакова, Н.И. Стефаненко. Диагностика дисфункции миокарда при инфекционном эндокардите // **Клиническая геронтология.** - 2013. – Т.19. - № 9-10. - С. 78.

12. Т.А. Федорова, Л.В. Кактурский, **С.Я. Тазина**, Т.Д. Канарейцева, Н.И. Русанов, Н.И. Стефаненко. Особенности поражения миокарда при инфекционном эндокардите// **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2013. - №12. – С. 172.

13. Т.А. Федорова, **С.Я. Тазина**, Н.И. Стефаненко, Н.А. Семененко, Т.И. Сотникова. Принципы антибактериальной терапии современного инфекционного эндокардита. В сборнике: XXI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Материалы конференции. – М., 2014. - С. 155.

14. Т.А. Fedorova, **S.Y. Tazina**, N.I. Stefanenko, A.P. Reutmann. High sensitive troponin I in diagnostics of myocardial dysfunction among patients with infective endocarditis // International congress «Euromedica». – Hannover, 2014. - P. 54.

15. Т.А. Федорова, **С.Я. Тазина**, Н.А. Семененко, Т.И. Сотникова, Н.И. Стефаненко. Актуальные проблемы инфекционного эндокардита// **Вестник Национального Медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.** – 2014. – Т. 9. - №1. – С. 125-127.

16. Т.А. Федорова, **С.Я. Тазина**, Н.А. Семененко, А.П. Ройтман, Т.И. Сотникова, Н.И. Стефаненко. Роль маркеров воспаления и дисфункции миокарда в диагностике, оценке течения и прогноза при инфекционном эндокардите// **Клиническая геронтология.** - 2014. - № 9-10. - С. 12 - 17.

17. Т.А. Федорова, Л.В. Кактурский, **С.Я. Тазина**, Т.Д. Канарейцева, В.И. Бурцев, Н.И. Русанов. Клинико-морфологические аспекты инфекционного эндокардита // **Клиническая медицина.** – 2014. – Т.92. - №7. – С. 68-73.

18. Т.А. Федорова, **С.Я. Тазина**, Н.И. Стефаненко, А.П. Ройтман, М.К. Рыбакова, Т.И. Сотникова. Значение изменений высокочувствительного тропонина I в оценке повреждения и дисфункции миокарда при инфекционном эндокардите// Клиническая геронтология. - 2014. – Т.20. - № 9-10. - С. 111.
19. Т.А. Федорова, **С.Я. Тазина**, Н.И. Стефаненко, А.П. Ройтман, М.К. Рыбакова, Т.И. Сотникова. Активность воспаления и повреждение миокарда у больных инфекционным эндокардитом// Клиническая геронтология. - 2014. – Т.20. - № 9-10. - С. 112.
20. Т.А. Федорова, **С.Я. Тазина**, Н.И. Стефаненко, А.П. Ройтман, М.К. Рыбакова, Н.А. Семененко, Т.И. Сотникова. Роль воспаления и повреждения миокарда в развитии сердечной недостаточности при инфекционном эндокардите. В сборнике: «Сердечная недостаточность'2014». Материалы конференции. – 2014. - С. 43-44.
21. Т.А. Федорова, **С.Я. Тазина**, Н.И. Стефаненко, А.Г. Морозов, А.П. Ройтман, Н.А. Семененко. Возможности оценки активности и природы воспаления у больных инфекционным эндокардитом// Клиническая геронтология. – 2015. – Т.21. - № 9-10. - С. 78.
22. Т.А. Федорова, **С.Я. Тазина**, А.П. Ройтман, Н.А. Семененко, Н.И. Стефаненко. Биомаркеры эффективности антибактериальной терапии при инфекционном эндокардите. В сборнике: XXII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Материалы конференции. – М., 2015. - С. 110.
23. Т.А. Федорова, **С.Я. Тазина**, Н.И. Стефаненко, А.П. Ройтман, Н.А. Семененко, М.К. Рыбакова. Роль высокочувствительного тропонина I при инфекционном эндокардите// Российский кардиологический журнал. – 2015. - Т.120. - №4. - С. 100-101.
24. Т.А. Федорова, **С.Я. Тазина**, Л.В. Кактурский, Т.Д. Канарейцева, Н.И. Стефаненко, В.И. Бурцев, Н.А. Семененко. Воспаление и сердечная недостаточность при инфекционном эндокардите// **Клиническая медицина**. – 2016. – Т.94. - №1. – С. 23-27.
25. Т.А. Федорова, **С.Я. Тазина**, Н.И. Стефаненко, А.П. Ройтман, Н.А. Семененко, М.К. Рыбакова. Сверхчувствительный тропонин, как маркер

некоронарогенного повреждения миокарда при инфекционном эндокардите// **Клиническая геронтология.** – 2016. – Т.22. - № 11-12. - С. 3-9.

26. Т.А. Федорова, А.Г. Морозов, **С.Я. Тазина**, А.П. Ройтман, Н.А. Семененко, Т.И. Сотникова. Сравнительная ценность прокальцитонина и пресепсина в диагностике инфекционного эндокардита// **Клиническая геронтология.** – 2016. – Т.22. - № 11-12. - С. 31-37.

27. **С.Я. Тазина**, Т.А. Федорова, А.П. Ройтман, Н.А. Семененко, Т.В. Ким, А.Г. Морозов. Возможности лабораторной оценки эффективности терапии инфекционного эндокардита. В сборнике: XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Материалы конференции. – М., 2016. - С. 67.

28. Т.А. Федорова, **С.Я. Тазина**, А.П. Ройтман, Н.А. Семененко, А.Г. Морозов, Н.И. Стефаненко. Роль пресепсина в диагностике инфекционного эндокардита// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2016. – № 15. - С.205.

29. **С.Я. Тазина**, Т.А. Федорова, Н.А. Семененко, А.П. Ройтман, В.И. Бурцев, М.К. Рыбакова. Диагностическая и прогностическая роль маркеров воспаления и сосудистого эндотелиального фактора роста при инфекционном эндокардите// **Клиническая медицина.** – 2017. – Т.95. - №7. – С. 618-622

30. Т.А. Федорова, **С.Я. Тазина**, А.Н. Герасимов, В.И. Бурцев, Н.А. Семененко. Значение высокочувствительного тропонина I при различных формах инфекционного эндокардита// **Российский медицинский журнал.** – 2017. – Т.23. - №4. – С.175-181.

31. Т.А. Федорова, **С.Я. Тазина**, А.Г. Морозов, А.П. Ройтман, Н.А. Семененко, Т.И. Сотникова. Возможности контроля эффективности антибактериальной терапии при инфекционном эндокардите. В сборнике: XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Материалы конференции. – М., 2017. - С. 46-47.

32. Т.А. Федорова, **С.Я. Тазина**, А.Г. Морозов, А.П. Ройтман, Н.А. Семененко, Т.И. Сотникова. Новые возможности в диагностике инфекционного эндокардита// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2017. – № 16. - С.294-295.

Список сокращений

hsTnI – высокочувствительный тропонин I

hsCRP – высокочувствительный CRP

NT-pro-BNP - N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида

РСТ – прокальцитонин

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

ВИЭ – вторичный инфекционный эндокардит

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

ЗСЛЖ-задняя стенка левого желудочка

ИБС-ишемическая болезнь сердца

ИЛ-6 – интерлейкин - 6

ИЭ-инфекционный эндокардит

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП-межжелудочковая перегородка

ЗСЛЖ-задняя стенка левого желудочка

ПИЭ – первичный инфекционный эндокардит

ПТ - предсердная тахикардия

ПЭ – предсердная экстрасистолия

СН-сердечная недостаточность

ТЭ – тромбоэмболия

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФВ - фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФНО α – фактор некроза опухоли альфа

ФП – фибрилляция предсердий

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография