федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

На правах рукописи

ТАЗИНА
Серафима Яковлевна

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

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор
Т. А. Федорова

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение……..……... 6

Глава I. Обзор литературы

I.1 Патогенез инфекционного эндокардита……... 13

I.2 Патогенетические аспекты воспалительного ответа и возможности оценки его активности при бактериальной инфекции……. 16

2.1 С-реактивный белок……..…… 21

2.2 Фактор некроза опухоли альфа……. 24

2.3 Интерлейкин-6…… 26

2.4 Сосудистый эндотелиальный фактор роста……..…. 29

I.3 Прокальцитонин и пресепсин в диагностике и прогнозировании бактериальной инфекции……. 31

3.1 Прокальцитонин……. 32

3.2 Пресепсин……... 36

I.4 Сердечная недостаточность при ИЭ. Возможности лабораторной диагностики и мониторинга…….……... 39

4.1 Натрийуретические пептиды ……... 40

4.2 Высокочувствительный тропонин ……... 44

Глава II Материалы и методы исследования

II.1 Клиническая характеристика больных……..…….. 47

II.2 Методы исследования……... 60

Глава III Особенности течения инфекционного эндокардита. Значение показателей воспаления, бактериальной инфекции и

повреждения миокарда в диагностике, оценке прогноза и лечении заболевания

III.1 Инфекционный эндокардит на современном этапе……..... 65

III.2 Сравнительная характеристика больных с первичным и вторичным инфекционным эндокардитом…….…….. 79

III.3 Исследование маркеров воспаления, бактериальной инфекции и повреждения миокарда при первичном и вторичном инфекционном эндокардите

III.3.1 Маркеры воспаления

III.3.1.1 С-реактивный белок ……..... 96

III.3.1.2 Фактор некроза опухоли альфа ……... 103

III.3.1.3 Интерлейкин-6 …….…….. 109

III.3.2 Сосудистый эндотелиальный фактор роста ……. 115

III.3.3 Маркеры бактериальной инфекции

III.3.3.1 Прокальцитонин ……..... 120

III.3.3.2 Пресепсин ……. 125

III.3.4 Тропонин, как маркер повреждения миокарда……. 132

Глава IV Особенности поражения миокарда при инфекционном эндокардите

IV.1 Инфекционный эндокардит у больных с различным уровнем NT-pro-BNP……. 140

IV.2 Исследование маркеров воспаления, бактериальной инфекции и повреждения миокарда при различном уровне NT-pro-BNP

IV.2.1 Маркеры воспаления

IV.2.1.1 С-реактивный белок ……..... 157

IV.2.1.2 Фактор некроза опухоли альфа …… 162

IV.2.1.3 Интерлейкин-6 …….……..... 167

IV.2.2 Сосудистый эндотелиальный фактор роста …….. 172

IV.2.3 Маркеры бактериальной инфекции

IV.2.3.1 Прокальцитонин ……..... 179

IV.2.3.2 Пресепсин ……..... 183

IV.2.4 Тропонин ……..……. 188

IV.3 Морфологические изменения эндокарда и миокарда при инфекционном эндокардите

IV.3.1 Патология эндокарда по данным световой микроскопии..... 195

IV.3.2 Характеристика поражения миокарда по данным световой микроскопии

IV.3.2.1 Патологические изменения кардиомиоцитов……..…….. 205

IV.3.2.2 Морфологические изменения стромы миокарда……... 209

IV.3.2.3 Патологические изменения сосудов……..…….. 213

IV.3.2.4 Морфологические проявления миокардита…… 219

IV.3.3 Электронно-микроскопическое исследование миокарда……. 230

Глава V Комплексное исследование биомаркеров воспаления, бактериальной инфекции, повреждения и дисфункции миокарда при инфекционном эндокардите…… 241

Глава VI Обсуждение результатов исследования…… 247

Выводы…… 288

Практические рекомендации…….. 291

Список сокращений……. 292

Список литературы……..... 294

Приложения…… 318

Введение

Актуальность исследования

Первое описание инфекционного эндокардита (ИЭ) относится к 1646 году, когда французский врач Лазар Ривьер обратил внимание на повреждение «внутренней оболочки сердца при злокачественной лихорадке». Термин «эндокардит» был введен Жаном-Батистом Буйо, известным французским врачом-терапевтом, который в 1835-1836 гг. впервые описал поражение эндокарда при ревматизме. Французские медицинские словари до настоящего времени называют острый ревматический эндокардит «болезнью Буйо». Одними из первых, кто описал ИЭ, как самостоятельное заболевание, связанное с инфекцией и имеющее септический характер, были профессор госпитальной терапевтической клиники Московского университета А.А. Остроумов и его ученик А.П. Ланговой. Практически одновременно, но на другом континенте, клиническая картина ИЭ была описана американским терапевтом Уильямом Ослером. До наших дней сохранились медицинские термины, носящие его фамилию: узелки Ослера, симптом Ослера, триада Ослера и др. [49] Таким образом, ИЭ изучается более 370 лет, но и в наши дни проблема не потеряла своей актуальности. Это обусловлено нарастающей частотой заболевания, вариабельностью клинической картины и, несмотря на новые возможности в диагностике и лечении, плохим прогнозом и высокой летальностью [15, 190, 223].

ИЭ регистрируется во всех странах мира, независимо от климатогеографической зоны. В Англии с 2008 по 2013 гг. заболеваемость ежемесячно увеличивалась на 0,11 случаев и достигла 35 случаев в месяц на 10 млн. человек [89]. Высокая частота ИЭ сохраняется в Испании - 3.1-3.7, а в возрасте 75-79 лет - 19,4 эпизода на 100.000 жителей в год и Чехии - 7.8 на 100.000 человек в год [99, 136]. В США заболеваемость составляет от 10 000 до 15 000 случаев в год [216]. В России ежегодно регистрируется более 10 000 заболевших [20].

В течение последних десятилетий появилось много новых форм ИЭ, связан-

ных с мутациями возбудителя, широким использованием инвазивной инструментальной техники, вводимой в сердце и сосуды, распространением внутривенных инфузий, как в медицинской практике, так и в быту (наркомании), учащением оперативных вмешательств на сердце. В связи с этим первые клинические признаки заболевания могут быть неспецифичны и отличаться выраженным полиморфизмом, что затрудняет раннюю диагностику заболевания. Особенно сложно установить диагноз у пожилых пациентов, отсутствии положительных данных бактериологического исследования крови, наличии ложноположительных или отрицательных результатов эхокардиографии [77, 97, 101, 226]. Частота первичного обнаружения ИЭ во время оперативного вмешательства, по-прежнему, составляет 21-30%, а на патологоанатомическом вскрытии достигает 38,2% [97, 147].

Диагностические сложности во многом обусловлены недостаточным количеством лабораторных критериев, позволяющих своевременно распознавать ИЭ. В последние годы изучению маркеров бактериальной инфекции и воспаления стали придавать большое значение, однако в литературе, по-прежнему, имеются противоречивые сведения о значении различных цитокинов при данной патологии, нередко отсутствуют клинико-лабораторные сопоставления, их динамическое определение и прогностическое значение [80, 106, 197, 204, 217, 233].

Несмотря на разнообразие антибактериальных препаратов и широкое использование хирургического лечения, эндокардит продолжает относиться к заболеваниям с высоким уровнем летальности, которая, в зависимости от этиологии, достигает 20-40% [70, 216, 252].

Одной из причин летального исхода является прогрессирование сердечной недостаточности [98, 169, 192]. В современной литературе изучению особенностей недостаточности кровообращения при ИЭ придается важное значение, однако до настоящего времени нет единого мнения о ее патогенезе, особенно при незначительном клапанном поражении. Многие исследователи связывают ее возникновение и прогрессирование с формированием порока сердца [122], однако, именно изменения самой сердечной мышцы могут, в значительной мере, способствовать нарастанию недостаточности кровообращения, возникновению нарушений ритма

сердца и определять прогноз при ИЭ [33, 97]. 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 провоспалительного компонента и данными морфологического исследования миокарда, обуславливает необходимость изучения этих аспектов, что может иметь значение для оценки вклада изменений миокарда в развитие и прогрессирование СН при ИЭ [203].

Цель работы – повышение эффективности диагностики и лечения ИЭ путем использования комплекса маркеров воспаления (hsСРБ, ФНОα, 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 СРБ, ФНОα, 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, ФНОα, ИЛ-6) и медиатора воспаления VEGF, оценена возможность их использования для диагностики, мониторирования 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 ФНОα, 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, ФНОα, 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, ФНОα, 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 PCT. 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.

Апробация работы

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 Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедры клинической лабораторной диагностики, кафедры терапии и подростковой медицины, кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБНУ НИИМЧ. 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), XIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2017).

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 ГКБ им. С.П. Боткина.

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.

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 Sience или Scopus.

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.

ГЛАВА I Обзор литературы

I.1 Патогенез инфекционного эндокардита

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – это воспалительное поражение эндокарда клапанных структур, пристеночного эндокарда и искусственных материалов, применяемых для коррекции порока, обусловленное прямым внедрением возбудителя и протекающее чаще всего по типу сепсиса остро или подостро с циркуляцией возбудителя в крови, эмболиями, иммунопатологическими и тромбогеморрагическими изменениями [39].

Вопросы патогенеза ИЭ сложны и окончательно не выяснены. Считается, что основная формула, определяющая развитие ИЭ, представлена тремя составляющими: бактериемией, повреждением эндотелия и ослаблением резистентности организма. При этом параллельно развиваются сепсис, сердечная недостаточность, различные варианты иммунопатологических и эмболических осложнений [15, 7].

Основная патогенетическая роль принадлежит циркуляции микробов в русле крови – бактериемии, которая часто возникает после различных диагностических и лечебных манипуляций, при пренебрежении асептикой (особенно у наркоманов), однако может возникнуть и без видимых причин [99].

Большое значение придается бактериальной транслокации -проникновению эндогенной микрофлоры из просвета кишечника через макроскопически неповрежденную кишечную стенку в мезентериальные лимфатические узлы, внутренние органы и системный кровоток. Данная ситуация возможна при дисбактериозе кишечника, операционном стрессе, механической и ожоговой травмах [11].

Возможность развития ИЭ зависит от выраженности, частоты и видовой специфичности бактериемии [6]. Риск формирования заболевания наиболее велик при повторных «минимальных» или «массивной» бактериемии вследствие хирургических вмешательств. Так, после экстракции одного зуба риск возникновения эндокардита составляет 1/500; при одновременном удалении нескольких зубов возрастает до 85%, при наличии дентальных кровотечений - до 100%.

Многое зависит от особенностей возбудителя. Например, бактериемия S. aureus – это почти 100% фактор риска ИЭ. Значительно меньшая вирулентность у эпидермального стафилококка и группы стрептококков. Указывается, что риск возникновения заболевания у больных с пневмококковой бактериемией составляет около 30% даже при длительной циркуляции возбудителя в крови [9, 153, 205].

Активаторами патологических процессов являются компоненты бактериальных клеток. Считается, что у грамположительной флоры наибольшее значение имеют пептидогликаны, тейхоевые кислоты, стафилококковый протеин А, стрептококковый протеин М, экзотоксины, у грамотрицательной - полисахариды (эндотоксины), которые вместе с фосфолипидами и протеинами образуют внешнюю оболочку клеточной стенки и освобождаются при ее разрушении. Бактериальные компоненты связываются со специфическими рецепторами на поверхности эндотелиоцитов, моноцитов, макрофагов, нейтрофилов и запускают каскад патологических реакций. Предполагается, что существенную роль в этом процессе играют провоспалительные цитокины, которые вызывают количественное и качественное изменение лейкоцитов, замедление их хемотаксиса, активацию прокоагулянтной активности, а также влияют на тромбоциты, что приводит к освобождению серотонина, тромбоцитактивирующего фактора, тромбоксана А2 и тромбоцитарного фактора 3 [29, 93, 130]

Существует прямая корреляция между уровнем эндотоксинов, тяжестью полиорганной недостаточности и неблагоприятным исходом ИЭ [164, 243].

В условиях сохраняющейся бактериемии эндотелий становится инициатором образования тромбоцитарно-фибриновых пристеночных микротромбов. На поверхности тромботических наложений происходит адгезия микроорганизмов с образованием покрывающего слоя из тромбоцитов и фибрина-биопленок. В результате создается не доступная для проникновения фагоцитов "зона локального агранулоцитоза", обеспечивающая выживание и дальнейшее размножение микроорганизмов. В процессе продолжающейся бактериальной колонизации и нарастания тромбоцитарно-фибринового матрикса формируются бородавчатые разрастания –

инфекционные вегетации, вызывающие деструкцию сердечных клапанов и развитие эмболии [40].

Однако далеко не всякая бактериемия приводит к развитию ИЭ даже при наличии морфологического субстрата в виде асептического тромбэндокардита. Немаловажным условием для этого является способность микроорганизмов к адгезии, в большей степени присущая грамположительным коккам и гораздо менее свойственная грамотрицательным бактериям. Данным фактом в определенной степени может быть объяснен диссонанс между высокой частотой развития бактериемии, вызванной грамотрицательной флорой (в частности при инфекциях кожи и мягких тканей или манипуляциях на урогенитальном тракте), и ее низким удельным весом в этиологической структуре ИЭ.

Следующим важным звеном патогенеза ИЭ является повреждение эндотелия сердечного клапана и/или пристеночного эндокарда, которое отмечается при врожденных и приобретенных пороках сердца, изменении сердечной гемодинамики, травматизации эндотелия катетерами и внутрисердечными электродами. В частности, М.А. Гуревич и соавт. (1998) [9] отмечают, что при наличии в анамнезе клапанной патологии сердца риск трансформации бактериемии в эндокардит составляет 91,9 %. Благоприятные условия для развития ИЭ создают также механические и биологические протезы клапанов сердца, внутрисердечные имплантируемые устройства [208].

В качестве важного механизма развития ИЭ рассматривается генетически детерминированный иммунорегуляторный дисбаланс. Так, греческие ученые продемонстрировали связь гаплотипов GGA, AGA и GAA с противоинфекционной резистентностью, а гаплотипа GGG с высокой летальностью при ИЭ [105].

По мнению M. Weinstock и соавт. (2014) [240] важную роль в развитии и прогрессировании ИЭ имеют определенные нарушения в HLA системе гистосовместимости, которые приводят к нарушению выработки лейкоцитов, ИЛ-6 и ИЛ-1β. Кроме этого, авторами установлены ассоциации определенных сочетаний нуклеотидов с энтерококковой этиологией заболевания.

Не менее значимым аспектом реализации бактериемии в ИЭ является ослабление естественных защитных сил макроорганизма, обусловленное сопутствующими заболеваниями, иммуносупрессией, возрастом пациентов. Известно, что у лиц с нормально функционирующей иммунной системой длительность бактериемии, возникающей при различных медицинских манипуляциях, составляет 15-20 минут. В то же время, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что от момента инвазии микробов в кровоток до их фиксации на створках сердечных клапанов проходит не менее 6 часов, а до образования тромбоцитарно-фибринового слоя, покрывающего адгезированные бактерии – от 18 до 24 часов [158].

Несостоятельность иммунного ответа во многом обуславливает персистенцию возбудителя и прогрессирование ИЭ. На данной стадии ведущая патогенетическая роль отводится формированию и нарастанию циркулирующих иммунных комплексов, содержащих бактериальные антигены, с последующим их отложением в тканях и органах-мишенях (почки, сосуды, миокард, синовиальные и серозные оболочки) и развитием системных проявлений заболевания. Наряду с этим на данной стадии выявляются разнообразные серологические нарушения –гипериммуноглобулинемия, криоглобулинемия, снижение концентрации компонентов комплемента, появление ревматоидного фактора [24, 109, 158, 234].

Таким образом, представленные литературные данные свидетельствуют о сложных и недостаточно изученных механизмах развития ИЭ. Несмотря на достаточно большое количество исследований, появившихся в последнее время, многие аспекты патогенеза заболевания остаются не расшифрованы. Наибольшие сложности вызывает изучение иммунологических нарушений и особенностей воспалительного процесса при ИЭ.

I.2. Патогенетические аспекты воспалительного ответа и возможности оценки его активности при бактериальной инфекции

Воспаление представляет собой защитно-приспособительную реакцию организма, направленную на восстановление повреждённой ткани. Причины могут но-

сить биологический (бактерии, плесени, вирусы, паразиты), физический (излучение, травма), иммунологический (аутоиммунные заболевания), химический или метаболический (гипоксия, нарушение метаболизма) характер. При этом ответная реакция организма, независимо от особенностей и локализации повреждения, формируется в соответствии с общими закономерностями, свойственными всякому острому воспалению [13, 27, 186].

Процесс развития воспалительной реакции можно подразделить на два уровня: местный или базисный и системный. Местный характеризуется наиболее агрессивными биологическими механизмами, направленными на подавление повреждающего агента. К ним относят перестройку микроциркуляции, эффекты фагоцитов и экспрессию других флогогенных факторов. Регуляторными посредниками для этой активации служат эйкозаноиды, биогенные амины, продукты активации систем гемостаза и комплемента и многие другие медиаторы воспаления [103]. Особое место среди них занимают цитокины [25]. При декомпенсации механизмов местного воспаления наблюдается нарастание их концентрации, что поддерживает воспалительную реакцию в очаге повреждения посредством усиления притока лейкоцитов, энергетических и строительных субстратов, плазменных факторов и способствует сохранению относительного постоянства внутренней среды организма [13, 47].

В основе системного воспаления лежит генерализованное включение базисных механизмов программы первого уровня в ответ на системный характер действия факторов повреждения. В этом случае флогогенные механизмы теряют свою протективную основу (локализация факторов альтерации) и сами становятся главной движущей силой патологического процесса [46].

Проникновение инфекции вызывает активацию комплемента, который в свою очередь способствует синтезу реактивных белков (С3, С5 субкомпоненты комплемента), участвующих в процессе фагоцитоза и хемотаксиса [23]. Одновременно с активацией комплемента происходит активация нейтрофилов и макрофагов.

Нейтрофилы - первые фагоцитирующие клетки, которые появляются в очаге воспаления и выделяют активные кислородные радикалы, что приводит к одновременному повреждению и активации эндотелиальных клеток. Нейтрофилы начинают выделять провоспалительные и противовоспалительные интерлейкины [19, 25]. При этом интерлейкины с противовоспалительной активностью способны ослабить действие провоспалительных, благодаря чему достигается их баланс и уменьшение тяжести воспаления [43].

Клетки эндотелия являются связующим звеном между клетками селезенки и циркулирующими в кровеносном русле тромбоцитами, макрофагами, нейтрофилами, цитокинами и их растворимыми рецепторами, поэтому эндотелий микроциркуляторного русла тонко реагирует как на изменения концентрации медиаторов воспаления в крови, так и на содержание их вне сосудистого русла [43].

Движение лейкоцитов в очаг воспаления начинается с серии адгезионных событий, каждое из которых касается лейкоцитов определенного типа: нейтрофилов, моноцитов или лимфоцитов. Циркулирующие лейкоциты обычно вступают лишь в мимолетные контакты с эндотелиальными клетками посткапиллярных венул: они как бы "скользят" по поверхности эндотелия сосудистой стенки. Активация эндотелия цитокинами, поступающими от находящихся в непосредственной близости повреждённых интерстициальных клеток, приводит к появлению на поверхности эндотелия молекул адгезии. Далее осуществляется непрочная фиксация лейкоцитов к эндотелию в результате обратимого взаимодействия с Р- и Е-селектинами и другими молекулами адгезии, а также гиалуронатом поверхности активированного эндотелия. Распознавание цитокинов и молекул адгезии эпителием сосудов происходит за счёт внутриклеточных сигналов, систем коагуляции и комплемента. Прочная фиксация на поверхности эндотелия делает возможным проникновение лейкоцитов сквозь эндотелий [17, 110].

При выходе лейкоцитов за пределы капилляров, возникают типичные признаки местного воспаления [21]. При тяжёлой агрессии происходит гиперактивация клеток, продуцирующих другие воспалительные медиаторы. Количество цитокинов и монооксида азота увеличивается не только в очаге воспаления, но и за его

пределами, в том числе и в общем циркуляторном кровяном русле. В связи с избытком медиаторов с биохимической активностью в крови, происходит повреждение микроциркуляторной системы органов и тканей за пределами первичного очага воспаления. Накопление в крови цитокинов, ассоциированных с воспалением и иммунной реактивностью, рассматривается как синдром системного воспалительного ответа [37].

Цитокины – это низкомолекулярные белковые вещества массой до 50 кДа. Они считаются филогенетически древними молекулами, которые появились в онтогенезе до эволюции лимфоцитов и иммуноглобулинов [1]. Цитокины синтезируются, главным образом, активированными иммунокомпетентными клетками лимфоцитарного или моноцитарного рядов и насчитывают около 300 видов. Процессы их синтеза и секреции идут постоянно и в малых концентрациях они обладают широким спектром полезных свойств: обеспечивают оптимальный метаболический гомеостаз и являются необходимыми трансмиттерами межклеточного взаимодействия [36]. Цитокины являются межклеточными медиаторами, позволяющими клеткам обмениваться сигналами и кооперироваться, выполняя регулирующую и защитную функции. Они проявляют свою биологическую активность, мгновенно взаимодействуя с соответствующими рецепторами, которые экспрессированы практически на всех клетках организма [26, 37].

Среди воспалительных цитокинов важнейшее значение имеют ФНОα, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12, которым «противостоят» противовоспалительные цитокины ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13. В воспалении они управляют хемотаксисом лейкоцитов, клеточной кооперацией, опосредуют альтеративную и восстановительную фазы, ускоряют апоптоз органоспецифичных клеток. Регуляторные нарушения цитокинов приводят к усилению деструктивной фазы воспаления и способствуют развитию разнообразных форм хронического воспаления, системных заболеваний соединительной ткани.

Цитокины участвуют также в регуляции дифференцировки и функциональной активности лимфоцитов, влияя на специфический иммунитет. В настоящее

время признано, что типы иммунного ответа связаны с одним из вариантов активации лимфоцитов с преимущественным участием клонов Т-лимфоцитов хелперов первого типа (Th1) или второго типа (Th2), которые различаются по паттернам продуцируемых цитокинов и ролью в стимулировании развития иммунного ответа по клеточному или гуморальному типу [27, 35]. К цитокинам 1-го типа (или Th1-цитокинам) относятся ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНОα. Их активация ведет к развитию клеточного типа ответа. К цитокинам 2-го типа (Th2-цитокинам) – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13, трансформирующий фактор роста-β (TGFβ), которые стимулируют преимущественно гуморальное звено иммунитета [28, 201].

Продукты Th1 и Th2 негативно влияют на активацию противоположных клонов. ИЛ-2 подавляет пролиферацию лимфоцитов, индуцированную ИЛ-4. Цитокины Th2 угнетают продукцию ИЛ-2 Т-лимфоцитами и активность NK-клеток.

Хроническая несбалансированность активации Т-хелперных клонов приводит к развитию иммунопатологических состояний, связанных с проявлениями аллергии или аутоиммунитета. Считается, что выраженность аллергических реакций обусловлена преимущественной активацией Th2, продуцирующих ИЛ-4 и ИЛ-5, которые стимулируют синтез антител класса IgG и IgE [35, 50].

Для защиты организма принципиально важен выбор правильного иммунного механизма. Инфекции, вызванные внеклеточными микроорганизмами, подавляются антителами, а внутриклеточные патогены – макрофагами. Этот выбор находится в прямой зависимости от концентрации двух цитокинов – ИЛ-12 (продуцируется стимулированными макрофагами и дендритными клетками) и ИЛ-4 (продуцируется базофилами и мастоцитами).

В норме после инактивации патогена воспалительный ответ быстро стихает, при нарушении иммунного баланса развивается хроническое воспаление.

Поскольку значительная часть цитокинов участвует в иммунных процессах и опосредует воспаление, интересным является их изучение при ИЭ. Однако о состоянии цитокинового статуса у больных ИЭ в литературных источниках имеются лишь единичные, иногда противоречивые данные.

Так, по мнению В.П. Тюрина (2012) [39], установлена повышенная экспрессия ИЛ-8 макрофагами, находящимися в воспаленном эндокарде больных ИЭ, вызванным золотистым стафилококком; при стрептококковой этиологии заболевания отмечается высокий уровень ИЛ-6. Маркерами активности и системных проявлений ИЭ, по мнению того же автора, являются высокие концентрации ФНОα и ИЛ-1 [39].

I.R. Araújo и соавт. (2015) [55] исследовали показатели ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 и ФНОα при ИЭ. Концентрация маркеров в сыворотке крови изучалась цитометрическим методом у 81 пациента ИЭ и сравнивалась с данными, полученными у 34 больных с другими инфекциями и у 30 здоровых добровольцев. Было установлено, что пациенты с ИЭ имеют более высокие концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНОα, чем здоровые. При стафилококковой этиологии уровень ФНО-α и ИЛ-12 был максимальным. Также у этой категории больных наблюдалось наиболее высокое значение соотношения ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-12 с ИЛ-10. Низкая концентрация ИЛ-10, высокая - провоспалительных цитокинов отражала тяжесть течения ИЭ и использовалась для стратификации риска.

M.G. Snipsøyr и соавт. (2016) [217] проанализировали восемнадцать исследований с 1980 по июнь 2015 года, посвященных изучению лабораторных маркеров, имеющих диагностическое и прогностическое значение при ИЭ и пришли к выводу, что в настоящее время такие показатели отсутствуют, а одним из наиболее перспективных для дальнейшего изучения является ИЛ-6.

Близкой точки зрения придерживаются R.W. Watkin и соавт. (2007) [238], которые изучали ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНО-α, PCT, липополисахаридсвязывающий белок и СРБ у больных ИЭ. Было показано, что среди всех исследуемых маркеров только уровни ИЛ-6, ИЛ-1β и СРБ нарастали в динамике, однако они не имели диагностического значения.

I.2.1. С-реактивный белок (СРБ)

СРБ является одним из наиболее исследованных маркеров активности воспаления. Впервые он был описан W. Tillet и T. Francis в 1930 г. как белок, способный

вступать в реакцию преципитации с С-полисахаридом пневмококков. Он состоит из 5 одинаковых субъединиц массой 21-23 кДа каждая, нековалентно связанных между собой. Молекулярная масса белка в целом несколько превышает 100 000 Да [44].

СРБ синтезируется в печени под воздействием провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНОα) и относится к белкам острой фазы воспаления. Повышение величины маркера наблюдается уже спустя 4 - 6 ч после повреждения ткани и достигает максимума через 24 - 96 ч. Обнаружено, что определяющим в отношении повышения концентрации СРБ при воспалительных заболеваниях является активация его синтеза, тогда как нарушение клиренса не играет решающей роли. Период полувыведения составляет приблизительно 19 ч и не зависит от уровня в плазме [187].

СРБ инициирует фагоцитоз, активирует комплемент, нейтрофилы, моноциты и макрофаги. Он способен модулировать эффекты некоторых цитокинов: эффективно ингибирует действие ИЛ-8 на нейтрофилы человека, уменьшает митогенное влияние рекомбинантного ИЛ-2 на мононуклеары периферической крови. Считается, что СРБ ограничивает развитие иммунного ответа в кровотоке, предотвращая возникновение потенциальной аутоиммунной реакции [38].

Длительное время диагностически значимым считалось повышение уровня СРБ выше 5 мг/л. При меньшей концентрации белка констатировали отсутствие системного воспалительного ответа. Однако в настоящее время разработаны высокочувствительные методы исследования маркера (hsСРБ), позволяющие определять, так называемые, базовые концентрации с нижним нулевым порогом значений. Доказано, что даже небольшое повышение значения СРБ может отражать субклинический процесс воспаления в сосудистой стенке и являться фактором риса острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта, рецидивов нестабильной стенокардии, рестеноза после аорто-коронарного шунтирования или ангиопластики, а также внезапной смерти [8, 30].

Многократное увеличение уровня маркера наиболее вероятно связано с наличием острого или подострого инфекционного воспаления [92, 101, 250].

В 2000 году C.C. Lamas и S.J. Eykyn предложили дополнительно ввести величину СРБ более 100 мг/л в DUKE-критерии диагностики ИЭ [140].

Исследования показали, что уровень пептида наиболее высок при ИЭ, вызванном Streptococcus pneumoniae или Staphylococcus aureus, остром и осложненном течении заболевания, абсцедировании клапанов, необходимости оперативного вмешательства [119, 226, 232]. При этом сохранение высоких или нарастание показателей СРБ перед хирургическим лечением свидетельствует о высоком риске послеоперационных осложнений и неблагоприятном прогнозе [178].

Т.А. Федорова и соавт. (2010) [41] обосновали важность мониторирования величины СРБ для оценки эффективности проводимой антибактериальной терапии с целью своевременной ее коррекции и направления больного на оперативное вмешательство.

Многофакторный анализ установил высокий уровень маркера независимым предиктором смерти при ИЭ [39, 95].

Было показано, что высокий СРБ при СН III-IV ФК является неблагоприятным прогностическим фактором при ИЭ протезированного клапана [95].

Эти данные не согласуются с результатами, представленными C.W. Yu и соавт. в 2013 году. Анализ 6 крупных исследований позволил авторам сделать вывод о низкой информативности СРБ в диагностике ИЭ [248].

М. А. Гуревич и соавт. (2001, 2006) [11,12] отметили, что при длительном течении заболевания возникает адаптация к хроническому системному воспалительному ответу и диагностическое значение маркера снижается. По их данным, преобладание в клинике иммунопатологических изменений может привести к уменьшению величины маркера.

C.G. Cornelissen и соавт. (2013) [84] указывают на низкую эффективность использования СРБ по сравнению с PCT в качестве предиктора положительной гемокультуры, осложненного течения и неблагоприятного исхода ИЭ.

Таким образом, СРБ относится к наиболее изученным и широко используемым в клинической практике маркерам, однако, по-прежнему, возникают вопросы

о возможности его использования для диагностики ИЭ, контроля эффективности проводимой терапии и прогнозирования исхода.

I.2.2. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α)

ФНОα является плейотропным провоспалительным цитокином с молекулярной массой 17 кДа, выполняющим регуляторные и эффекторные функции в иммунном ответе и воспалении. Играет значительную роль в координации воспалительного ответа и цитокинового каскада [31]. В сыворотке крови здоровых доноров определяется в очень низких концентрациях: от 0 до 6 пг/мл.

Повышение уровня ФНОα в сыворотке крови наблюдается при острых вирусных, бактериальных и паразитарных инфекциях, травмах, болезнях легких, онкологических заболеваниях, циррозе печени и многих других патологических процессах. Высокие концентрации цитокина обнаруживаются в цереброспинальной жидкости у больных рассеянным склерозом и цереброспинальным менингитом, а у больных ревматоидным артритом – в синовиальной жидкости.

Основными продуцентами ФНОα являются клетки врожденного иммунного ответа – моноциты, макрофаги, лимфоциты и гранулоциты крови. К главным индукторам относятся компоненты клеточной стенки микроорганизмов, такой же способностью обладают ИЛ-1, ИЛ-2, альфа- и бета-интерфероны [25, 35].

ФНОα относится к цитокинам «первой волны», наряду с ИЛ-1 и ИЛ-6, усиливает фагоцитоз, пролиферацию Т- и В-клеток, цитотоксических лимфоцитов, стимулирует мононуклеарные фагоциты и другие типы клеток к продукции интерлейкинов, хемоаттрактантов, адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1 и др.), острофазовых белков, активирует фибробласты, синтез коллагена и коагуляцию [73].

В эксперименте показана взаимосвязь длительной (свыше 3-х дней) циркуляции высоких концентраций ФНОα с повреждением эндотелия [59]. Разрушение эндотелия и возрастающая на этом фоне адгезия тромбоцитов приводят к активации тромбообразования в периферических сосудах малого диаметра, вызывая ишемию ткани, и вносят свой вклад в формирование микроциркуляторных расстройств и органных дисфункций [25].

ФНОα активно участвует в процессе быстрого увеличения размеров клетки и инициации апоптоза. Помимо прямого провоспалительного действия, обладает широким спектром иммунорегуляторных эффектов и влияет на обменные процессы [16, 121].

В ряде экспериментальных моделей цитокин обнаруживал противовоспалительный эффект [151], который может быть частично обусловлен индукцией апоптоза нейтрофилов. Этот вид клеточной гибели позволяет удалять потенциально опасные нейтрофилы из очага воспаления и способствует его ограничению [206].

Чрезмерная продукция ФНОα характерна для септических состояний и является непосредственной причиной септического шока. Генерализация повреждающих эффектов также обусловлена широкой распространенностью рецепторов к маркеру и способностью других цитокинов осуществлять его либерацию [5, 176].

Представлены немногочисленные данные о неблагоприятном прогностическом значении низких концентраций ФНО-α и ИЛ-6 при септических состояниях [111].

В литературе имеются сообщения о роли ФНОα в развитии и прогрессировании ИЭ.

Большинство ученых считает, что возбудители эндокардита способствуют повышению уровня маркера. Например, J.S. Kim и соавт. (2012) [130] исследовали синтез ФНОα и ИЛ-1β у мышей, инфицированных Streptococcus mutans. Было показано, что значительное увеличение выработки цитокинов наблюдается через 2–4 часа после инфицирования, а максимальная концентрация достигается через сутки посредством систем ERK/p38/JNK и NF-κB, которые активируются через TLR2 и TLR4 рецепторы.

A.M. Edwards и соавт. (2012) [93] обнаружили в эндотелии сосудов внеклеточные протеины (Eap), которые, связываясь со S. aureus, приводят к активному синтезу ФНОα. В дальнейшем цитокин способствует взаимодействию возбудителя и Eap, что поддерживает воспалительную реакцию.

Похожие данные представлены учеными Арканзасского университета, изучавшими влияние Coxiella burnetii на цитокиновый статус. Исследователи пришли к выводу, что маловирулентные типы возбудителя способствуют нарастанию уровня ФНОα и ИЛ-6. В то же время, было показано, что высоковирулентные штаммы приводят к снижению величины цитокинов [111].

О разнонаправленном действии возбудителей на концентрацию ФНОα сообщается и в работе T. Tsaganos и соавт. (2013) [228]. Исследование посвящено влиянию метициллин-чувствительного S. aureus (MSSA) и метициллин-резистентного S. aureus (MRSA) на выработку цитокинов макрофагами при ИЭ. Установлено, что MSSA в большей степени стимулирует синтез ФНОα, чем MRSA за счет разного воздействия на TLR4-рецепторы.

В противовес вышеизложенному, I. Rawczynska-Englert и соавт. (2000) [195], обобщив результаты обследования больных с ИЭ и сравнив их с показателями при ревматической болезни сердца и мочевой инфекции с бактериурией, пришли к выводу, что при эндокардите ФНОα может оставаться в пределах нормальных значений.

Интересными являются данные иммуногистохимического исследования клапанов сердца, полученных во время оперативного лечения. У большинства больных ИЭ в вегетациях и строме клапанов обнаруживались высокие концентрации ФНОα и ИЛ-8, однако величина ФНОα не коррелировала с клинико-лабораторными проявлениями активности инфекционного процесса и длительностью антибактериальной терапии [94].

Разные выводы ученых говорят о том, что вопрос до настоящего времени остается недостаточно ясным и требует дальнейшего изучения.

I.2.3. Интерлейкин 6 (ИЛ-6)

ИЛ-6 является еще одной регуляторной молекулой острой фазы воспаления, способной модулировать иммунный ответ, гемопоэз, стимулировать «прилипание» нейтрофилов к эндотелию капилляров [32]. Цитокин получил свое название в 1986 году, когда в молекулах с различными биологическими функциями была выделена

одинаковая ДНК [120]. Он состоит из 212 аминокислот, масса основной молекулы составляет 20 кДа.

ИЛ-6 является медиатором, реагирующим на различные повреждающие агенты. Например, бактериальные возбудители распознаются рецепторами идентификации патогенов, локализующимися на моноцитах и макрофагах. Это стимулирует ряд сигнальных механизмов, включая NF-κB, и усиливает транскрипцию мРНК воспалительных цитокинов – ИЛ-6, ФНОα и ИЛ-1β. ФНОα и ИЛ-1β также активируют транскрипционные факторы синтеза ИЛ-6 [45, 182].

Нарастание концентрации маркера отмечается при ожогах и травмах. Молекулярные структуры, которые освобождаются из поврежденных или погибающих клеток при неинфекционном воспалении прямо или косвенно его поддерживают. Так, во время стерильных хирургических операций наблюдается увеличение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови, что предшествует повышению температуры тела и нарастанию количества белков острой фазы [173].

В дополнение к иммуноопосредованным клеткам, в образовании ИЛ-6 участвуют мезенхимальные и эндотелиальные клетки, фибробласты и др. [52].

Синтез цитокина начинается в зоне локального поражения, в дальнейшем он с током крови попадает в гепатоциты и стимулирует выработку широкого спектра белков острой фазы, таких как СРБ, сывороточный амилоид А, фибриноген, гаптоглобин и α1-антихимотрипсин. С другой стороны, ИЛ-6 уменьшает продукцию фибронектина, альбумина и трансферрина. Длительно сохраняющаяся высокая концентрация сывороточного амилоида А способствует отложению амилоидных фибрилл с формированием амилоидоза [107].

ИЛ-6 также снижает уровень железа в сыворотке, что при длительном воспалении приводит к развитию анемии [171]. Достигая костного мозга, он способствует созреванию мегакариоцитов и высвобождению тромбоцитов.

Цитокин способствует специфической дифференциации $CD4^+$ Т-клеток, выполняя, тем самым, важную функцию связывания различных звеньев врожденного иммунитета. Было показано, что под влиянием ИЛ-6 и TGFβ из $CD4^+$ Т-клеток об-

разуются Т-хелперы 17 (Th17) [135], в тоже время, ИЛ-6 ингибирует TGF-β-индуцированную дифференциацию Treg [60]. Предполагается, что изменение соотношения Th17/Treg приводит к нарушению иммунологической толерантности и развитию аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний [131]. ИЛ-6 способствует дифференциации Т-хелперов, $CD8^+$ Т-клеток в цитотоксические Т-клетки, активированных В-клеток в клетки продуценты антител [154, 177].

ИЛ-6 индуцирует избыточную продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что приводит к выраженному ангиогенезу и повышенной сосудистой проницаемости, которые лежат в основе воспалительного процесса [170].

Данные последних исследований свидетельствуют о важной роли маркера в раннем выявлении инфекционных осложнений. Так, W. Takahashi и соавт. в 2016 году [220] опубликовали результаты сравнительного анализа диагностической и прогностической значимости ИЛ-6, PCT, PSP и СРБ у тяжелых больных с полиорганной недостаточностью и подозрением на инфекцию. Концентрация маркеров в сыворотке крови изучалась у 100 пациентов в первую неделю нахождения в реанимационном отделении, а диагностическое значение ИЛ-6 было дополнительно протестировано у 72 больных с наибольшей вероятностью инфекционных осложнений. Анализ выполнялся с помощью ROC-кривых и их количественной интерпретации -AUC.

Было показано, что наиболее высокие показатели AUC регистрируются для ИЛ-6 и составляют 0,824. Для PCT - 0,813, СРБ-0,764, пресепсина- 0,681. Дальнейшее исследование цитокина позволило оценить его чувствительность и специфичность, они составили 0,861 и 0,806, соответственно. Уровень ИЛ-6 был значимым предиктором 28-дневной смертности: у погибших пациентов величина маркера нарастала в динамике и достигла максимума к концу наблюдения.

Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о важности исследования ИЛ-6 у больных с полиорганной дисфункцией и подозрением на бактериемию. Маркер имел самое высокое диагностическое значение для верификации инфекции и оценки ближайшего прогноза.

Чрезмерное образование цитокина характерно для септических состояний и является непосредственной причиной септического шока [14].

Несомненного внимания заслуживают работы по изучению ИЛ-6 при ИЭ.

По данным литературных источников, значимым активатором синтеза маркера у больных эндокардитом являются глюкозилтрансферазы бактерий. Они стимулируют моноциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, что приводит к образованию цитокинов. Под влиянием глюкозилтрансфераз S. mutans в этом процессе участвуют и Т-лимфоциты. ИЭ, вызванный дефектными по экспрессии фермента штаммами, сопровождается более низкими концентрациями ИЛ-6. Авторы отметили также незначительное нарастание величины ФНО во всех наблюдениях [76, 212].

К выводу о том, что ИЛ-6 может помочь в диагностике ИЭ пришли R.W. Watkin и соавторы (2007) [238]. Результаты их исследования показали, что уровни сывороточного ИЛ-6, ИЛ-1-beta и СРБ были значительно выше у пациентов с ИЭ по сравнению с контрольной группой. Однако корреляции между величиной ИЛ-6 и СРБ, этиологией ИЭ, ЭХО-КГ признаками и исходом заболевания отмечено не было.

Обнаружено, что высокие уровни ИЛ-6 в сыворотке указывают на сохраняющуюся активность ИЭ и могут быть использованы для оценки эффективности проводимой терапии. При этом авторы указывают на важность дальнейшего изучения цитокинового профиля с целью определения его роли в диагностике, прогнозировании и выборе лечебной тактики при ИЭ, особенно у пациентов с отрицательной гемокультурой [168, 195].

I.2.4 Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)

Одним из важнейших аспектов патогенеза и клиники ангиогенного сепсиса и ИЭ является нарушение структуры и функции эндотелия. При этих заболеваниях он предстает в роли первоочередного органа мишени, поскольку эндотелиальная

выстилка сосудов участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляет барьерные функции [181, 245].

Важным медиатором эндотелиальной дисфункции является VEGF, который представляет собой гликопротеин, продуцируемый эндотелиальными и легочными эпителиальными клетками, а также лейкоцитами и тромбоцитами [83, 87, 181].

Семейство VEGF состоит из пяти родственных белков – VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарного фактора роста. Лучше всего изучен VEGF-A, который часто называют просто VEGF [129, 245]. К нему есть три типа рецепторов – VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3, принадлежащих к семейству рецепторов тирозинкиназы. Они локализуются преимущественно в эндотелиальных клетках и участвуют в регуляции ангиогенеза, стабилизации вновь образованных сосудов, изменении их проницаемости и дилатации, мобилизации предшественников эндотелиальных клеток из костного мозга [115]. В меньшем количестве VEGFR1 и VEGFR2 экспрессируются стволовыми гемопоэтическими клетками, мегакариоцитами, моноцитами, нейронами и раковыми клетками, отвечая за внесосудистые эффекты VEGF [244].

Доказано участие VEGF/VEGFR в каскаде воспалительных реакций: экспрессии молекул адгезии (E-selectin, ICAM-1, VCAM-1) в эндотелиальных клетках, активации хемотаксиса, инфильтрации тканей моноцитами, макрофагами и лимфоцитами [194].

Известно, что синтез VEGF резко возрастает при фиброзе легких, хронической обструктивной болезни легких и немелкоклеточном раке легкого [78].

Этот ростовой фактор поддерживает жизнеспособность эндотелиоцитов, защищая клетки от апоптоза, индуцированного ФНОα.

Провоспалительный цитокин ИЛ-6 способен индуцировать ангиогенез через активацию экспрессии VEGF. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10, напротив способен ингибировать VEGF-индуцированный ангиогенез [181].

Существует немало работ по оценке роли VEGF в патогенезе тяжелой бактериальной инфекции, сепсиса и септического шока.

Одним из основных патофизиологических механизмов сепсиса является распространенная внутрисосудистая коагуляция, существенно влияющая на прогноз заболевания. Она представляет собой сложное физиологическое явление, которое включает в себя неадекватную активацию коагуляции, воспаления и эндотелиальных процессов. Анализ концентрации интерлейкинов, участвующих в воспалении (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), ФНО α, интерферона γ, эпидермального фактора роста и VEGF показал значительное нарастание величины показателей при внутрисосудистой гиперкоагуляции. При этом, несмотря на наличие многочисленных корреляций между изучаемыми биомаркерами, взаимосвязь с VEGF и эпидермальным фактором была менее выражена, что позволило предположить независимое участие маркеров в процессах воспаления и свертывания [236].

По данным K-Y. Yang и соавт. (2011) [247] высокий уровень VEGF при септическом шоке у больных с пневмонией служит предиктором смерти в течение первых 4-х недель.

Другие результаты приводят ученые из Малайзии, которые установили прогностически неблагоприятную роль низких уровней VEGF у пациентов с тяжелой бактериальной инфекцией [156].

Также сообщается, что повышение уровня растворимого в плазме рецептора VEGFR1 прогнозирует 28-дневную летальность и дисфункцию многих органов, а увеличение синтеза VEGFR2 способствует связыванию и нейтрализации VEGF, тем самым усиливая эндотелиальный барьер при сепсисе [87].

Таким образом, характер изменений маркера при сепсисе требует дальнейшего изучения, исследования VEGF у больных с ИЭ не проводились.

I.3 Прокальцитонин и пресепсин в диагностике и прогнозировании бактериальной инфекции

В основе системных проявлений при ИЭ лежит генерализованная воспалительная реакция на бактериальную инфекцию. При распространении инфекционного процесса утрачивается изначально защитная функция локального воспаления

и одновременно реализуются механизмы системного повреждения. Наличие микробных клеток (фрагментов клеточной стенки, экзо- и эндотоксинов) в кровотоке приводит к активации клеток крови, в первую очередь макрофагов и нейтрофилов, что сопровождается синтезом и выделением широкого спектра биологически активных веществ – эндогенных медиаторов острой фазы воспаления, вызывающих нарушение регуляции или прямое повреждение эндотелия сосудов, что проявляется либо вазоконстрикцией, либо вазодилатацией с перераспределением кровотока и повышением проницаемости капилляров, активацией сосудистого звена гемостаза. Поэтому медиаторы острой фазы воспаления являются основным направлением научных исследований для поиска потенциальных биомаркеров ИЭ. Одним из наиболее активно изучаемых в настоящее время биомаркеров генерализации инфекционного процесса является прокальцитонин (PCT). Однако при бактериальной инфекции активную роль в развитии и локализации воспалительного процесса играет фагоцитоз. В последнее время, для клинической практики стал доступен новый биомаркер активности и состоятельности фагоцитоза - пресепсин (PSP).

I.3.1 Прокальцитонин (PCT)

PCT был впервые описан в 1984 году как полипептид, имеющий молекулярную массу 13 кДа и состоящий из 116 аминокислот [123, 143, 246].

В физиологических условиях PCT синтезируется С-клетками щитовидной железы и К-клетками легких из препрокальцитонина под влиянием кальций-зависимых факторов [159]. В результате специфического внутриклеточного протеолиза он расщепляется на кальцитонин, катакальцин и N- концевую группу прокальцитонина, практически не поступая в кровоток. Поэтому его уровень у здорового человека очень низок – менее 0,1 нг/мл [196].

Известно, что PCT лишен какой-либо гормональной активности, а увеличение его концентрации при инфекционных процессах не приводит к нарастанию уровня или активности кальцитонина плазмы [57]. По сравнению с последним PCT имеет более продолжительный период полужизни в плазме крови, который состав-

ляет приблизительно 22-35 часов, и его уровень не зависит от выделительной функции почек [51, 68, 163]. Применение антибиотиков, антикоагулянтов, диуретиков, анальгетиков, вазопрессоров также не оказывает влияния на величину пептида [163].

Первоначально PCT привлек внимание исследователей в качестве возможного маркера злокачественных новообразований [108, 126]. В последующем было выявлено повышение его уровня при тяжелых бактериальных инфекциях и сепсисе [79, 214, 218].

При системном воспалении под воздействием эндотоксина, маркер достаточно быстро синтезируется клетками всех паренхиматозных тканей организма больного. В значительной концентрации он обнаруживается в нейроэндокринных клетках легких и кишечника, мононуклеарах периферической крови, клетках печени и лимфоцитах [56, 242, 246].

Синтез PCT зависит от вида возбудителя и его свойств. Главными и наиболее сильными индукторами образования протеина являются бактериальные тела, липополисахариды грамотрицательных бактерий и эндотоксины [64, 144]. Среди Г «-» бактерий наибольшие значения PCT наблюдаются при инфицировании Stenotrophomonasmaltophilia (9,54 нг/мл), Klebsiellaoxytoca (8,32 нг/мл), E. coli (4,48 нг/мл), минимальные – при высевании Proteus mirabilis (0,44 нг/мл), Burkholderia cepacia (0,44 нг/мл), Acinetobacterlwoffii (0,45 нг/мл). В группе Г «+» флоры уровень маркера также зависит от особенностей возбудителя: Streptococcus pneumonia (7,39 нг/мл), Streptococcus viridans (4,19 нг/мл), Enterococcus faecium (3,36 нг/мл), Staphylococcus epidermidis (0,31 нг/мл) [246].

Увеличение концентрации PCT наблюдается через короткое время после пикового повышения уровня цитокинов. После инъекции эндотоксина, уровень ИЛ-6 и ФНОα достигает пика через 90 и 180 мин соответственно, а уровень PCT начинает повышаться через 2-3 часа и выходит на плато через 6-8 часов. В последующие 2–3 дня концентрация последнего постепенно снижается и достигает нормальных значений [34, 204].

С одной стороны, эта закономерность объясняется отличием периодов полужизни маркеров. С другой – бактериальные клетки через специальные PRRs и PAMPs рецепторы способствуют высвобождению цитокинов, которые самостоятельно индуцируют продукцию PCT [137]. В клинических условиях наблюдают аналогичную динамику: при тяжелой бактериальной инфекции концентрация PCT возрастает через несколько часов после повышения уровней ИЛ-6 и ФНОα.

Не до конца ясной остается патофизиологическая роль PCT в иммунном ответе организма. Предполагают, что при септическом процессе протеин играет роль вторичного медиатора и может усиливать, но не инициировать воспалительный процесс. Так, нейтрализация PCT способствует увеличению выживаемости животных с экспериментальным сепсисом [175, 241]. В тоже время, G. Monneret и соавт. (2000) [167] показали, что маркер ингибирует продукцию ФНОα человеческими кровяными клетками, тем самым оказывая противовоспалительное действие.

Значительное повышение уровня PCT отмечается при генерализованных бактериальных, грибковых и паразитарных инфекциях с системными проявлениями. По мнению ряда исследователей, наблюдается взаимосвязь количества маркера с тяжестью инфекционного процесса, выраженностью полиорганной дисфункции, прогнозом заболевания, что позволяет использовать показатель для контроля за течением болезни и оценивать эффективность проводимой терапии [58, 82, 90, 202].

Однако P. Sridharan и соавт. (2013) [218] считают, что величина PCT существенно не отличается у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа, сепсисом и септическим шоком.

По данным N. Tasdelen Fisgin и соавт. (2010) [221], уровень PCT у больных с сепсисом при поступлении и через 2 месяца наблюдения сопоставим в группах, выживших и погибших.

Аналогичные результаты приводят V. Miguel-Bayarri и соавт. (2012) [165], которые сравнили изменение концентрации PCT у 81 больного сепсисом на фоне проводимого лечения. Динамика маркера не зависела от выраженности полиорганной недостаточности и исхода заболевания.

Величина маркера не коррелировала с характером течения септического шока и его прогнозом [189].

Необходимо также отметить, что незначительное увеличение концентрации PCT может отмечаться при тяжелых вирусных, аллергических, аутоиммунных заболеваниях, неоплазиях и локальных бактериальных инфекциях [66, 148, 227].

Уровень PCT нарастает у пациентов с системным воспалительным ответом неинфекционного генеза, резвившимся после тяжелой травмы, обширных хирургических вмешательств, кардиогенного шока, ожогов, теплового удара, в условиях искусственного кровообращения, у больных с портальной гипертензией различной этиологии. Однако увеличение количества маркера, наблюдаемое при этих состояниях, не бывает таким выраженным, как при сепсисе, и часто носит преходящий характер. Предполагается, что оно обусловлено транслокацией бактерий или бактериальных продуктов вследствие гипоперфузии слизистой оболочки кишечника [65, 172].

Повышение уровня PCT на фоне различных заболеваний подчеркивает важность исследования маркера в динамике. Однократное определение протеина затрудняет правильную верификацию бактериальной инфекции, оценку целесообразности и эффективности антибактериальной терапии. Кроме этого, при локализованных и инкапсулированных инфекциях, таких как абсцесс или ранние стадии ИЭ, могут отмечаться нормальные значения PCT [61, 207].

PCT при ИЭ изучен в небольшом количестве исследований.

C.G. Cornelissen и соавт. (2013) [84] ретроспективно проанализировали 50 случаев ИЭ. У всех пациентов перед началом антибактериальной терапии исследовались гемокультура, уровень лейкоцитов, PCT и СРБ. Было показано, что PCT>0,5 нг/мл часто встречается при ИЭ, имеет максимальные значения при высевании S.aureus, а также является более чувствительным (73%) и специфичным (79%) предиктором тяжелого, осложненного течения ИЭ и неблагоприятного исхода заболевания по сравнению с другими маркерами.

В исследовании, проведенном в Турции, также было выявлено повышение PCT при ИЭ и его высокая прогностическая ценность [252].

Анализ историй болезни 759 пациентов с подозрением на ИЭ выявил достоверно более высокие концентрации маркера у пациентов с подтвержденным эндокардитом (P <0,001). S. aureus был самым сильным независимым фактором высокого уровня PCT (P < 0,001) [133].

В то же время, обзор 6 статей, опубликованных в международной базе данных до 2013 года, свидетельствует о низкой чувствительности и специфичности, в том числе, высокочувствительного PCT при ИЭ [215].

Аналогичные данные приводят C.W. Yu и соавт. (2013) [248]. Авторы обобщили результаты 6 многоцентровых исследований и пришли к выводу о низкой чувствительности и специфичности PCT (64% и 73%, соответственно) и СРБ (75% и 73%, соответственно) в диагностике ИЭ.

R. W. Watkin и соавт. (2007) [238] не выявили высокую концентрацию PCT у большинства больных ИЭ.

I.M. Pantelidou и E.J. Giamarellos-Bourboulis (2015) [184] подчеркивают важность исследования PCT при лихорадке неясного генеза, однако интерпретация результатов не возможна без оценки клинической картины заболевания.

I.3.2 Пресепсин (PSP)

Исследования последнего десятилетия показали высокую ценность нового маркера PSP в диагностике системного воспаления. PSP (sCD14-ST) – это содержащий N-терминальный фрагмент и не содержащий С-терминальный участок CD14 (мембранный рецептор макрофагов, ответственный за связывание с бактериальными антигенами, который «распознает» сигнал о наличии бактерий, включает систему неспецифического иммунитета и связанный с нею воспалительный процесс). CD14 имеет мембранный рецепторный белок mCD14, который после активации макрофагов отсоединяется от мембраны, выходит в циркуляцию и становится растворимым sCD14 (s – soluble). Функция sCD14 состоит в активации эндотелиальных и других клеток, не имеющих mCD14 и не реагирующих на бактериальные эндотоксины [211].

PSP впервые был описан в 2005 г. группой исследователей из Медицинского университета Иватэ, Япония и в настоящее время рассматривается как маркер системных инфекций, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока [3, 4, 180, 211].

Основным механизмом образования PSP является фагоцитоз бактерий, поэтому биологические характеристики маркера имеют свои особенности:

1. повышение уровня протеина происходит до увеличения провоспалительных цитокинов, что может быть использовано в ранней диагностике при системных инфекциях;
2. показывает высокую специфичность по результатам экспериментальных и клинических исследований: в отличие от PCT, СРБ или ИЛ-6 величина не изменяется при тяжелой травме, сильном ожоге или инвазивных хирургических манипуляциях;
3. его уровни отражают клиническое состояние септических пациентов и прогноз заболевания [74, 75, 179]

PSP относится к маркерам динамики заболевания [211]: его снижение свидетельствует об эффективности терапии, а нарастание – об осложненном течении и неблагоприятном прогнозе.

Тот факт, что PSP увеличивается в ответ на бактериальную инфекцию и считается ранним маркером сепсиса, подтверждает и исследование C. Leli и соавт. (2016) [145]. В нем также отмечено, что диагностическая и прогностическая значимость PSP и PCT существенно не отличаются друг от друга.

Испанские исследователи оценили значимость PSP в сравнении с PCT и СРБ в выявлении инфекции и сепсиса у пациентов, находившихся в отделении неотложной помощи. Среди 223 обследованных, инфекция подтверждена у 200. У этих пациентов отмечалось нарастание всех изучаемых маркеров, в большей степени PSP и PCT, диагностическая ценность которых была одинаковой [114].

Французские ученые провели исследование для оценки диагностической и прогностической ценности PSP в реанимационном отделении у пациентов с тяжелым сепсисом, септическим шоком и тяжелой внебольничной пневмонией. Было выявлено, что уровни PSP и PCT в плазме были значительно выше при сепсисе, чем

при его отсутствии и у пациентов с септическим шоком. Точность PSP и PCT в выявлении сепсиса была одинаковой. Высокая концентрация PSP являлась предиктором смерти от сердечно-сосудистых осложнений [132].

F.T. Ali и соавт. (2016) [53] пришли к заключению, что у больных с сепсисом уровень PSP изменяется раньше, чем PCT и СРБ. Поэтому ранние изменения концентрации маркера могут быть полезны для оценки эффективности проводимой терапии. При этом PSP и PCT с одинаковой точностью позволяли выявлять больных с сепсисом и прогнозировать у них 28-дневную летальность.

Высокие показатели PSP являются независимым предиктором риска послеоперационной летальности [63].

Вызывает интерес одно из последних исследований H. Yu и соавт. (2017) [249], посвященных сравнению динамики PCT и PSP у больных с тяжелым сепсисом с целью оценки их роли в определении тяжести течения заболевания и прогноза. Было обследовано 109 пациентов, у которых на 1,3,5,7 и 12 сутки наблюдения сравнивались исследуемые маркеры. Авторы показали, что PSP раньше (с 3 дня), чем PCT (с 5 дня) коррелирует с органной недостаточностью, имеет более устойчивую и выраженную взаимосвязь, а также существенно отличается в группах выживших и погибших больных. Уровни PCT в этих группах снижались одинаково и не имели статистических различий.

J. Zhang и соавт. (2015) [253] на основании данных 11 мета-анализов, посвященных изучению PSP, сделали вывод, что он является эффективным дополнительным биомаркером для диагностики сепсиса и недостаточен для обнаружения или исключения сепсиса при использовании в одиночку.

Высокий уровень PSP отражает тяжесть течения острого панкреатита и его неблагоприятный прогноз [149], присоединение бактериальных осложнений у пациентов с заболеваниями крови [134] или циррозом печени [185].

Исследования PSP при ИЭ единичны и имеют небольшую доказательную базу. Так, Е.О. Котова (2015) [22] обнаружила более высокие значения маркера у пациентов с кардиоренальным синдромом по сравнению с больными с нормальной функцией почек.

Анализ диагностических характеристик PSP, проведенный Л.А. Беганской и соавт. (2017) [2] показал, что он может быть рекомендован в качестве перспективного биомаркера для ранней диагностики ИЭ, особенно при высоком клиническом подозрении и получении отрицательных результатов исследования гемокультуры. Однако, это требует дальнейшего изучения и подтверждения на больших выборках пациентов.

Таким образом, необходимость совершенствования лабораторных методов диагностики и контроля эффективности лечения ИЭ не вызывает сомнения. Является важным дальнейшее изучение роли, диагностического и прогностического значения маркеров бактериальной инфекции, определение оптимальных сроков мониторинга эффективности лечения, детализация динамики PCT и PSP на протяжении всего периода наблюдения, изучение комбинаций показателей для уточнения их значения в диагностике генерализованной инфекции.

I.4 Сердечная недостаточность при инфекционном эндокардите. Возможности лабораторной диагностики и мониторинга

Одним из важных проявлений ИЭ является сердечная недостаточность (СН). Ее симптомы выявляются уже в дебюте заболевания (7,5%), а через месяц с начала ИЭ-практически у всех обследованных. У 46,6% больных наблюдается СН III-IV ФК по NYHA [48, 81].

Недостаточность кровообращения относится к неблагоприятным прогностическим признакам ИЭ и является ведущей причиной летального исхода [166, 193]. Таким образом, успешное лечение ИЭ невозможно без знания патогенетических основ патологии сердца, однако вопрос о механизмах развития СН при ИЭ, по-прежнему, остается дискутабельным.

Значимость миокардиальных повреждений в генезе недостаточности кровообращения обсуждалась ещё в 50 годах прошлого века. H.L. Correl и соавт. (1951) [85] считали, что поражение сердечной мышцы играет большую роль в возникновении застойной СН у больных с активным ИЭ. В противоположность им, E.L. Perry и соавт. (1952) [188] полагали, что декомпенсация сердечной деятельности

редко обусловлена поражением миокарда и, прежде всего, является следствием клапанной дисфункции.

В настоящее время окончательной ясности не внесено. Т.А. Федорова и соавт. (2016) [42] указывают, что изменения в сердечной мышце являются важным фактором появления и нарастания клинических симптомов СН и гемодинамических нарушений. В то же время, Э.М. Идов, И.И. Резник (2009) [18] считают, что основной причиной застойной недостаточности кровообращения является быстрое формирование порока сердца. Продолжение дискуссии во многом обусловлено сохраняющимися трудностями при диагностике миокардиальных изменений: клинические проявления дисфункции миокарда весьма сходны с клинической симптоматикой ИЭ, а известные на сегодняшний день лабораторно-инструментальные критерии диагностики являются малоспецифичными.

I.4.1 Натрийуретические пептиды

Важными маркерами СН являются мозговой натрийуретический пептид (BNP) и NT-концевой фрагмент предшественника BNP (NT-pro-BNP).

BNP синтезируется в кардиомиоцитах предсердий и желудочков, преимущественно левых отделов и кардиальных фибробластах, как прогормон (pro-BNP) [116, 152]. В крови pro-BNP трансформируется в биологически активный гормон BNP, состоящий из 32 аминокислот, и неактивный фрагмент NT-pro-BNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), состоящий из 76 аминокислот. При сравнении NT-pro-BNP с BNP было показано, что первый имеет более продолжительный период полужизни и является более стабильным показателем. В связи с этим последние исследования в основном проводились именно с NT-pro-BNP, который отражает количество BNP в сыворотке крови [71, 157].

В физиологических условиях активное высвобождение BNP из секреторных гранул миоцитов модулируется в основном механическими, нейрогуморальными и ишемическими факторами. К первым относятся дилатация и гипертрофия предсердий и желудочков, повышение конечно-диастолического давления в желудочках

сердца, формирование легочной гипертензии и т. п. Среди нейрогуморальных факторов основная роль принадлежит ренину, норадреналину и ангиотензину II [67, 116, 230].

Отмечается значительное нарастание уровня NT-pro-BNP при различных патологических состояниях [104].

Итальянские учёные провели исследование, доказавшее взаимосвязь NT-pro-BNP, сердечного тропонина, эндотелина и ФНОα с клиническими и ЭХО-КГ проявлениями СН любой этиологии. Наибольшее диагностическое значение имели NT-pro-BNP и эндотелин, особенно у пациентов с высокой легочной гипертензией [62].

В 2014 году итальянские исследователи представили более подробное описание натрийуретических пептидов. Было показано, что за счет диуретического, натрийуретического, сосудорасширяющего, антипролиферативного и антигипертрофического эффектов, они вовлечены в патогенетические механизмы СН, ИБС, артериальной гипертонии, гипертрофии левого желудочка, нарушения мозгового кровообращения. В результате комплексного воздействия на сердечно-сосудистую систему, BNP принимают активное участие в процессах ремоделирования миокарда и развитии СН [235].

Наиболее широко маркер изучен при ИБС, осложненной СН. Показано, что уровень показателя коррелирует с выраженностью недостаточности кровообращения и степенью снижения ФВ левого желудочка [88, 113, 161] и может использоваться для объективизации функционального класса СН [117, 128].

Учитывая, что ишемия миокарда индуцирует синтез NT-pro-BNP, его количество возрастает при нестабильной стенокардии и остром инфаркте миокарда [72]. При этом отмечается связь с размерами зоны ишемии [174].

M.J. Harutyunyan и соавт. (2011) [117] отметили взаимосвязь величины маркера с риском инфаркта миокарда, общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов со стабильной ИБС.

Увеличение количества NT-pro-BNP отмечается при фибрилляции предсердий [198] и свидетельствует о высоком риске ее рецидива после проведенной катетерной аблации [254].

Повышение уровня NT-pro-BNP наблюдается при сахарном диабете, инсулинорезистентности или метаболическом синдроме, что отражает высокий сердечно-сосудистый риск у этих пациентов [102].

В исследовании P. Pruszczyk и соавт. (2003) [191] изучалась роль NT-pro-BNP у больных с эмболией легочной артерии и острой перегрузкой правых отделов сердца. Уровень маркера и функциональные показатели правого желудочка анализировались у 79 пациентов. Была выявлена корреляция между размером полости правого желудочка и степенью коллабирования нижней полой вены. В группе умерших больных (n=15) отмечалось значительное повышение уровня NT-pro-BNP, преимущественно у пациентов, погибших в стационаре.

В дальнейшем было показано, что наиболее оптимальной величиной для стратификации риска у пациентов с ТЭЛА является повышение концентрации NT-pro-BNP более 600 пг/мл. Использование данного показателя в сочетании с параметрами правых отделов сердца позволяет с большей вероятностью прогнозировать исход [142].

Большинство исследователей указывает на повышение NT-pro-BNP при сепсисе [86, 118, 138, 155, 199], однако оно может быть связано с системной воспалительной реакцией на фоне бактериемии. Так у здоровых добровольцев с нормальной функцией миокарда было показано, что эндотоксин E. coli вызывает повышение уровня маркера уже через 6 часов, что коррелирует с повышением температуры и уровнем СРБ [225].

У 21 пациента с сепсисом были выявлены достоверно более высокие значения BNP, СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6 при полном отсутствии сердечной недостаточности и наличии сохранной ФВ [210].

В то же время, в проспективном исследовании на 262 больных, было показано, что главным предиктором смерти при септических состояниях является диастолическая дисфункция миокарда, когда медианные уровни NT-pro-BNP составляют 5762 (1001-15962) пг/мл [141].

Корейские ученые провели ретроспективное исследование больных с сепсисом и септическим шоком, поступивших в реанимационное отделение с сепсис-индуцированной дисфункцией миокарда или стресс-индуцированной кардиомиопатией. Эти два осложнения имеют разный патогенез и различную лечебную тактику, поэтому поиск критериев каждого из них является актуальным. Группы были сопоставимы по выраженности недостаточности кровообращения и величине провоспалительных цитокинов. Отличительной чертой пациентов с сепсис-индуцированной дисфункцией миокарда явились молодой возраст, частое выявление положительной гемокультуры, более высокие показатели NT-pro-BNP и худший прогноз заболевания при ФВ менее 30% [125].

Также в крупных исследованиях было показано, что при сепсисе уровни NT-pro-BNP были самыми высокими у погибших пациентов [200, 209, 231].

Исследования натрийуретических пептидов при ИЭ не многочисленны.

Н.А. Семененко (2009) [34] выявила повышение концентрации NT-pro-BNP у 89,2% больных ИЭ. Средний уровень маркера составил 5062,8±1458,3 пг/мл, однако тяжелая СН имела место только у 44% обследованных, а сохранная ФВ левого желудочка - у большинства.

G. Kahveci и соавт. (2007) [127] исследовали прогностическую ценность NT-pro-BNP у 45 пациентов с данной патологией. Определение уровня пептида проводилось при поступлении больного в стационар. Было показано, что при концентрации данного показателя более1500 пг/мл риск летального исхода многократно возрастает.

Обследование 104 пациентов ИЭ с 2009 по 2011 год позволило также сделать вывод о взаимосвязи концентрации пептида с уровнем госпитальной летальности. Количество BNP было значительно выше у умерших пациентов, по сравнению с выжившими (709 пг/мл и 177.5 пг/мл, соответственно, $p<0,001$) [213].

X.B. Wei и соавт. (2017) [239] в течение года наблюдали 703 пациента с ИЭ, которые были разделены на 4 группы по уровню исходного NT-pro-BNP: меньше 258 пг/мл, 258-1054 пг/мл, 1055-3522 пг/мл и больше 3522 пг/мл. В госпитальном периоде умерли 9% пациентов. Смертность возрастала в зависимости от величины маркера и составила, соответственно 1.1%, 3.4%, 9.1% и 22,3% ($p<0,001$). В течение года наблюдения погибли еще 29 пациентов, преимущественно относящихся к 3 и 4 группам. Многофакторный анализ, анализ Каплана-Майера показали, что наиболее неблагоприятный ближайший и отдаленный прогноз связаны с уровнем NT-pro-BNP более 2260 пг/мл.

I.4.2 Высокочувствительный тропонин (hsTnI)

Многочисленные исследования механизмов сокращения скелетных мышц в конце 50-х и начале 60-х годов привели к нахождению белка, который напоминал тропомиозин и регулировал чувствительность к кальцию сократительного аппарата. На основании полученных данных в 1965 году S. Ebashi и A. Kodama [91] описали тропонин, а в 1973 году M.L. Greaser и J. Gergely [112] молекулярные механизмы, лежащие в основе сердечного сокращения. Эти результаты легли в основу исследования сердечного тропонина в клинической практике, которое, в настоящее время, относится к наиболее успешным диагностическим тестам.

В последнее десятилетие изучение уровня сердечного тропонина в динамике рассматривается как «золотой» стандарт диагностики острого инфаркта миокарда [224]. Также появилась плавная шкала повышенных концентраций маркера, отражающая сначала субклиническую патологию миокарда, связанную с его структурными (неишемическими) повреждениями, затем стабильные заболевания коронарных артерий, потом нестабильную стенокардию и, наконец, инфаркт миокарда. Более того, оказалось, что существует большое количество патологий, не связанных с ишемией миокарда, но ассоциированных с повышенными значениями высокочувствительного тропонина (hsTnI).

Было показано, что сохраняющееся в течение 6 лет наблюдения высокие уровни hsTnI, являются предикторами ИБС и СН с нормальной или сниженной ФВ [162].

Показатели маркера выше у пациентов с СН III-IV ФК и неблагоприятным исходом заболевания [124, 150]. Сопоставимые выводы были сделаны S. Masson и соавт. (2012) [160] на основании анализа двух рандомизированных исследований. Авторы также обратили внимание на связь положительной динамики тропонина с уменьшением выраженности недостаточности кровообращения.

I. Ford и соавт. (2016) [100] обследовали 3318 мужчин с умеренной гиперхолестеринемией. Пациенты были разделены на группу, принимающую правастин и группу плацебо. hsTnI измерялся при поступлении и через год от начала наблюдения. Было отмечено, что снижение величины маркера не зависит от показателей холестерина низкой плотности, но ассоциируется с лучшим прогнозом.

Известно, что повышение уровня hsTnI наблюдается у 31-80% больных с синдромом системного воспалительного ответа, сепсисом и септическим шоком [54]. Считается, что это обусловлено активным метаболизмом кардиомиоцитов, требующим усиления коронарного кровотока. Сопутствующие сепсису анемия, тахикардия и расстройства микроциркуляции способствуют развитию несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой [139, 146, 251].

Небольшое количество работ свидетельствует о закономерной динамике hsTnI при ИЭ [69, 229, 237].

По данным A.B. Stancoven и соавт. (2011) [219] нарастание концентрации маркера обнаруживается у 93% пациентов ИЭ и коррелирует с неблагоприятным прогнозом заболевания.

В исследовании Z.A. Thoker и соавт. (2016) [222] повышенные значения показателя наблюдались у 35% наиболее тяжелых больных, 77,8% из которых погибли в дальнейшем.

Более высокая вероятность летального исхода отмечалась при нарастании hsTnI и NT-pro-BNP (69%), чем при увеличении одного показателя (29%) [209]

M.G. Snipsøyr и соавт. (2016) [217] рассматривают hsTnI и NT-pro-BNP, как наиболее перспективные маркеры для дальнейшего изучения при ИЭ.

Таким образом, до настоящего времени, NT-pro-BNP и тропонин остаются малоизученными при ИЭ. В литературе преимущественно обсуждается прогностическая роль маркеров, и мало внимания уделяется их значению в диагностике заболевания и его осложнений, оценке эффективности проводимой терапии, отсутствуют данные о закономерных изменениях при различных вариантах течения. Недостаточно сведений о возможности использования hsTnI и NT-pro-BNP в выявлении поражения миокарда при ИЭ.

ГЛАВА II Материалы и методы исследования

II.1 Клиническая характеристика больных

Материалом настоящей работы явились 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%) с преобладанием мужчин (66,7% ДИ: 58,6% - 74,0%), четверть – больные от 60 до 89 лет (24,1% ДИ: 19,2% - 29,5%) с увеличением доли женщин (46,6% ДИ: 35,0% - 58,5%) (рис. II.1.1).

Внутривенно употребляли наркотики 19,6% (ДИ: 15,1% - 24,8%) больных, злоупотребляли алкоголем 17,8% (ДИ: 13,5% - 22,8%) пациентов (рис. II.1.2).

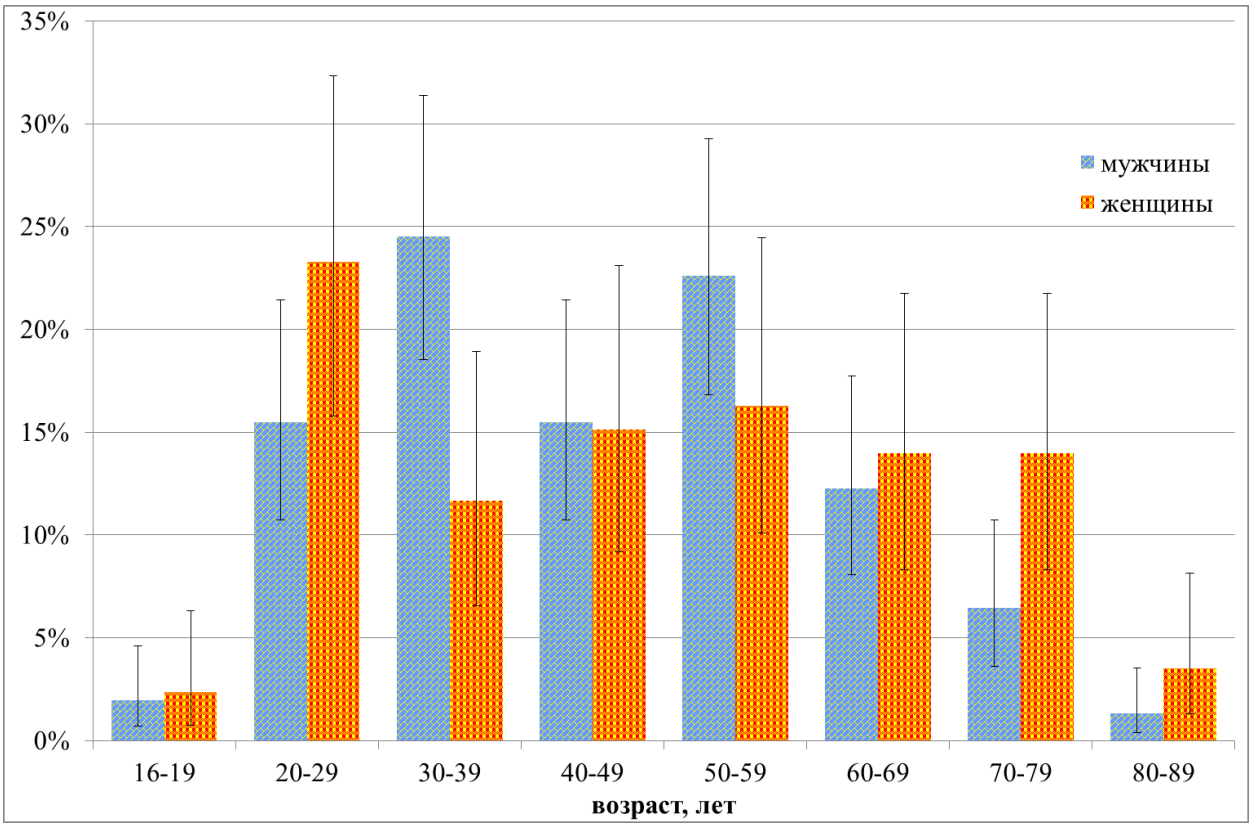


Рисунок II.1.1 Распределение больных ИЭ по полу и возрасту

Большинство наблюдавшихся (73,9% ДИ: 68,3% - 78,9%) были доставлены в стационар по каналу скорой медицинской помощи, госпитализация по направлению врачей поликлиники составила 10,0% (ДИ: 6,8% - 14,0%) (рис. II.1.3).

52,3% (ДИ: 46,2% - 58,3%) пациентов поступили в терапевтическое отделение, 13,8% (ДИ: 10,1% - 18,4%) – в реанимационное, 8,8% (ДИ: 5,9% - 12,6%) – в инфекционное. В отделения нефрологии и урологии были госпитализированы 7,9% (ДИ: 5,2% - 11,6%), неврологии и нейрохирургии - 5,9% (ДИ: 3,6% - 9,1%) больных. Остальные направлены в пульмонологическое (3,3% ДИ: 1,7% - 5,9%), хирургическое (2,5% ДИ: 1,2% - 4,8%), гематологическое (1,7% ДИ: 0,7% - 3,6%) или психосоматическое (0,8% ДИ: 0,3% - 2,3%) отделения (рис. II.1.4).

В 63,4% (ДИ: 57,4% - 69,2%) наблюдений пациенты поступали в стационар позже, чем через месяц с момента появления первых симптомов ИЭ, при этом половина из них (34,0% ДИ: 28,4% - 40,0%) - более чем через 3 мес. от начала заболевания (рис. II.1.5). ЭХО-КГ амбулаторно проводилась в 23,2% (ДИ: 18,4% - 28,6%) случаев. Бактериологическое исследование крови до поступления в стационар – в 7,5% (ДИ: 4,8% - 11,1%).

На догоспитальном этапе диагноз ИЭ был установлен у 17,8% (ДИ: 13,5% - 22,8%) обследованных. В 17,4% (ДИ: 13,1% - 22,4%) случаев лихорадку связывали с пневмонией, в 12,3% (ДИ: 8,7% - 16,7%) с острым гломерулонефритом или пиелонефритом, в 5,9% (ДИ: 3,6% - 9,2%) с развитием ОНМК или формированием абсцессов головного мозга, в 5,1% (ДИ: 3,0% - 8,2%) с ревматической болезнью сердца. У 15 больных (6,4% ДИ: 3,9% - 9,8%) состояние расценивалось как «лихорадка неясного генеза», у 19 (8,1% ДИ: 5,3% - 11,8%) предполагалось наличие ИБС, из них у 6 (2,5% ДИ: 1,2% - 4,9%) - ОИМ. (рис. II.1.6).

Большинству больных на догоспитальном этапе назначалась антибактериальная терапия (65,0% ДИ: 59,0% - 70,6%), однако адекватного лечения не осуществлялось ни в одном наблюдении.

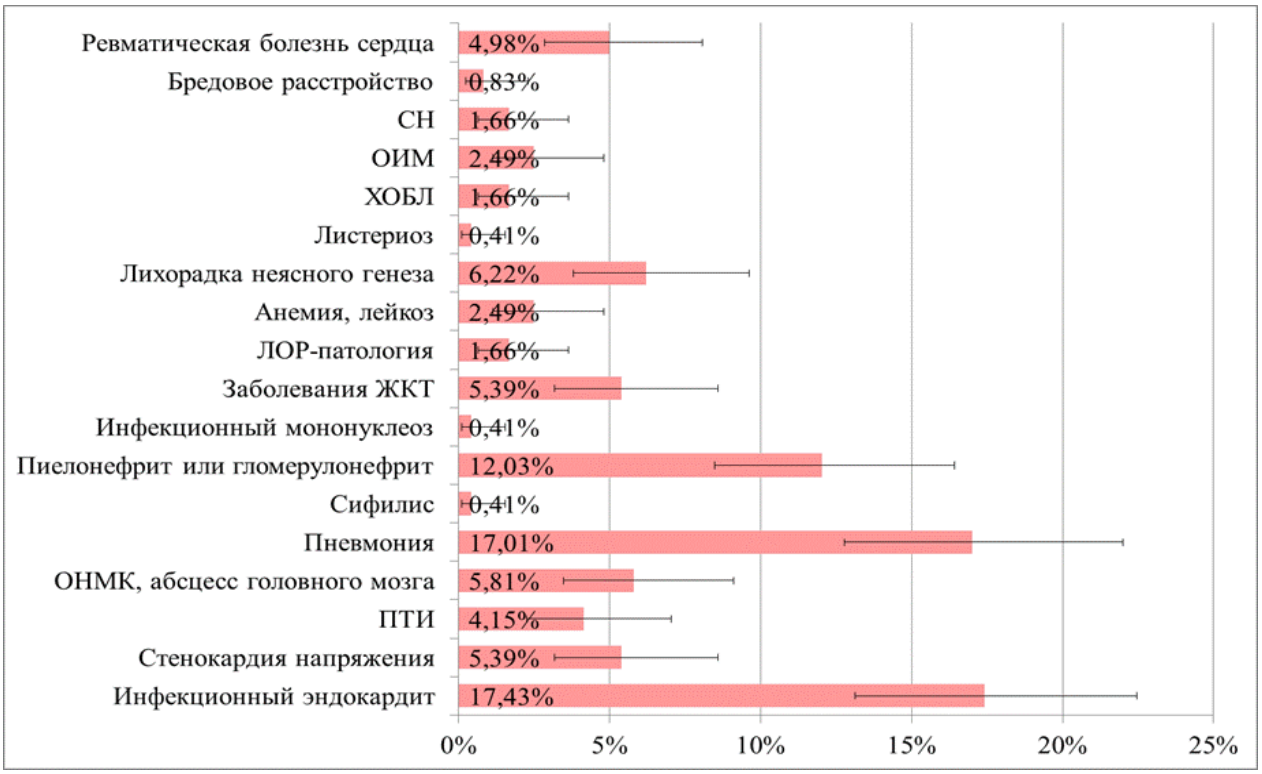


Рис. II.1.6. Направительные диагнозы

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%). У 8 больных (3,4% ДИ: 1,8% - 6,0%) нозокомиальная форма заболевания диагностирована после урологических вмешательств, у 5 (2,1% ДИ: 0,9% - 4,3%) – вскоре после операций на сердце, в том числе после имплантации ЭКС, у 4 (1,7% ДИ: 0,7% - 3,7%) - после гинекологических операций. У 3 (1,3% ДИ: 0,5% - 3,0%) пациентов первичным очагом явились длительно использовавшиеся интравенозные катетеры. В 8,5% (ДИ: 5,6% - 12,3%) наблюдений возникновение ИЭ было связано с переохлаждением, в 6,4% (ДИ: 3,9% - 9,8%) – с гнойными заболеваниями кожи и подкожной клетчатки, в равном проценте случаев с пневмонией (2,6% ДИ: 1,2% - 4,9%) и травмой (2,6% ДИ: 1,2% - 4,9%) (рис. II.1.7).

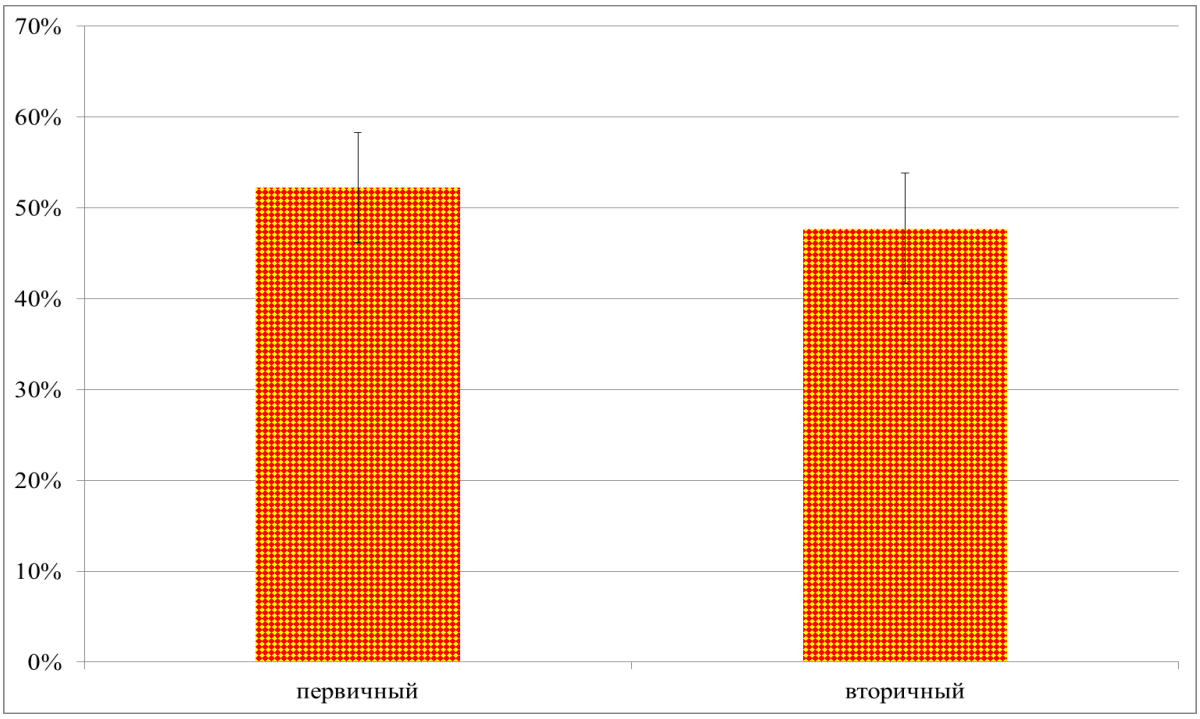


Рис. II.1.8 Варианты инфекционного эндокардита

Первичный (ПИЭ) и вторичный ИЭ (ВИЭ) диагностированы примерно с одинаковой частотой (52,3% ДИ: 46,2% - 58,3% и 47,7% ДИ: 41,7% - 53,8%, соответственно) (рис. II.1.8). 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 (открытого овального окна, дефекта межжелудочковой или межпредсердной перегородки, изменения клапанов при синдроме Марфана, гемодинамически значимого пролапса митрального или трикуспидального клапанов). У 10 больных (4,1% ДИ: 2,3% - 7,0%) была диагностирована миксоматозная дегенерация створок митрального клапана, у 22 (9,1% ДИ: 6,1% - 13,0%) - двустворчатый аортальный клапан. В 5,0% (ДИ: 2,9% - 8,0%) случаев выявляли эндокардит протезированного клапана, в 2,5% (ДИ: 1,2% - 4,8%) - повторный ИЭ или его рецидив (рис. II.1.9).

В зависимости от варианта течения ИЭ все больные были разделены на 2 группы: первую составили 126 больных с ПИЭ, вторую – 115 пациентов с ВИЭ. В группах был проведен сравнительный анализ анамнестических, клинических, лабораторных данных и результатов инструментальных методов обследования.

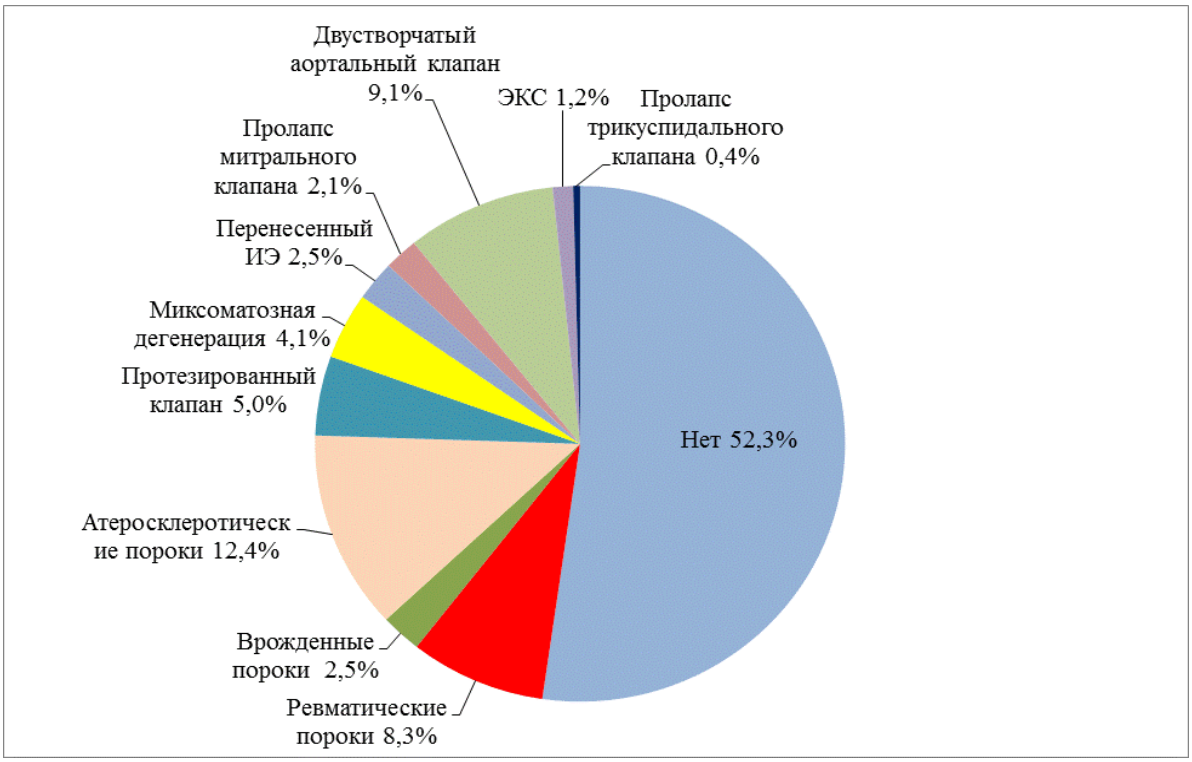


Рис. II.1.9. Внутрисердечные факторы, способствующие развитию ИЭ

Большинство пациентов (91,9% ДИ: 88,1% - 94,7%) поступили в стационар с жалобами на повышение температуры тела, в 65,6% (ДИ: 59,6% - 71,1%) наблюдений до 38-41С° (рис. II.1.10). С одинаковой частотой лихорадка сопровождалась ознобом (63,3% ДИ: 57,2% - 69,0%) и снижением массы тела (63,2% ДИ: 57,1% - 69,0%), в 16,2% (ДИ: 12,1% - 21,0%) случаев – мышечными и суставными болями. Среди других жалоб отмечались одышка при физической нагрузке (91,3% ДИ: 87,5% - 94,2%), периферические отеки (63,5% ДИ: 57,5% - 69,2%), перебои в работе сердца (42,7% ДИ: 36,8% - 48,8%), кашель с отделением кровянистой мокроты (16,6% ДИ: 12,5% - 21,5%), боли в животе с развитием диареи (12,0% ДИ: 8,6% - 16,4%). У 43 больных (17,8% ДИ: 13,6% - 22,8%) выявлены геморрагические высыпания на коже туловища и/или конечностей, у 16 (9,7% ДИ: 6,1% - 14,6%) - петехиальные на конъюнктиве (рис. II.1.11).

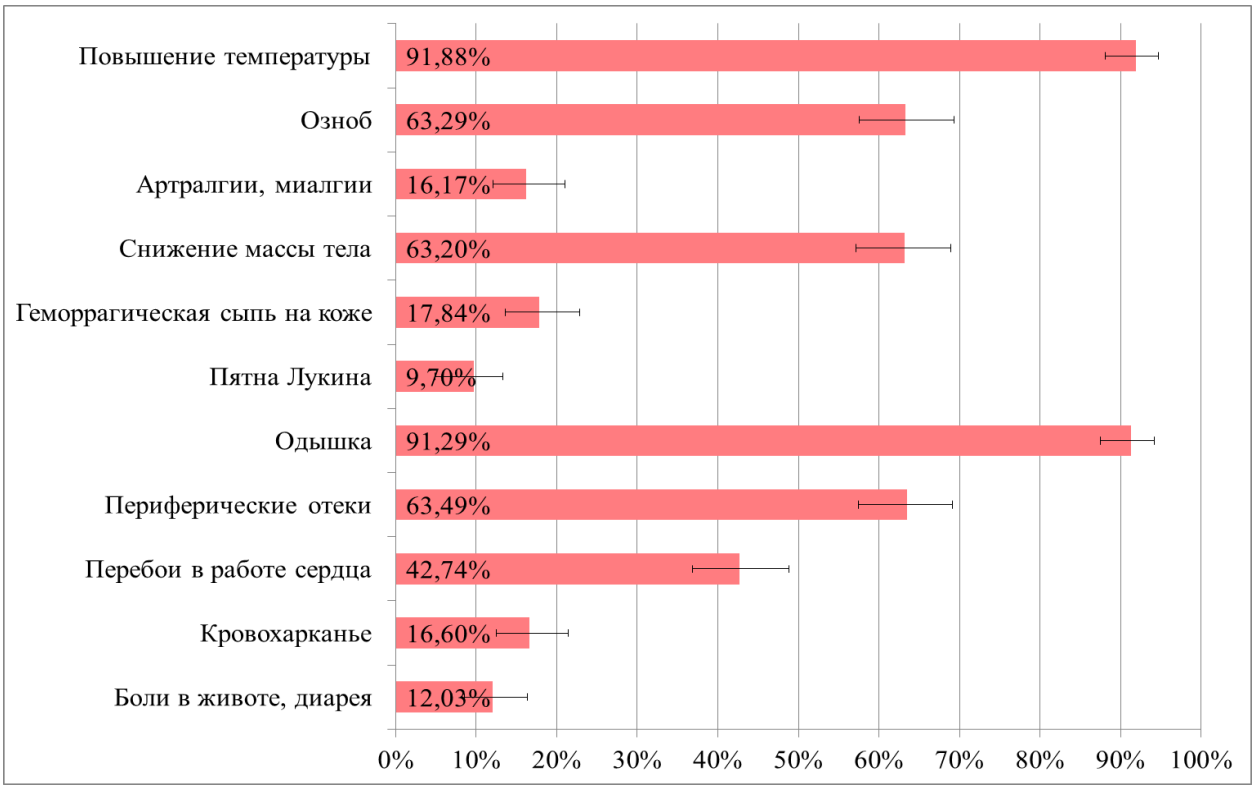


Рис. II.1.11 Клиническая характеристика больных ИЭ

При лабораторных исследованиях у половины пациентов выявлены анемия (45,6% ДИ: 39,6% - 51,7%), лейкоцитоз (45,6% ДИ: 39,6% - 51,7%), лимфопения (48,7% ДИ: 42,5% - 54,9%). У большинства определялись ускорение СОЭ (77,8% ДИ: 72,5% - 82,5%) и прогрессирующая тромбоцитопения (63,7% ДИ: 57,7% - 69,4%). Почти с одинаковой частотой отмечались гипохолестеринемия (78,1% ДИ: 71,6% - 83,7%) и гипопротеинемия (78,3% ДИ: 72,8% - 83,0%) с нормальным уровнем альбумина в 88,5% (ДИ: 82,5% - 93,0%) случаев. У 96 больных (40,5% ДИ: 34,6% - 46,6%) наблюдалась гиперазотемия. У 69,4% (ДИ: 60,8% - 77,1%) обследованных выявляли повышение уровня IgG, у 42,6% (ДИ: 34,0% - 51,5%) - IgM, у 55,6% (ДИ: 46,6% - 64,2%) – IgA. В 17,6% (ДИ: 11,7% - 25,1%) случаев отмечали высокие показатели IgG и IgA, в 23,1% (ДИ: 16,4% - 31,2%) всех классов иммуноглобулинов. РФ и АСЛ-О сохранялись в пределах нормальных значений в 74,3% (ДИ: 64,0% - 82,8%) и 63,6% (ДИ: 55,1% - 71,4%) наблюдений, соответственно. Лабораторные параметры больных ИЭ представлены в таблице 1.

Изменения в анализе мочи при поступлении (микро- и макрогематурия, лейкоцитурия, протеинурия) выявлены у 44,2% (ДИ: 38,0% - 50,5%) пациентов. В последующем на основании комплексного обследования в 41,5% (ДИ: 35,6% - 47,6%) случаев диагностированы различные варианты поражения почек (иммунокомплексный гломерулонефрит, тромбоэмболия сосудов почек).

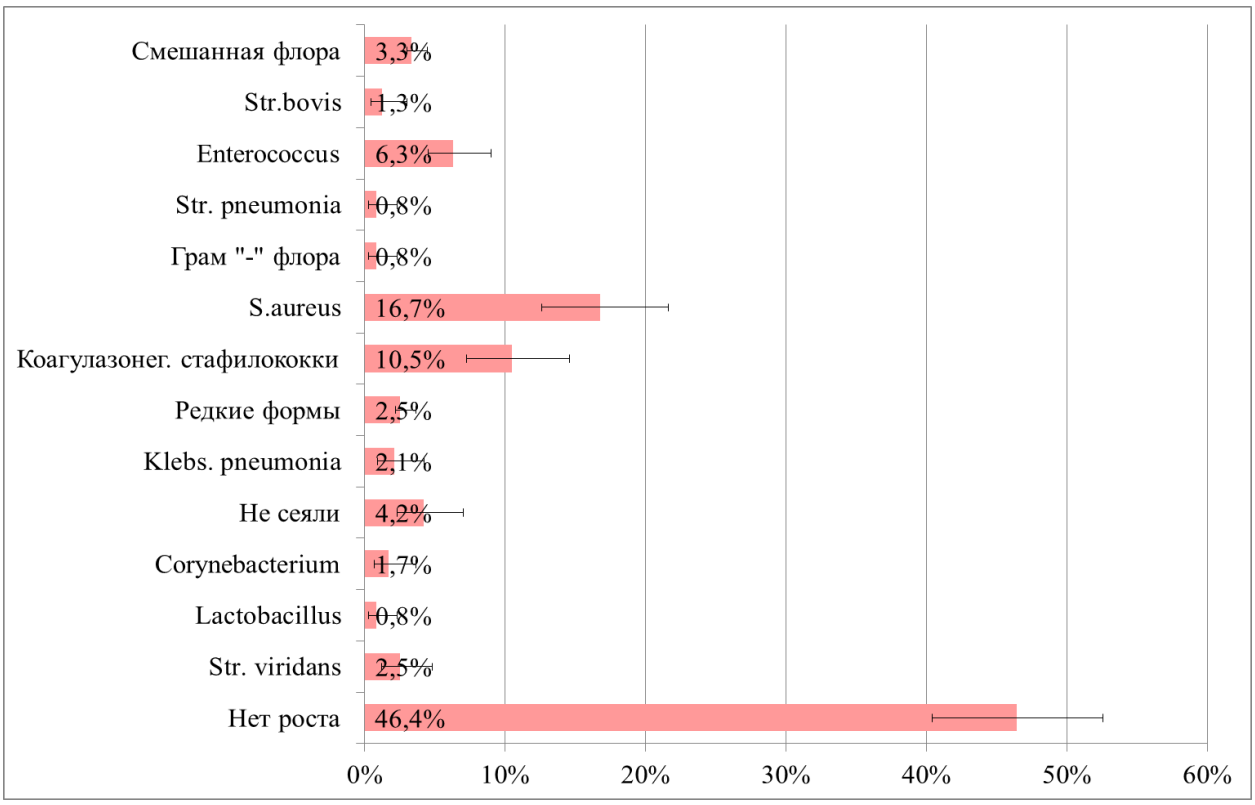


Рис. II.1.12 Этиологическая структура ИЭ

Бактериологическое исследование крови проводилось у 95,9% (ДИ: 93,0% - 97,7%) больных. Гемокультура была положительной в 53,6% (ДИ: 47,4% - 59,6%) наблюдений. Среди возбудителей ведущее место занимали Staphylococcus aureus (16,7% ДИ: 12,6% - 21,6%) и группа коагулазонегативных стафилококков (Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus haemolyticus) (10,5% ДИ: 7,2% - 14,6%). Реже встречались Enterococcus faecalis и Enterococcus faecium (6,3% ДИ: 3,9% - 9,6%), Streptococcus viridans (2,5% ДИ: 1,2% - 4,8%), Klebsiella pneumonia (2,1% ДИ: 0,9% - 4,2%), Corinebacter (1,7% ДИ: 0,7% - 3,6%). У 8 больных (3,3% ДИ: 1,7% - 5,9%) была выявлена микст-инфекция: соче-

тание стафилококковой флоры и Enterococcus, Streptococcus anginosus, Acinetobacter lwoffi. Streptococcus bovis наблюдался в 1,3% (ДИ: 0,5% - 3,0%) случаев, Lactobacillus- в 0,8% (ДИ: 0,3% - 2,3%) (рис. II.1.12).

ЭХО-КГ в первые дни госпитализации выполнили у 174 больных (72,2% ДИ: 66,5% - 77,4%), еще у 37 (15,4% ДИ: 11,4% - 20,1%) в течение недели, у 16 (6,6% ДИ: 4,2% - 10,1%) – в более поздние сроки. Вегетации визуализированы у 98,7% (ДИ: 96,9% - 99,5%) обследованных, у большинства – более 10 мм. (61,6% ДИ: 54,3% - 68,5%) с незначительно выраженными признаками организации (65,7% ДИ: 59,6% - 71,3%) (рис. II.1.13, 14).

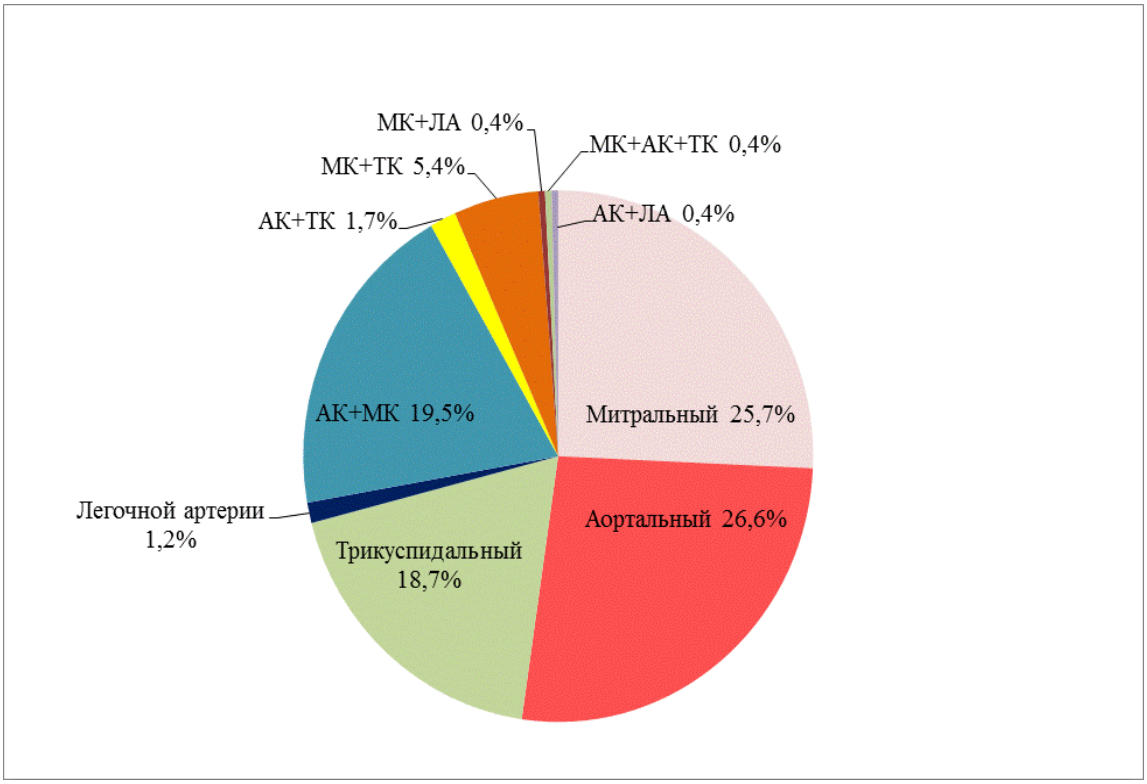


Рис. II.1.15 Характер клапанного поражения при ИЭ

Практически с равной частотой отмечалось поражение митрального (25,7% ДИ: 20,7% - 31,3%) и аортального (26,6% ДИ: 21,5% - 32,2%) клапанов. В 18,7% (ДИ: 14,3% - 23,7%) наблюдений диагностирована изолированная трикуспидальная локализация, в 28,2% (ДИ: 23,0% - 33,9%) – правостороннее поражение. Вовлечение в патологический процесс нескольких клапанов (митрального и аортального; митрального, аортального и трикуспидального; митрального и трикуспидального;

аортального и трикуспидального) обнаружено у 27,8% (ДИ: 22,6% - 33,5%) больных (рис. II.1.15).

В 41,3% (ДИ: 35,4% - 47,3%) случаев выявлены абсцессы фиброзного кольца, в 36,8% (ДИ: 31,1% - 42,8%) – разрыв створки клапана с отрывом хорд, в 15,0% (ДИ: 11,1% - 19,7%) – свищевые ходы между камерами сердца (рис. II.1.16).

У 139 больных (58,4% ДИ: 52,3% - 64,3%) отмечена дилатация левого, у 59 (24,7% ДИ: 19,7% - 30,2%) - правого желудочка, у 188 (78,7% ДИ: 73,4% - 83,3%) - левого, у 103 (68,2% ДИ: 60,8% - 74,9%) - правого предсердия. В 7,3% (ДИ: 4,2% - 11,9%) случаев отмечалась дилатация всех полостей сердца.

В 82 наблюдениях (35,3% ДИ: 29,6% - 41,4%) определялся выпот в полости перикарда, в половине случаев (15,9% ДИ: 11,9% - 20,8%) – более 50 мл. (рис. II.1.17). У 133 пациентов диагностирован плеврит (57,3% ДИ: 51,1% - 63,4%), у 13 (5,6% ДИ: 3,3% - 8,9%) в плевральной полости обнаружили более 500 мл. жидкости (рис. II.1.18).

При УЗИ брюшной полости у большинства больных выявлена гепатомегалия (74,4% ДИ: 68,7% - 79,6%) и спленомегалия (57,2% ДИ: 51,0% - 63,2%) (рис. II.1.19). В 14,5% (ДИ: 10,7% - 19,2%) случаев регистрировались абсцессы и инфаркты селезенки.

По результатам ЭКГ исследования у 60,6% (ДИ: 54,5% - 66,4%) обследованных отмечались различные нарушения ритма и проводимости. Преобладали комбинированные аритмии (27,4% ДИ: 22,2% - 33,0%): ПЭ и ЖЭ (7,5% ДИ: 4,8% - 11,1%), ПЭ, ЖЭ и НТ (2,5% ДИ: 1,2% - 4,8%), ПЭ, ЖЭ и мерцательная аритмия (2,1% ДИ: 0,9% - 4,2%), ЖЭ, ЖТ, ПБЛНПГ (2,1% ДИ: 0,9% - 4,2%), ПБЛНПГ+НБПНПГ+A-V блокада I степени (1,2% ДИ: 0,5% - 3,0%). Также встречались пароксизмальная (5,0% ДИ: 2,9% - 8,0%) и постоянная (4,6% ДИ: 2,6% - 7,5%) формы мерцательной аритмии, желудочковая экстрасистолия и тахикардия (3,3% ДИ: 1,7% - 5,9%), полная БПНПГ (3,7% ДИ: 2,0% - 6,4%) (рис. II.1.20).

Более чем у половины больных (58,9% ДИ: 52,8% - 64,8%) выявлены ТЭ осложнения. Наиболее часто диагностировали ТЭ в систему легочной артерии

(20,3% ДИ: 15,8% - 25,5%) с развитием полисегментарной, рецидивирующей пневмонии. В 7,9% (ДИ: 5,1% - 11,5%) случаев отмечались эмболические инсульты, в 5,0% (ДИ: 2,9% - 8,0%) –ТЭ в сосуды селезенки, в 2,9% (ДИ: 1,4% - 5,3%) – в сосуды почек. С равной частотой встречались эмболии в коронарные артерии с развитием ОИМ и артерии нижних конечностей - 1,7% (ДИ: 0,7% - 3,6%). У 47 пациентов (19,5% ДИ: 15,1% - 24,6%) ТЭ были полиорганными (рис. II.1.21).

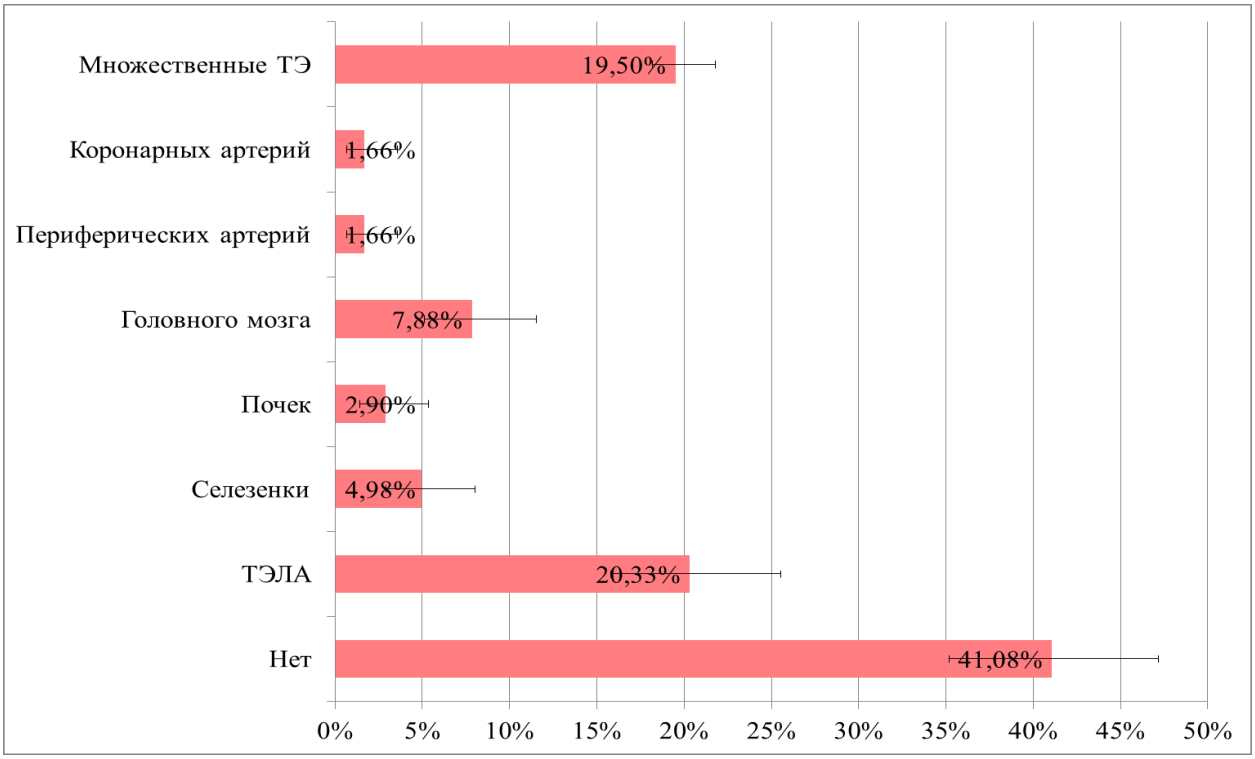


Рис. II.1.21 Частота различных тромбоэмболий при ИЭ

На рис. II.1.22 представлена структура множественных эмболий: в сосуды головного мозга и почек (12,8% ДИ: 6,2% - 23,1%), головного мозга и легочной артерии (12,8% ДИ: 6,2% - 23,1%), почек и селезенки (8,5% ДИ: 3,5% - 17,5%), легких и почек (10,6% ДИ: 4,8% - 20,4%), артерий почек, сетчатки глаза, сердца, легких (6,4% ДИ: 2,4% - 14,5%).

Иммунокомплексные осложнения диагностированы в 47,3% (ДИ: 41,3% - 53,4%) случаев. В большинстве наблюдений они были представлены иммунокомплексным нефритом (19,9% ДИ: 15,4% - 25,1%) или полиорганными изменениями (18,3% ДИ: 14,0% - 23,3%) (рис. II.1.23). Последние почти у половины больных (43,2% ДИ: 30,4% - 56,8%) характеризовались сочетанием нефрита и васкулита, у

13,6% (ДИ: 6,6% - 24,6%) - нефрита, васкулита и артрита, еще у 11,4% (ДИ: 5,2% - 21,7%) – нефрита и артрита (рис. II.1.24).

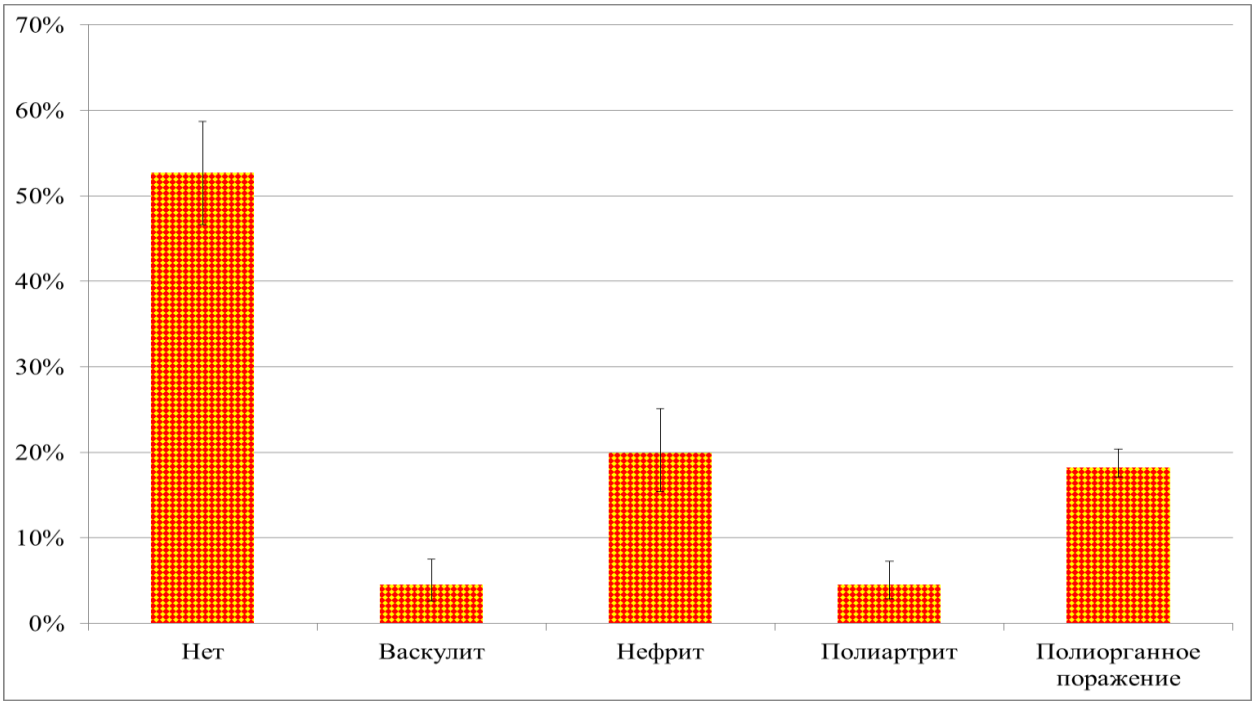


Рис. II.1.23 Частота различных иммунокомплексных осложнений при ИЭ

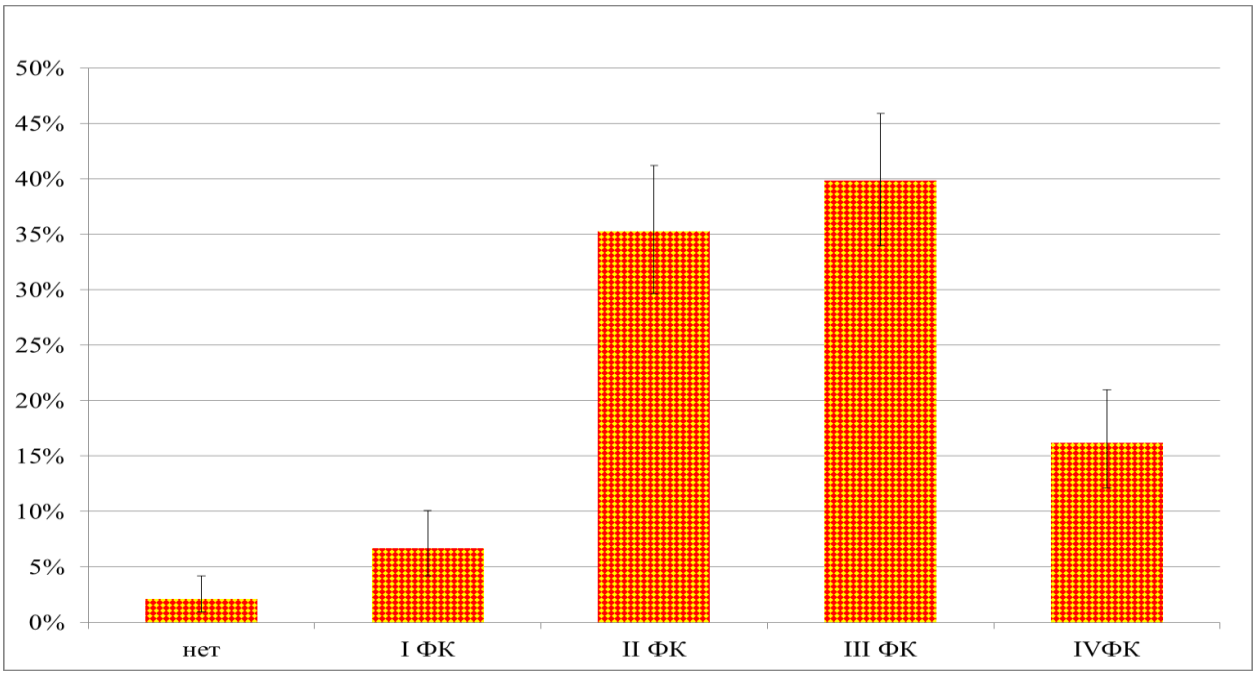


Рис. II.1.25 Выраженность сердечной недостаточности у больных ИЭ

У 97,9% (ДИ: 95,8% - 99,1%) обследованных наблюдались симптомы недостаточности кровообращения. Преобладали СН II (35,3% ДИ: 29,6% - 41,2%) и III

(39,8% (ДИ: 34,0% - 45,9%) ФК. В 16,2% (ДИ: 12,1% - 21,0%) случаев регистрировалась СН IV ФК. (рис. II.1.24).

При назначении антибактериальной терапии руководствовались рекомендациями Европейского общества кардиологов 2015 года. 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%) и даптомицин (4,6% ДИ: 2,6% - 7,5%). 104 больным был добавлен флуконазол (44,1% ДИ: 38,0% - 50,2%). Всем проводилась двухкомпонентная антибактериальная терапия, назначение 3 и более препаратов потребовалось в 59,3% (ДИ: 53,3% - 65,2%) случаев. Для уменьшения симптомов недостаточности кровообращения у большинства пациентов использовались лазикс (71,2% ДИ: 65,4% - 76,5%), спиронолактон (68,7% ДИ: 62,5% - 74,4%), ингибиторы АПФ (54,2% ДИ: 48,1% - 60,3%), β-адреноблокаторы (51,3% ДИ: 45,1% - 57,4%). Тахисистолическая форма фибрилляции предсердий являлась показанием для назначения сердечных гликозидов (10,4% ДИ: 7,2% - 14,5%).

Со значительным улучшением выписаны из стационара 54 (22,4% ДИ: 17,7% - 27,8%) пациента, 67 (27,8% ДИ: 22,6% - 33,5%) были переведены для хирургической коррекции. Общая смертность составила 30,3% (ДИ: 24,9% - 36,1%), в группе наркоманов - 32,6% (ДИ: 21,4% - 45,8%), лиц, злоупотребляющих алкоголем - 38,1% (ДИ: 25,6% - 52,0%).

В стационаре умерли 49 больных (20,3% ДИ: 15,8% - 25,5%): в течение первых 2 недель – 29 (12,0% ДИ: 8,6% - 16,4%), в последующий период – 20 (8,3% ДИ: 5,5% - 12,0%) (рис. II.1.25). 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 18,8% (ДИ: 10,5% - 30,2%) случаев больные погибали от собственно септического процесса, в 20,8%

(ДИ: 12,0% - 32,6%) – от нарастающей недостаточности кровообращения при минимальной активности инфекционно-токсических проявлений (рис. II.1.26).

В течение полугода после выписки умерли еще 24 пациента (10,0% ДИ: 6,8% - 14,0%): семнадцать (70,8% ДИ: 53,3% - 84,4%) – на фоне нарастания СН, трое (12,5% ДИ: 4,7% - 27,0%) - в связи с развившимся рецидивом ИЭ, двое (8,3% ДИ: 2,7% - 21,1%) – вследствие передозировки наркотических препаратов, двое (8,3% ДИ: 2,7% - 21,1%) – от сопутствующей патологии (рис. II.1.25, 27).



Рис. II.1.25 Исход ИЭ

II.2 Методы исследования

Обследование больных, поступивших в ГКБ им. С.П. Боткина с подозрением на ИЭ, проводилось по традиционному плану, включавшему клинический, лабораторный и инструментальный методы исследования. Осуществлялся осмотр пациентов и подробный сбор анамнеза. Всем проводилось комплексное обследование, включающее клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек. Нарушения ритма выявляли с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ. В некоторых случаях для диагностики инфарктов и абсцессов селезенки, почек использовали компьютерную томографию. При подозрении на эмболию в головной мозг или развитие вторичного менингоэнцефалита проводили спинномозговую пункцию с исследованием ликвора и магнитно-резонансную томографию. Эмболию периферических артерий подтверждали доплеровским сканированием артерий.

Специальная программа включала:

1. Исследование гемокультуры с определением чувствительности к антибиотикам при помощи автоматизированных бактериологических анализаторов BD BACTEC FX. Использовали два вида питательных сред: для культивирования аэробов (BD BACTEC PlusAerobic/F) и анаэробов (BD BACTEC PlusAnaerobic/F). Забор крови производился во флаконы со средой путем пункции периферической вены у всех больных, с подозрением на ИЭ, до начала антибактериальной терапии, а при невозможности - перед очередным введением антибактериального препарата. Взятие проб крови осуществлялось 2-3-кратно с интервалом 30 минут.
2. Эхокардиографическое исследование на ультразвуковом приборе Technos mpx (ESAOTE, Италия). Всем больным выполнялась трансторакальная эхокардиография, при наличии показаний использовался чреспищеводный доступ. В динамике оценивались размеры камер сердца, ФВ ЛЖ, толщина МЖП и ЗСЛЖ, наличие зон акинезии, степень клапанной регургитации, легочной гипертензии, размеры и локализация вегетаций, наличие фистул, абсцессов клапанных структур, отрыва хорд.

Исследование проводилось под руководством доктора медицинских наук, профессора кафедры ультразвуковой диагностики РМАНПО, Рыбаковой М. К.

3. Определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (hsСРБ) в сыворотке крови методом иммунотурбидиметрии «CRP hs FS» («Diasys Diagnostic Systems») на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 20 (Финляндия). Нормальные значения составляли 0-5мг/л.

4. Измерение концентрации фактора некроза опухоли α (ФНОα) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия). Нормальные значения ФНОα составляли 0-6 пг/мл.

5. 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.

6. Количественное определение уровня PCT в плазме было выполнено с использованием наборов реактивов «BRAHMS TM PCT sensitive» на иммунофлюоресцентоном анализаторе KRYPTOR® (ThermoFisher, Hennigsdorf, Германия). Нормальные значения PCT составляли ≤0,05нг/мл.

7. Определение уровня пресепсина (PSP) проводилось методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с использованием технологии MAGTRATION на анализаторе PATHFAST («LSI Medience Corporation», Япония). Нормальными считались значения PSP <300 пг/мл.

8. 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.

9. 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 процентили для данного метода – 12 пг/мл.

10. 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.

Взятие проб крови для исследования лабораторных маркеров производилось в пробирки Vacuette (GreinerBio-One, Австрия) путем пункции периферической вены, либо из центрального венозного катетера. Полученные образцы крови центрифугировались при комнатной температуре в течение 20 минут при 3000 об/мин, после чего плазма и осадок форменных элементов крови раздельно подвергались замораживанию в морозильной камере при температуре –18°С для последующего исследования.

Определение показателей проводилось у 121 пациента, госпитализированного в 2008-2015 гг. в динамике - при поступлении, через 3 недели и 6 месяцев.

Лабораторные исследования выполнены под руководством доктора медицинских наук, профессора кафедры клинической лабораторной диагностики РМАНПО Ройтмана А. П.

11. Морфологическое исследование биоптата ушка правого предсердия с участком пристеночного эндокарда, створок пораженного клапана, полученных во время оперативного вмешательства. При аутопсии изучению также подвергался миокард желудочков.

Кусочки ткани для световой микроскопии фиксировали в 10% нейтральном формалине, а затем подвергали стандартной парафиновой проводке. Изготавливались парафиновые блоки, из которых в дальнейшем получали серию срезов, монтировавшихся на предметные стекла. Гистологические препараты миокарда окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону.

Образцы ткани для электронно-микроскопического исследования фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере при pH 7,4 с последующей дофиксацией в 1% растворе четырехокиси 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. Затем ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по методу Рейнольдса и исследовали в трансмиссионном электронном микроскопе Libra 120 (Zeiss, Germany).

Исследование выполнялось под руководством научного руководителя НИИМЧ, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Актурского Л.В.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0.

Тип распределения количественных признаков определяли визуально (при построении гистограммы) и/или с применением критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении количественных признаков их описание проводили с помощью среднего арифметического значения (M) ± стандартная ошибка среднего (m). При непараметрическом - вместо величины концентрации признака использовали логарифм этой концентрации, распределение которого было ближе к нормальному.

Качественные показатели представлены в долях (процентах), по ординальной (бальной) шкале и/или факту наличия признака. Гипотезу о равенстве средних двух несвязанных выборок проверяли с помощью двухвыборочного t-критерия Стьюдента с поправкой при статистически значимом тесте Levene на гомогенность дисперсий в случаях нормального распределения, при непараметрическом распределении данных – с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения средних величин двух связанных выборок использовали t-критерий для парных выборок, а при отличном от нормального распределения данных – критерий Уилкоксона. Сравнение частотных признаков в независимых выборках выполнено с помощью критерия Пирсона χ^2. Различие парных частотных признаков (значения до-после) определяли

с помощью критерия МакНемара. Проведен корреляционный анализ данных с определением коэффициента корреляции (r). В качестве критического уровня статистической значимости различий был принят уровень при $p<0,05$.

Статистическая обработка данных проводилась под руководством заведующего кафедрой информатики и медицинской статистики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), доктора математических наук, профессора Герасимова А.Н.

ГЛАВА III Особенности течения инфекционного эндокардита. Значение показателей воспаления, бактериальной инфекции и повреждения миокарда в диагностике, оценке прогноза и лечении заболевания

III.1 Инфекционный эндокардит на современном этапе

Наблюдался 241 больной ИЭ, находившийся на лечении в Городской клинической больнице им. С.П. Боткина с 1997 по 2015 год. Результаты комплексного обследования 121 пациента, госпитализированного в 2008-2015 гг. сравнивались с результатами наблюдения 120 больных периода 1997-2004 гг.

61,2% (ДИ: 52,7% - 69,1%) составляли мужчины и 38,8% (ДИ: 30,9% - 47,3%) - женщины. Возраст колебался от 16 до 87 лет, треть составили пожилые пациенты (28,9% ДИ: 21,8% - 37,0%), из них 4,1% (ДИ: 1,8% - 8,2%) - старше 80 лет. По сравнению с данными периода сравнения существенно не изменилось число заболевших мужчин и женщин, в 1,5 раза чаще диагностировали ИЭ у пациентов старше 60 лет (рис.III.1.1).

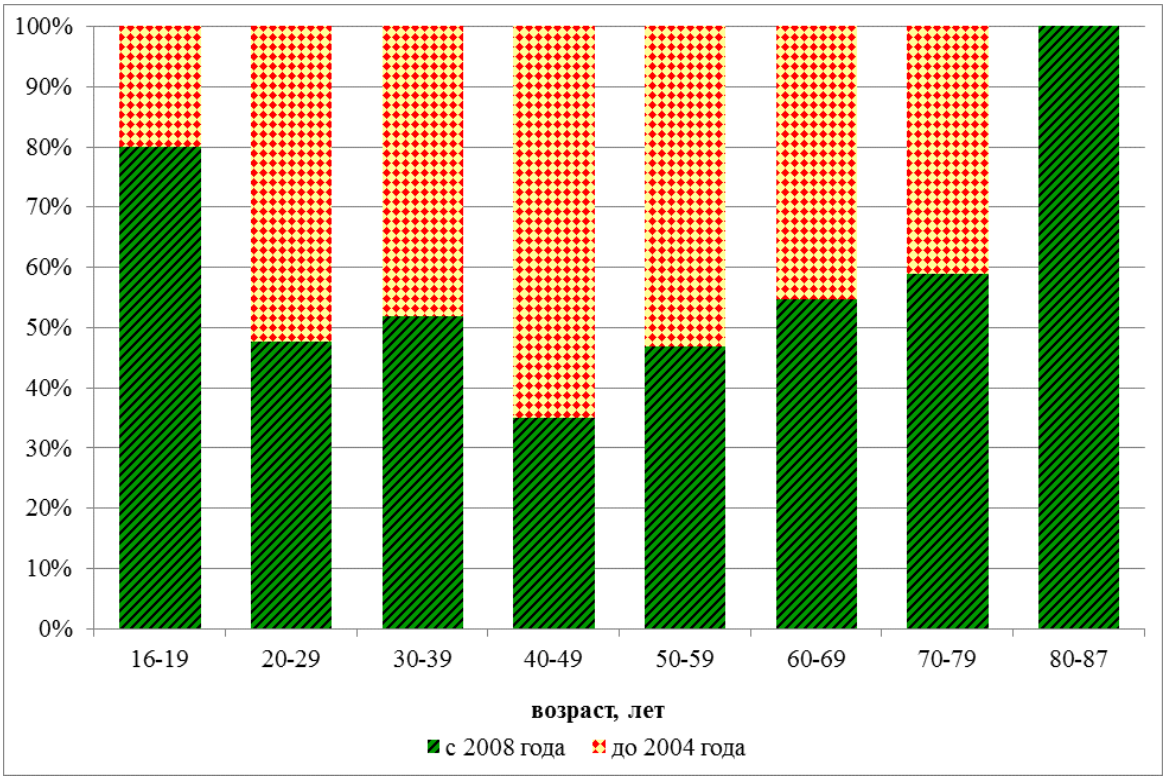


Рисунок III.1.1 Распределение больных по возрасту

Больные стали реже поступать в кардиологическое и терапевтическое отделения (44,6% ДИ: 36,4% - 53,1% и 63,6% ДИ: 55,1% - 71,4%, соответственно), достоверно чаще - в реанимационное (19,8% ДИ: 13,8% - 27,1% и 7,6% ДИ: 4,1% - 12,9%) (p=0,013) (рис.III.1.2). В инфекционное отделение госпитализировано 10,7% (ДИ: 6,5% - 16,7%), отделение нефрологии и урологии -7,4% (ДИ: 4,0% - 12,6%), неврологии и нейрохирургии - 6,6% (ДИ: 3,5% - 11,6%) пациентов. Остальные были распределены в пульмонологическое (4,1% ДИ: 1,8% - 8,2%), хирургическое (4,1% ДИ: 1,8% - 8,2%) и гематологическое (1,7% ДИ: 0,5% - 4,5%) отделения. 1 больная была направлена в психосоматический стационар в связи с быстро нарастающим снижением памяти и появлением бредового расстройства.

Средняя длительность догоспитального периода составила 57,02±6,40 дней, достоверно меньше, чем в группе сравнения (98,75±9,92) (p<0,001) (таб. III.1.1). Однако, по-прежнему, около половины больных (54,2% ДИ: 45,7% - 62,6%) поступали в стационар более чем через месяц с момента появления первых симптомов заболевания (рис.III.1.3).

На догоспитальном этапе диагноз ИЭ был установлен у 27,3% (ДИ: 20,3% - 35,2%) пациентов, в 2 раза чаще, чем в предыдущие годы (13,9% ДИ: 8,9% - 20,6%) (p=0,028). Для верификации заболевания всем амбулаторно проводилось ЭХОКГ исследование, трети - посев крови (9,4% ДИ: 5,4% - 15,2%). Среди направительных диагнозов звучали также пневмония (19,0% ДИ: 13,1% - 26,2%), патология почек-пиелонефрит, гломерулонефрит, острая почечная недостаточность (9,9% ДИ: 5,8% - 15,7%), ОНМК или абсцесс головного мозга (8,3% ДИ: 4,6% - 13,7%), пищевая токсикоинфекция (4,1% ДИ: 1,8% - 8,2%). Состояние было расценено как «лихорадка неясного генеза» у 6 пациентов (5,0% ДИ: 2,4% - 9,4%) (рис.III.1.4).

Отмечено незначительное уменьшение числа больных ПИЭ (с 57,5% ДИ: 49,0% - 65,7% до 47,1% ДИ: 38,8% - 55,6%) и, соответственно, возрастание количества пациентов ВИЭ (с 42,5% ДИ: 34,3% - 51,0% до 52,9% ДИ: 44,4% - 61,2%). Однако статистическая достоверность различий отсутствует (рис.III.1.5).

За последние годы более чем в 2 раза возросло число пациентов с ВИЭ, возникшим на фоне атеросклеротического (с 7,5% ДИ: 4,1% - 12,7% до 17,4% ДИ:

11,8% - 24,4%) (p= 0,031), в 4 раза – на фоне миксоматозного поражения клапанов (с 1,7% ДИ: 0,5% - 4,6% до 6,6% ДИ: 3,5% - 11,6%). У 7 больных (5,8% ДИ: 2,9% - 10,5%) диагностированы протезированные клапаны сердца, у 3 (2,5% ДИ: 0,9% - 5,8%) - перенесенный ИЭ. Частота ревматических пороков была сопоставима в обеих группах (9,1% ДИ: 5,2% - 14,7% и 8,3% ДИ: 4,7% - 13,8%, соответственно) (рис.III.1.6).

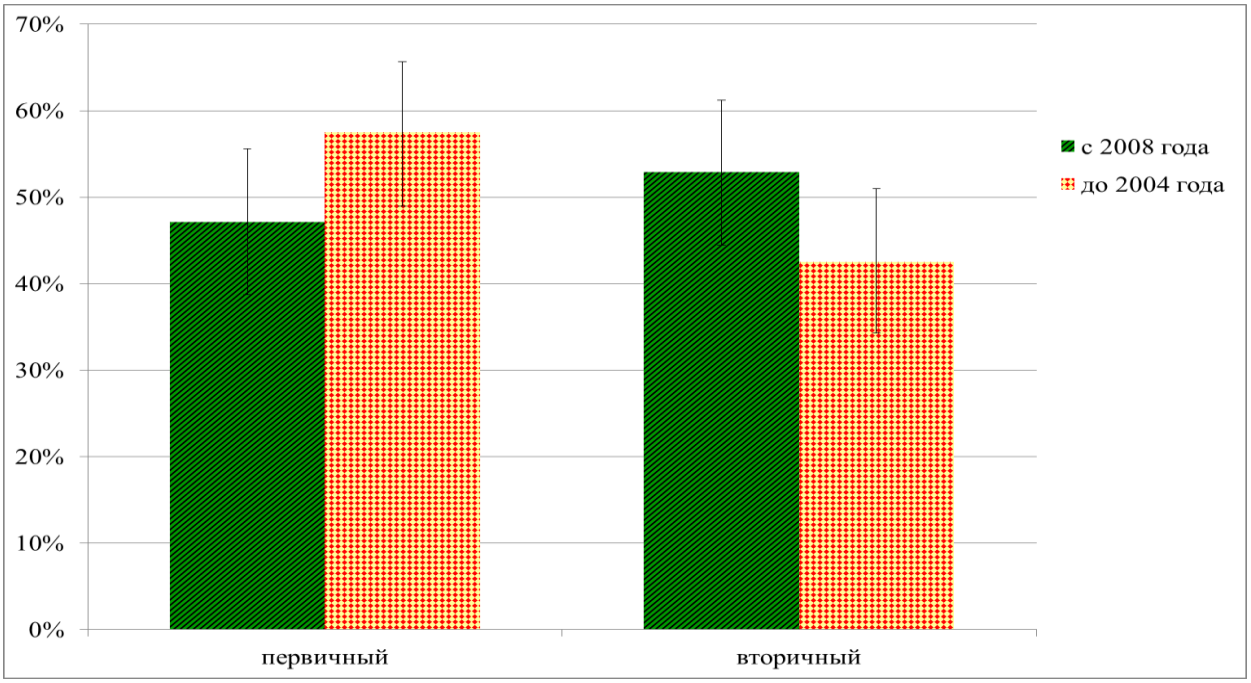


Рисунок III.1.5 Соотношение ПИЭ и ВИЭ

Источник инфекции выявлен в 64,5% (ДИ: 56,1% - 72,2%) случаев. Преобладал внутривенный путь введения различных психоактивных веществ (доля наркоманов увеличилась с 14,0% (ДИ: 8,9% - 20,8%) до 24,8% (ДИ: 18,1% - 32,6%)), реже встречались одонтогенный сепсис (7,4% ДИ: 4,0% - 12,6%) и очаги хронической инфекции (7,4% ДИ: 4,0% - 12,6%). В 19,1% (ДИ: 15,2% - 21,7%) наблюдений развитие ИЭ было связано с оперативными вмешательствами на мочеполовой системе, желудочно-кишечном тракте, имплантацией ЭКС, катетеризацией венозных сосудов (рис.III.1.7).

Основным поводом для обращения к врачу, а затем и причиной госпитализации у 95,8% (ДИ: 91,7% - 98,1%) больных была лихорадка, в 1,5 раза чаще, чем в

группе сравнения - выше 39,1С° (37,2% ДИ: 29,3% - 45,6% и 27,5% ДИ: 20,5% - 35,5%, соответственно) (рис.III.1.8).

В 66,7% (ДИ: 58,2% - 74,3%) случаев она сопровождалась ознобом и профузным потом, в 56,8% (ДИ: 47,9% - 65,3%) - снижением массы тела, в 19,0% (ДИ: 13,1% - 26,2%) - мышечными и суставными болями. У 27 пациентов (22,3% ДИ: 16,0% - 29,9%) наблюдались изменения на коже (мелкоточечные или крупные геморрагии на туловище, конечностях (13,2% ДИ: 8,4% - 19,6%)) и/или слизистых (петехии в полости рта, на конъюнктиве (11,4% ДИ: 5,2% - 21,7%)). В предыдущие годы кожные проявления заболевания встречались почти в 2 раза реже (13,3% ДИ: 8,5% - 19,8%).

Современный ИЭ характеризовался нарастанием лейкоцитоза (с 9,17±0,32 до 12,50±0,60х10^9/л) (p<0,001), СОЭ (с 33,08±1,59 до 38,07±1,71 мм/ч) (p=0,034), гипериммуноглобулинемии G (с 23,97±1,53 до 39,0±8,5 г/л) (p=0,037). Отмечено более выраженное снижение уровня гемоглобина (со 111,82±2,28 до 103,62±2,21г/л) (p=0,001), лимфоцитов (с 24,57±0,84 до 16,38±0,84%) (p<0,001), тромбоцитов (с 219,39±6,95 до 206,77±10,07х10^9/л) (p=0,043) (таб. III.1.1).

С 39,0% (ДИ: 30,9% - 47,5%) до 67,8% (ДИ: 59,5% - 75,2%) увеличилась доля положительной гемокультуры (p=0,009). Достоверно чаще, чем в предыдущие годы определялся Staphylococcus aureus (22,3% ДИ: 16,0% - 29,9% и 11,0% ДИ: 6,6% - 17,1%, соответственно) (p= 0,034), полимикробные высоковирулентные ассоциации (сочетание стафилококковой флоры и Enterococcus, Streptococcus anginosus, Acinetobacter lwoffi) (5,0% ДИ: 2,4% - 9,4% и 0,0% ДИ: 0,0% - 3,1%, соответственно) (p= 0,018). В 2 раза чаще установлен рост Enterococcus spp. (9,9% ДИ: 5,8% - 15,7% и 4,2% ДИ: 1,9% - 8,5%, соответственно), в 3 раза реже – Streptococcus viridans (1,7% ДИ: 0,5% - 4,5% и 5,1% ДИ: 2,4% - 9,6%, соответственно) (рис.III.1.9).

У 97,5% (ДИ: 94,2% - 99,1%) больных проведено ЭХОКГ исследование. В большинстве случаев (62,9% ДИ: 53,9% - 71,2%) отмечались крупные вегетации, высота которых превышала 10 мм (p=0,041). Статистически достоверные отличия отмечены также в степени их организации: «свежие» тромботические наложения на клапанах отмечались у 83,2% (ДИ: 76,2% - 88,7%) пациентов, поступивших в

последние годы и у 47,4% (ДИ: 38,8% - 56,1%) наблюдавшихся до этого (p= 0,005) (рис.III.1.10).

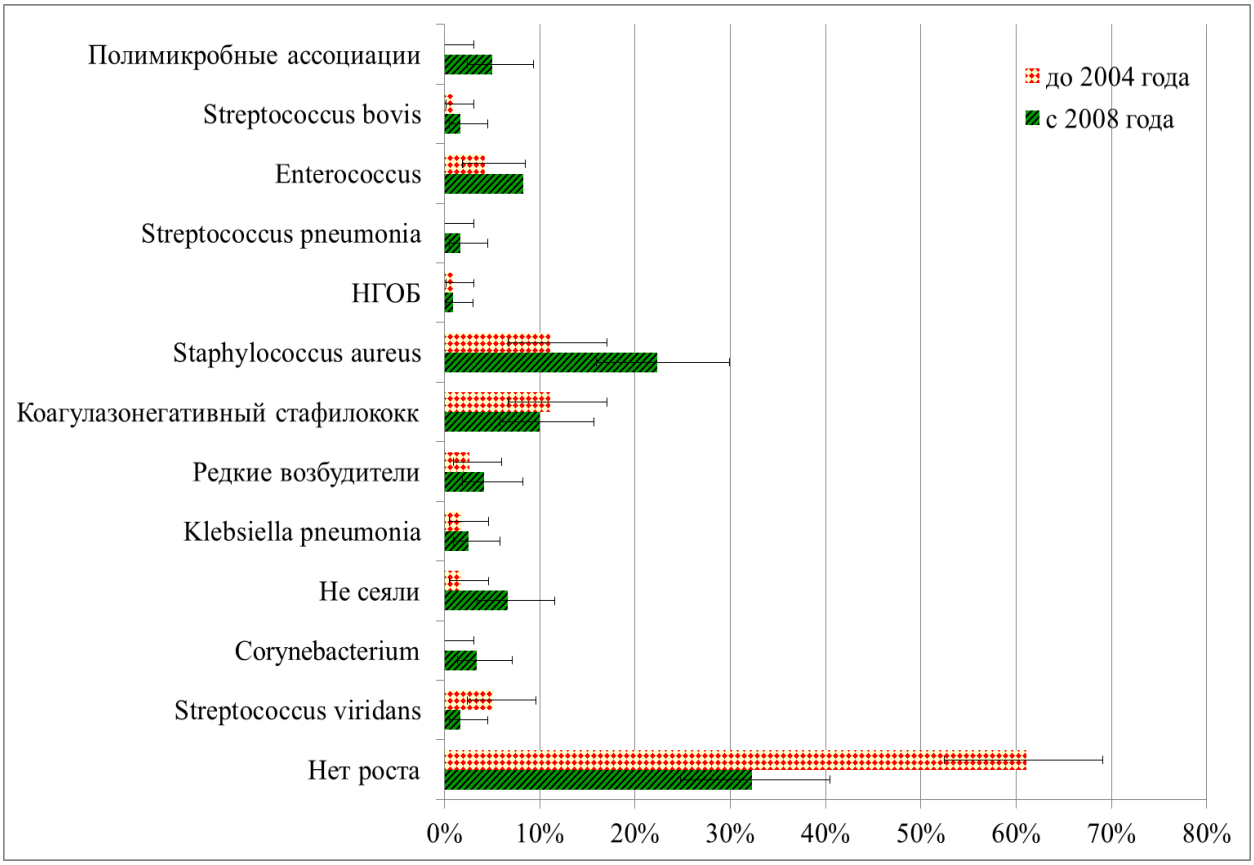


Рисунок III.1.9 Этиологическая структура ИЭ

По сравнению с данными за 1997-2004 год увеличилось количество больных с поражением митрального клапана (с 18,3% ДИ: 12,6% - 25,5% до 33,1% ДИ: 25,5% - 41,3%) (p=0,030), в 1,6 раза чаще диагностирована изолированная трикуспидальная недостаточность (23,1% ДИ: 16,7% - 30,8% и 14,2% ДИ: 9,1% - 20,7%, соответственно). С 31,7% (ДИ: 24,2% - 39,9%) до 21,5% (ДИ: 15,2% - 29,0%) уменьшилась доля аортальных пороков сердца. У 26 пациентов (21,5% ДИ: 15,2% - 29,0%) в инфекционный процесс были вовлечены два клапана (митральный и аортальный, митральный и трикуспидальный, митральный и клапан легочной артерии, аортальный и трикуспидальный), в предыдущие годы - у 41 (34,2% ДИ: 26,5% - 42,5%). Поражение правых отделов сердца выявляли примерно с равной частотой в обеих группах (29,8% ДИ: 22,5% - 37,9% и 26,7% ДИ: 19,7% - 34,6%, соответственно) (рис.III.1.11).

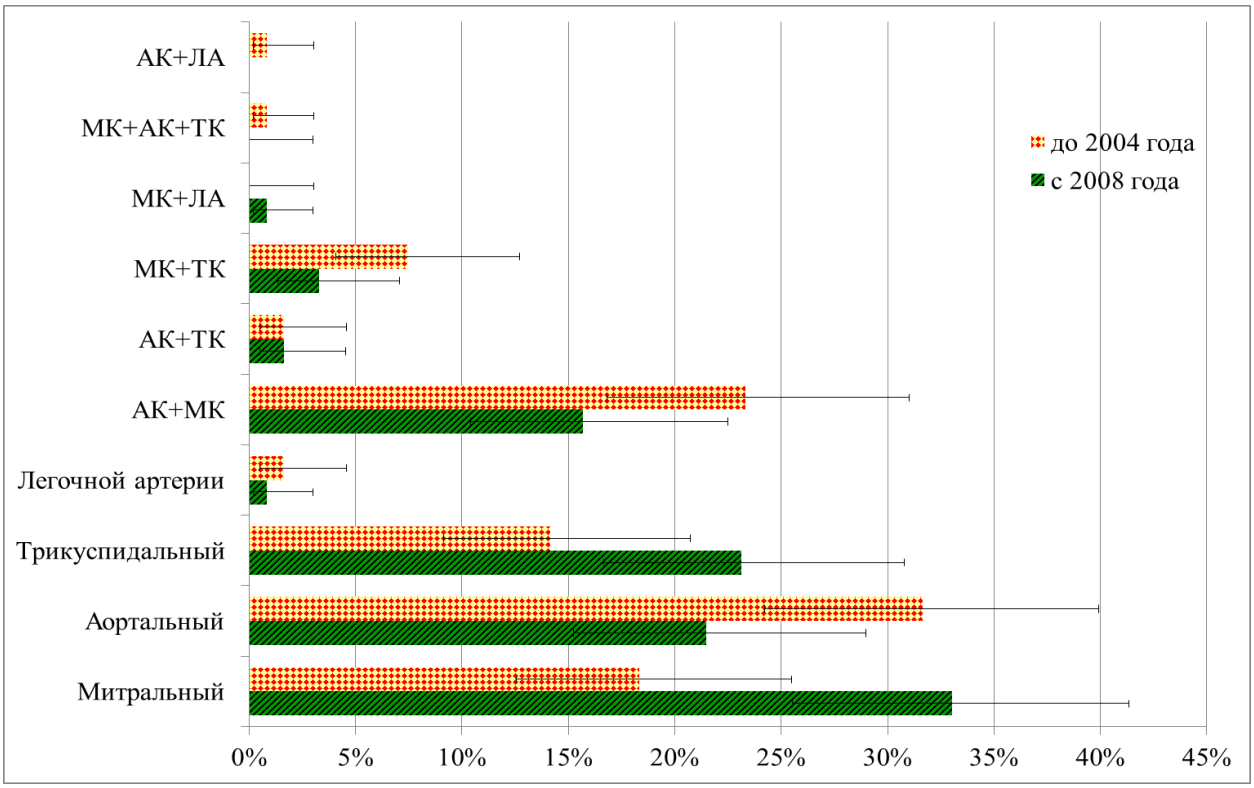


Рисунок III.1.11 Спектр клапанных поражений

Достоверно чаще определялись абсцессы фиброзного кольца (46,7% ДИ: 38,3% - 55,2%) (p<0,001), разрывы створки клапана и отрыв хорд (40,3% ДИ: 32,2% - 48,9%) (p<0,001), фистулы между камерами сердца (16,8% ДИ: 11,3% - 23,8%) (p=0,007) (рис.III.1.12).

У 44,5% (ДИ: 36,2% - 53,1%) обследованных был выявлен выпот в полости перикарда, у половины (22,7% ДИ: 16,2% - 30,4%) - больше 50 мл. В группе сравнения гидроперикард встречался достоверно реже (25,7% ДИ: 18,7% - 33,8%) (p=0,025) и в большинстве случаев был незначительным (16,8% ДИ: 11,2% - 24,0%) (рис.III.1.13).

Более чем у половины больных диагностирован плеврит (58,8% ДИ: 50,3% - 67,0%). У 11 пациентов (9,2% ДИ: 5,3% - 14,9%), поступивших в стационар в последние годы, в плевральной полости обнаружили более 500 мл. жидкости, в группе сравнения - у 2 (1,8% ДИ: 0,6% - 4,8%) (p=0,017) (рис.III.1.14).

По данным УЗИ брюшной полости наблюдалось увеличение частоты гепатомегалии с 68,8% (ДИ: 60,2% - 76,5%) до 79,7% (ДИ: 72,2% - 85,8%), спленомегалии

с 51,7% (ДИ: 43,2% - 60,1%) до 62,9% (ДИ: 54,4% - 70,9%). Вдвое чаще, чем в предыдущие годы выявляли абсцессы селезенки (13,2% ДИ: 8,4% - 19,6% и 6,0% ДИ: 2,7% - 11,7%, соответственно) (рис.III.1.15).

У большинства пациентов (75,2% ДИ: 67,4% - 81,9%) отмечались различные нарушения ритма и проводимости (p=0,045). Преобладали частая ЖЭ или тахикардия (75,0%), неполная блокада ЛНПГ (71,4%), пароксизмальная (64,7%) или постоянная (66,7%) формы ФП в виде моноаритмии или в сочетании с ПЭ и ЖЭ (66,7%); ритмом из A-V соединения, ПЭ и ЖЭ (66,7%); ПЭ, ЖЭ и A-V блокадой II степени (50,0%) (рис.III.1.16).

В 1,5 раза чаще, чем в 1997-2004 годы выявляли ТЭ осложнения (65,3% ДИ: 57,0% - 73,0% и 47,5% ДИ: 39,1% - 56,0%, соответственно), при этом их структура несколько изменилась. С 17,5% (ДИ: 11,9% - 24,6%) до 23,1% (ДИ: 16,7% - 30,8%) увеличилось число ТЭ в систему легочной артерии с развитием инфарктной пневмонии. До 10,7% (ДИ: 6,5% - 16,7%) возросло количество эмболий в сосуды головного мозга. ТЭ поражение селезенки встречалось у 5,8% (ДИ: 2,9% - 10,5%), ТЭ сосудов почек – у 1,7% (ДИ: 0,5% - 4,5%), ТЭ сосудов нижних конечностей – у 2,5% (ДИ: 0,9% - 5,8%) обследованных. В 19,8% (ДИ: 13,8% - 27,1%) случаев ТЭ были полиорганными: в сосуды легких и периферических артерий, легких и селезенки, головного мозга и почек, головного мозга, легких, селезенки и почек. У 3 больных (2,5% ДИ: 0,9% - 5,8%) диагностирован эмболический ИМ, у 1 (0,8% ДИ: 0,2% - 3,0%) - ТЭ в сетчатку глаза с развитием слепоты (рис.III.1.17).

В структуре ТЭ осложнений эмболии в легочные артерии составили 35,4% (ДИ: 26,1% - 45,7%), сосуды головного мозга - 16,5% (ДИ: 10,0% - 25,0%), селезенки -8,9% (ДИ: 4,5% - 15,8%). Заинтересованность нескольких сосудистых бассейнов отмечена в 30,4% (ДИ: 21,6% - 40,4%) наблюдений (рис.III.1.18).

Частота ТЭ осложнений коррелировала со стафилококковой этиологией заболевания (r=0,223) (p=0,001), высотой (r=0,311) (p<0,001) и шириной (r=0,229) вегетаций (p=0,004), абсцессами клапанного кольца (r=0,144) (p=0,026), уровнем лейкоцитов (r=0,128) (p=0,047) и СОЭ (r=0,182) (p=0,005) (таб. III.1.2, рис.III.1 19-

III.1.22). Четкой корреляционной зависимости между поражением митрального клапана и наличием ТЭ синдрома обнаружено не было.

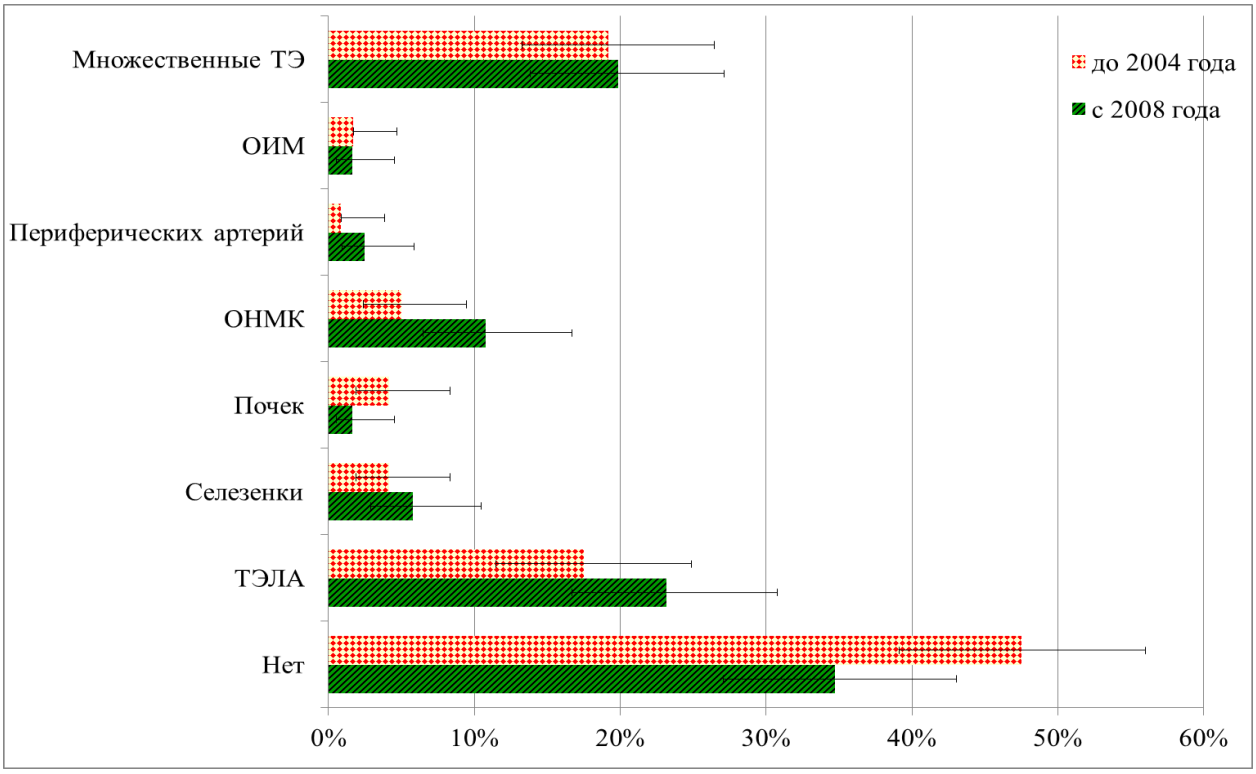


Рисунок III.1.17 Частота встречаемости ТЭ осложнений

Таблица III.

1.2 Факторы, влияющие на частоту тромбоэмболических осложнений (p<0,05)

				ДИ для ТЭ	
Фактор	Количество	Имели ТЭ	Частота ТЭ	от	до
Стафилококковая этиология ИЭ	229	130	56,77%	0,51	0,63
Абсцесс клапанного кольца	240	136	56,67%	0,51	0,63

В 48,8% (ДИ: 40,4% - 57,2%) случаев отмечались иммунокомплексные осложнения. Преобладали иммунокомплексный нефрит (23,1% ДИ: 16,7% - 30,8%), у 6 пациентов (5,0% ДИ: 2,4% - 9,4%) осложненный почечной недостаточностью и множественные изменения (17,4% ДИ: 11,8% - 24,4%), преимущественно представленные сочетанием нефрита и васкулита (11,6% ДИ: 7,1% - 17,7%). В 6,6% (ДИ: 3,5% - 11,6%) наблюдений диагностирован васкулит, в 1,7% (ДИ: 0,5% - 4,5%) -

артрит. В предыдущие годы артрит встречался достоверно чаще (6,7% ДИ: 3,5% - 11,6%) (p=0,050) (рис.III.1.23).

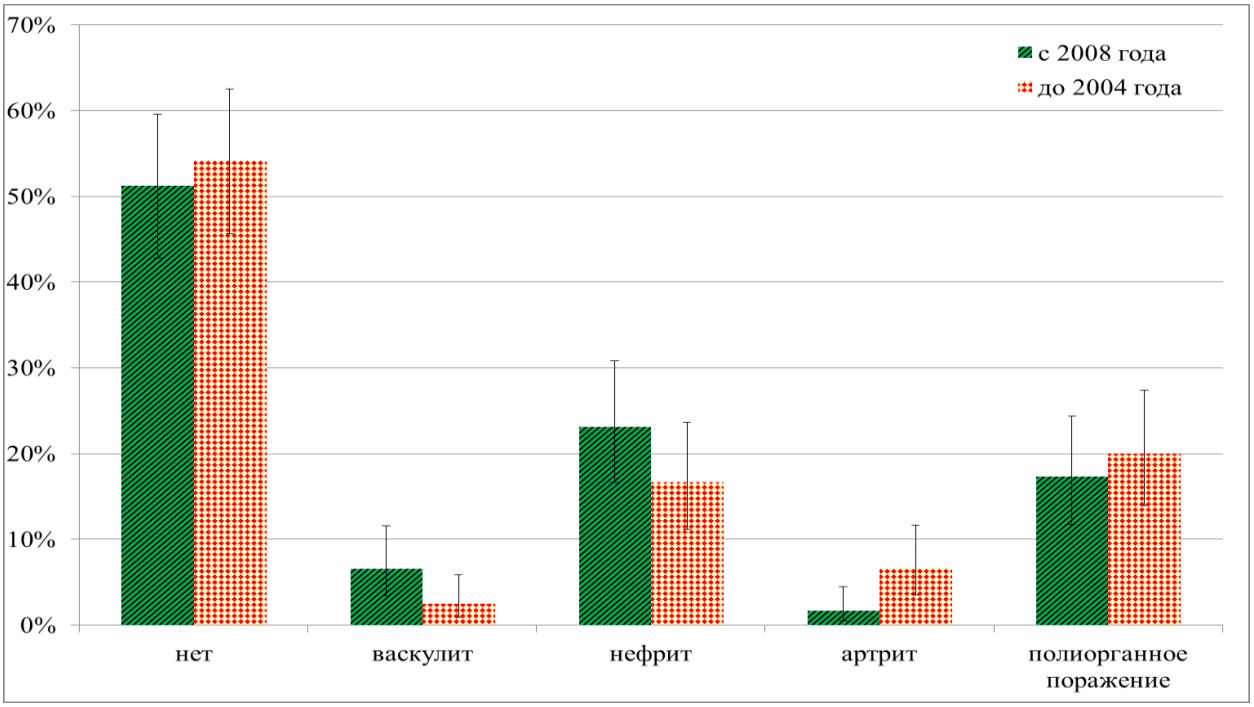


Рисунок III.1.23 Иммунокомплексные проявления ИЭ

Отмечена корреляционная зависимость между иммунокомплексными осложнениями и положительной гемокультурой (r=0,216) (p=0,001), рецидивами лихорадки (r=0,246) (p<0,001), снижением массы тела (r=0,182) (p=0,006), тромбоэмболическим синдромом (r=0,226) (p=0,001), пребыванием в реанимационном отделении (r=0,290) (p<0,001) (таб. III.1.3).

Практически у всех больных в обеих группах выявляли симптомы недостаточности кровообращения (98,3% ДИ: 95,5% - 99,5% и 97,5% ДИ: 94,1% - 99,1%, соответственно). У большинства диагностирована СН II (37,2% ДИ: 29,3% - 45,6% и 33,3% ДИ: 25,8% - 41,7%, соответственно) или III (44,6% ДИ: 36,4% - 53,1% и 35,0% ДИ: 27,3% - 43,4%, соответственно) ФК.

Таблица III.

1.3 Факторы, коррелирующие с иммунокомплексными осложнениями (p<0,05)

Фактор	Количество	Имели иммунокомплексные осложнения	Частота	ДИ для иммунокомплексных осложнений	
				от	до
Положительная гемокультура	229	108	47,16%	0,41	0,53
Стафилококковая этиология ИЭ	229	108	47,16%	0,41	0,53
Рецидивы лихорадки	233	110	47,21%	0,41	0,53
Снижение массы тела	231	109	47,19%	0,41	0,53
Пребывание в реанимационном отделении	235	112	47,66%	0,42	0,54
Наличие ТЭ осложнений	241	114	47,30%	0,41	0,53

В 1,5 раза реже стала встречаться СН IV ФК (12,4% ДИ: 7,8% - 18,7%). СН III-IV ФК достоверно чаще отмечалась у пациентов, получавших неадекватную антибактериальную терапию (r=0,136) (p=0,035), требующих реанимационных мероприятий (r=0,152) (p=0,020) и коррелировала с нарушениями ритма и проводимости (r=0,332) (p<0,001), изменениями ST-T на ЭКГ (r=0,341) (p<0,001), спленомегалией (r=0,208) (p=0,001) и ТЭ (r=0,141) (p=0,028) осложнениями (таб. III.1.4).

Таблица III.

1.4 Факторы, связанные с сердечной недостаточностью III и IV ФК (p<0,05)

Фактор	Количество	Имели СН III-IV ФК	Частота	ДИ для СН III-IV ФК	
				от	до
Наличие ТЭ осложнений	241	133	55,19%	0,49	0,61
Иммунокомплексные осложнения	241	133	55,19%	0,49	0,61
Снижение массы тела	231	128	55,41%	0,49	0,62
Нарушения ритма и проводимости	241	133	55,19%	0,49	0,61
Очаговые изменения на ЭКГ	241	133	55,19%	0,49	0,61
Гепатомегалия	227	130	57,27%	0,51	0,63
Спленомегалия	236	131	55,51%	0,49	0,62
Нефропатия	224	126	56,25%	0,50	0,62
Нахождение в реанимационном отделении	235	130	55,32%	0,49	0,61

Число больных с начальными проявлениями недостаточности кровообращения уменьшилось с 9,2% (ДИ: 5,3% - 14,8%) до 4,1% (ДИ: 1,8% - 8,2%) (рис.III.1.24).

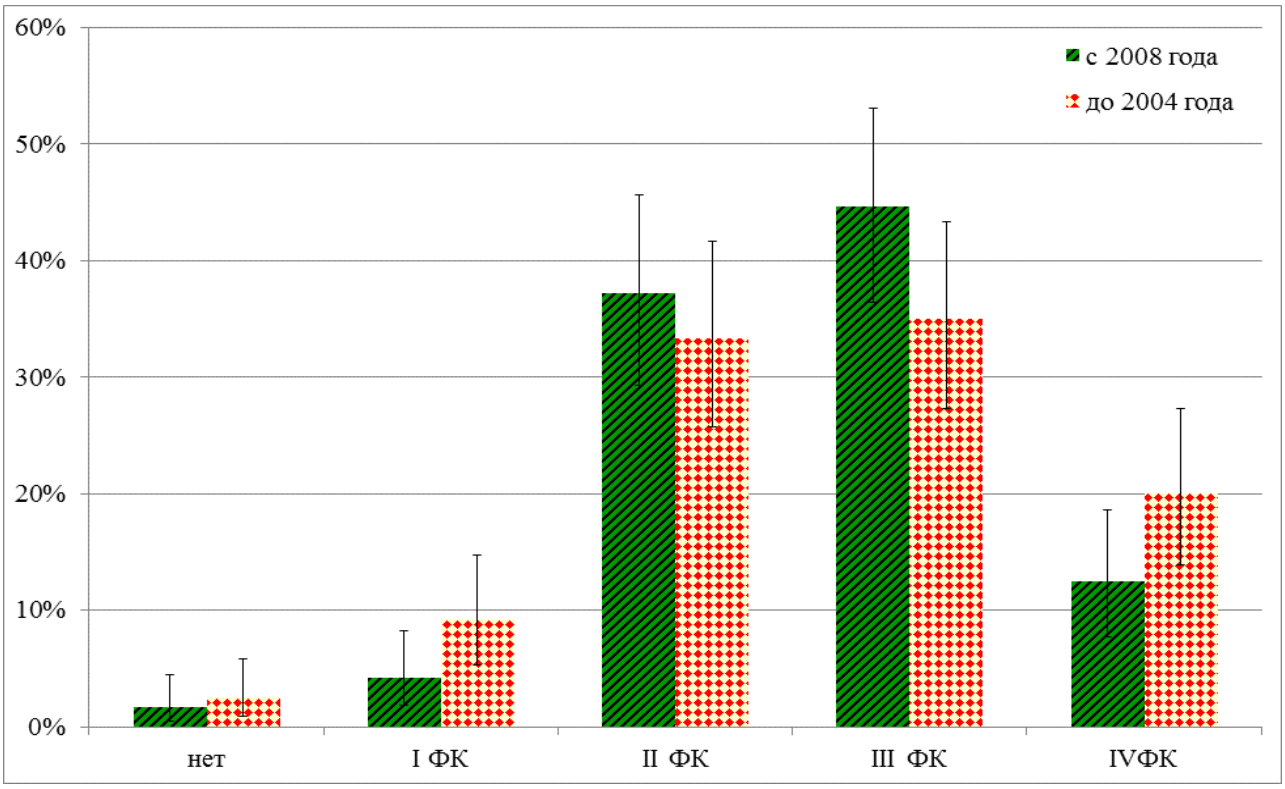


Рисунок III.1.24 Выраженность хронической сердечной недостаточности

Современный ИЭ характеризовался уменьшением общей (с 34,2% ДИ: 26,5% - 42,5% до 26,4% ДИ: 19,6% - 34,4%) и госпитальной (с 23,3% ДИ: 16,8% - 31,0% до 17,4% ДИ: 11,8% - 24,4%) летальности. При этом максимальная смертность, по-прежнему, приходилась на первые две недели пребывания в стационаре (10,8% ДИ: 6,5% - 16,8% и 13,2% ДИ: 8,4% - 19,6%, соответственно) (рис.III.1.25). Ее причинами являлись собственно септический процесс (32,1% ДИ: 18,6% - 48,7%) или возникшие на его фоне менингоэнцефалит (17,9% ДИ: 8,3% - 32,7%), тяжелая недостаточность кровообращения (10,7% ДИ: 4,0% - 23,5%), ТЭЛА (10,7% ДИ: 4,0% - 23,5%). В предыдущие годы большинство пациентов (70,0% ДИ: 50,9% - 84,6%) погибли при явлениях нарастающей СН (рис.III.1.26).

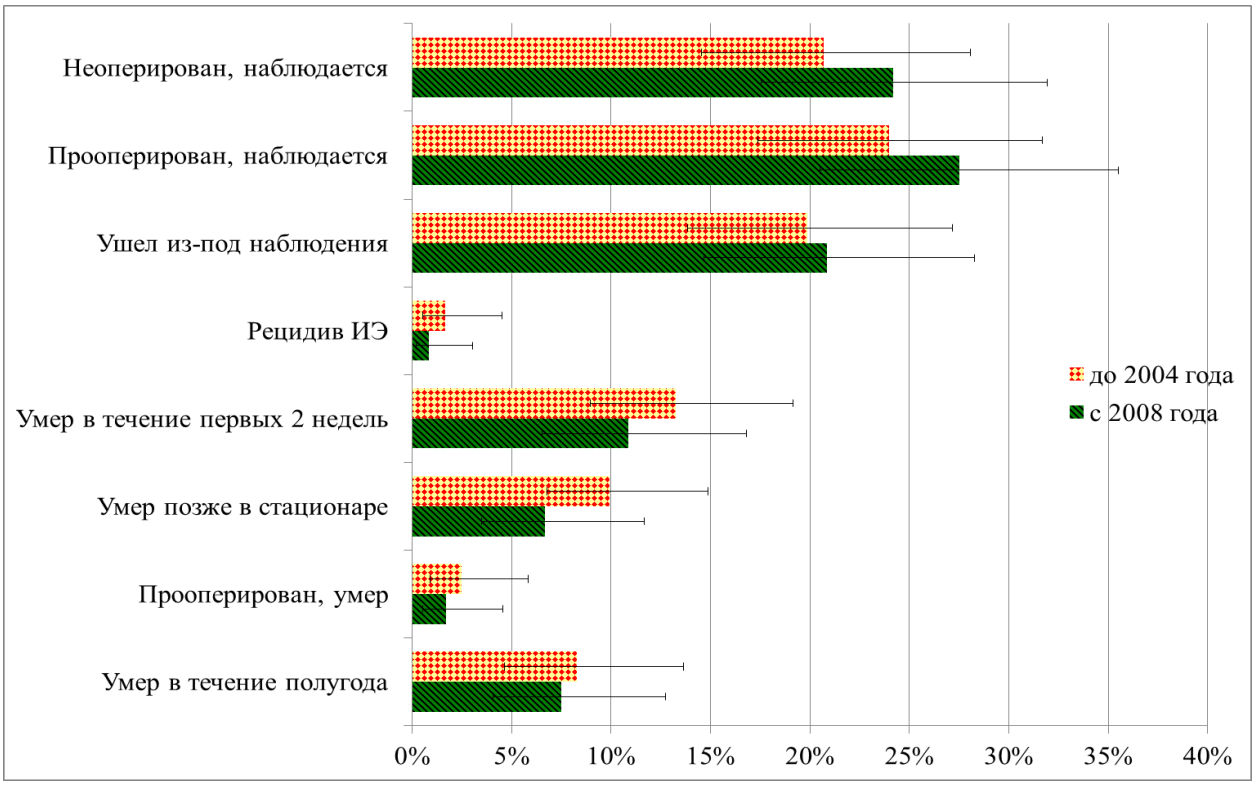


Рисунок III.1.25 Летальность больных ИЭ

В течение полугода умерли еще 9 (7,5% ДИ: 4,1% - 12,7%) и 10 (8,3% ДИ: 4,6% - 13,7%) больных, соответственно. У большинства из них (75,0% ДИ: 51,6% - 90,1% и 63,6% ДИ: 39,0% - 83,3%) причиной смерти стала прогрессирующая недостаточность кровообращения (рис.III.1.27).

Сравнительный анализ ИЭ в периоды 1997-2004 гг. и 2008-2015гг. позволил выявить современные особенности его течения. Следует отметить уменьшение длительности догоспитального периода, а также увеличение числа правильно поставленных диагнозов. Однако, по-прежнему, около половины больных поступали в стационар более, чем через месяц с момента появления первых симптомов заболевания. Правильный диагноз был установлен лишь в 27,3% случаев, что свидетельствует о сохраняющейся недостаточной информированности врачей первичного звена об особенностях течения заболевания и тактике обследования при сохраняющейся лихорадке. Растет число пожилых пациентов, доля вторичного ИЭ, возникшего на фоне атеросклеротического или миксоматозного поражения створок

клапанов. Возросла роль таких источников инфекции, как наркомания, медицинские вмешательства и манипуляции. Среди возбудителей заболевания преобладают группы стафилококка, энтерококка и полимикробных высоковирулентных ассоциаций, уменьшилась доля Str. viridans, что, в определенной степени, определяет вариабельность клинической картины ИЭ. Отмечено нарастание степени активности инфекционно-токсического процесса, о чем свидетельствуют фебрильная и гектическая лихорадка, выраженный лейкоцитоз и ускорение СОЭ, гипериммуноглобулинемия G, анемия, спленомегалия, крупные и мало организованные вегетации на створках клапанов, абсцессы фиброзного кольца, разрывы створок клапанов и отрывы хорд, перикардит. В последние годы чаще встречается поражение митрального или трикуспидального клапанов. Следует отметить тенденцию к уменьшению числа случаев многоклапанного поражения, что можно связать со своевременностью оперативных вмешательств. Увеличилась тяжесть течения заболевания: нередко больные поступали в реанимационное отделение, у половины диагностированы иммунокомплексные и/или ТЭ осложнения. Наибольшее число эмболий наблюдалось при стафилококковой и энтерококковой природе ИЭ, высокой степени активности инфекционного процесса, наличии крупных вегетаций на створках клапанов. Большинство пациентов поступало в стационар с СН II-III ФК. При этом изменения миокарда наряду с клапанным поражением были обусловлены тяжестью инфекционно – воспалительного процесса и имели прогностическое значение.

III.2 Сравнительная характеристика больных с первичным и вторичным инфекционным эндокардитом

Наблюдалось 126 больных с первичным и 115 с вторичным ИЭ.

При ПИЭ среди обследованных было 85 мужчин (67,5% ДИ: 59,4% - 74,8%) и 41 женщина (32,5% ДИ: 25,2% - 40,6%). 88,9% больных (ДИ: 83,0% - 93,2%) были моложе 60 лет (рис.III.2.1). Средний возраст составил 41,6±14,5 лет (таб. III.2.1).

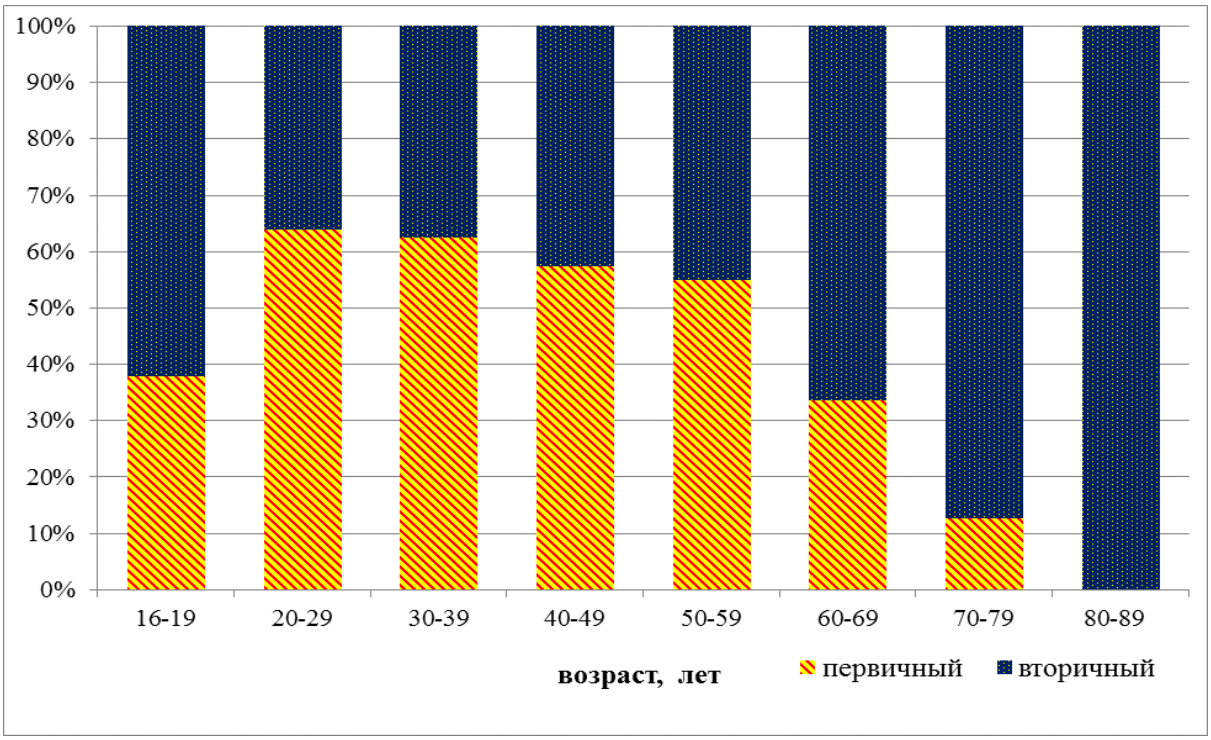


Рисунок III.2.1 Возрастная характеристика больных

ПИЭ на догоспитальном этапе был выявлен в 17,1% случаев (ДИ: 11,6% - 24,0%). Среди направительных диагнозов преобладали пневмония (19,5% ДИ: 13,6% - 26,7%), пиелонефрит или гломерулонефрит (15,4% ДИ: 10,2% - 22,1%), в 2 раза чаще, чем при ВИЭ состояние расценивалось как «лихорадка неясного генеза» (8,1% ДИ: 4,5% - 13,4% и 4,4% ДИ: 2,0% - 8,8%, соответственно). При этом более половины больных (61,3% ДИ: 52,9% - 69,1%) были направлены в стационар через месяц и более после появления первых симптомов заболевания (рис. III.2.2). Антибактериальная терапия на догоспитальном этапе назначалась 71,0% (ДИ: 63,0% - 78,0%) пациентов, у большинства - без существенного эффекта.

Идентификация первичного очага инфекции была осуществлена в 68,3% наблюдений (ДИ: 60,1% - 75,6%). В 6 раз чаще, чем при ВИЭ развитие заболевания было связано с внутривенным применением наркотических препаратов (32,5% ДИ: 25,1% - 40,7% и 5,3% ДИ: 2,5% - 10,0%, соответственно) (p<0,001), в 3 раза чаще - с гнойными заболеваниями кожи и подкожной клетчатки (15,4% ДИ: 9,2% - 23,8% и 4,7% ДИ: 1,9% - 9,9%, соответственно) (p=0,032), в 2 раза реже - с одонтогенным сепсисом (7,3% ДИ: 4,0% - 12,4% и 14,3% ДИ: 9,1% - 21,1%, соответственно) (рис. III.2.3).

В большинстве наблюдений ПИЭ характеризовался значительной активностью инфекционно-токсического процесса. У 119 больных (94,4% ДИ: 89,9% - 97,2%) отмечалась лихорадка, у 79 из них (37,3% ДИ: 29,6% - 45,6%) – выше 39С°. Примерно с одинаковой частотой встречались выраженный озноб (72,6% ДИ: 64,7% - 79,5%) и снижение массы тела (68,5% ДИ: 60,4% - 75,9%) (рис. III.2.3).

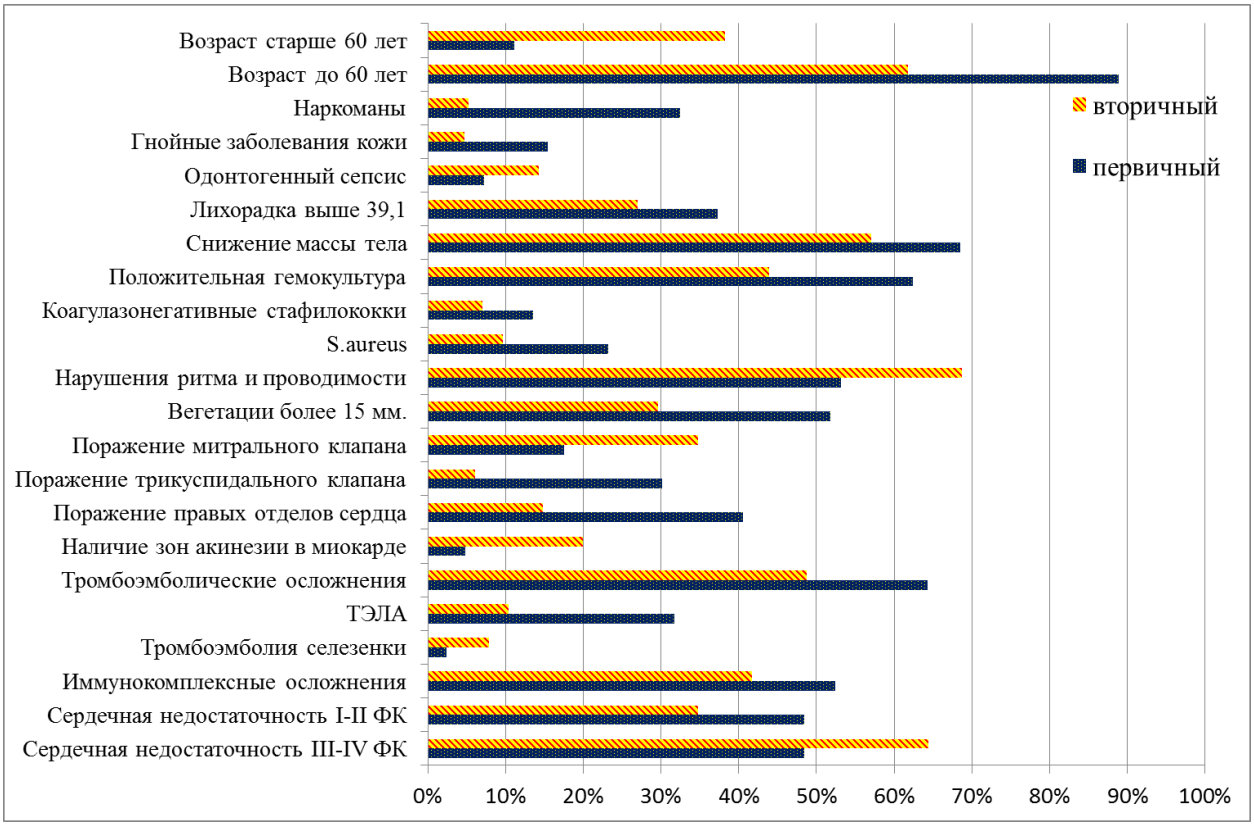


Рисунок III.2.3 Характеристика больных с ПИЭ и ВИЭ

При лабораторном обследовании были выявлены: анемия (107,02 ±1,90 г/л), лейкоцитоз (11,54±0,53x10^9/л), повышение СОЭ (37,2±1,66 мм/ч), Ig G (243,3;106,8

г/л) (таб. III.2.1, III.2.2). У 70 больных (56,9% ДИ: 48,5% - 65,0%) диагностировано увеличение селезенки.

Наиболее высокие показатели лейкоцитов наблюдались при внутривенном использовании наркотических препаратов (r=0,307) (p=0,001), лимфопении (r=-0,553) (p<0,001), нарастании уровня СОЭ (r=0,335) (p<0,001), Ig A (r=0,292) (p=0,027), положительной гемокультуре (r=0,206) (p=0,024), наличии тромбоэмболий (r=0,175) (p=0,050). Достоверная корреляционная взаимосвязь отмечена между величиной СОЭ и лихорадкой (r=0,224) (p=0,012), гемоглобином (r=-0,463) (p<0,001), иммунокомплексными осложнениями (r=0,181) (p=0,045); показателями тромбоцитов и размерами селезенки (r=-0,191) (p=0,035) (рис. III.2.4- III.2.11).

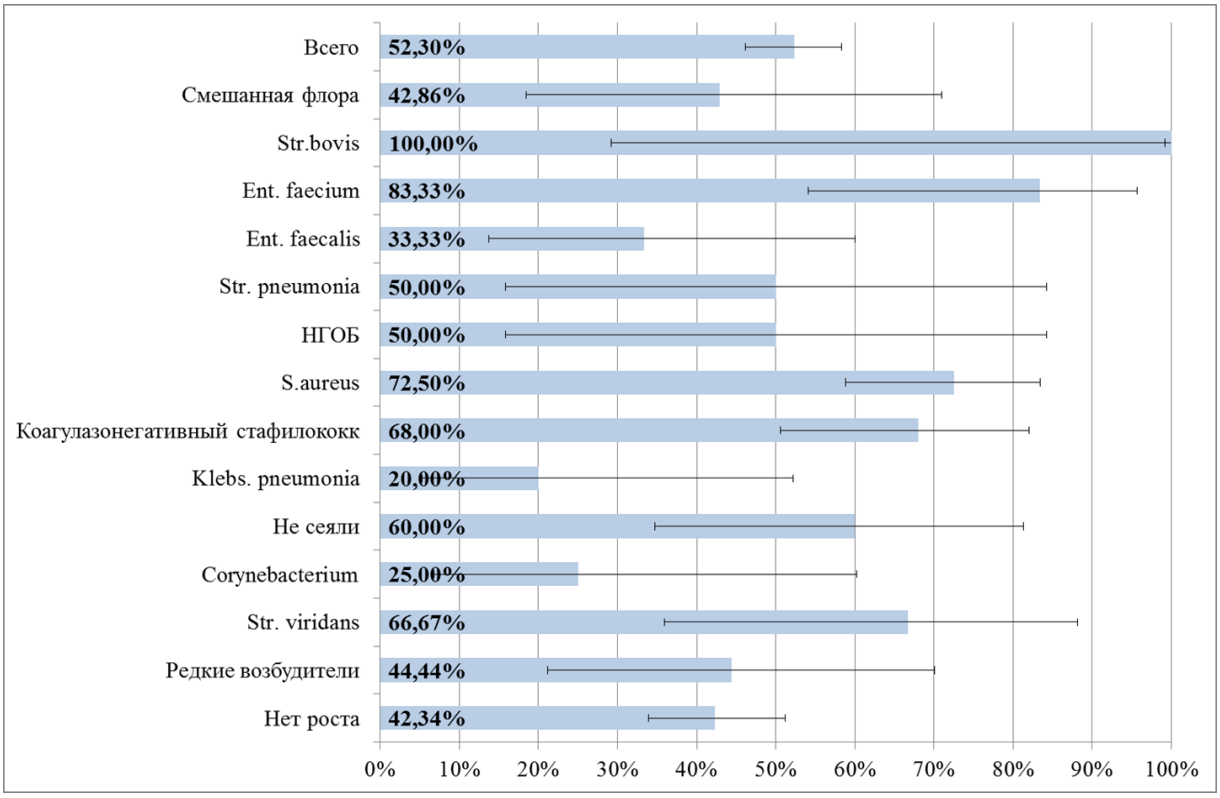


Рисунок III.2.12 Доля различных возбудителей при ПИЭ

При ПИЭ чаще, чем при ВИЭ определялась положительная гемокультура (в 62,4% ДИ: 54,1% - 70,2% и 43,9% ДИ: 35,4% - 52,6%, соответственно). В 36,8% (ДИ: 16,8% - 30,7%) случаев она была представлена Staphylococcus spp. в виде моноинфекции (p=0,005) или в сочетании с Enterococcus faecium, Acinetobacter lwoffi, Streptococcus haemolyticus (6,4%) (рис. III.2.3). Нередко встречались Streptococcus

bovis, Enterococcus faecium, Streptococcus viridans - на их долю при ПИЭ приходилось 100%, 83,3% и 66,7%, соответственно (рис. III.2.12).

По данным ЭХОКГ исследования у половины пациентов (51,8% ДИ: 41,7% - 61,8%) выявлены крупные, длиной более 15мм., вегетации на клапанах. В 64,5% случаев (ДИ: 56,1% - 72,2%) - «свежие» тромботические массы, без признаков организации. При ВИЭ вегетации больших размеров встречались достоверно реже (29,6% ДИ: 21,1% - 39,5%) (p=0,041) (рис. III.2.13).

Структура клапанного поражения свидетельствовала о преимущественном вовлечении в патологический процесс правых отделов сердца (40,5% ДИ: 32,6% - 48,8%) (p<0,001) (рис. III.2.3). У 38 пациентов наблюдалась изолированная трикуспидальная недостаточность (30,2% ДИ: 23,0% - 38,1%), в 5 раз чаще, чем при ВИЭ (6,1% ДИ: 3,1% - 11,0%) (p<0,001) (рис. III.2.14).

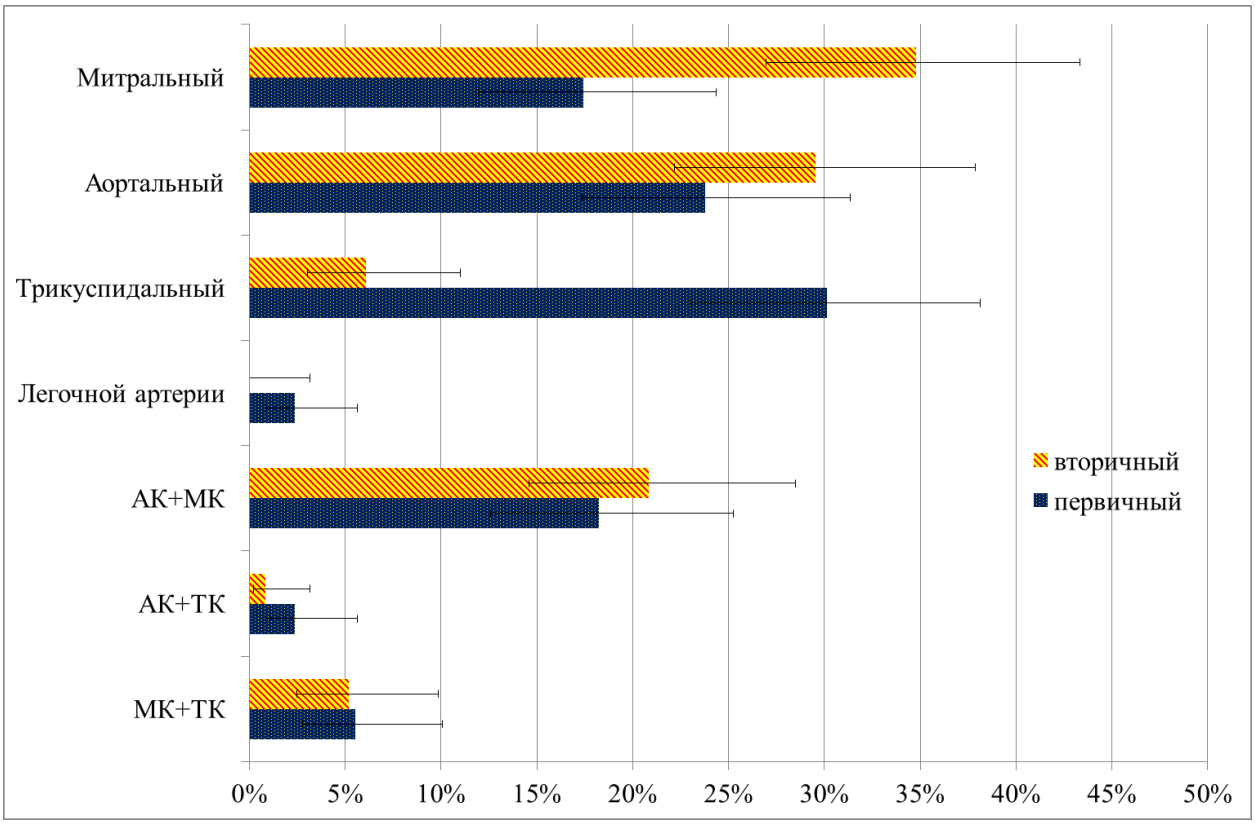


Рисунок III.2.14 Структура клапанного поражения

ПИЭ характеризовался более высокой частотой тромбоэмболических (64,3% ДИ: 56,1% - 71,9% и 48,7% ДИ: 40,1% - 57,3%, соответственно) (p=0,010) и иммунокомплексных (52,4% ДИ: 44,1% - 60,6% и 41,7% ДИ: 33,4% - 50,4%, соответственно) осложнений (рис. III.2.3). Преобладали ТЭ в систему легочной артерии с

развитием инфарктной пневмонии (31,7% ДИ: 24,5% - 39,8%) (p<0,001), а также множественные эмболии (в сосуды головного мозга и легких, головного мозга и почек, легких и периферических артерий, селезенки и периферических артерий) (19,8% ДИ: 13,9% - 27,0%) (рис. III.2.15). Доля ТЭ поражения головного мозга составила 50,0%, почек - 57,14%, селезенки - 25,0% (рис. III.2.16).

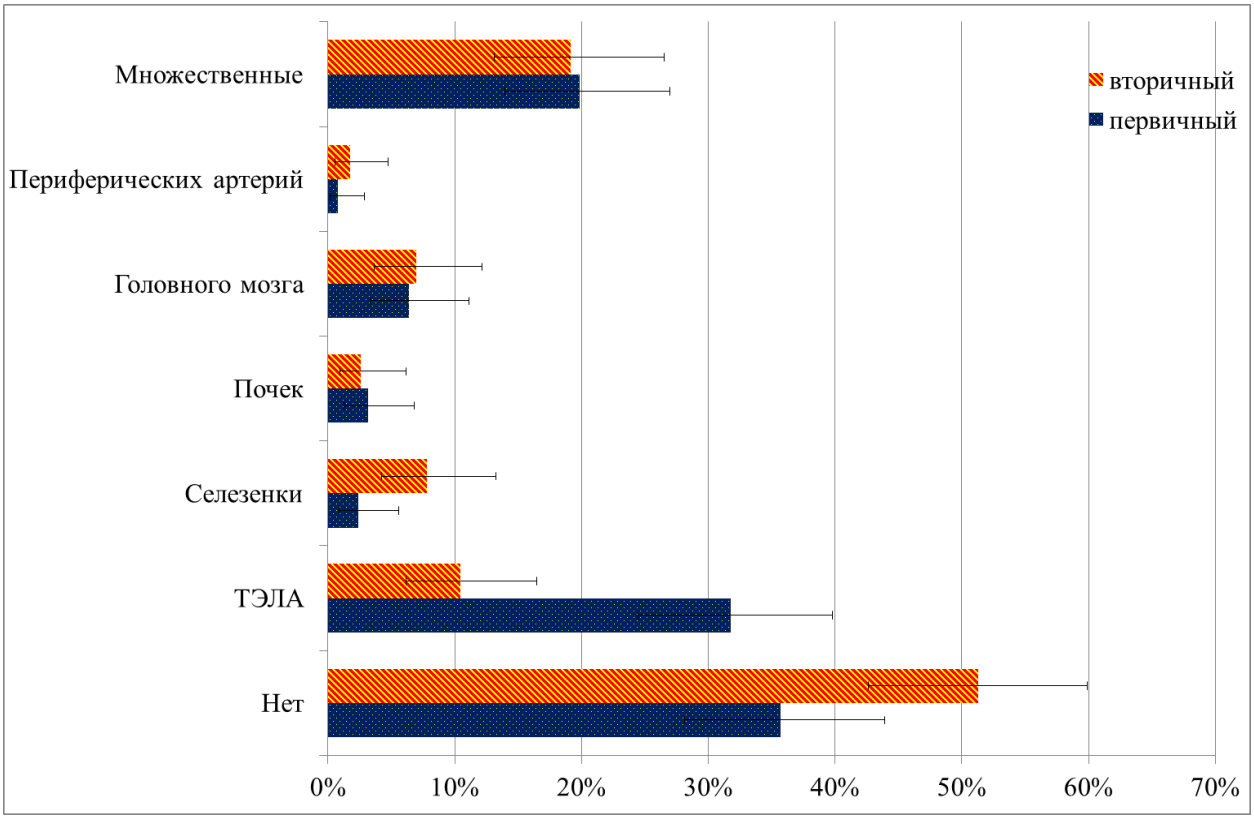


Рисунок III.2.15 Частота тромбоэмболических осложнений

У 24 пациентов (19,0% ДИ: 13,3% - 26,1%) отмечался иммунокомплексный нефрит, у 13 (10,3% ДИ: 6,2% - 16,0%) сочетание нефрита и периферического васкулита, реже - полиартрит (5,6% ДИ: 2,8% - 10,1%) (рис. III.2.17). На рис. III.2.18 представлены доли всех диагностированных иммунокомплексных осложнений при ПИЭ.

Тромбоэмболические и иммунокомплексные осложнения коррелировали с внутривенным использованием наркотических препаратов (r=0,353) (p<0,001) и (r=0,180) (p=0,046), соответственно, частотой положительной гемокультуры (r=0,231) (p=0,012) и (r=0,292) (p=0,001), соответственно, нахождением в реанимационном отделении (r=0,323) (p<0,001) и (r=0,239) (p=0,008), соответственно. На

частоту ТЭ оказывали влияние размеры правого желудочка (r=0,178) (p=0,048), величина ФВ (r=-0,307) (p=0,001), наличие абсцессов клапанных и подклапанных структур (r=0,215) (p=0,016) (таб. III.2.3, III.2.4) (рис. III.2.19- III.2.20).

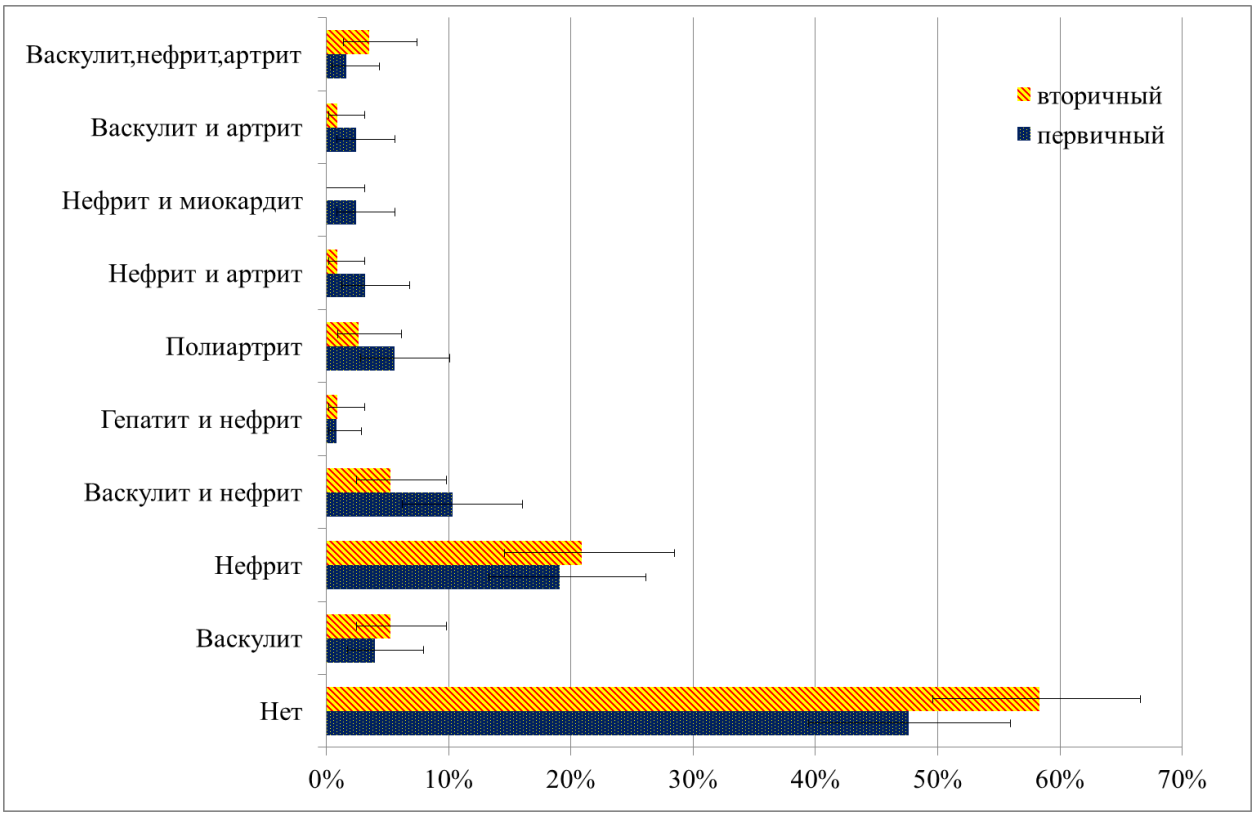


Рисунок III.2.17 Частота иммунокомплексных осложнений

Симптомы недостаточности кровообращения отмечены у 96,8% (ДИ: 93,2% - 98,7%) больных, из них у 48,4% (ДИ: 40,2% - 56,7%) - I-II ФК. При ВИЭ незначительно выраженная СН встречалась в 1,5 раза реже (34,8% ДИ: 26,9% - 43,3%) (p=0,022) (рис. III.2.21).

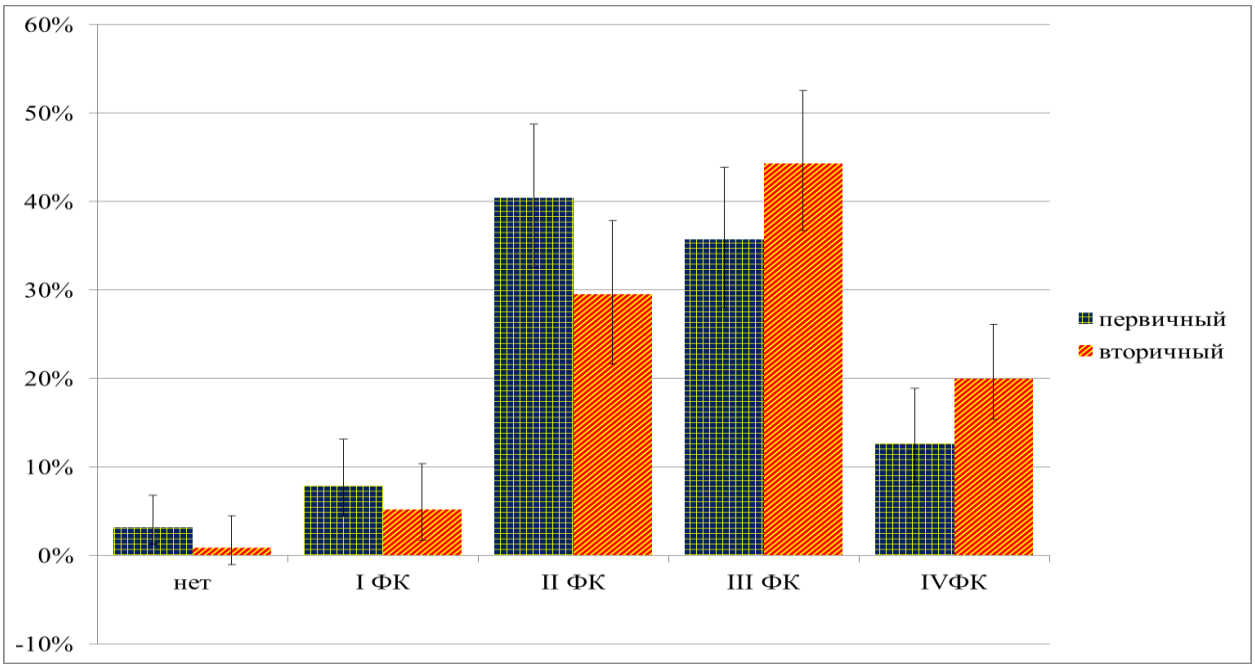


Рисунок III.2.21 Сравнительная характеристика сердечной недостаточности

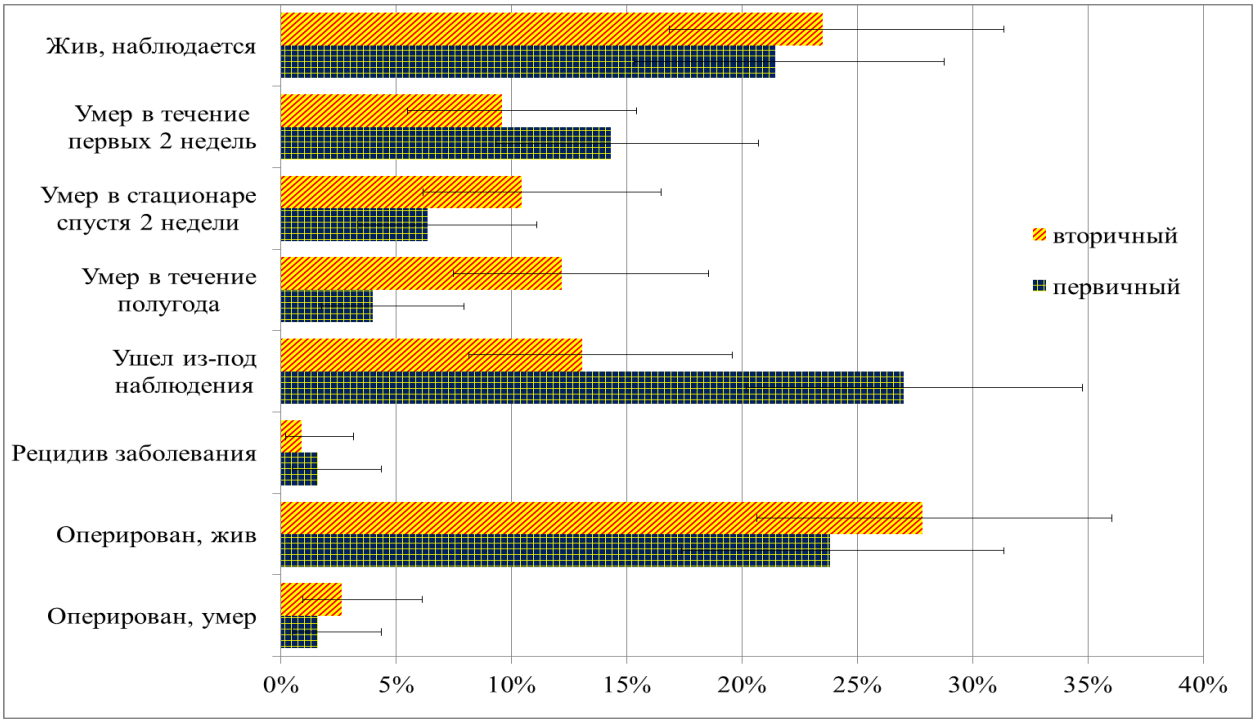


Рисунок III.2.22 Летальность больных в различные сроки заболевания

У трети больных (30,1% (ДИ: 22,9% - 38,1%) наблюдалось тяжелое течение заболевания, требующее длительного наблюдения в условиях реанимационного отделения.

Достоверно чаще пациенты с ПИЭ погибали в ранние сроки заболевания (20,6% ДИ: 14,6% - 27,9%), чем в отдаленный период – (5,6% ДИ: 2,8% - 10,1%) (p=0,001). При этом максимальная смертность приходилась на первые 2 недели госпитализации и составила 14,3% (ДИ: 9,3% - 20,7%), в 1,5 раза больше, чем при ВИЭ (9,6% ДИ: 5,5% - 15,4%) (рис. III.2.22).

В 76,9% (ДИ: 60,6% - 88,4%) случаев ее причиной являлся прогрессирующий септический процесс: в 26,9% (ДИ: 14,3% - 43,6%) – изолированный, в 19,2% (ДИ: 9,0% - 34,9%) - в сочетании с менингоэнцефалитом, в 15,4% (ДИ: 6,6% - 30,2%) – с СН (рис. III.2.23).

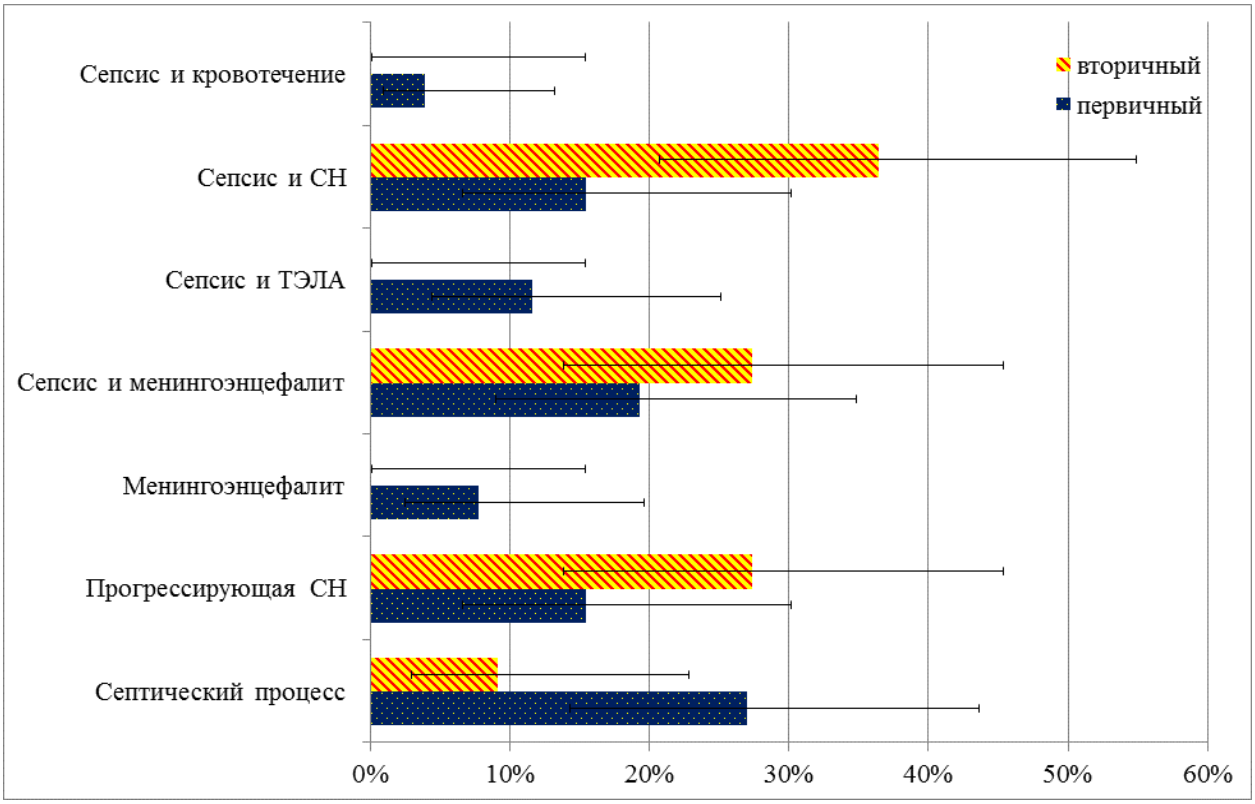


Рисунок III.2.23 Причины госпитальной летальности

Через 3 недели терапии у большинства пациентов отмечено достоверное уменьшение выраженности инфекционно-токсических проявлений. У 87,8% (ДИ: 81,6% - 92,4%) нормализовалась температура (p<0,001), у 76,2% - уменьшился лейкоцитоз (p<0,001), у 73,6%-СОЭ (p<0,001). Практически с одинаковой частотой выявлялось нарастание величины лимфоцитов (72,5%) (p<0,001) и тромбоцитов (61,9%) (p=0,002) (рис. III.2 24- III.2.27).

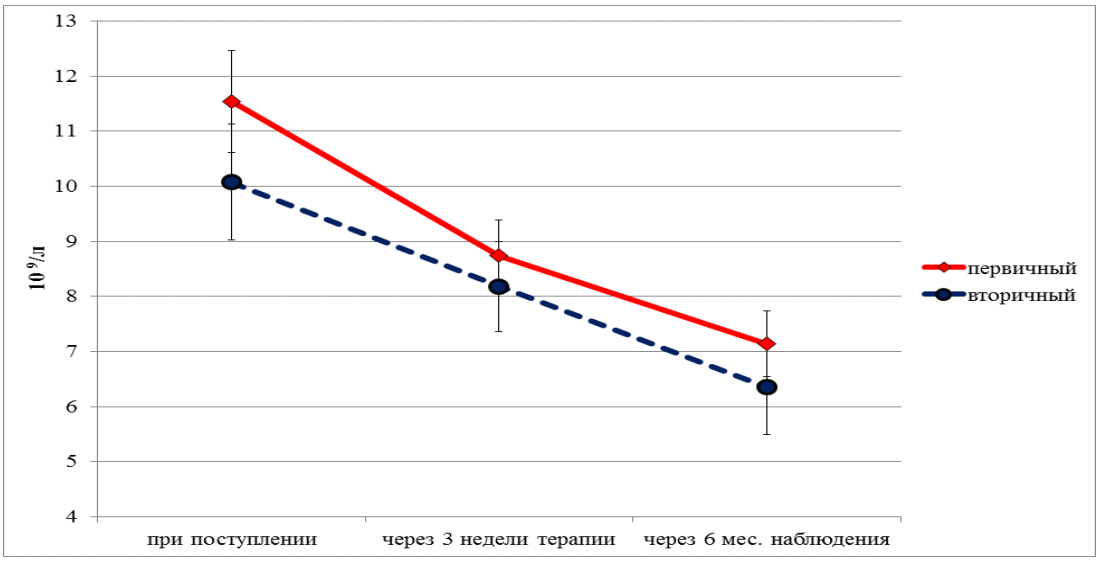


Рисунок III.2.24 Динамика уровня лейкоцитов

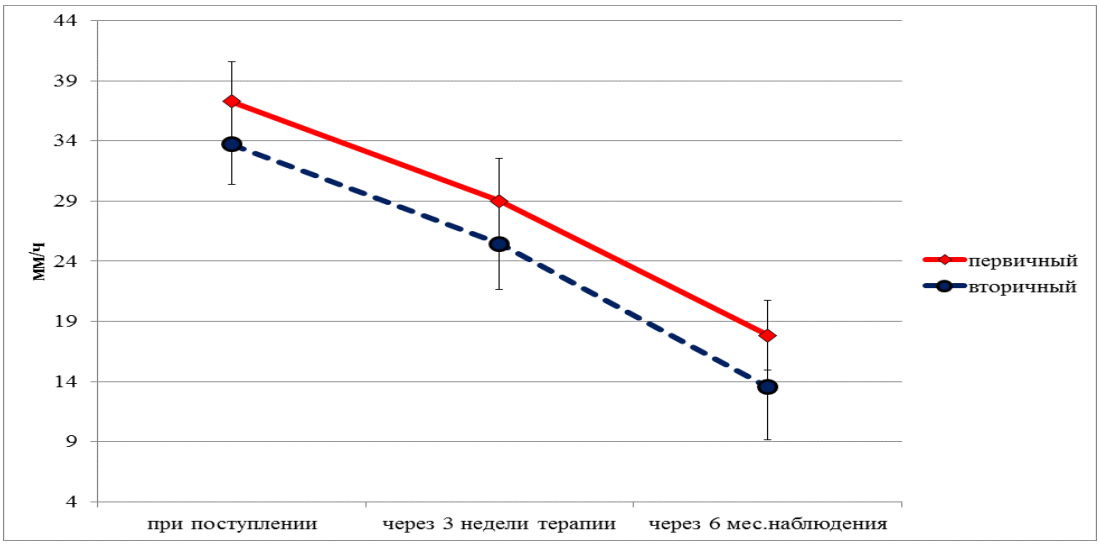


Рисунок III.2.25 Динамика показателей СОЭ

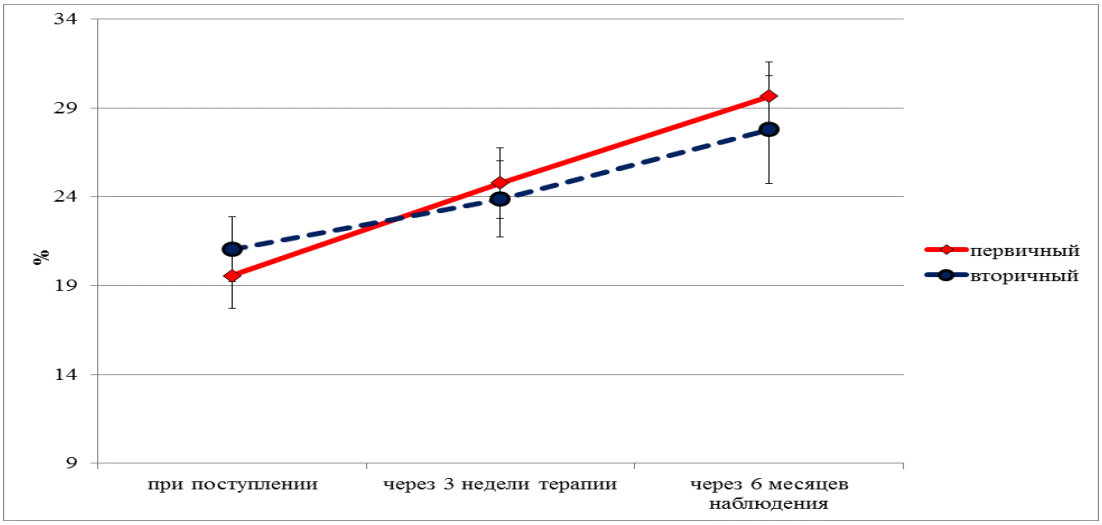


Рисунок III.2.26 Динамика показателей лимфоцитов

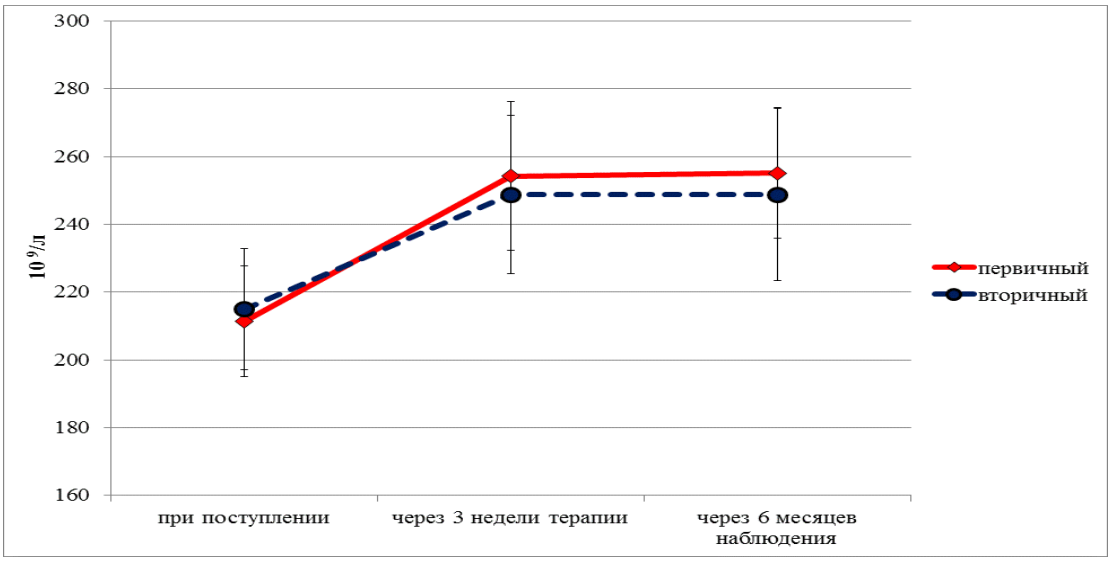


Рисунок III.2.27 Динамика уровня тромбоцитов

ПИЭ характеризовался более значимой корреляционной зависимостью динамики лейкоцитов и лимфоцитов, чем ВИЭ ((r=-0,399) (p<0,001) и (r=-0,206) (p=0,043), соответственно) (рис. III.2.28).

Наиболее высокие показатели лейкоцитов и СОЭ наблюдались при стафилококковой этиологии ИЭ (r=0,263) (p=0,007), рецидивирующей лихорадке (r=0,231) (p=0,020), нарастающей спленомегалии (r=-0,468) (p<0,001), ТЭ (r=0,266) (p=0,006) и иммунокомплексных (r=0,251) (p=0,009) осложнениях, у больных, требующих реанимационных мероприятий (r=0,383) (p<0,001) (рис. III.2.29- III.2.34).

На фоне проводимой терапии отмечался регресс клинических и ЭХОКГ проявлений сердечной недостаточности (рис. III.2.35- III.2.39). При этом ПИЭ характеризовался более значительной дилатацией правого предсердия, чем ВИЭ (41,43±1,20 мм. и 40,47±1,22 мм., соответственно).

СН III и IV ФК достоверно чаще сопровождалась высоким уровнем нейтрофилов (r=0,331) (p=0,007), сохраняющейся или нарастающей лимфопенией (r=-0,294) (p=0,003), медленным уменьшением размеров вегетаций (r=0,264) (p=0,040) (рис. III.2.40- III.2.42).

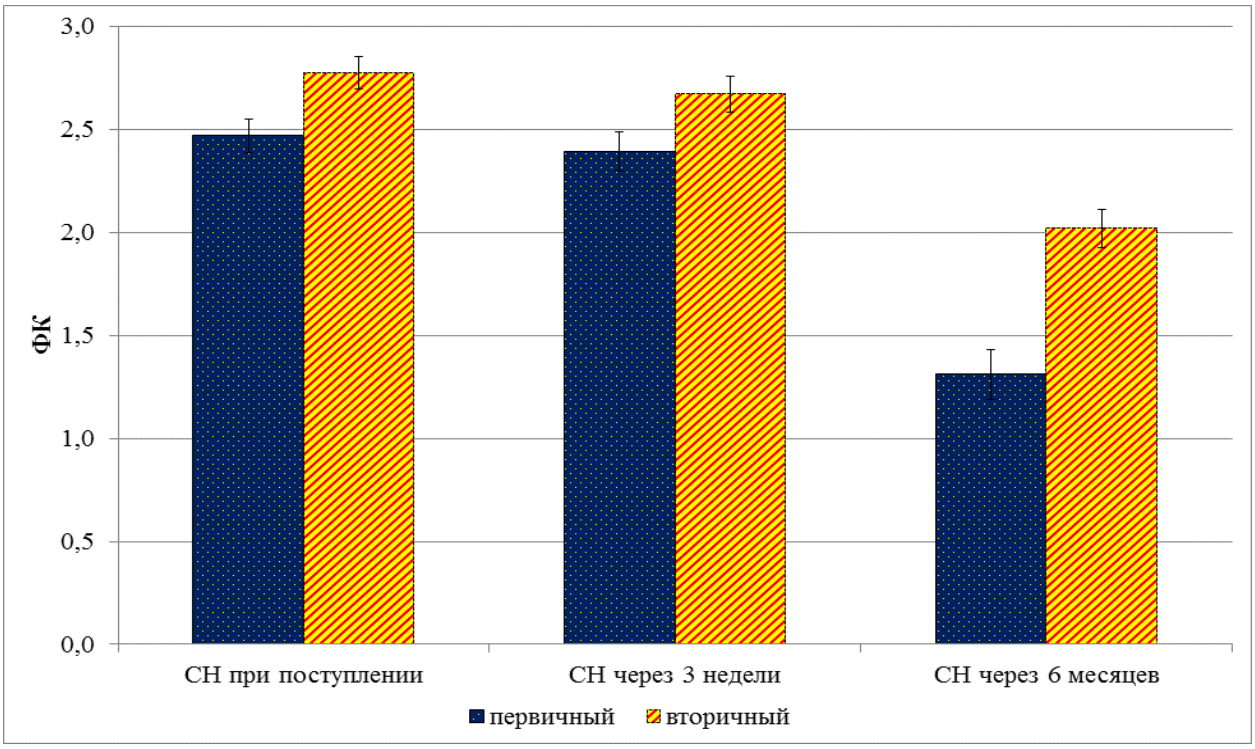


Рисунок III.2.35 Динамика сердечной недостаточности

Наиболее значимым прогностическим фактором в этот период являлась сохраняющаяся активность инфекционного процесса: лейкоцитоз (r=0,240) (p=0,014), анемия (r=-0,292) (p=0,002), тромбоцитопения (r=0,432) (p<0,001), а также ТЭ осложнения (r=0,304) (p=0,001) и тяжелая СН (r=0,346) (p<0,001) (рис. III.2.43- III.2.47).

Через 6 месяцев наблюдения у большинства выживших регистрировался I-II ФК СН (рис. III.2.35). Отмечено достоверное, в среднем, на 2,07±0,81мм., уменьшение ширины левого предсердия (p=0,014) и, в среднем, на 2,49±1,17 мм. –правого (p=0,042). КДР левого желудочка сократился на 1,15±0,67 мм., правого на 1,70±1,12 мм. (рис. III.2.36- III.2.39).

У 6 больных (14,3% ДИ: 7,0% - 25,6%) был выявлен лейкоцитоз, у 10 (23,8% ДИ: 13,9% - 36,8%) - анемия, у 13 (31,0% ДИ: 19,6% - 44,6%) – повышение СОЭ. Отрицательная динамика лабораторных маркеров отмечалась при энтерококковой этиологии заболевания (r=0,418) (p=0,006), прогрессирующей СН (r=0,237) (p=0,016) и неблагоприятном исходе заболевания (r=0,741) (p<0,001) (рис. III.2.48- III.2.50).

ВИЭ также характеризовался преобладанием мужчин среди обследованных пациентов (60,9% ДИ: 52,2% - 69,0%). Достоверно чаще, чем ПИЭ развивался у лиц пожилого возраста (38,3% ДИ: 30,2% - 46,9% и 11,1% ДИ: 6,8% - 17,0%, соответственно) (p<0,001) (рис. III.2.3, таб. III.2.5). Средний возраст составил 51,9±18,6 лет (таб. III.2.1).

Таблица III.

2.5 Доля пациентов различных возрастных групп при ВИЭ

Возраст	ПИЭ	ВИЭ	Всего	Доля ВИЭ	ДИ	
					от	до
До 60 лет	112	71	183	0,387978	0,322185	0,457104
60 лет и старше	14	44	58	0,758621	0,647276	0,847448

С диагнозом ИЭ поступили 18,6% (ДИ: 12,6% - 26,0%) больных. В 65,8% (ДИ: 57,2% - 73,6%) наблюдений заболевание диагностировали позже, чем через месяц от его начала, у половины пациентов длительность догоспитального периода составила более 90 дней (рис. III.2.2).

Источником инфекции преимущественно являлись инвазивные и внутрисосудистые манипуляции (стоматологические процедуры, аденомэктомия, имплантация ЭКС, катетеризация сосудов) (28,6% ДИ: 21,2% - 36,9%) или очаги хронической инфекции (простатит, пиелонефрит, калькулезный холецистит) (11,6% ДИ: 7,0% - 18,0%). У 74 пациентов (66,7% ДИ: 58,0% - 74,5%) выявлены сопутствующие заболевания. Преобладали сочетание ИБС с артериальной гипертонией (29,7% ДИ: 22,2% - 38,2%) (p<0,001) или сахарным диабетом (13,5% ДИ: 8,5% - 20,3%) (p=0,041).

У 29,6% (ДИ: 22,2% - 37,9%) больных наблюдалась субфебрильная лихорадка; в 1,5 раза реже, чем в 1 группе – гектическая (27,0% ДИ: 19,9% - 35,1% и

37,3% ДИ: 29,6% - 45,6%, соответственно). Отмечались менее выраженные анемия (108,65±2,51 г/л), лейкоцитоз (10,08±0,47x10^9/л), увеличение СОЭ (33,7±1,65 мм/ч), Ig G (24 6,38;51,19 г/л) (таб. III.2.1, III.2.2). Спленомегалия регистрировалась в 57,5% (ДИ: 48,8% - 65,9%) случаев.

Среди выявленных возбудителей преобладали S. aureus (9,6% ДИ: 5,6% - 15,5%) и коагулазонегативные стафилококки (7,0% ДИ: 3,7% - 12,2%), однако они встречались реже, чем при ПИЭ (рис. III.2.3). В 6,1% (ДИ: 3,1% - 11,1%) случаев определялся Ent. faecalis, в 5,3% (ДИ: 2,5% - 9,9%) - редкие возбудители: Lactobacillus, Corynebacterium, Listeria, Ps. vesicularis, Str. anginosus.

По данным ЭКГ исследования достоверно чаще, чем при ПИЭ отмечались нарушения ритма и проводимости (68,7% ДИ: 60,3% - 76,2% и 53,2% ДИ: 44,9% - 61,3%, соответственно) (p=0,010) (рис. III.2.3). У 39 больных (33,9% ДИ: 26,1% - 42,4%) выявлялись комбинированные аритмии (ПЭ, ЖЭ, мерцательная аритмия и A-V блокада II степени; ЖЭ, ЖТ и полная блокада ЛНПГ; ПЭ, ЖЭ и мерцательная аритмия; полная блокада ЛНПГ, неполная блокада ПНПГ и A-V-блокада I степени), у 18 (15,7% ДИ: 10,3% - 22,6%) - фибрилляция предсердий (p=0,002) (рис. III.2.51).

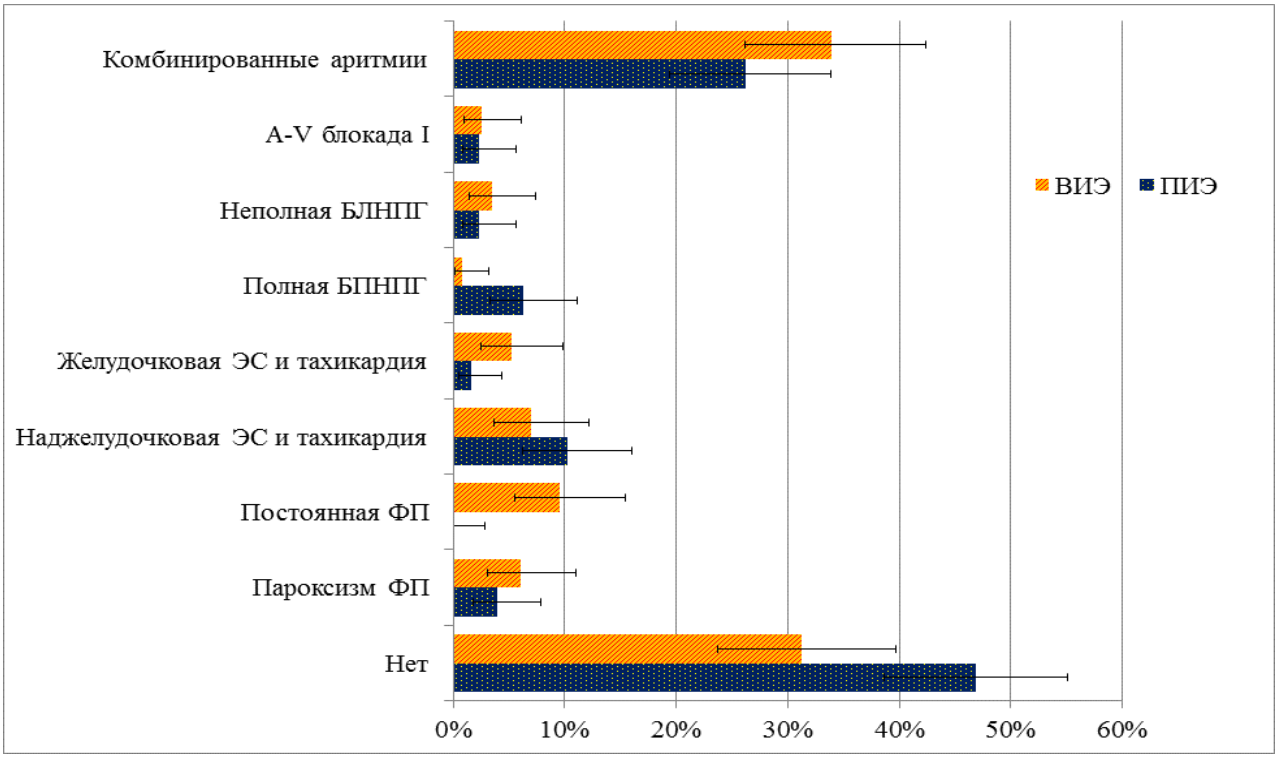


Рисунок III.2.51 Частота встречаемости нарушений ритма и проводимости

На рисунке III.2.52 представлена доля различных нарушений ритма при ВИЭ.

В 2 раза чаще, чем в I группе диагностировали поражение митрального клапана (34,8% ДИ: 26,9% - 43,3% и 17,5% ДИ: 11,9% - 24,3%, соответственно) (p=0,002). Аортальная недостаточность определялась практически с равной частотой (23,8% ДИ: 17,4% - 31,4% при ПИЭ и 29,6% ДИ: 22,2% - 37,9% при ВИЭ) (рис. III.2.14).

В 20,0% (ДИ: 13,9% - 27,5%) случаев выявляли зоны акинезии (p=0,001) (рис. III.2.3). Нарушение локальной сократимости миокарда коррелировало с уровнем нейтрофилов (r=0,214) (p=0,048), размером левого желудочка (r=0,255) (p=0,006), ТЭ осложнениями (r=0,252) (p=0,007), реанимационными мероприятиями (r=0,248) (p=0,008) (рис. III.2.53, III.2.54) (таб. III.2.6).

Обращала на себя внимание корреляционная зависимость между уровнем лимфоцитов и шириной правого предсердия (r=-0,231) (p=0,042), легочной гипертензией (r=-0,212) (p=0,028), ФВ (r=0,233) (p=0,015); размерами левого желудочка и величиной Ig M (r=0,328) (p=0,019), спленомегалией (r=0,365) (p=0,029) (рис. III.2.55 - III.2.57).

Таблица III.

2.6 Факторы, взаимосвязанные с зонами акинезии левого желудочка (p<0,05)

Фактор	Количество	Имели акинезию	Частота акинезии	ДИ для акинезии	
				от	до
ТЭ	115	23	20,00%	0,44	0,60
Реанимационные мероприятия	112	22	19,64%	0,44	0,61

99,1% (ДИ: 96,8% - 99,8%) пациентов имели недостаточность кровообращения. ВИЭ характеризовался достоверно более высокой частотой СН III-IV ФК (64,3% ДИ: 55,8% - 72,3%), чем ПИЭ (48,4% ДИ: 40,2% - 56,7%) (p=0,009) (рис. III.2.21). Тяжелое течение заболевания, требующее длительного наблюдения в

условиях реанимации, так же, как в 1 группе, отмечалось у 31,3% (ДИ: 23,6% - 39,8%) больных.

Внутрибольничная летальность составила 20,9% (ДИ: 14,6% - 28,5%). Более чем у половины больных (63,6% ДИ: 45,1% - 79,3%) ее причиной была прогрессирующая недостаточность кровообращения: в 27,3% (ДИ: 13,9% - 45,4%) случаев - изолированная, в 36,4% (ДИ: 20,7% - 54,9%) – в сочетании с некупированным септическим процессом (рис. III.2.23). В отдаленные сроки заболевания погибли еще 19,1% (ДИ: 13,1% - 26,5%) пациентов. Смертность после выписки из стационара была в 2,5 раза выше, чем при ПИЭ (14,8% ДИ: 9,5% - 21,6% и 5,6% ДИ: 2,8% - 10,1%, соответственно) (p=0,025) (рис. III.2.22).

Через 3 недели терапии у 67 больных (65,7% ДИ: 56,6% - 73,9%) отмечалось достоверное снижение уровня лейкоцитов (p<0,001), в среднем, на 1,7±0,41x10^9/л, что, в 1,5 раза меньше, чем в 1 группе. Также наблюдалось менее выраженное нарастание величины тромбоцитов: на 29,6±11,27x10^9/л при ВИЭ и на 39,6±12,42 x10^9/л при ПИЭ. У 72 пациентов (70,6% ДИ: 61,8% - 78,3%) выявлено уменьшение СОЭ с 33,7±1,65 мм/ч до 25,43±1,78 мм/ч (p<0,001) (таб. III.2.1, рис. III.2.24-III.2.27). Обращала на себя внимание положительная корреляционная взаимосвязь между изменением уровня СОЭ и лимфоцитов (r=0,187) (p=0,047) (рис. III.2.58).

Отсутствие положительной динамики или возрастание величины лейкоцитов и СОЭ на фоне проводимой терапии отмечалось у пациентов с ТЭ (r=0,204) (p=0,040) и иммунокомплексными (r=0,214) (p=0,031) осложнениями, тяжелой СН (r=0,264) (p=0,007), нуждающихся в наблюдении в условиях реанимационного отделения (r=0,271) (p=0,006) (рис. III.2.59- III.2.62).

Также как в I группе, отмечался регресс СН, однако, при ВИЭ она протекала более тяжело (p=0,034). Размеры левого предсердия (46,82±0,92 мм.) и левого желудочка (55,93±0,91мм.) существенно превышали показатели в группе сравнения (42,25±0,76 мм., p<0,001 и 54,00±0,89 мм., соответственно) (рис. III.2.35, III.2.36-III.2.39).

СН III и IV ФК (r=0,504) (p<0,001), нарастание лимфопении (r=-0,264) (p=0,009), повышение СОЭ (r=0,203) (p=0,040) на фоне терапии коррелировали с неблагоприятным исходом заболевания (рис. III.2.63- III.2.65).

Через 6 месяцев наблюдения достоверно реже, чем при ПИЭ регистрировался лейкоцитоз (у 1 больного (2,3% ДИ: 0,6% - 8,2%), p=0,051) и повышение СОЭ (у 5 пациентов (11,6% ДИ: 5,3% - 22,1%), p=0,045). Все эти больные погибли в дальнейшем.

У 93,0% (ДИ: 84,2% - 97,4%) наблюдавшихся отмечали симптомы недостаточности кровообращения, у большинства - II ФК (рис. III.2.35). Выявлялось уменьшение размеров левого, в среднем, на 1,55±0,76мм. (p=0,048) и правого, в среднем, на 1,20±0,76мм, желудочков. Однако в отличие от I группы, средняя величина правого предсердия изменилась незначительно - на 0,46±0,92мм., а левого – увеличилась на 1,11±0,99 мм. (рис. III.2.36- III.2.39). Длительно сохраняющаяся дилатация правого (r=0,430) (p=0,008) и/или левого предсердий (r=0,402) (p=0,006), легочная гипертензия (r=0,450) (p=0,002) свидетельствовали о тяжелом течении ИЭ и его неблагоприятном исходе (рис. III.2.66- III.2.68).

Сравнение групп показало, что ПИЭ преимущественно развивался у мужчин трудоспособного возраста, нередко на фоне внутривенного использования наркотических препаратов. Среди возбудителей преобладала группа стафилококка, во многом определяющая его клиническую картину и прогноз. ПИЭ протекал с высокой лихорадкой, ознобом, снижением массы тела, спленомегалией. Заболевание характеризовалось поражением правых камер сердца, формированием крупных, плохо организованных вегетаций на створках клапанов, иммунокомплексными и тромбоэмболическими осложнениями. У половины больных отмечались симптомы недостаточности кровообращения I-II ФК. При этом изменения миокарда, наряду с поражением клапанов, были обусловлены инфекционно-воспалительным процессом.

ВИЭ чаще диагностировался у мужчин пожилого возраста. Среди источников инфицирования важную роль имели инвазивные и внутрисосудистые манипуляции, а также очаги хронической инфекции. Отмечалась умеренная активность

инфекционно-воспалительного процесса, низкая частота положительной гемокультуры, преимущественное поражение левых отделов сердца. В клинике реже наблюдались тромбоэмболические осложнения, однако в данной группе чаще встречались тромбоэмболии коронарных сосудов с развитием инфаркта миокарда. У большинства пациентов отмечались сложные нарушения ритма и проводимости, СН III-IV ФК, в формировании которых важная роль принадлежала инфекционно-воспалительному процессу.

Динамическое наблюдение за больными в обеих группах выявило улучшение клинических, ЭХОКГ и лабораторных показателей. Отсутствие закономерного снижения или нарастание изучаемых параметров свидетельствовало об осложненном течении заболевания и недостаточной эффективности антибактериальной терапии, требующей ее пересмотра. При этом основным прогностически неблагоприятным фактором при ПИЭ являлся сохраняющийся септический процесс, а при ВИЭ - прогрессирующая недостаточность кровообращения.

III.3 Исследование маркеров воспаления, бактериальной инфекции и повреждения миокарда при первичном и вторичном инфекционном эндокардите

III.3.1 Маркеры воспаления

III.3.1.1 С-реактивный белок (СРБ)

Величина СРБ при поступлении была повышена у 100% (ДИ: 97,0% - 100,0%) больных ИЭ и составила, в среднем, 72,93±6,05мг/л (норма 0-5 мг/л).

Концентрация маркера нарастала у всех обследованных с **ПИЭ** (100,0% ДИ: 96,4% - 100,0%) и достигала 88,16±9,50 мг/л (рис. III.3.1.1.1).

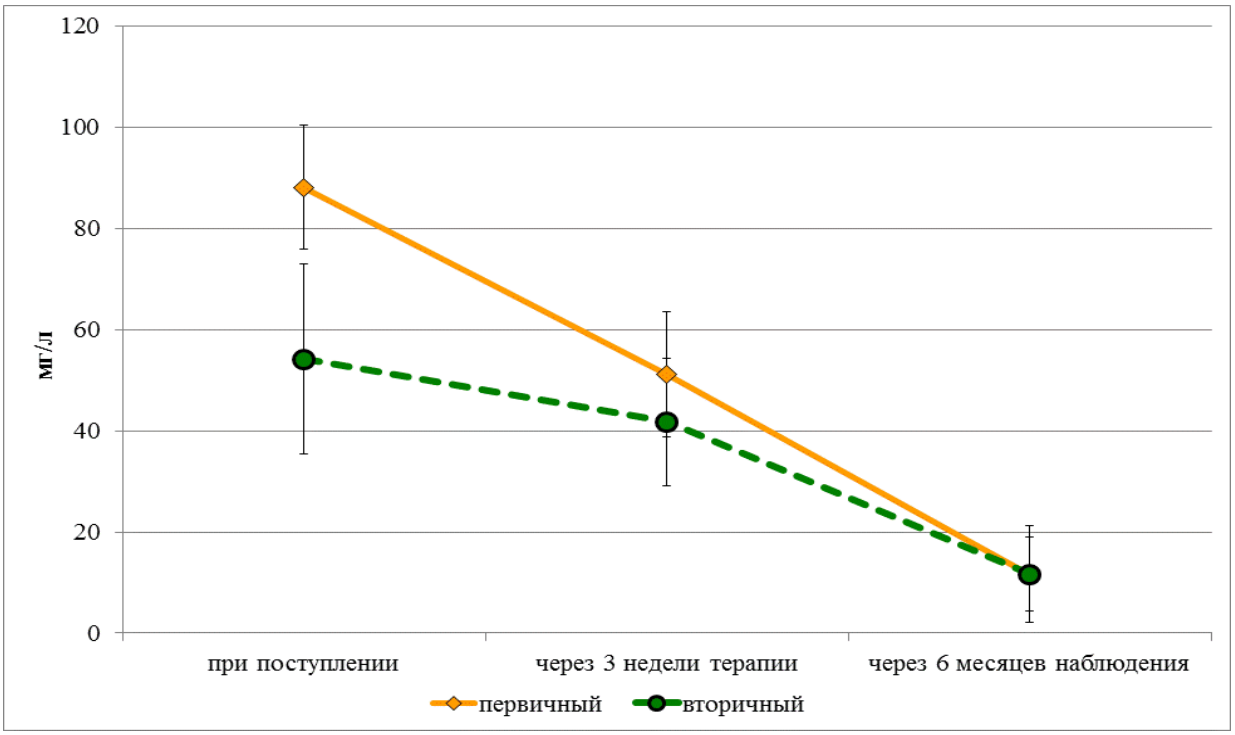


Рисунок III.3.1.1.1 Динамика уровня СРБ при ИЭ

Отмечалась корреляционная зависимость между уровнем маркера и признаками активности инфекционно-токсического воспаления: лихорадкой (r=0,221) (p=0,028), лейкоцитозом (r=0,220) (p=0,027), нейтрофилезом (r=0,501) (p<0,001), повышением СОЭ (r=0,265) (p=0,007) (рис. III.3.1.1.1.2, III.3.1.1.1.3).

Максимальные значения СРБ наблюдались при ПИЭ, вызванном S. aureus - 113,10±15,64 мг/л, минимальные – E. faecalis - 51,72±21,07 мг/л.

У больных с нарушениями ритма количество протеина было достоверно выше показателей при отсутствии аритмии (106,86±16,50 мг/л и 68,31±8,07 мг/л, соответственно) (p=0,042). При сочетании ПЭ, ЖЭ и предсердной тахикардии концентрация маркера достигала 118,53±41,53 мг/л; ПЭ, ЖЭ и полной блокады ПНПГ – 233,40±41,40 мг/л.

Более чем у половины обследованных (55,6% ДИ: 43,2% - 67,4%) с изменениями сегмента ST и зубца Т на ЭКГ величина СРБ в 10 раз превышала норму и составляла, в среднем, 94,71±15,78 мг/л.

При развитии осложнений содержание протеина было в 2 раза выше (98,81±11,48 мг/л), чем при неосложненном течении ПИЭ (47,59±9,28 мг/л) (p=0,028).

Наиболее значительное повышение уровня маркера регистрировалось при ТЭ в систему легочной артерии с развитием инфарктной пневмонии (109,27±13,83 мг/л), эмболии сосудов селезенки и периферических артерий (136,52±28,02 мг/л), сосудов головного мозга и селезенки (156,18±23,28 мг/л), развитии васкулита (132,50±39,36 мг/л), васкулита и артрита (131,29±63,77 мг/л), нефрита и артрита (248,00±172,04 мг/л).

Перфорации и разрыв створок клапанов, отрыв хорд сопровождались нарастанием величины СРБ до 110,68±20,87 мг/л, парапротезные фистулы или шунты между камерами сердца - до 152,11±123,88 мг/л.

У наркоманов количество маркера превышало показатели у остальных пациентов (97,52±11,65 мг/л и 85,72±13,44 мг/л, соответственно). У больных, злоупотребляющих алкоголем, регистрировались более низкие уровни СРБ (70,01±13,55 мг/л).

Наиболее высокое содержание протеина отмечалось у 6 пациентов (27,3% ДИ: 13,9% - 45,4%), погибших в позднем госпитальном периоде - 120,73±29,38 мг/л.

Через 3 недели терапии снижение концентрации СРБ, в среднем, на 42% (рис. III.3.1.1.1.1), выявлялось у 76,2% (ДИ: 67,0% - 83,8%), нормализация - у 7,1% (ДИ: 3,4% - 13,3%) больных ПИЭ.

Отрицательная динамика маркера коррелировала с рецидивами лихорадки (r=0,346) (p=0,002), лейкоцитозом (r=0,318) (p=0,004), нейтрофилезом (r=0,377) (p=0,012), лимфопенией (r=-0,271) (p=0,016), высокими показателями СОЭ (r=0,356) (p=0,001) (рис. III.3.1.1.1.4, III.3.1.1.1.5).

Положительная гемокультура сопровождалась более значительным повышением величины цитокина (61,59±8,58 мг/л), чем отрицательная (31,03±7,65 мг/л) (p=0,025). Максимальные показатели отмечались при повторной бактериемии S. aureus (66,53±17,51 мг/л), E. faecalis (84,37±39,70 мг/л) и E. faecium (69,26±34,59 мг/л).

Наличию нарушений ритма соответствовали более высокие концентрации СРБ (62,84±10,18 мг/л) (p=0,046) (рис. III.3.1.1.1.6). У пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий показатели маркера составляли 79,87±43,35 мг/л, полной блокадой ПНПГ – 107,26±46,46 мг/л, сложными нарушениями ритма и проводимости - 108,87±68,10 мг/л.

Наблюдалась корреляционная зависимость между уровнем СРБ и развившимися ТЭ осложнениями (r=0,223) (p=0,042). Отсутствие положительной динамики или нарастание величины протеина регистрировалось при эмболии периферических артерий (156,10±48,02 мг/л), сосудов головного мозга и почек (153,68±135,31 мг/л), головного мозга и селезенки (170,00±107,01 мг/л). У 15 пациентов (17,9% ДИ: 11,3% - 26,4%) с иммунокомплексным нефритом показатели маркера в 16 раз (81,38±17,09 мг/л), у 3 пациентов (3,6% ДИ: 1,3% - 8,3%) с явлениями генерализованного васкулита в 31 раз (155,10±46,50 мг/л) превышали нормальные значения.

Близкие к достоверным различия уровня СРБ отмечались при СН I-II (41,35±7,81 мг/л) и СН III-IV (64,86±10,23 мг/л) ФК (p=0,067). Максимальные значения протеина выявлялись у 9 (10,8% ДИ: 5,9% - 18,1%) больных с СН IV ФК и составляли 67,97±27,72 мг/л (рис. III.3.1.1.1.7).

Концентрация СРБ была достоверно выше у пациентов, длительно находившихся в реанимационном отделении (77,45±17,51 мг/л) (p=0,020) и погибших в

дальнейшем (98,57±30,44 мг/л) (p=0,003). При этом наиболее значительное увеличение уровня СРБ, в 35 раз превышающее норму (175,35±60,96 мг/л), соответствовало высокому риску летального исхода в госпитальном периоде (рис. III.3.1.1.1.8).

Через 6 месяцев наблюдения показатели СРБ снижались, в среднем, на 65,53±12,03 мг/л (p<0,001) у 94,1% (ДИ: 80,5% - 98,5%), нормализовались – у 35,3% (ДИ: 18,4% - 56,0%) выживших и составляли, в среднем, 11,66±3,47 мг/л (рис. III.3.1.1.1.1).

Аналогично предыдущим этапам ИЭ, высокая концентрация маркера коррелировала с активностью инфекционно-токсических проявлений: нейтрофилезом (r=0,662) (p=0,004), повышением СОЭ (r=0,551) (p=0,022), анемией (r=-0,533) (p=0,028) (рис. III.3.1.1.1.9, III.3.1.1.1.10A).

У пациентов с нарушениями ритма и проводимости значения протеина были в 4 раза (19,37±6,37 мг/л), с изменениями ST-T на ЭКГ в 3,5 раза выше (18,75±6,57 мг/л), чем при их отсутствии (4,80±1,21 мг/л и 5,35±1,14 мг/л, соответственно) (p=0,031), (p=0,050).

Наиболее высокий уровень СРБ отмечался при дилатации левого (19,26±7,59 мг/л) и/или правого предсердий (26,26±12,04 мг/л) (p=0,016), левого желудочка (27,50 ±11,56 мг/л) (p=0,001), ФВ меньше 50% (45,63±14,67 мг/л).

ВИЭ так же, как и ПИЭ, характеризовался нарастанием величины СРБ у всех обследованных (100,0% ДИ: 95,6% - 100,0%), однако средние значения маркера были достоверно ниже и составили 54,17±6,19 мг/л (p=0,005) (рис. III.3.1.1.1.1).

Концентрация протеина коррелировала с выраженностью лихорадки (r=0,218) (p=0,050), нейтрофилезом (r=0,273) (p=0,046), ускорением СОЭ (r=0,331) (p=0,002), величиной вегетаций (p=0,308) (r=0,032), спленомегалией (p=0,293) (r=0,008) (рис. III.3.1.1.1.3, III.3.1.1.1.10B, III.3.1.1.1.11).

При высевании Klebsiella pneumonia уровень СРБ составлял 84,00 ±54,99 мг/л, S. aureus – 82,67 ±20,69 мг/л, что в 17 раз превышало нормальные показатели. При ВИЭ, вызванном энтерококком и отрицательной гемокультуре значения маркера были сопоставимы (56,88 ±7,83 мг/л и 54,54 ±6,83 мг/л, соответственно).

Высокая концентрация СРБ регистрировалась у пациентов с нарушениями ритма - 59,18 ±8,19 мг/л, однако она была в 2 раза меньше, чем при ПИЭ (106,86±16,50 мг/л). Максимальные показатели выявлялись при сочетании ПЭ и ЖЭ (145,80±77,20 мг/л), ПЭ, ЖЭ, ЖТ и A-V блокаде I степени (151,00±46,00 мг/л).

Уровень маркера превышал нормальные значения более чем у половины обследованных (61,0% ДИ: 50,8% - 70,4%) с изменениями сегмента ST и зубца Т на ЭКГ, в 26,0% (ДИ: 16,2% - 38,2%) случаев он был выше 100 мг/л.

Так же, как в группе сравнения, при иммунокомплексных и тромбоэмболических осложнениях количество протеина в 2 раза превышало показатели при неосложненном течении (68,14±12,24мг/л, 68,55±8,95мг/л и 36,19±7,63мг/л, соответственно) (p=0,071), (p=0,026).

Наиболее высокое содержание СРБ регистрировалось при ТЭ в сосуды легочной артерии (89,59±26,17 мг/л), множественных эмболиях (122,42±32,42 мг/л), сочетании нефрита, васкулита и артрита (129,67±59,04 мг/л).

У больных с интракардиальными абсцессами уровень маркера был в 17 раз (88,63±34,36 мг/л), с фистулами - в 19 раз (95,00±24,91 мг/л) больше нормальных показателей (p=0,043).

Нарастание концентрации протеина отмечалось у всех пациентов с симптомами недостаточности кровообращения, при СН IV ФК – до 97,14±21,14 мг/л (рис. III.3.1.1.1.12).

Достоверно большее количество СРБ соответствовало тяжелому течению ВИЭ, требующему длительного пребывания в реанимационном отделении (76,89±16,74 мг/л) (p=0,050).

У инъекционных наркоманов при поступлении содержание маркера превышало показатели у остальных больных (95,50±25,96 мг/л), однако так же, как при ПИЭ, различия были статистически не достоверны. У пациентов, злоупотреблявших алкоголем, наблюдались более низкие уровни протеина: 51,02±18,34 мг/л.

У выживших значения СРБ были в 1,5 раза меньше, чем у погибших (47,71±7,16 мг/л и 70,73±11,81 мг/л, соответственно). При этом максимальные показатели зарегистрированы у больных, умерших в первые две недели госпитализации (107,00±53,46 мг/л) (рис. III.3.1.1.1.13).

Через 3 недели терапии отмечалась менее выраженная, чем при ПИЭ, положительная динамика маркера (p=0,004) (рис. III.3.1.1.1.1): снижение уровня СРБ, в среднем на 23%, отмечалось у 61,4% (ДИ: 50,5% - 71,5%) пациентов.

Сохранение высоких или возрастание показателей протеина на фоне проводимого лечения соответствовало длительной и рецидивирующей лихорадке (r=0,339) (p=0,016), лейкоцитозу (r=0,465) (p<0,001), нейтрофилезу (r=0,499) (p<0,001), лимфопении (r=-0,470) (p<0,001), повышению СОЭ (r=0,439) (p<0,001) (рис. III.3.1.1.1.4, III.3.1.1.1.5).

Наиболее высокое содержание СРБ было зарегистрировано при выделении S. aureus – 63,82 ±32,12 мг/л.

Наличию впервые возникшей или предшествовавшей аритмии соответствовали повышенные концентрации маркера - 47,03±8,51 мг/л, однако взаимосвязь показателей была менее выраженной, чем при ПИЭ. Максимально высокие значения наблюдались при впервые возникшей или предшествовавшей частой ЖЭ и пароксизмальной форме ЖТ (63,92 ±37,22 мг/л), пароксизмальной форме мерцательной аритмии, ритме из A-V соединения, ПЭ и ЖЭ (89,20±39,20 мг/л).

Более высокий уровень СРБ регистрировался почти у половины больных (42,9% ДИ: 32,4% - 53,8%) с ТЭ и иммунокомплексными осложнениями, наиболее значительный – при сочетании васкулита и нефрита (87,75±38,78 мг/л), эмболии сосудов почек (89,00±21,00 мг/л) или селезенки (57,71±23,73 мг/л).

Отмечалась выраженная корреляционная зависимость между величиной маркера и тяжестью недостаточности кровообращения (r=0,480) (p<0,001). Количество протеина при СН IV ФК было в 11 раз больше, чем при СН I ФК (90,81±17,07 мг/л и 8,00±2,00 мг/л, соответственно) (рис. III.3.1.1.1.14).

У больных с тяжелым течением заболевания, длительно находившихся в условиях реанимации, средняя концентрация СРБ была достоверно выше (83,17±19,59 мг/л), чем у остальных пациентов (30,91±4,91 мг/л) ($p<0,001$).

Так же, как при ПИЭ, сохраняющиеся на фоне терапии высокие показатели маркера свидетельствовали о неблагоприятном прогнозе заболевания ($p<0,001$). У пациентов, погибших в стационаре, величина протеина превышала норму в 26 раз (131,57±38,15 мг/л).

Через 6 месяцев наблюдения достоверное ($p<0,001$) снижение уровня СРБ, в среднем, на 42,94±9,38 мг/л регистрировалось у 95,0% (ДИ: 83,2% - 98,8%), нормализация – у 45,0% (ДИ: 27,2% - 63,9%) выживших (рис. III.3.1.1.1.1). Средние значения маркера составили 11,62±4,54 мг/л и существенно не отличались от показателей при ПИЭ.

Концентрация протеина в этот период коррелировала с выраженностью лейкоцитоза ($r=0,565$) ($p=0,009$), нейтрофилеза ($r=0,458$) ($p=0,043$), повышением СОЭ ($r=0,720$) ($p<0,001$) (рис. III.3.1.1.1.9А, III.3.1.1.1.10А).

III.3.1.2 Фактор некроза опухоли α (ФНОα)

Уровень **ФНОα** при поступлении повышался у 100,0% (ДИ: 92,0% - 99,9%) больных ИЭ и составил, в среднем, 24,99±0,77 пг/мл (норма – 0-6 пг/мл).

При ПИЭ концентрация маркера достигала 26,23±1,20 пг/мл (рис. III.3.1.2.1).

Достоверно более высокие значения маркера, 28,07±2,42 пг/мл, выявлялись у пациентов моложе 40 лет (p=0,011) (рис. III.3.1.2.2).

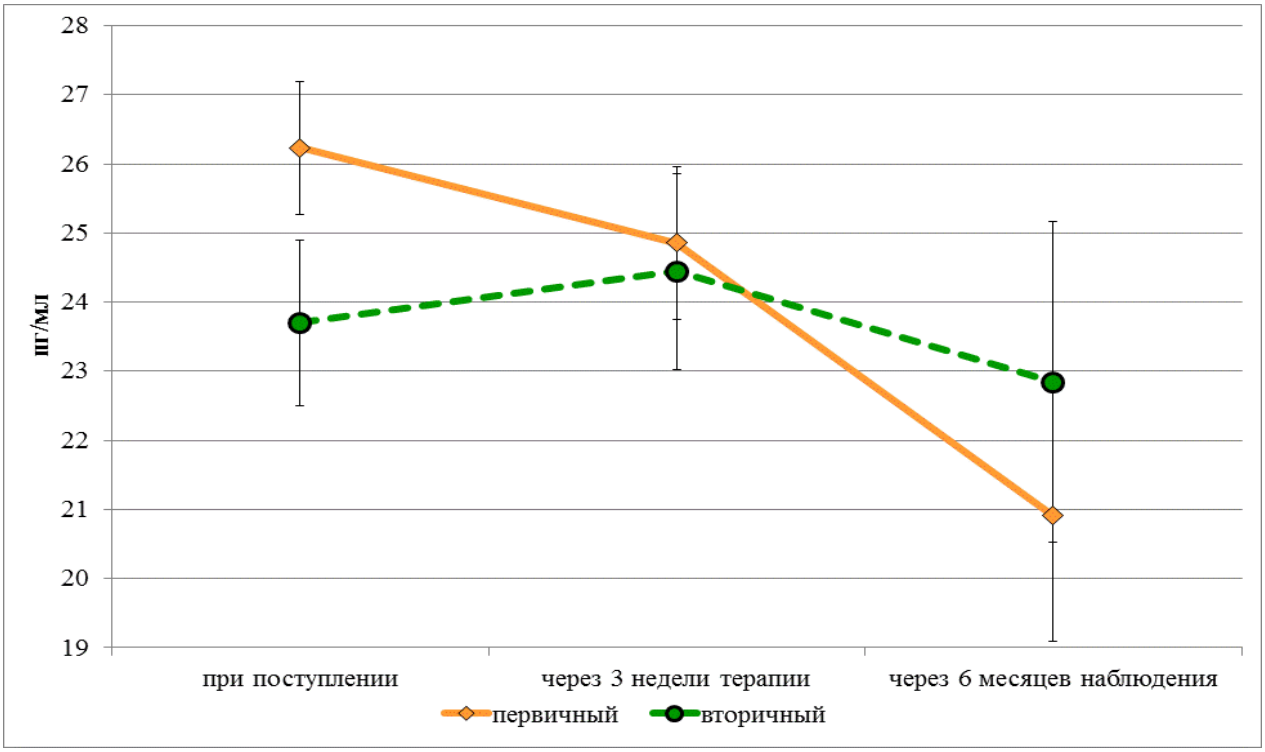


Рисунок III.3.1.2 1 Динамика уровня ФНОα при ИЭ

Отмечалась взаимосвязь показателя с признаками активности инфекционного воспаления: нейтрофилезом (r=0,309) (p=0,041), лимфопенией (r=-0,296) (p=0,050), повышением СОЭ (r=0,372) (p=0,044) (рис. III.3.1.2.3). Лихорадка более 39°С сопровождалась нарастанием концентрации цитокина до 27,50±1,61 пг/мл (рис. III.3.1.2.4).

При ПИЭ, вызванном коагулазонегативными стафилококками, уровень ФНОα составил 30,56±3,86 пг/мл, золотистыми стафилококками – 26,47±2,10 пг/мл, что в 4-5 раз превышало нормальные значения. При энтерококковой этиологии заболевания показатели цитокина были сопоставимы с данными при отрицательной гемокультуре – 23,37±3,83 пг/мл и 23,88±2,17 пг/мл, соответственно.

У трети пациентов (35,7% ДИ: 17,7% - 58,1%) с нарушениями ритма и проводимости наблюдалось повышение уровня ФНОα до 21,0 - 27,0 пг/мл, у 28,6% (ДИ: 12,8% - 50,8%) – до 28,0-34,0 пг/мл, у 21,4% (ДИ: 8,4% - 42,8%) – до 35,0-42,0 пг/мл.

Более высокие средние значения маркера регистрировались при ТЭ сосудов легочной артерии (30,30±2,21 пг/мл), селезенки (36,62±3,11 пг/мл), множественных эмболиях (28,82±2,76 пг/мл), генерализованном васкулите (37,46±2,85 пг/мл), полиартрите (28,82±2,51 пг/мл).

У инъекционных наркоманов величина цитокина была достоверно больше (29,45±2,05 пг/мл), чем у остальных пациентов (23,30±1,03 пг/мл) (p=0,009). У больных, злоупотребляющих алкоголем, концентрация маркера была существенно ниже (24,45±2,97 пг/мл).

Следует отметить, что у наиболее тяжелых больных, нуждающихся в лечении в условиях реанимационного отделения, погибших в первые недели госпитализации, средний уровень ФНОα в 5 раз превышал нормальные значения и составлял 29,67±4,33 пг/мл (рис. III.3.1.2.5).

У 6 больных (13,6% ДИ: 6,6% - 24,6%), 2 из которых употребляли наркотические препараты, исходный уровень цитокина составлял менее 19 пг/мл. У всех этих пациентов отмечалось крайне тяжелое течение ПИЭ: длительно сохранялась лихорадка, лабораторные признаки воспаления, выявлялись ТЭ (эмболии сосудов легких, почек, головного мозга) и иммунокомплексные (васкулит, нефрит) осложнения, прогрессировала СН. Из них 2 пациента умерли в стационаре, 2 - в первые месяцы после выписки. Общая смертность составила 66,7% (ДИ: 35,9% - 88,2%).

Через 3 недели терапии снижение уровня ФНОα, в среднем, на 0,29±1,26 пг/мл регистрировалось почти у половины (48,1% ДИ: 31,9% - 64,7%) наблюдавшихся. Нормализации показателя не отмечалось ни в одном случае.

Более высокие значения маркера соответствовали рецидивам лихорадки (r=0,494) (p=0,005), прогрессированию лимфопении (r=-0,376) (p=0,040), нарастанию СОЭ (r=0,047) (p=0,008) (рис. III.3.1.2.6).

Значительное повышение уровня ФНОα отмечалось при повторном высевании коагулазонегативных стафилококков (28,40±2,02 пг/мл) или E. faecium (29,63±8,53 пг/мл).

У больных с повторными эмболиями сосудов легочной артерии средние показатели маркера составляли 26,80±2,58 пг/мл, генерализованным васкулитом - 38,25±0,07 пг/мл.

Отсутствие положительной динамики цитокина на фоне терапии наблюдалось у половины (50,0% ДИ: 27,7% - 72,3%) пациентов, длительно находившихся в реанимационном отделении (23,38±3,38 пг/мл).

У больных, погибших в стационаре, величина маркера в 1,2 раза превышала показатели у выживших (26,16±12,16 пг/мл и 22,57±2,36 пг/мл, соответственно).

Через 6 месяцев наблюдения концентрация ФНОα снижалась, в среднем, на 4,81±2,88 пг/мл, у половины выживших (57,1% ДИ: 29,0% - 81,6%), однако нормализации показателя не наблюдалось ни у одного пациента. Средний уровень цитокина в этот период в 3,5 раза превышал норму и составлял 20,91±2,32 пг/мл (рис. III.3.1.2.1).

Значительное повышение величины маркера отражало более высокую активность инфекционного воспаления и выявлялось у наркоманов (32,66±10,80 пг/мл), при внутрисердечных осложнениях (33,60±12,72 пг/мл), высокой легочной гипертензии (27,98±7,94 пг/мл).

При ВИЭ уровень ФНОα при поступлении также был повышен у всех обследованных (100,0% ДИ: 92,0% - 99,9%), однако возрастал в меньшей степени, чем в I группе, и составил, в среднем, 23,70±0,96 пг/мл (норма – 0-6пг/мл) (рис. III.3.1.2.1).

Наиболее высокое содержание маркера регистрировалось при фебрильной (25,30±7,13 пг/мл) и длительно сохраняющейся лихорадке (26,54±5,32 пг/мл), длине вегетаций более 30 мм. (31,10±18,24 пг/мл), спленомегалии (25,45±7,28 пг/мл).

Максимальные показатели наблюдались при высевании стафилококка (24,84±6,92 пг/мл), наиболее низкие – при энтерококковом ИЭ (18,75±5,63 пг/мл).

У большинства пациентов с нарушениями ритма (74,1% ДИ: 57,7% - 86,2%) концентрация маркера превышала 21,0 пг/мл. Наиболее высокое содержание ФНОα регистрировалось при пароксизмальной (26,73±7,43 пг/мл) и постоянной (25,21±9,54 пг/мл) формах фибрилляции предсердий, а также сочетании нескольких видов аритмий (27,42±8,25 пг/мл).

При ТЭ сосудов легочной артерии и головного мозга уровень цитокина составлял 30,55±19,02 пг/мл, ТЭ сосудов легочной артерии и селезенки - 34,08±15,74 пг/мл, что в 5-6 раз превышало нормальные значения. Количество ФНОα при иммунокомплексных осложнениях также было выше нормы: в 5 раз при генерализованном васкулите (28,24±4,60 пг/мл), в 4 раза – при нефрите (25,30±9,63 пг/мл).

В отличие от ПИЭ, при ВИЭ наличию СН IV ФК соответствовали более высокие концентрации маркера (25,16±2,73 пг/мл), чем при СН I ФК (17,80 пг/мл) (рис. III.3.1.2.7).

Аналогично I группе, у инъекционных наркоманов величина ФНОα была больше (28,68±5,39 пг/мл), чем у остальных пациентов (23,47±0,97 пг/мл). У больных, злоупотребляющих и не злоупотребляющих алкоголем, показатели цитокина были сопоставимы (23,62±2,03 пг/мл и 23,72±1,08 пг/мл, соответственно).

У 11 пациентов (25,0% ДИ: 15,0% - 37,8%), почти в 2 раза чаще, чем при ПИЭ, регистрировалось исходно низкое, менее 19 пг/мл, количество ФНОα. При этом заболевание характеризовалось тяжелым течение: в 36,4% (ДИ: 16,7% - 61,0%) случаев в инфекционный процесс были вовлечены два клапана, в 9,1% (ДИ: 2,3% - 28,5%) наблюдений диагностирован ИЭ протезированного клапана. У 7 больных (63,6% ДИ: 39,0% - 83,3%) отмечались внутрисердечные, у 8 (72,7% ДИ: 48,2% - 89,1%) - тромбоэмболические и иммунокомплексные осложнения. Общая смертность составила 54,5% (ДИ: 30,8% - 76,6%): 4 пациента погибли в стационаре, 2 - в первые 6 месяцев.

Прогностически неблагоприятными являлись и высокие значения ФНОα при поступлении. У больных, умерших в позднем госпитальном периоде, средняя концентрация маркера составляла 25,18±2,18 пг/мл, погибших в течение полугода после выписки - 27,29±2,18 пг/мл, что в 4 раза превышало нормальные показатели.

Через 3 недели терапии снижение уровня ФНОα отмечалось почти у половины выживших (48,1% ДИ: 31,9% - 64,7%), однако у всех пациентов (100,0% ДИ: 87,2% - 99,9%) выявлялись повышенные концентрации маркера, которые составляли, в среднем, 24,44±1,10 пг/мл (рис. III.3.1.2.1).

Более высокие значения цитокина регистрировались при рецидивах лихорадки (25,13±1,98 пг/мл), нарастании лейкоцитоза (24,78±3,17 пг/мл), лимфопении (25,26±2,39 пг/мл) (p=0,034) (рис. III.3.1.2.8A).

При повторном выявлении в посевах крови S. aureus количество ФНОα было в 1,3 раза выше (31,40±3,66 пг/мл), чем при отрицательной гемокультуре (24,70±1,38 пг/мл).

Пароксизмальная форма ФП сопровождалась нарастанием уровня маркера до 27,27±3,27 пг/мл, желудочковая экстрасистолия и тахикардия - до 26,43±0,80 пг/мл, сочетанные нарушения ритма - до 28,60±2,16 пг/мл.

При наличии ТЭ и иммунокомплексных осложнений величина ФНОα в 4 раза превышала нормальные значения и составляла 25,49±1,84 пг/мл и 26,07±1,92 пг/мл, соответственно.

Отсутствие положительной динамики или повышение уровня цитокина на фоне терапии регистрировалось у пациентов с дилатацией правого желудочка (r=0,459) (p=0,016), зонами акинезии левого желудочка (r=0,454) (p=0,017) (рис. III.3.1.2.8B).

В отличие от ПИЭ, концентрация цитокина оставалась повышенной почти у всех пациентов (83,3% ДИ: 54,1% - 95,7%), длительно находившихся в реанимационном отделении, и составляла, в среднем, 25,94±2,89 пг/мл.

У погибших больных величина маркера была достоверно больше, чем у выживших (28,04±2,89 пг/мл и 22,92±0,83пг/мл) (p=0,031). Максимальные значения показателя зарегистрированы у пациентов, умерших в течение полугода после выписки из стационара (32,33±1,66 пг/мл) (рис. III.3.1.2.9).

Через 6 месяцев наблюдения у половины выживших (57,1% ДИ: 29,0% - 81,6%) отмечено менее выраженное, чем при ПИЭ, снижение уровня ФНОα, в среднем, на 1,48±1,01 пг/мл (рис. III.3.1.2.1). Нормализации показателя не наблюдалось

ни у одного пациента. При этом высокие показатели цитокина соответствовали лабораторной ремиссии заболевания, удовлетворительному состоянию больных, половина из которых была прооперирована.

III.3.1.3 Интерлейкин-6 (ИЛ-6)

Количество ИЛ-6 при поступлении было значительно увеличено у большинства пациентов ИЭ (83,6% ДИ: 73,3% - 90,9%) и колебалось от 4,03 до 380,00 пг/мл (норма – от 0 до 10 пг/мл). Ввиду выраженной положительной асимметрии распределения маркера мы также анализировали логарифм его концентрации. Натуральный логарифм (ln) от концентрации ИЛ-6 составил 3,09±0,25 (21,98 пг/мл).

При ПИЭ возрастание величины маркера зарегистрировано в 80,8% (ДИ: 65,1% - 91,0%) случаев и достигало 3,60±0,24 (36,60 пг/мл) (рис. III.3.1.3.1).

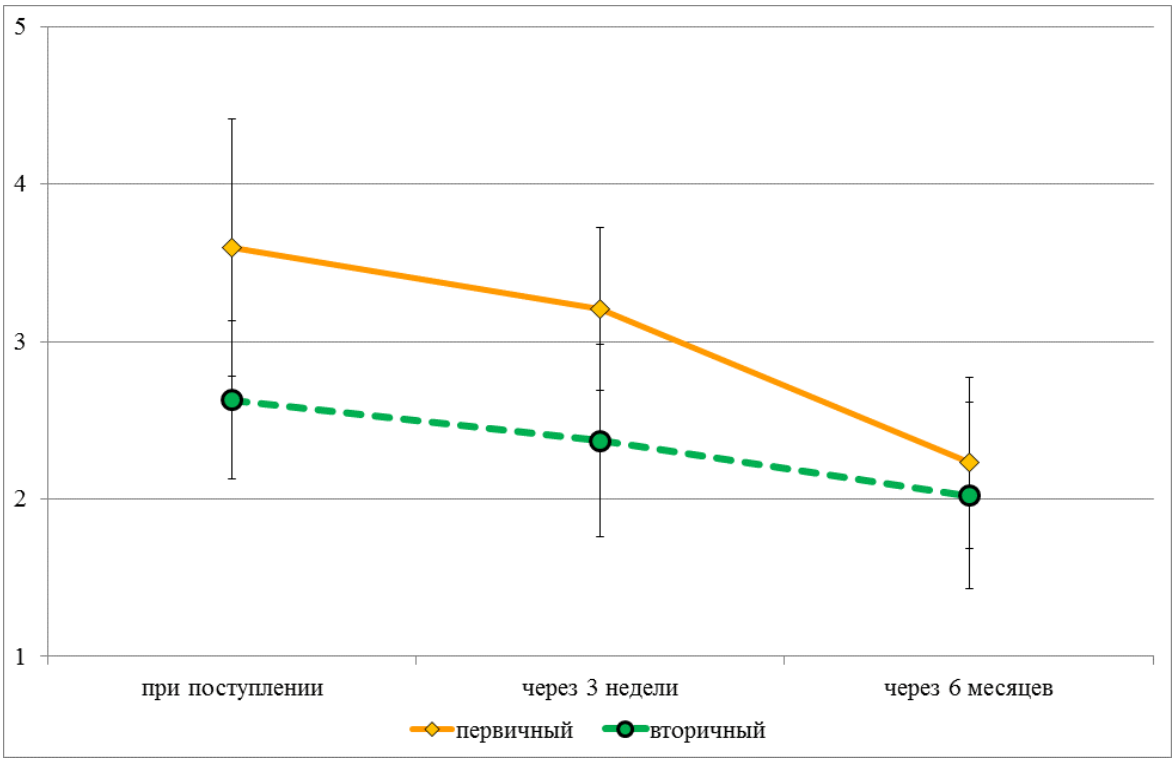


Рисунок III.3.1.3.1 Динамика показателей ln=(ИЛ-6) при ИЭ. На графике – среднее из логарифма ИЛ-6 с 95%-ными доверительными границами

Повышение уровня цитокина выявлялось во всех возрастных группах, однако максимальные значения регистрировались у больных моложе 40 лет (72,24 пг/мл; ln=4,28±0,36) (рис. III.3.1.3.2).

Наиболее высокое содержание ИЛ-6 наблюдалось при лейкоцитозе более 25x10^9/л (66,69 пг/мл; ln=4,20±0,35), нейтрофилезе (72,97 пг/мл; ln=4,29±0,43), тромбоцитопении (79,04 пг/мл; ln=4,37±0,28), спленомегалии (43,82 пг/мл; ln=3,78±0,30).

При выявлении бактериемии S. aureus количество маркера в 4 раза превышало показатели при отрицательной гемокультуре (70,10 пг/мл; In=4,25±0,44 и 17,12 пг/мл; In=2,84±0,53, соответственно) (p=0,013).

Величина цитокина была достоверно больше у больных с нарушениями ритма и проводимости (67,36 пг/мл; In=4,21±0,36) (p=0,028) и изменениями сегмента ST и зубца Т на ЭКГ (75,94 пг/мл; In=4,33±0,39) (p=0,014).

Увеличение концентрации ИЛ-6 наблюдалось у 65,4% (ДИ: 48,2% - 79,8%) пациентов с ТЭ (56,83 пг/мл; In=4,04±0,25) (p=0,003) и 57,7% (ДИ: 40,6% - 73,4%) (40,45 пг/мл; In=3,70±0,27) больных с иммунокомплексными осложнениями. Максимальные уровни показателя зарегистрированы при множественной эмболии сосудов легких, почек и селезенки (100,48 пг/мл; In=4,61±0,52), легких и периферических артерий (101,49 пг/мл; In=4,62±0,17), васкулите (120,30 пг/мл; In=4,79±1,15), сочетании васкулита, нефрита и миокардита (100,48 пг/мл; In=4,61±0,73).

Наличие интракардиальных абсцессов сопровождалось нарастанием количества маркера до 97,51 пг/мл (In=4,58±0,03), что в 10 раз превышало нормальные значения.

У всех больных с СН IV ФК (100,0% ДИ: 39,8% - 99,4%) величина ИЛ-6 была выше 50 пг/мл и составляла, в среднем, 69,41 пг/мл (In=4,24±0,31). СН II ФК характеризовалась более низким уровнем цитокина (27,38 пг/мл; In=3,31±0,36) (рис. III.3.1.3.3).

У наиболее тяжелых больных содержание маркера в 3 раза превышало показатели у остальных пациентов (63,43 пг/мл; In=4,15±0,30 и 24,29 пг/мл; In=3,19±0,33, соответственно) (p=0,050).

Более высокая концентрация цитокина наблюдалась у наркоманов (61,56 пг/мл; In=4,12±0,30) (p=0,029). При злоупотреблении алкоголем количество маркера было в 3 раза ниже (20,29 пг/мл; In=3,01±0,33).

Значительное, до 104,58 пг/мл (In=4,65±0,72), повышение уровня ИЛ-6 при поступлении отмечалось у 4 больных (23,5% ДИ: 10,3% - 43,4%), погибших в госпитальном периоде (рис. III.3.1.3.4).

Через 3 недели терапии у 64,7% (ДИ: 44,0% - 81,6%) пациентов ПИЭ наблюдалось близкое к достоверному (p=0,060) снижение концентрации маркера, в среднем, на 1,88 пг/мл (In=0,63±0,31), нормализация - у 23,8% (ДИ: 11,3% - 41,9%) обследованных. Средний уровень цитокина в этот период в 2,5 раза превышал норму и составлял 24,78 пг/мл (In=3,21±0,29) (рис. III.3.1.3.1).

Сохранение высоких показателей ИЛ-6 соответствовало длительной лихорадке (37,71 пг/мл; In=3,63±0,39), нейтрофилезу более 90% (57,97 пг/мл; In=4,06±1,88), спленомегалии (43,38 пг/мл; In=3,77±0,66).

При наличии бактериемии уровень цитокина был в 2 раза больше (37,34 пг/мл; In=3,62±0,27), чем при ее отсутствии (6,49 пг/мл; In=1,87±0,37) (p=0,005). Максимальное содержание ИЛ-6 регистрировалось при ПИЭ, вызванном Staphylococcus spp. (38,47 пг/мл; In=3,65±0,35) (p=0,006) или Enterococcus spp. (49,40 пг/мл; In=3,90±0,13).

Концентрация маркера в 3 раза превышала норму у пациентов с нарушениями ритма (30,26 пг/мл; In=3,41±0,44) или изменениями сегмента ST и зубца T на ЭКГ (29,96 пг/мл; In=3,40±0,49).

Количество ИЛ-6 было больше 10 пг/мл у 47,6% (ДИ: 29,8% - 66,0%) больных с ТЭ (25,79 пг/мл; In=3,25±0,36) и/или иммунокомплексными (27,38 пг/мл; In=3,31±0,43) осложнениями.

Уменьшение тяжести недостаточности кровообращения сопровождалось снижением уровня цитокина до 16,94 пг/мл (In=2,83±0,39), прогрессирование – нарастанием до 30,26 пг/мл (In=3,41±0,70) (рис. III.3.1.3.5).

Незначительная положительная динамика маркера регистрировалась у больных, нуждавшихся в длительном наблюдении в условиях реанимации (39,65 пг/мл; In=3,68±0,47), погибших в госпитальном периоде (35,87 пг/мл; In=3,58±2,36) или после выписки из стационара (32,14 пг/мл; In=3,47) (рис. III.3.1.3.6).

Через 6 месяцев наблюдения уровень ИЛ-6 снизился, в среднем, на 1,84 пг/мл (ln=0,61±0,31) и оставался повышенным у 30,0% (ДИ: 12,2% - 55,6%) пациентов. Средняя концентрация цитокина была в пределах нормальных значений и составляла 9,30 пг/мл (ln=2,23±0,26) (рис. III.3.1.3.1).

Более высокие показатели отмечались у наркоманов (20,49 пг/мл; In=3,02±0,84), пациентов, злоупотребляющих алкоголем (13,87 пг/мл; In=2,63±0,19), при дилатации левого желудочка и левого предсердия (21,54 пг/мл; In=3,07±0,79), легочной гипертензии более 40 мм.рт.ст. (23,34 пг/мл; In=3,15±0,71). Уровень лейкоцитов, лимфоцитов, СОЭ, СРБ у этих пациентов сохранялся в пределах нормы.

ВИЭ так же, как и ПИЭ, при поступлении характеризовался нарастанием величины ИЛ-6 у большинства больных (79,3% ДИ: 64,2% - 89,7%), однако средние значения маркера были почти в 3 раза меньше и составили 13,87 пг/мл (In=2,63±0,40) (p=0,049) (рис. III.3.1.3.1).

Отмечалась корреляционная зависимость между уровнем цитокина и показателями нейтрофилов (r=0,403) (p=0,030), лимфоцитов (r=-0,428) (p=0,021), гемоглобина (r=-0,385) (p=0,039), СОЭ (r=0,432) (p=0,019) (рис. III.3.1.3.7, III.3.1.3.8).

При ВИЭ, вызванном S. aureus, содержание ИЛ-6 было в 3,5 раза выше, чем при отрицательной гемокультуре (27,66 пг/мл; In=3,32±0,57 и 7,69 пг/мл; In=2,04±0,77, соответственно).

У 19 больных (65,5% ДИ: 49,2% - 79,3%) с нарушениями ритма средняя концентрация цитокина составила 21,76 пг/мл (In=3,08±0,27), у 18 (62,1% ДИ: 45,7% - 76,5%) с изменениями сегмента ST и зубца Т на ЭКГ - 20,49 пг/мл (In=3,02±0,29), что 2 раза превышало нормальные значения.

Более высокие показатели маркера регистрировались при ТЭ сосудов легочной артерии (18,36 пг/мл; In=2,91±0,05), селезенки (20,90 пг/мл; In=3,04±0,36), васкулите (32,46 пг/мл; In=3,48±1,26), нефрите (24,53 пг/мл; In=3,20±0,46).

Повышение уровня ИЛ-6 наблюдалось у половины больных (55,2% ДИ: 38,9% - 70,6%) с СН III-IV ФК (19,11 пг/мл; In=2,95±0,19).

Длительное пребывание в реанимационном отделении соответствовало нарастанию количества цитокина до 16,78 пг/мл (In=2,82±0,37).

При злоупотреблении наркотическими препаратами концентрация маркера составляла 17,81 пг/мл (In=2,88±0,36), алкоголем - 13,20 пг/мл (In=2,58±0,22).

У погибших, величина ИЛ-6 в 1,7 раза превышала показатели у выживших (19,30 пг/мл; In=2,96±0,33 и 11,59 пг/мл; In=2,45±0,59, соответственно). При этом наиболее высокое содержание цитокина регистрировалось у умерших в позднем госпитальном периоде (38,47 пг/мл; In=3,65±0,74) (рис. III.3.1.3.9).

Через 3 недели терапии менее выраженное, чем при ПИЭ, снижение уровня маркера, в среднем, на 1,01 пг/мл (In=0,01±0,29), выявлялось у половины (52,4% ДИ: 34,0% - 70,2%) наблюдавшихся. При этом средняя концентрация цитокина существенно не отличалась от нормальных значений и составила 10,70 пг/мл (In=2,37±0,25) (рис. III.3.1.3.1).

Сохранение высоких или возрастание уровней ИЛ-6 на фоне терапии соответствовало длительной лихорадке (r=0,519) (p=0,019), нейтрофилезу (r=0,646) (p=0,002), лимфопении (r=-0,573) (p=0,007), повышению СОЭ (r=0,497) (p=0,022) (рис. III.3.1.3.10).

Повторное определение в посеве крови S. aureus сопровождалось нарастанием количества цитокина до 74,44 пг/мл (In=4,31±0,93).

Высокие концентрации маркера регистрировались у больных с повторными эпизодами мерцательной аритмии (32,46 пг/мл; In=3,48±1,23) или ЖЭ и ЖТ (20,90 пг/мл; In=3,04±0,85).

При наличии ТЭ осложнений величина ИЛ-6 достоверно превышала показатели при их отсутствии (43,38 пг/мл; In=3,77±0,43 и 16,44 пг/мл; In=2,80±0,26, соответственно) (p=0,050).

Прогрессирование СН сопровождалось увеличением количества маркера, более выраженным, чем при ПИЭ (до 54,05 пг/мл; In=3,99±0,90) (рис. III.3.1.3.11).

У 23,8% (ДИ: 11,3% - 41,9%) больных, нуждавшихся в длительном наблюдении в условиях реанимации, средний уровень ИЛ-6 оставался в 4 раза выше (66,02 пг/мл; In=4,19±0,35), чем у остальных пациентов (17,29 пг/мл; In=2,85±0,26) (p=0,016).

Максимальное содержание цитокина отмечалось у пациентов, погибших в госпитальном периоде (130,32 пг/мл; In=4,87±0,37) (рис. III.3.1.3.12).

Через 6 месяцев наблюдения средняя концентрация ИЛ-6 сохранялась в пределах нормальных значений и составляла 7,54 пг/мл (ln=2,02±0,25).

Более высокие показатели цитокина наблюдались у 33,3% (ДИ: 15,2% - 57,2%) больных после проведенной хирургической коррекции.

III.3.2 Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)

Уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), медиатора, участвующего в регуляции процессов воспаления, был повышен у большинства обследованных (64,8% ДИ: 52,5% - 75,7%) и составил, в среднем, 652,41±83,62 пг/мл (норма – до 246 пг/мл).

Максимальные показатели отмечались при **ПИЭ** (803,31±129,24 пг/мл) (рис. III.3.2.1).

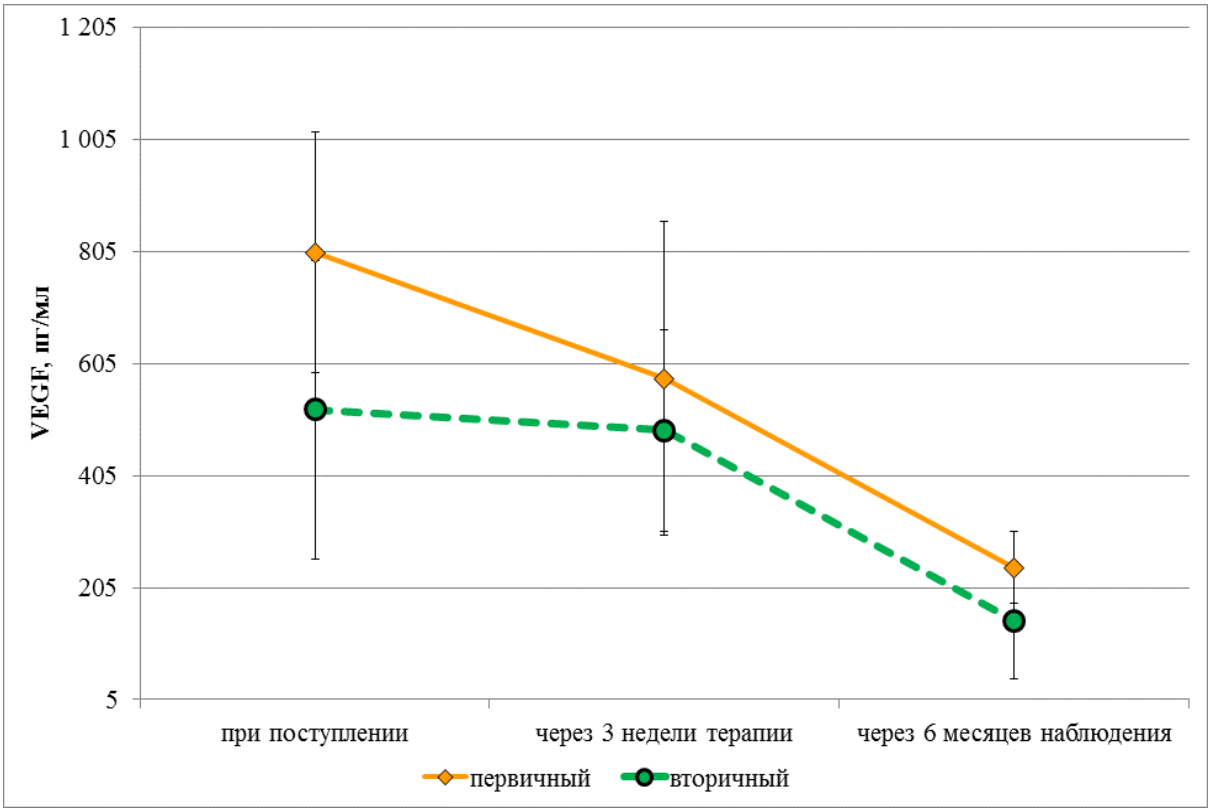


Рисунок III.3.2.1 Динамика показателей VEGF при ИЭ

Более высокие концентрации маркера наблюдались при гектической (891,43±174,07 пг/мл) и/или длительной (1157,58±382,84 пг/мл) лихорадке (рис. III.3.2.2, III.3.2.3), лейкоцитозе (857,92±147,99 пг/мл), нейтрофилезе более 90% (1065,75±271,11 пг/мл), тромбоцитопении (1477,40±772,88 пг/мл), гипериммуноглобулинемии А (680,53±94,21 пг/мл).

При энтерококковой этиологии ПИЭ отмечалось нарастание количества VEGF до 1041,53±550,03 мг/л.

Обращало на себя внимание, что наличию нарушений ритма или депрессии сегмента ST и отрицательным Т на ЭКГ соответствовало исходно меньшее содержание маркера, чем при их отсутствии (649,16±130,52 пг/мл, 659,48±144,52 пг/мл и 924,42±205,45 пг/мл, соответственно).

Также у пациентов с наиболее тяжелым течением СН уровень VEGF был в 2 раза ниже (444,34±330,39 пг/мл), чем при СН II ФК (991,94±236,26 пг/мл) (рис. III.3.2.4). Достоверная или близкая к достоверной взаимосвязь наблюдалась между величиной фактора роста и длиной (r=-0,354) (p=0,083) или шириной (r=-0,397) (p=0,049) ЛП, толщиной МЖП (r=-0,367) (p=0,071), ЗСЛЖ (r=-0,364) (p=0,073) (рис. III.3.2.5, III.3.2.6).

Повышенные концентрации показателя выявлялись при ТЭ (912,54±177,24 пг/мл) и иммунокомплексных (886,03±200,11 пг/мл) осложнениях. Наиболее высокое содержание маркера было зарегистрировано при эмболии сосудов легочной артерии (825,85±196,47 пг/мл), селезенки и периферических артерий (1134,42±406,00 пг/мл), васкулите (1588,94±523,94 пг/мл), нефрите (843,50±252,27 пг/мл).

Величина VEGF была больше у инъекционных наркоманов (890,25±257,67 пг/мл) и существенно не изменялась при злоупотреблении алкоголем (381,91±111,29 пг/мл).

Исходно низкий уровень маркера (менее 170,04±80,05 пг/мл) отмечался у наиболее тяжелых больных, умерших в раннем послеоперационном периоде. У пациентов, погибших в поздние сроки госпитализации, показатель составлял 956,51±91,45 пг/мл, у умерших после выписки из стационара- 1187,01±364,07 пг/мл, что в 4-5 раз превышало норму (рис. III.3.2.7).

Через 3 недели терапии положительная динамика VEGF, в среднем, на 246,13±103,46 пг/мл (рис. III.3.2.1), наблюдалась у половины (56,3% ДИ: 35,4% - 75,3%), нормализация - у четверти (25,0% ДИ: 11,0% - 45,6%) выживших.

Сохранение исходных или возрастание показателей маркера соответствовали лейкоцитозу более $20x10^9$/л – 705,94± 486,45 пг/мл, нейтрофилезу более 90% - 776,19± 416,19 пг/мл, лимфопении – 807,47± 307,01 пг/мл.

У пациентов с нарушениями ритма или депрессией сегмента ST и отрицательным Т на ЭКГ средний уровень VEGF снизился до 486,68±103,89 пг/мл и 450,12±116,81 пг/мл, соответственно и был почти в 1,5 раза меньше, чем при отсутствии данных изменений (695,34±135,68 пг/мл и 655,82±123,97 пг/мл, соответственно).

Максимальные величины маркера регистрировались у пациентов с признаками васкулита (1300,56±108,17 пг/мл).

Положительная динамика протеина наблюдалась при СН II (706,42 ±194,88 пг/мл) и III (469,41 ±70,52 пг/мл) ФК. Тяжелая и прогрессирующая недостаточность кровообращения характеризовались нарастанием уровня VEGF более 700 пг/мл (рис. III.3.2.8, III.3.2.9).

Так же, как при поступлении, прогностическое значение имели как высокие, так и низкие значения пептида. У пациентов, нуждавшихся в срочном оперативном лечении и погибших в ближайшем послеоперационном периоде, величина маркера составляла 194,13±62,04 пг/мл, у неоперированных больных, умерших в стационаре - 705,94±486,45 пг/мл (рис. III.3.2.10).

Через 6 месяцев наблюдения снижение уровня VEGF, в среднем, на 507,33±196,21пг/мл (p=0,039), выявлялось у 90,0% (ДИ: 69,2% - 97,5%) обследованных с нормализацией показателя в 70,0% (ДИ: 44,4% - 87,8%) случаях. Средний уровень маркера находился в пределах нормальных значений и составлял 240,89±45,57пг/мл (рис. III.3.2.1).

Более высокие значения пептида регистрировались у больных, злоупотребляющих наркотическими препаратами или алкоголем. У пациентов отмечалась клиническая ремиссия заболевания, однако сохранялись повышенные уровни цитокинов, выраженная клапанная регургитация, признаки сердечной недостаточности.

При ВИЭ количество VEGF при поступлении было повышено у 58,6% (ДИ:42,3% - 73,6%) больных и составило, в среднем, 522,33±104,88 пг/мл. Нарастание величины маркера наблюдалось в 1,2 раза реже, и было в 1,5 раза меньше, чем при ПИЭ (рис. III.3.2.1).

Более высокие концентрации пептида выявлялись при умеренных лейкоцитозе (1131,78±497,13 пг/мл), анемии (393,99±116,49 пг/мл), тромбоцитопении (428,82±106,97пг/мл). Лейкоцитоз более $20*10^9$/л, анемия менее 80г/л, тромбоцитопения менее $100*10^9$/л сопровождались исходно низкими показателями: 133,12±104,40 пг/мл, 108,33±58,12 пг/мл и 134,85±60,30 пг/мл, соответственно.

Так же, как при ПИЭ, более низкое содержание протеина зарегистрировано при нарушениях ритма и проводимости (467,16±133,90 пг/мл). Минимальные показатели выявлялись при сложных аритмиях: сочетании пароксизмальной формы ФП, ПЭ, ЖЭ и эпизодов С-А блокады (177,52±48,80 пг/мл), ПЭ, ЖЭ и суправентрикулярной тахикардии (108,33±71,26 пг/мл), ПЭ, ЖЭ и постоянной формы ФП (95,22±37,02 пг/мл), пароксизмальной формы ФП, ЖЭ и А-V блокады I степени (92,41±36,01 пг/мл).

Более высокие значения VEGF соответствовали эмболии сосудов селезенки (881,59±543,86 пг/мл) или головного мозга (841,66±147,62 пг/мл). У пациентов с множественными ТЭ или иммунокомплексными осложнениями уровень маркера был существенно ниже (86,79±36,15 пг/мл и 138,31±37,11 пг/мл, соответственно).

Аналогично I группе у пациентов с СН II ФК количество протеина было выше (524,06±88,30 пг/мл), чем при СН IV ФК (296,07±88,07 пг/мл) (рис. III.3.2.11).

Низкие значения VEGF отмечались у больных, погибших в первые (138,31±70,31 пг/мл) или последующие (117,68±62,22 пг/мл) недели госпитализации. Повышение уровня маркера до 815,40±456,33 пг/мл являлось предиктором смерти в отдаленном периоде (рис. III.3.2.12).

Через 3 недели терапии снижение уровня VEGF, в среднем, на 181,73±170,65 пг/мл (рис. III.3.2.1) наблюдалось у 75,0% (ДИ: 51,6% - 90,1%), нормализация - у 41,7% (ДИ: 21,1% - 65,1%) выживших, чаще, чем при ПИЭ.

Нарастание значений пептида соответствовали лейкоцитозу (928,88±407,58 пг/мл) (p=0,011), нейтрофилезу (780,61±324,10 пг/мл), лимфопении (670,96±273,95 пг/мл).

У пациентов с нарушениями ритма величина маркера в динамике практически не изменилась и составила 536,92±147,58 пг/мл.

Более высокие показатели VEGF, по-прежнему, регистрировались при наличии ТЭ осложнений (551,38±206,31 пг/мл), чем при их отсутствии (393,52±118,97 пг/мл). Иммунокомплексные осложнения сопровождались нарастанием уровня маркера до 400,14±152,05 пг/мл, однако показатель оставался в 1,5 раза ниже, чем у остальных пациентов (656,54±236,88 пг/мл).

Так же, как при ПИЭ, положительная динамика VEGF наблюдалась при СН II и III ФК, при СН IV ФК отмечалось нарастание величины протеина (рис. III.3.2.13). Уменьшение тяжести недостаточности кровообращения в динамике сопровождалось снижением уровня протеина (рис. III.3.2.14).

Увеличение показателей VEGF выявлялось у пациентов, длительно находившихся в реанимационном отделении (848,20±282,33 пг/мл) (p=0,035) и погибших в дальнейшем в стационаре (697,98±236,88 пг/мл) (рис. III.3.2.15).

Через 6 месяцев наблюдения у всех выживших регистрировались нормальные показатели VEGF (146,33±24,62 пг/мл) (рис. III.3.2.1).

Таким образом, в госпитальном периоде ИЭ особую диагностическую ценность в оценке динамики течения и контроля эффективности антибактериальной терапии представляют СРБ, ИЛ-6, ФНОα и VEGF. Наиболее высокие значения маркеров регистрируются при ПИЭ, максимальной активности инфекционно-токсического процесса, наличии осложнений, у наркоманов и/или росте Staphylococcus spp. Максимальные показатели отражают прогрессирование СН и высокий риск летального исхода. Однако у наиболее тяжелых больных, нуждающихся в лечении в условиях реанимационного отделения, погибших впоследствии, определяются исходно низкие значения ФНОα и VEGF, что может свидетельствовать о снижении адаптивных функций органов и тканей и неадекватном ответе на инфекционный агент. Нарастание уровней маркеров или сохранение низких показателей в динамике явилось прогностически неблагоприятным фактором, соответствующим тяжелому и осложненному течению заболевания. Многомесячное повышение величины ФНОα у всех выживших при клиническом благополучии свидетельствует о персистенции воспаления в послегоспитальном периоде.

III.3.3 Маркеры бактериальной инфекции

III.3.3.1 Прокальцитонин (PCT)

Повышение концентрации PCT при поступлении наблюдалось у 67,7% (ДИ: 65,7% - 82,3%) больных ИЭ и составило, в среднем, 1,00±0,23 нг/мл (нормальные значения PCT- ≤0,05 нг/мл).

При ПИЭ уровень маркера нарастал до 1,35±0,36 нг/мл в 72,2% (ДИ: 60,5% - 90,4%) случаев (рис. III.3.3.1.1).

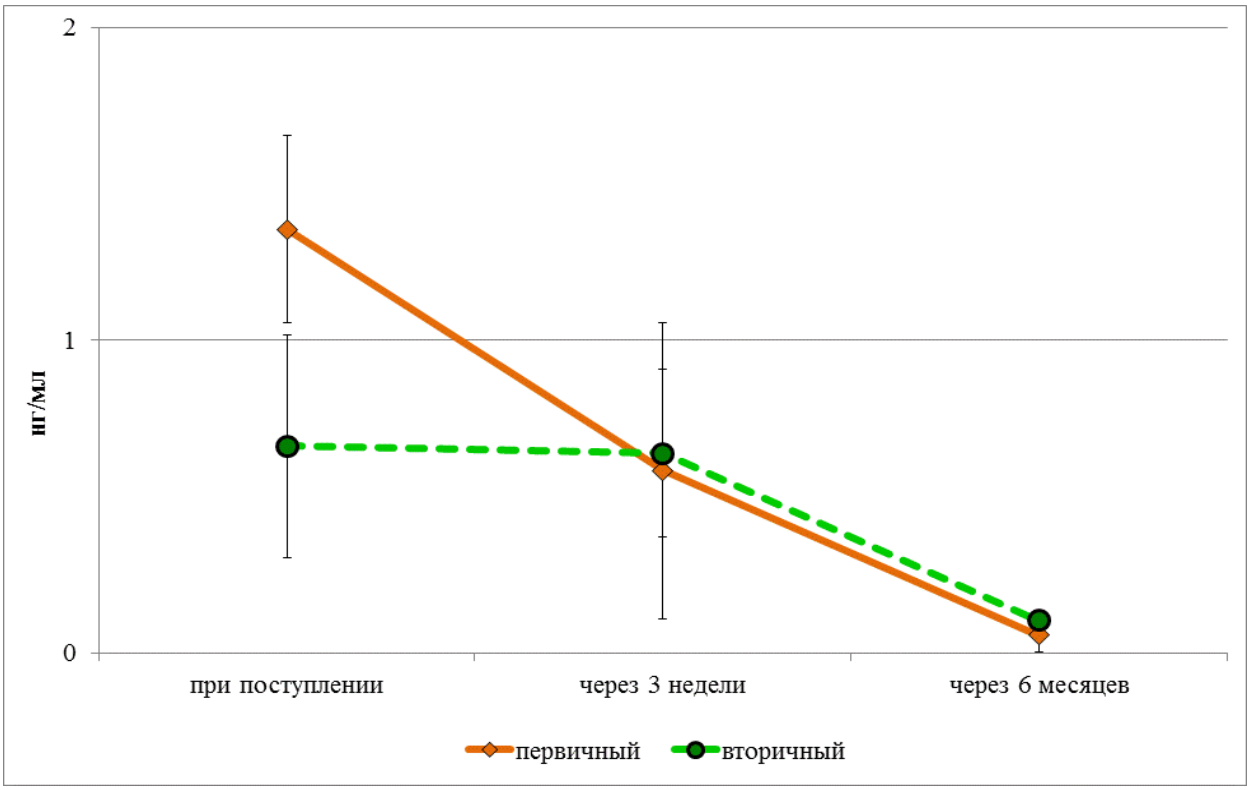


Рисунок III.3.3.1.1 Динамика показателей PCT при ИЭ

Наибольшие значения показателя зарегистрированы у 64,4% (ДИ: 51,0% - 76,2%) пациентов моложе 50 лет (1,69±0,52 нг/мл) (рис. III.3.3.1.2).

У больных с лихорадкой выше 39С концентрация PCT была в 5 раз выше, чем при менее выраженной температурной реакции (1,49±0,53 нг/мл и 0,31±0,11 нг/мл, соответственно) (рис. III.3.3.1.3).

Отмечалась достоверная корреляционная зависимость между величиной маркера и нейтрофилезом (r=0,332) (p=0,026), лимфопенией (r=-0,292) (p=0,050), гипериммуноглобулинемией А (r=0,604) (p=0,017), спленомегалией (r=0,307) (p=0,048) (рис. III.3.3.1.4, III.3.3.1.5).

Максимально высокие концентрации цитокина зарегистрированы при ПИЭ, вызванном S. aureus (1,97±0,68 нг/мл) или коагулазонегативными стафилококками (2,42±1,78 нг/мл) (p=0,039), а наиболее низкие – E. faecalis (0,06±0,01 нг/мл) и E. faecium. (0,09±0,04 нг/мл). Отрицательная гемокультура сопровождалась возрастанием уровня маркера до 0,94±0,40 нг/мл, что указывало на бактериальную природу воспаления и впоследствии подтверждалось положительными результатами бактериологического исследования.

Повышение величины PCT наблюдалось у всех пациентов с нарушениями ритма и проводимости, в среднем, до 2,62±1,00 нг/мл (p=0,022). Наиболее высокие показатели, в 100-130 раз превышающие норму, выявлялись при впервые возникших блокадах левой - 6,62±4,49 нг/мл или правой - 4,90±4,02 нг/мл ножек пучка Гиса.

Нарастание уровня цитокина соответствовало ТЭ сосудов почек (2,30±0,57 нг/мл), легких (1,86±0,79 нг/мл), множественным эмболиям (3,39±0,81 нг/мл).

У 82,4% (ДИ: 63,6% - 93,2%) больных с СН III-IV ФК средние значения PCT составили 2,04±0,80 нг/мл, в 2 раза выше, чем при ее отсутствии (0,94±0,30 нг/мл).

Тяжелое течение ПИЭ, требующее длительного нахождения в условиях реанимации, сопровождалось увеличением уровня цитокина до 1,78±0,48 нг/мл.

У инъекционных наркоманов величина PCT была в 41 раз (2,07±0,74 нг/мл), а при развитии абсцессов в легких в 93 раза (4,68±1,52 нг/мл) больше нормальных значений. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, повышение показателя было менее значительным (1,64±0,62 нг/мл).

Через 3 недели терапии снижение концентрации PCT, в среднем, на 1, 21±0,39 нг/мл, отмечалось у 77,4% (ДИ: 62,5% - 88,1%) (p=0,004), нормализация - у четверти обследованных (25% ДИ: 13,7% - 40,0%) (рис. III.3.3.1.1).

Незначительная положительная динамика или повышение количества цитокина на фоне терапии соответствовали высокой лихорадке (1,02±0,72 нг/мл), лейкоцитозу (0,95±0,54 нг/мл) (p=0,031), снижению уровня гемоглобина (0,77±0,37 нг/мл) (p=0,050), лимфопении (0,84±0,45 нг/мл) (рис. III.3.3.1.6, III.3.3.1.7).

При выявлении бактериемии S. aureus уровень PCT превышал показатели при отрицательной гемокультуре (1,20±0,73 нг/мл и 0,09±0,02 нг/мл, соответственно).

У больных с рецидивирующими или впервые возникшими нарушениями ритма и проводимости величина маркера была в 4 раза больше (1,14±0,73 нг/мл), чем при их отсутствии (0,29±0,12 нг/мл).

Максимальные значения показателя наблюдались при повторной ТЭ легочной артерии (1,00±0,55 нг/мл), полиорганной эмболии (1,30±0,33 нг/мл), распространенном геморрагическом васкулите (4,09±1,09 нг/мл).

Сохранение высоких концентраций PCT соответствовало СН III (0,54±0,23 нг/мл) и IV (2,77±2,69 нг/мл) ФК (рис. III.3.3.1.8).

У 28,1% (ДИ: 16,1% - 43,4%) больных, нуждавшихся в длительном наблюдении в условиях реанимации, средний уровень маркера оставался в 5 раз выше (1,15±0,67 нг/мл), чем у остальных пациентов (0,24±0,13 нг/мл) (p=0,050).

У 2 больных (6,7% ДИ: 2,1% - 17,2%), погибших в дальнейшем в стационаре, величина PCT составляла, в среднем, 4,13±3,02 нг/мл, что в 83 раза превышало нормальные показатели (рис. III.3.3.1.9).

Через 6 месяцев наблюдения нормализация цитокина отмечалась у 100,0% (ДИ: 59,0% - 99,6%) выживших, что соответствовало клиническому благополучию в этот период (рис. III.3.3.1.1).

ВИЭ характеризовался повышением уровня PCT у 60,4% (ДИ: 54,2% - 78,6%) больных, в среднем, до 0,66±0,30 нг/мл. Величина маркера была в 2 раза меньше, чем при ПИЭ (рис. III.3.3.1.1).

Так же, как в группе сравнения, выявлялась взаимосвязь маркера с показателями активности инфекционно-токсического процесса: лихорадкой (r=0,315) (p=0,037), нейтрофилезом (r=0,348) (p=0,018), лимфопенией (r=-0,304) (p=0,040),

тромбоцитопенией (r=-0,337) (p=0,022), спленомегалией (r=0,326) (p=0,029) (рис. III.3.3.1.4, III.3.3.1.10, III.3.3.1.11).

При высевании S. aureus количество пептида было достоверно больше, чем при отрицательной гемокультуре (3,43±2,04 нг/мл и 0,26±0,11 нг/мл, соответственно) (p=0,019).

Возрастание величины маркера наблюдалось у пациентов с аритмией (1,01±0,48 нг/мл). При этом максимальные значения соответствовали сочетанным нарушениям ритма и проводимости: пароксизмальной форме фибрилляции предсердий, ритму из A-V соединения, желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии (1,38±0,86 нг/мл); желудочковой тахикардии, экстрасистолии, A-V блокаде I степени (2,90±0,78 нг/мл).

При развитии ТЭ и иммунокомплексных осложнений средняя концентрация PCT была больше, чем при неосложненном течении (1,22±0,58 нг/мл, p=0,05; 1,33±0,74 нг/мл, p=0,05 и 0,08±0,02 нг/мл, соответственно).

У 9 пациентов (19,6% ДИ: 10,9% - 31,4%) с поражением митрального и аортального клапанов величина маркера составляла 1,71±1,41 нг/мл – в 3 раза больше, чем при изменении одного клапана (0,60±0,30 нг/мл).

Внутрисердечные абсцессы сопровождались нарастанием уровня цитокина до 3,30±3,20 нг/мл.

Аналогично ПИЭ максимальные концентрации PCT наблюдались у 15 больных (32,6% ДИ: 21,4% - 45,8%) с СН III-IV ФК (2,33±2,11 нг/мл).

Более высокий уровень маркера регистрировался при тяжелом, требующем нахождения в реанимационном отделении, течении ВИЭ (2,26±1,28 нг/мл) (p=0,004).

Величина цитокина в 39 раз превышала норму у больных, злоупотребляющих алкоголем (1,93±1,83 нг/мл) (p=0,050).

Уровень PCT достигал максимальных значений у пациентов, погибших в первые недели госпитализации (12,90 нг/мл) (рис. III.3.3.1.12).

Через 3 недели терапии наблюдалась достоверно менее выраженная динамика PCT, чем при ПИЭ (p=0,047) (рис. III.3.3.1.1). Незначительное снижение

уровня маркера, в среднем, на 3% отмечалось в 40,7% (ДИ: 25,5% - 57,6%) случаев. При этом у 40,7% (ДИ: 25,5% - 57,6%) больных достигнута нормализация протеина - в 1,8 раза чаще, чем в I группе.

Наиболее высокие показатели PCT в этот период наблюдались при лейкоцитозе (r=0,811) (p<0,000), нейтрофилезе (r=0,516) (p=0,006), анемии (r=-0,438) (p=0,022), лимфопении (r=-0,435) (p=0,023) (рис. III.3.3.1.7, III.3.3.1.13).

Установлены корреляционные связи величины маркера с сохраняющейся бактериемией S. aureus (r=0,394) (p=0,042).

Так же, как в группе сравнения, повышенные концентрации протеина соответствовали выявленным нарушениям ритма и проводимости (0,90±0,75 нг/мл).

У 33,3% (ДИ: 19,4% - 50,2%) больных с повторными эмболиями и 14,8% (ДИ: 6,3% - 29,2%) пациентов с иммунокомплексными осложнениями показатели PCT составляли 1,18±0,91 нг/мл и 1,24±1,06 нг/мл, соответственно, что в 24 раза превышало нормальные значения.

При наличии СН III и IV ФК величина маркера была в 10 раз выше (1,69±1,60 нг/мл), чем при СН II ФК (0,17±0,09 нг/мл).

Нарастание концентрации PCT, в среднем, до 2,31±2,12 нг/мл, отмечалось у большинства выживших (66,7% ДИ: 35,9% - 88,2%), находившихся в реанимационном отделении более суток (p=0,050).

Сохранение максимальных значений показателя (6,68±6,21 нг/мл) свидетельствовало о высоком риске летального исхода в ближайшем периоде (рис. III.3.3.1.14).

Через 6 месяцев наблюдения нормализация PCT наблюдалась у всех выживших (100,0% ДИ: 59,0% - 99,6%) с клинической ремиссией заболевания.

III.3.3.2 Пресепсин (PSP)

PSP - новый, перспективный для изучения, маркер сепсиса и системного воспалительного ответа, был повышен при поступлении у 89,1% (ДИ: 80,0% - 94,7%) больных ИЭ, чаще чем PCT. ln от концентрации маркера составлял 6,71±0,12 (820,57 пг/мл), что в 2,7 раза превышает норму (нормальные значения ≤300 пг/мл).

При ПИЭ уровень PSP был увеличен у всех (100,0% ДИ: 86,8% - 99,9%) больных. ln от концентрации маркера составил 6,82±0,16 (915,98 пг/мл) (рис. III.3.3.2.1).

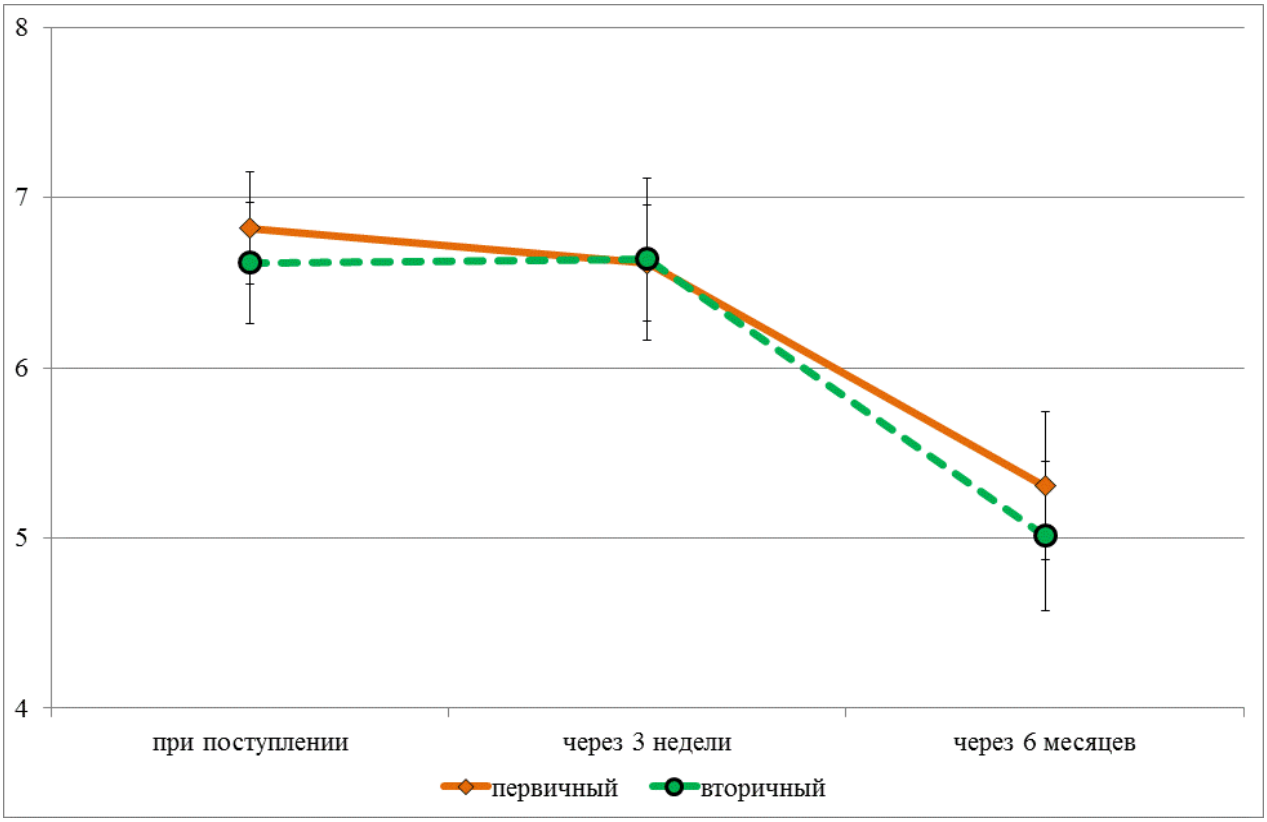


Рисунок III.3.3.2.1 Динамика показателей ln=(PSP) при ИЭ. На графике – среднее из логарифма пресепсина с 95% доверительными границами

PSP повышался во всех возрастных группах, в большей степени у пациентов моложе 40 лет (1465,57 пг/мл; ln=7,29±0,27).

Более высокие концентрации протеина определялись при фебрильной лихорадке (r=0,398) (p=0,044), нейтрофилезе (r=0,419) (p=0,033), лимфопении (r=-0,398) (p=0,044), моноцитопении (r=-0,492) (p=0,011), спленомегалии (r=0,438) (p=0,025) (рис. III.3.3.2.2, III.3.3.2.3).

Значительное повышение PSP отмечалось при выявлении в посевах крови S. aureus (1096,63 пг/мл; In=7,00±0,38) или коагулазонегативных стафилококков (1465,57 пг/мл; In=7,29±0,44) (p=0,049).

У всех пациентов с нарушениями ритма (100,0% ДИ: 69,2% - 99,7%) или изменениями ST-T на ЭКГ (100,0% ДИ: 71,5% - 99,8%) показатели пептида превышали 550,04 пг/мл (p=0,024 и p=0,014, соответственно). При этом наибольшие значения PSP зарегистрированы при частой предсердной и желудочковой экстрасистолии (2100,65 пг/мл; In=7,65±0,07), сочетании ритма из A-V соединения, пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, ПЭ и ЖЭ (6904,99 пг/мл; In=8,84).

Увеличение уровня маркера, в 4-7 раз превышающее норму, наблюдалось при ТЭ в систему легочной артерии (1187,97 пг/мл; In=7,08±0,37), эмболии в сосуды легких и нижних конечностей (1248,88 пг/мл; In=7,13±0,35), легких и почек (2252,96 пг/мл; In=7,72±0,41), генерализованном васкулите (1772,24 пг/мл; In=7,48±1,36).

Гнойные осложнения ИЭ (внутрисердечные абсцессы, фистулы) сопровождались повышением концентрации пептида до 1366,49 пг/мл (In=7,22±0,49), что в 1,5 раза превышало показатели при их отсутствии (888,91 пг/мл; In=6,79±0,17).

При наличии СН уровень PSP был в 2 раза выше, чем у пациентов без признаков недостаточности кровообращения (925,19 пг/мл; In=6,83±0,17 и 403,43 пг/мл; In=6,00±0,09, соответственно). Максимальные значения зарегистрированы при тяжелой, медленно регрессирующей СН (2100,65 пг/мл; In=7,65±0,07) (рис. III.3.3.2.4).

Нарастание величины маркера зарегистрировано у всех больных, длительно находящихся в реанимации (100,0% ДИ: 71,5% - 99,8%), в большинстве наблюдений (81,8% ДИ: 58,7% - 94,0%) - более 837,15 пг/мл (In=6,73±0,34).

У инъекционных наркоманов концентрация PSP превышала показатели у остальных больных (1130,03 пг/мл; In=7,03±0,29 и 780,55 пг/мл; In=6,66±0,16, соответственно). У пациентов, злоупотреблявших алкоголем, наблюдался более низкий уровень пептида - 671,83 пг/мл (In=6,51±0,12).

У 3 (11,5% ДИ: 4,4% - 25,1%) больных, погибших в позднем госпитальном периоде, величина маркера при поступлении была выше нормальных значений в 7 раз (2059,05 пг/мл; In=7,63±0,72).

Через 3 недели терапии положительная динамика PSP, в среднем, на 20%, наблюдалась в 69,6% (ДИ: 51,6% - 83,6%) случаев (p=0,062). При этом у всех пациентов (100,0% ДИ: 85,2% - 99,9%) регистрировались повышенные концентрации маркера, которые составляли, в среднем, 742,48 пг/мл (In=6,61±0,16) (рис. III.3.3.2.1).

Сохранение более высоких показателей PSP на фоне лечения соответствовало низкой эффективности антибактериальной терапии: рецидивирующей лихорадке (692,29 пг/мл; In=6,54±0,18), лейкоцитозу (1012,32 пг/мл; In=6,92±0,33) (p=0,012), нейтрофилезу (992,27 пг/мл; In=6,90±0,24) (p=0,002), лимфопении (915,98 пг/мл; In=6,82±0,25) (p=0,017) (рис. III.3.3.2.5, III.3.3.2.6А).

Установлены корреляционные связи концентрации пептида в этот период с аритмией (r=0,501) (p=0,015) и изменениями ST-T на ЭКГ (r=0,516) (p=0,012) (рис. III.3.3.2.7, III.3.3.2.8). Сочетанные нарушения ритма и проводимости сопровождались максимально высокими, в 6 раз превышающими норму, значениями маркера (1808,04 пг/мл; In=7,50±0,42).

У больных с распространенным васкулитом отмечалось нарастание концентрации PSP в 2 раза: с 1772,24 пг/мл (In=7,48±1,36) до 3394,80 пг/мл (In=8,13±1,11). Рецидивирующая ТЭ сосудов легочной артерии характеризовалась повышением уровня пептида до 897,85 пг/мл (In=6,80±0,38).

В 3 раза более высокие значения маркера регистрировались при наличии внутрисердечных абсцессов (925,19 пг/мл; In=6,83±0,34) и фистул (880,07 пг/мл; In=6,78±0,24).

Обращала на себя внимание взаимосвязь уровня PSP с тяжестью недостаточности кровообращения (r=0,617) (p=0,002) (рис. III.3.3.2.9). Показатель сохранялся повышенным у 77,8% (ДИ: 51,8% - 92,5%) больных с СН II ФК, у 88,9% (ДИ: 66,4% - 97,2%) пациентов с СН III ФК и у всех наблюдавшихся с СН IV ФК (100,0% ДИ:

29,2% - 99,2%). Прогрессирование недостаточности кровообращения соответствовало стойкому увеличению концентрации протеина, в среднем, до 1118,79 пг/мл (In=7,02±0,49) (рис. III.3.3.2.10).

У больных, умерших в отдаленном периоде выявлялись более высокие показатели PSP, чем у выживших (рис. III.3.3.2.11).

Через 6 месяцев наблюдения у всех пациентов (100,0% ДИ: 59,0% - 99,6%) отмечалось достоверное (p=0,004), в среднем, на 476±103,70 пг/мл снижение уровня PSP. Нормализация показателя наблюдалась в 71,4% (ДИ: 42,1% - 90,1%) случаев, что соответствовало отсутствию инфекционно-токсических проявлений ПИЭ. Концентрация маркера была в 2-3 раза выше нормальных значений у не оперированных пациентов с выраженной клапанной регургитацией и СН III-IV ФК.

Повышение уровня PSP, в среднем, до 749,94 пг/мл (In=6,62±0,17) (рис. III.3.3.2.1), выявлялось у 82,8% (ДИ: 68,3% - 92,0%) **больных с ВИЭ**, в 1,2 раза реже, чем при ПИЭ.

Так же, как в группе сравнения, наиболее высокие значения пептида регистрировались при фебрильной (1012,32 пг/мл; In=6,92±0,43) и длительно сохраняющейся лихорадке (953,37 пг/мл; In=6,86±0,38). Наблюдалась взаимосвязь показателя с уровнем нейтрофилов (r=0,606) (p<0,001), лимфоцитов (r=-0,526) (p=0,003), моноцитов (r=-0,444) (p=0,016) (рис. III.3.3.2.2, III.3.3.2.3А).

При определении в посевах крови S. aureus, концентрация PSP в 4 раза (2540,20 пг/мл; In=7,84±0,60), E. faecalis в 2 раза (1211,97 пг/мл; In=7,10±0,15) превышала значения при отрицательной гемокультуре (626,41; In=6,44±0,17).

ВИЭ характеризовался значительным нарастанием уровня маркера при сочетании ПЭ, ЖЭ, ЖТ и A-V блокады I степени (6310,69 пг/мл; In=8,75), ПЭ, ЖЭ и неполной БЛНПГ (1130,03 пг/мл; In=7,03), ритма из A-V соединения, пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, ПЭ и ЖЭ (1394,09 пг/мл; In=7,24±0,14).

Повышение концентрации PSP, в среднем до 943,88 пг/мл (In=6,85±0,23), наблюдалось у 83,3% (ДИ: 65,3% - 93,6%) больных с депрессией сегмента ST и/или отрицательными зубцами Т на ЭКГ.

Более высокий уровень пептида определялся у пациентов с иммунокомплексными (1118,79 пг/мл; In=7,02±0,30) (p=0,033) и ТЭ (1032,77 пг/мл; In=6,94±0,27) (p=0,075) осложнениями. Максимальные значения маркера соответствовали ТЭ в систему легочной артерии (2079,74 пг/мл; In=7,64±1,11), множественным эмболиям (5064,45 пг/мл; In=8,53±1,68), сочетанию нефрита и васкулита (1540,71 пг/мл; In=7,34±0,32).

Так же, как в группе сравнения, величина пептида при наличии внутрисердечных осложнений (абсцессов, фистул) превышала показатели при их отсутствии (1737,15 пг/мл; In=7,46±0,50 и 651,97 пг/мл; In=6,48±0,18, соответственно) (p=0,050).

У всех больных с СН IV ФК (100,0% ДИ: 54,1% - 99,6%) уровень маркера был выше 403,43 пг/мл и составил, в среднем, 1436,55 пг/мл (In=7,27±0,33). СН II ФК характеризовалась более низкими значениями PSP (578,25 пг/мл; In=6,36±0,50) (рис. III.3.3.2.12).

Наибольшие концентрации маркера регистрировались при длительном пребывании в реанимационном отделении (1808,04 пг/мл; In=7,50±0,30) (p=0,001).

Высокие уровни PSP отмечались у пациентов, злоупотребляющих алкоголем (1130,03 пг/мл; In=7,03±0,46). У инъекционных наркоманов показатели существенно не отличались от нормальных значений (354,25 пг/мл; In=5,87±0,25).

Уровень PSP с высокой степенью достоверности отличался у выживших (533,79 пг/мл; In=6,28±0,19) и умерших (1422,26 пг/мл; In=7,26±0,26) больных (p=0,005). Максимальные концентрации, в 21 раз превышающие нормальные, зарегистрированы у погибших в первые 2 недели госпитализации (6310,69 пг/мл; In=8,75) (рис. III.3.3.2.13).

Через 3 недели терапии у половины больных (57,1% ДИ: 40,6% - 72,5%) отмечалось незначительное снижение концентрации маркера с нормализацией показателя у 17,9% (ДИ: 8,3% - 32,7%) выживших (рис. III.3.3.2.1).

Отсутствие положительной динамики или повышение уровней пептида коррелировало с длительным и рецидивирующим течением лихорадки (r=0,411)

(p=0,030), нейтрофилезом (r=0,409) (p=0,031), лимфопенией (r=-0,353) (p=0,046), повышением СОЭ (r=0,472) (p=0,011) (рис. III.3.3.2.5, III.3.3.2.6В).

Высокие концентрации маркера регистрировались у 83,3% (ДИ: 65,3% - 93,6%) больных с повторными эпизодами нарушений ритма: ЖЭ и ЖТ (2465,13 пг/мл; In=7,81±1,11), ритмом из A-V соединения, пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, ПЭ и ЖЭ (1685,81 пг/мл; In=7,43±0,08), ПЭ, ЖЭ и суправентрикулярной тахикардией (2100,64 пг/мл; In=7,65±0,41).

При наличии иммунокомплексных осложнений уровень PSP достоверно превышал показатели при неосложненном течении ВИЭ (1380,22 пг/мл; In=7,23±0,42 и 492,75 пг/мл; In=6,20±0,21, соответственно) (p=0,025). Рецидивирующие ТЭ также сопровождались более высокой величиной пептида (1002,25 пг/мл; In=6,91±0,43), однако различия были статистически не достоверны.

У пациентов с внутрисердечными абсцессами концентрация маркера составила 1032,77 пг/мл (In=6,94±0,47), абсцессами селезенки - 1187,97 пг/мл (In=7,08±0,79), что в 3,5-4 раза превышало нормальные значения.

Прогрессирование недостаточности кровообращения сопровождалось нарастанием уровня PSP до 4491,76 пг/мл (In=8,41±0,88) (рис. III.3.3.2.14), более выраженным, чем при ПИЭ. Наиболее высокие значения пептида регистрировались при резистентной к терапии СН IV ФК (2368,47 пг/мл; In=7,77±0,55) (рис. III.3.3.2.15).

Отрицательная динамика маркера наблюдалась у 7 пациентов (25,0% ДИ: 13,2% - 41,0%), длительно находившихся в реанимационном отделении (2864,07 пг/мл; In=7,96±0,51) (p<0,001).

Так же, как в группе сравнения, высокие показатели пептида соответствовали неблагоприятному прогнозу заболевания (p=0,002) (рис. III.3.3.2.16). У пациентов, погибших в стационаре, концентрация PSP в 30 раз превышала нормальные значения и составляла 8955,29 пг/мл (In=9,10±0,80).

Через 6 месяцев наблюдения закономерное уменьшение уровня PSP, в среднем, на 491,39±169,79 пг/мл отмечалось у 88,9% (ДИ: 66,4% - 97,2%) выживших (p=0,020). Повышенные значения маркера регистрировались у 22,2% (ДИ: 7,5% - 48,2%) больных пожилого возраста, которые отказались от оперативного лечения.

У пациентов отсутствовали лихорадка, лейкоцитоз, высокое СОЭ, однако сохранялась тяжелая недостаточность кровообращения.

Таким образом, определение PCT и PSP позволяет верифицировать бактериальную природу воспалительного процесса. Увеличение маркеров определяется у большинства больных ИЭ (PCT - у 67,7%, PSP – у 89,1% обследованных). Наиболее высокие показатели характерны для ПИЭ, положительной гемокультуры Staphylococcus spp., осложненного и тяжелого, требующего реанимационных мероприятий, течения заболевания. Установлены преимущества PSP как в отношении чувствительности, так и возможности контроля антибактериальной терапии в динамике. Использование маркеров бактериальной инфекции приобретает особую ценность при отрицательной гемокультуре, трудности интерпретации ЭХОКГ данных, отсутствии одного из критериев ИЭ.

III.3.4 Тропонин (hsTnI), как маркер повреждения миокарда

Уровень hsTnI при поступлении был повышен более чем у половины (58,2% ДИ: 45,9% - 69,7%) больных ИЭ и колебался от 3,6 до 219,60 пг/мл (норма-12 пг/мл). Ввиду значительной положительной асимметрии распределения маркера мы также анализировали логарифм его концентрации. Натуральный логарифм (ln) от концентрации hsTnI составил 3,14±0,21 (23,10 пг/мл)

ПИЭ характеризовался нарастанием величины протеина до 2,49±0,25 (12,06 пг/мл) у 38,5% (ДИ: 23,4% - 55,7) больных (рис. III.3.4.1).

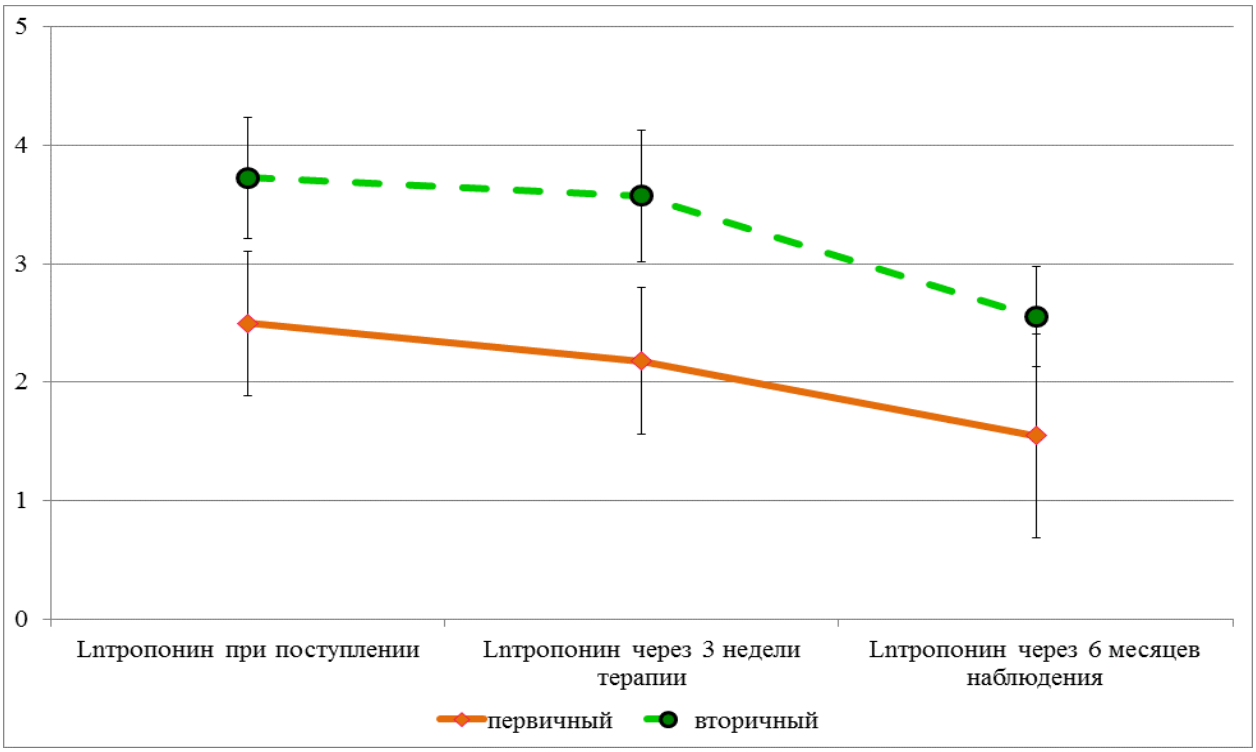


Рисунок III.3.4.1 Динамика показателей ln=(hsTnI) при ИЭ. На графике – среднее из логарифма тропонина с 95% доверительными границами

Максимальные значения hsTnI зарегистрированы у пациентов старше 50 лет (23,81 пг/мл; ln=3,17±0,63).

При высевании коагулазонегативного стафилококка величина маркера в 2,5 раза (23,34 пг/мл; ln=3,15±0,80) превышала показатели при отрицательной гемокультуре (9,30 пг/мл; ln=2,23±0,26).

Статистически значимой связи между уровнем hsTnI и значениями лейкоцитов, лимфоцитов, СОЭ отмечено не было.

Достоверно более высокие концентрации протеина, в среднем, 21,33 пг/мл (In=3,06±0,48), отмечались у 63,6% (ДИ: 39,0% - 83,3%) пациентов с нарушениями ритма и проводимости (p=0,047) (рис. III.3.4.2).

Очаговым изменениям на ЭКГ (пациенты с ИМ в исследование не включались) соответствовало нарастание величины маркера до 30,57 пг/мл (In=3,42±0,48), что в 4,5 раза превышало показатели у остальных пациентов 6,82 пг/мл (In=1,92±0,15) (p=0,002).

При развитии нефрита и васкулита средний уровень hsTnI составил 25,53 пг/мл (In=3,24±0,42), нефрита, васкулита и миокардита - 45,15 пг/мл (In=3,81±0,49).

Более высокое содержание протеина, в 5 раз превышающее норму, диагностировано при наличии интракардиальных абсцессов (60,95 пг/мл; In=4,11±0,30).

Отмечалась значимая корреляционная зависимость между уровнем hsTnI и тяжестью недостаточности кровообращения (r=0,390) (p=0,049): максимальные показатели наблюдались при СН IV ФК - 31,19 пг/мл (In=3,44±0,97) (рис. III.3.4.3).

Концентрация пептида была повышена у 63,6% (ДИ: 39,0% - 83,3%) больных, находившихся в реанимации более суток (19,10 пг/мл; In=2,95±0,42).

Наиболее высокие уровни маркера зарегистрированы у пациентов, погибших в первые 2 недели госпитализации (44,70 пг/мл; In=3,81±0,37) (рис. III.3.4.4).

Через 3 недели терапии снижение концентрации hsTnI, в среднем, на 1,30 пг/мл (In=0,26±0,16), определялось у 72,0% (ДИ: 54,9% - 85,1%), нормализация – у 64,0% (ДИ: 46,5% - 78,9%) больных (рис. III.3.4.1).

Возрастание или сохранение высоких значений пептида коррелировало с рецидивами лихорадки (r=0,442) (p=0,024), повышением уровня нейтрофилов (r=0,451) (p=0,024), СОЭ (r=0,402) (p=0,046), лимфопенией (r=-0,381) (p=0,050) (рис. III.3.4.5, III.3.4.15А).

Наличию впервые возникшей или предшествовавшей фибрилляции предсердий, предсердной и желудочковой экстрасистолии соответствовали более высокие концентрации hsTnI, чем при отсутствии аритмии (49,40 пг/мл; In=3,90±0,33, 19,11 пг/мл; In=2,95±0,86 и 5,99 пг/мл; In=1,79±0,28, соответственно).

Уровни пептида оставались повышены у 66,7% (ДИ: 40,0% - 86,3%) пациентов с рецидивирующими депрессией ST и отрицательными T на ЭКГ (17,99 пг/мл; In=2,89±0,54).

У 4 больных (16,0% ДИ: 6,8% - 31,2%) с симптомами васкулита и нефрита показатели маркера составляли 23,10 пг/мл (In=3,14±0,92), что в 2 раза превышало нормальные значения.

Наиболее высокое содержание hsTnI регистрировалось при наличии интракардиальных абсцессов (53,52 пг/мл; In=3,98±1,08) (p=0,010) и фистул (42,10 пг/мл; In=3,74±0,66) (p=0,002) (рис. III.3.4.6, III.3.4.7).

Уровень пептида коррелировал с размерами левого предсердия (r=0,697) (p‹0,001), левого желудочка (r=0,399) (p=0,048), ФВ (r= –0,404) (p=0,045) и степенью легочной гипертензии (r=0,571) (p=0,003) (рис. III.3.4.8, III.3.4.9).

Максимальные показатели маркера наблюдались при СН IV ФК (46,52 пг/мл; In=3,84±1,99) (рис. III.3.4.10).

У больных с тяжелым течением заболевания, длительно находившихся в условиях реанимации, уровень hsTnI был достоверно выше, чем у остальных пациентов (17,99 пг/мл; In=2,89±0,54 и 5,47 пг/мл, In=1,70±0,78, соответственно) (p=0,026).

Через 6 месяцев наблюдения отмечалось достоверное снижение величины маркера (p=0,046) и нормализация показателя у всех выживших (100,0% ДИ: 66,4% - 99,7%) (рис. III.3.4.1), что позволяет связать повышение величины hsTnI в инфекционно-токсической фазе заболевания с воспалительным процессом, обусловленным повреждающим влиянием провоспалительных цитокинов на миокард и развитием васкулитов.

Приводим клиническое наблюдение, демонстрирующее значительное увеличение уровня hsTnI у пациента с ПИЭ, морфологическое изучение миокарда которого, подтвердило наличие изменений в сердечной мышце, определивших, наряду с клапанным поражением, прогрессирование сердечной недостаточности.

Больной К., 37 лет, поступил в ГКБ им. С.П. Боткина 7 февраля 2015 года.

В декабре 2014 года пациент обратил внимание на ноющие боли в прекардиальной области, не связанные с физической и эмоциональной нагрузкой, слабость, снижение трудоспособности, сердцебиение, однако за медицинской помощью не обращался. В январе 2015 года повысилась температура до 39°С, появились проливные поты, озноб. Амбулаторно получал цефотаксим 4 г. в сутки, что позволило купировать лихорадку, однако сохранялись слабость, кардиалгии, появилась и стала нарастать одышка. В феврале вновь появилась лихорадка, в связи с чем госпитализирован в ГКБ им. С.П. Боткина.

При поступлении больной предъявлял жалобы на повышение температуры тела, одышку при небольшой физической нагрузке, ноющие боли в области сердца. При осмотре: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Температура тела 37,5 С. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости расширены влево на 1 см. Тоны сердца приглушены, выслушивается диастолический шум преимущественно в IV межреберье по левому краю грудины. АД 130/50 мм.рт.ст. ЧСС 104 в минуту, ритм правильный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Селезенка не пальпируется.

Анализ крови 08.02.: Нв-110 г/л, Э-3,97 10*12/л., Л-14,5 10*9/л., Тр-180 10*12/л., нейтр-86,3%, лимф-11,2%, м-2,8%, э-0%, СОЭ-55 мм/ч. Билирубин-10 мкмоль/л, мочевина-2,8 ммоль/л, креатинин-67 мкмоль/л, глюкоза - 4,76 ммоль/л, АЛТ-95 ед/л, АСТ-140ед/л, ЩФ-409 ед/л, ГГТП-176 ед/л.

С-реактивный белок 08.02 - 38,53 мг/л (норма 0-5 мг/л), прокальцитонин 08.02- 1,12 нг/мл (норма ≤0,05 нг/мл), фактор некроза опухоли α (ФНО α) 08.02 - 22,3 пг/мл (норма 0-8,21 пг/мл), тропонин (hsTnI) 08.02 – 23,54 пг/мл (норма-12 пг/мл).

В 3-х кратном посеве крови на стерильность роста микрофлоры не обнаружено.

ЭКГ 07.02: ритм синусовый. Признаки диастолической перегрузки левого желудочка.

ЭХОКГ 08.02: створки аортального клапана неравномерно уплотнены, на правой лоцируются наложения размером до 7-8 мм. Аортальная регургитация III степени. Незначительная дилатация предсердий: левое -41 мм., правое- 38 мм. Дилатация левого желудочка: конечный диастолический размер (КДР)-74 мм, конечный систолический размер (КСР)-52 мм, конечный диастолический объем (КДО)-269 мл, конечный систолический объем (КСО)-68 мл. Фракция выброса (ФВ)-51%.

УЗИ органов брюшной полости 07.02: печень увеличена в размерах - правая доля 175 мм., левая-85 мм., однородной структуры. Селезенка без эхо-структурных изменений.

Данные анамнеза, рецидивирующий характер лихорадки, выявление при ЭХОКГ исследовании наложений на правой створке аортального клапана, аортальная регургитация III степени,

позволили диагностировать первичный ИЭ с поражением аортального клапана. Результаты клинического анализа крови, повышенные концентрации СРБ, РСТ и ФНОα отражали сохраняющийся инфекционно-воспалительный процесс, а высокий уровень hsTnI, в 2 раза, превышающий нормальные значения при отсутствии очаговых изменений на ЭКГ, позволил предположить поражение сердечной мышцы.

На фоне проведенной антибактериальной терапии состояние больного улучшилось, нормализовалась температура, однако выраженная аортальная регургитация и недостаточность кровообращения III функционального класса по NYHA явились показанием для хирургического лечения.

12.03. больному выполнено протезирование аортального клапана механическим протезом Оп-Х №23. При осмотре сердца обращали на себя внимание наложения на створках аортального клапана с признаками активного воспаления, а также дилатация всех камер сердца.

При морфологическом исследовании биоптата ушка правого предсердия, полученного во время оперативного вмешательства, определялись острые деструктивные изменения кардиомиоцитов, набухание эндотелия сосудов, отек стромы, гемореологические нарушения, очаги дистрофии, что свидетельствовало о развитии некоронарогенного повреждения миокарда, которое наряду с клапанной деструкцией, играет существенную роль в прогрессировании сердечной недостаточности.

Уровень hsTnI при ВИЭ при поступлении был увеличен у 75,9% (ДИ: 60,3% - 87,3%) больных, в 2 раза чаще, чем при ПИЭ. Концентрация маркера также превышала показатели в I группе и составила 41,68 пг/мл (In=3,72±0,30) (p=0,030) (рис. III.3.4.1).

Нейтрофилез (r=0,414) (p=0,026), лимфопения (r=-0,380) (p=0,042), нарастание АЧТВ (r=0,513) (p=0,021) и ПВ (r=0,619) (p=0,042) соответствовали высоким показателям протеина (рис. III.3.4.11, III.3.4.12).

Максимальные значения hsTnI наблюдались при ИЭ, вызванном S. aureus (75,94 пг/мл; In=4,33±1,50) и коагулазонегативными стафилококками (95,58 пг/мл; In=4,56±0,59).

У пациентов с пароксизмальной формой ФП уровень маркера достигал 72,24 пг/мл (In=4,28±0,81), пароксизмами желудочковой тахикардии 45,60 пг/мл (In=3,82±0,85), сочетанными нарушениями ритма и проводимости 179,47 пг/мл (In=5,19±0,47), что в 5-15 раз превышало нормальные показатели.

Повышенные концентрации hsTnI регистрировались у большинства больных (94,4% ДИ: 81,5% - 98,6%) с депрессией сегмента ST и отрицательными Т на ЭКГ (47,46 пг/мл; In=3,86±0,33).

Высокие значения маркера наблюдались при повторных эмболиях в систему легочной артерии (1635,98 пг/мл; In=7,40±0,49), головного мозга (601,84 пг/мл; In=6,40±0,28), сосудистые бассейны нескольких органов (111,05 пг/мл; In=4,71±0,43).

Так же, как в группе сравнения, сочетание нефрита, васкулита и миокардита сопровождалось большим увеличением показателя (2670,44 пг/м; In=7,89±1,02), чем комбинация нефрита и васкулита (105,64 пг/м; In=4,66±1,02).

У больных с интракардиальными абсцессами концентрация hsTnI была в 9 раз выше нормальных значений (105,64 пг/мл; ln=4,66±1,25).

Как и при ПИЭ, максимальные значения протеина наблюдались при СН IV ФК (79,04 пг/мл; In=4,37±0,79) (рис. III.3.4.13).

Достоверно более высокие уровни маркера регистрировались у пациентов, нуждающихся в реанимационных мероприятиях (116,75 пг/м; In=4,76±0,62) (p=0,029).

У инъекционных наркоманов при поступлении отмечались нормальные показатели hsTnI: 9,78 пг/мл (In=2,28±0,32) при ВИЭ и 10,07 пг/мл (In=2,31±0,33) при ПИЭ. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем концентрация маркера была достоверно выше при вторичной форме заболевания (67,36 пг/мл; In=4,21±0,94 и 16,44 пг/мл; In=2,80±0,74, соответственно) (p=0,047).

У умерших впоследствии больных, выявлялись более высокие показатели hsTnI, чем у выживших (рис. III.3.4.14). У одного из погибших, больного Б., 49 лет, с ВИЭ, умершего в первые 2 недели госпитализации, концентрация маркера при поступлении составила 2670,44 пг/мл (In=7,89), что в 80 раз превышало показатели у выживших (32,79 пг/мл; In= 3,49±0,36). Заболевание возникло на фоне атеросклеротического поражения аортального клапана, и было вызвано S. aureus. Характеризовалось тяжелым течением с развитием септического шока и СН IV ФК. При этом аортальная регургитация не превышала 2 степени.

Через 3 недели терапии концентрация hsTnI сохранялась повышенной у 67,9% (ДИ: 51,3% - 81,4%) больных, в 2 раза чаще, чем при ПИЭ (36,0% ДИ: 21,1% - 53,5%) и была достоверно выше, чем в группе сравнения (35,52 пг/мл; In=3,57±0,30 и 8,85 пг/мл; In=2,18±0,27, соответственно) (p=0,001) (рис. III.3.4.1).

Отсутствие положительной динамики или повышение уровня протеина регистрировалось при нарастании анемии (r=-0,389) (p=0,041), показателей нейтрофилов (r=0,409) (p=0,031), СОЭ (r=0,514) (p=0,005), спленомегалии (r=0,376) (p=0,050) (рис. III.3.4.15, III.3.4.16).

При выявлении различных нарушений ритма и проводимости показатели маркера составили 39,65 пг/мл (In=3,68±0,36) - в 2,7 раза больше, чем при ПИЭ (14,58 пг/мл; In=2,68±0,46).

Уровни hsTnI были повышены у 88,2% (ДИ: 71,3% - 96,2%) больных с рецидивирующими депрессией ST и отрицательными Т на ЭКГ (35,52 пг/мл; In=3,57±0,63), в 1,3 раза чаще, чем в группе сравнения.

Высокие значения протеина отмечались при развитии ТЭ (44,71 пг/мл; In=3,80±0,50) и иммунокомплексных осложнений (50,91 пг/мл; In=3,93±0,47).

Максимальные концентрации hsTnI соответствовали интракардиальным абсцессам (98,49 пг/мл; In=4,59±0,90) и фистулам (64,07 пг/мл; In=4,16±0,72).

Прогрессирование недостаточности кровообращения на I ФК соответствовало достоверному увеличению концентрации hsTnI на 1,99 пг/мл (In=0,69±0,29) (p=0,005) (рис. III.3.4.17). При СН IV ФК величина маркера достигала 117,92 пг/мл (In=4,77±0,51), что в 10 раз превышало нормальные показатели (рис. III.3.4.18).

Так же, как и при ПИЭ, у больных, нуждающихся в длительном пребывании в реанимационном отделении, показатели протеина были выше (107,77 пг/мл; In=4,68±0,50), чем у менее тяжелых пациентов (24,53 пг/мл; In=3,20±0,33) (p=0,032).

Сохранение высоких концентраций пептида через 3 недели терапии (188,67пг/мл; In=5,24±0,26) соответствовало высокому риску летального исхода (рис. III.3.4.19). При этом максимальные показатели hsTnI регистрировались у

больных, умерших при явлениях нарастающей СН на фоне активного инфекционного процесса (239,85 пг/мл; In=5,48±0,17).

Через 6 месяцев наблюдения у всех выживших (100,0% ДИ: 73,5% - 99,8%) отмечалось достоверное, в среднем, на 3,06 пг/мл (In=1,12±0,30) снижение концентрации hsTnI (p=0,003) (рис. III.3.4.1). Нормализация показателя наблюдалась в половине случаев (50,0% ДИ: 27,7% - 72,3%), в 2 раза реже, чем при ПИЭ. Более высокие значения маркера регистрировались у больных после хирургической коррекции.

Таким образом, развитие ИЭ сопровождается увеличением концентрации hsTnI, преимущественно при вторичной форме заболевания. Обнаружена связь возрастания показателя с клинической выраженностью инфекционного воспаления, осложненным течением ИЭ, морфо-функциональными показателями миокарда и тяжестью СН. Выявлено повышение hsTnI у больных старшей возрастной группы и лиц, злоупотребляющих алкоголем. Сохранение высоких концентраций пептида на фоне антибактериальной терапии является прогностически неблагоприятным фактором, свидетельствующим о наличии активного инфекционного процесса, нарастании тяжести миокардиального поражения и высоком риске летального исхода. Многомесячное повышение уровня маркера соответствует необратимым изменениям миокарда, поддерживающим сердечную недостаточность, которая в отдаленном периоде является основной причиной смерти больных ИЭ.

Глава IV Особенности поражения миокарда при инфекционном эндокардите

IV.1 Инфекционный эндокардит у больных с различным уровнем NT-pro-BNP

В зависимости от величины предшественника натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) пациенты были разделены на 2 группы, в которых проведен сравнительный анализ анамнестических, клинических, лабораторных данных и результатов инструментальных методов обследования. I группу составили 74 пациента с величиной NT-pro-BNP более 250 пг/мл (выраженное поражение миокарда), II - 19 больных с уровнем маркера менее 250 пг/мл (невыраженное поражение миокарда).

Выраженное поражение миокарда (NT-pro-BNP более 250 пг/мл) диагностировано у 48 (64,9% ДИ: 54,3% - 74,4%) мужчин и 26 (35,1% ДИ: 25,6% - 45,7%) женщин. Практически с одинаковой частотой наблюдались пациенты моложе (47,3% ДИ: 36,9% - 57,9%) и старше 50 лет (52,7% ДИ: 42,1% - 63,1%). При этом 16,2% (ДИ: 9,7% - 25,0%) обследованных были старше 70 лет. Средний возраст составил 50,78±2,04 лет.

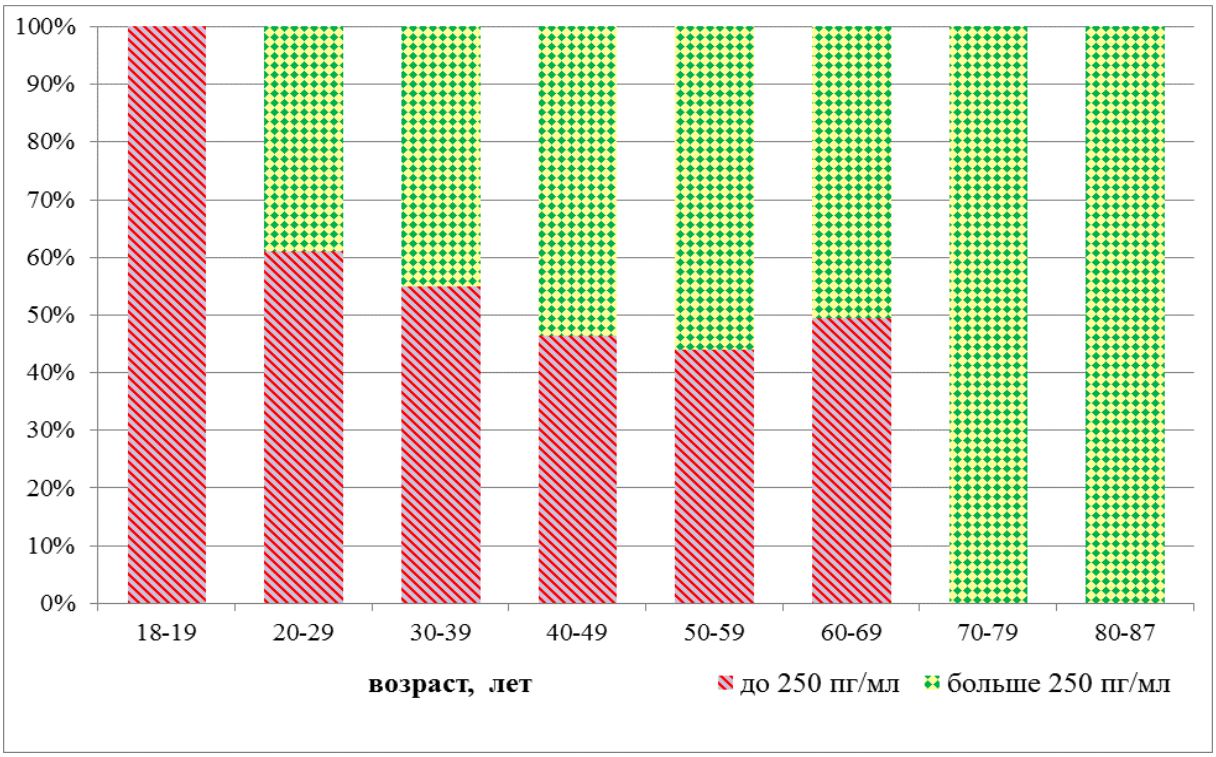


Рисунок IV. 1.1 Возрастная характеристика больных в зависимости от величины NT-pro-BNP

Большинство больных (74,3% ДИ: 64,3% - 82,6%) было доставлено в стационар по каналу скорой медицинской помощи, госпитализация по направлению врачей поликлиники составила лишь 4,1% (ДИ: 1,5% - 9,4%) (рис. IV.1.2). 58,1% (ДИ: 47,4% - 68,2%) наблюдавшихся госпитализированы позже, чем через 30 дней от появления первых симптомов заболевания, половина из них (27,0% ДИ: 18,5% - 37,2%) - более чем через 3 месяца (рис. IV.1.3).

Пациенты преимущественно поступали в терапевтическое отделение (47,3% ДИ: 36,9% - 57,9%), чаще, чем в группе сравнения - в отделения общей и инфекционной реанимации (21,6% ДИ: 14,0% - 31,2% и 10,5% ДИ: 3,4% - 26,0%, соответственно), неврологии и нейрохирургии (6,8% ДИ: 3,0% - 13,3% и 0%, соответственно). 7 больных (9,5% ДИ: 4,8% - 16,8%) госпитализировали в инфекционное, 4 (5,4% ДИ: 2,2% - 11,4%) - в нефрологическое, 3 (4,1% ДИ: 1,5% - 9,4%) - в пульмонологическое и 2 (2,7% ДИ: 0,8% - 7,3%) – в хирургическое отделения (рис. IV.1.4).

На догоспитальном этапе диагноз ИЭ был установлен в 18,9% (ДИ: 11,8% - 28,2%) случаев. Среди направительных диагнозов встречались пневмония (23,0% ДИ: 15,1% - 32,7%), пищевая токсикоинфекция (10,8% ДИ: 5,7% - 18,5%), с равной частотой патология почек и нарушение мозгового кровообращения - 8,1% (ДИ: 3,9% - 15,1%). У 3 пациентов (4,1% ДИ: 1,5% - 9,4%) состояние расценивалось, как «лихорадка неясного генеза» (рис. IV.1.5).

Внутривенное введение наркотиков явилось причиной заболевания у 24,3% (ДИ: 16,2% - 34,2%) больных, реже, чем в группе сравнения (31,6% ДИ: 16,3% - 51,2%). Другие источники инфекции определялись в группах примерно с одинаковой частотой: медицинские вмешательства и манипуляции в 9,5% (ДИ: 4,8% - 16,8%) и 10,5% (ДИ: 3,4% - 26,0%) случаев, очаги хронической инфекции в 5,4% (ДИ: 2,2% - 11,4%) и 5,3% (ДИ: 1,3% - 17,6%) наблюдений, соответственно. У 6,8% (ДИ: 3,0% - 13,3%) и 5,3% (ДИ: 1,3% - 17,6%) больных, соответственно, ИЭ диагностирован после одонтогенных вмешательств (рис. IV.1.6).

Также с равной частотой у пациентов с выраженным и невыраженным поражением миокарда выявляли первичную (50,0% ДИ: 39,4% - 60,6% и 47,4% ДИ:

28,9% - 66,5%, соответственно) и вторичную (50,0% ДИ: 39,4% - 60,6% и 52,6% ДИ: 33,5% - 71,1%, соответственно) формы ИЭ (рис. IV.1.7).

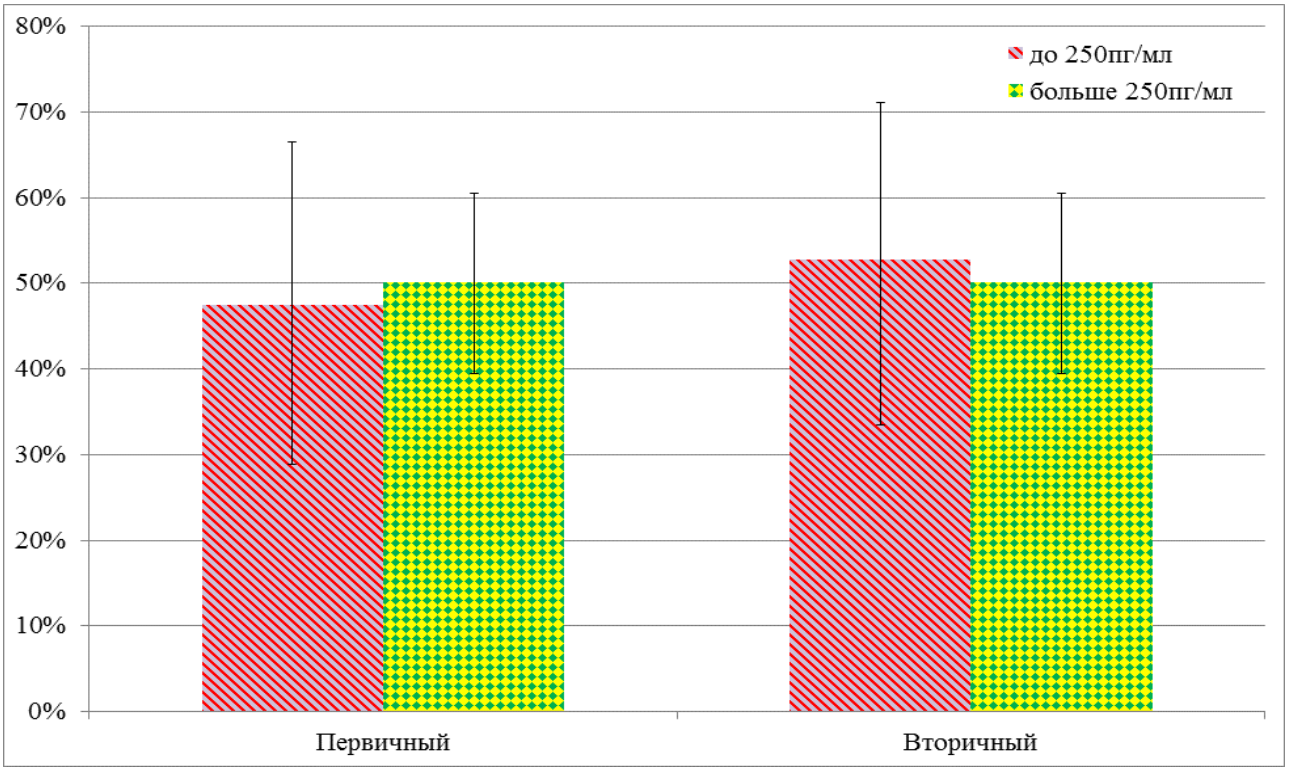


Рисунок IV. 1.7 Частота ПИЭ и ВИЭ у пациентов с различным уровнем NT-pro-BNP

В 2 раза чаще, чем во II группе ВИЭ развивался на фоне атеросклеротического поражения клапанов (18,9% ДИ: 11,8% - 28,2% и 10,5% ДИ: 3,4% - 26,0%, соответственно), в 4 раза реже на фоне двустворчатого аортального клапана (2,7% ДИ: 0,8% - 7,3% и 10,5% ДИ: 3,4% - 26,0%, соответственно). Частота ревматических и врожденных пороков сердца была сопоставима в обеих группах (14,9% ДИ: 8,7% - 23,5% и 15,8% ДИ: 6,1% - 33,1%) (рис. IV.1.8).

У 95,9% (ДИ: 90,6% - 98,5%) пациентов наблюдалась лихорадка. При этом преобладали субфебрильная (31,1% ДИ: 22,0% - 41,5%) и фебрильная (40,5% ДИ: 30,5% - 51,2%) температура длительностью от 1 до 3 недель (рис. IV.1.9, IV.1.10). В 63,5% (ДИ: 52,9% - 73,2%) наблюдений она сопровождалась ознобом и профузным потом, в 54,1% (ДИ: 43,4% - 64,4%) случаев - снижением массы тела.

У трети пациентов (33,8% ДИ: 24,4% - 44,3%) отмечались кожные проявления заболевания. У 18 (24,3% ДИ: 16,2% - 34,2%) обнаруживали мелкоточечные

или крупные геморрагии на туловище и конечностях, у 7 (9,5% ДИ: 4,8% - 16,8%) - на слизистых полости рта и/или конъюнктивы. В группе сравнения геморрагический синдром наблюдался в 3 раза реже (10,5% ДИ: 3,4% - 26,0%).

При лабораторном обследовании более чем у половины больных выявлены анемия (59,5% ДИ: 48,8% - 69,5%), лимфопения (73,0% ДИ: 62,8% - 81,5%), лейкоцитоз (60,8% ДИ: 50,1% - 70,7%), высокие показатели СОЭ (81,1% ДИ: 71,8% - 88,2%). В 67,9% (ДИ: 51,3% - 81,4%) случаев отмечалось повышение уровня IgA, в 71,4% (ДИ: 55,1% - 84,1%) – IgG, в 39,3% (ДИ: 24,5% - 55,9%) - двух иммуноглобулинов. Средние значения лейкоцитов, СОЭ и IgG были несколько выше, чем во II группе, и составляли 12,52±0,79x10^9/л, 37,81±2,23 мм/ч и 45,49± 12,27 г/л, соответственно. Уровень тромбоцитов был достоверно ниже - 200,08±11,66x10^9/л (p=0,009) (таб. IV.1.1).

Более высокие уровни лейкоцитов и СОЭ регистрировались при длительном и рецидивирующем течении лихорадки (r=0,469) (p=0,000), высевании Staphylococcus spp. (r=0,341) (p=0,003), наличии иммунокомплексных осложнений (r=0,211) (p=0,024), необходимости использования вазопрессоров (r=0,231) (p=0,014) (рис. IV.1.11- IV.1.14).

У 54 пациентов (73,0% ДИ: 62,8% - 81,5%) определялась положительная гемокультура. В большинстве случаев она была представлена группой стафилококка (35,1% ДИ: 25,6% - 45,7%): Staphylococcus aureus (21, 6% ДИ: 14,0% - 31,2%) и коагулазонегативными стафилококками (13,5% ДИ: 7,7% - 21,8%). Причиной заболевания являлось также сочетание стафилококковой флоры с Enterococcus, Streptococcus hymoliticus, Acinetobacter lwoffi (5,4% ДИ: 2,2% - 11,4%). У 5 пациентов (6,8% ДИ: 3,0% - 13,3%) установлен рост Enterococcus faecalis, у 4 (5,4% ДИ: 2,2% - 11,4%) - Enterococcus faecium. В 8,1% (ДИ: 3,9% - 15,1%) случаев наблюдались редкие возбудители: Corynebacterium, Lactobacillus, Stenotrophomonas maltophylia (рис. IV.1.15).

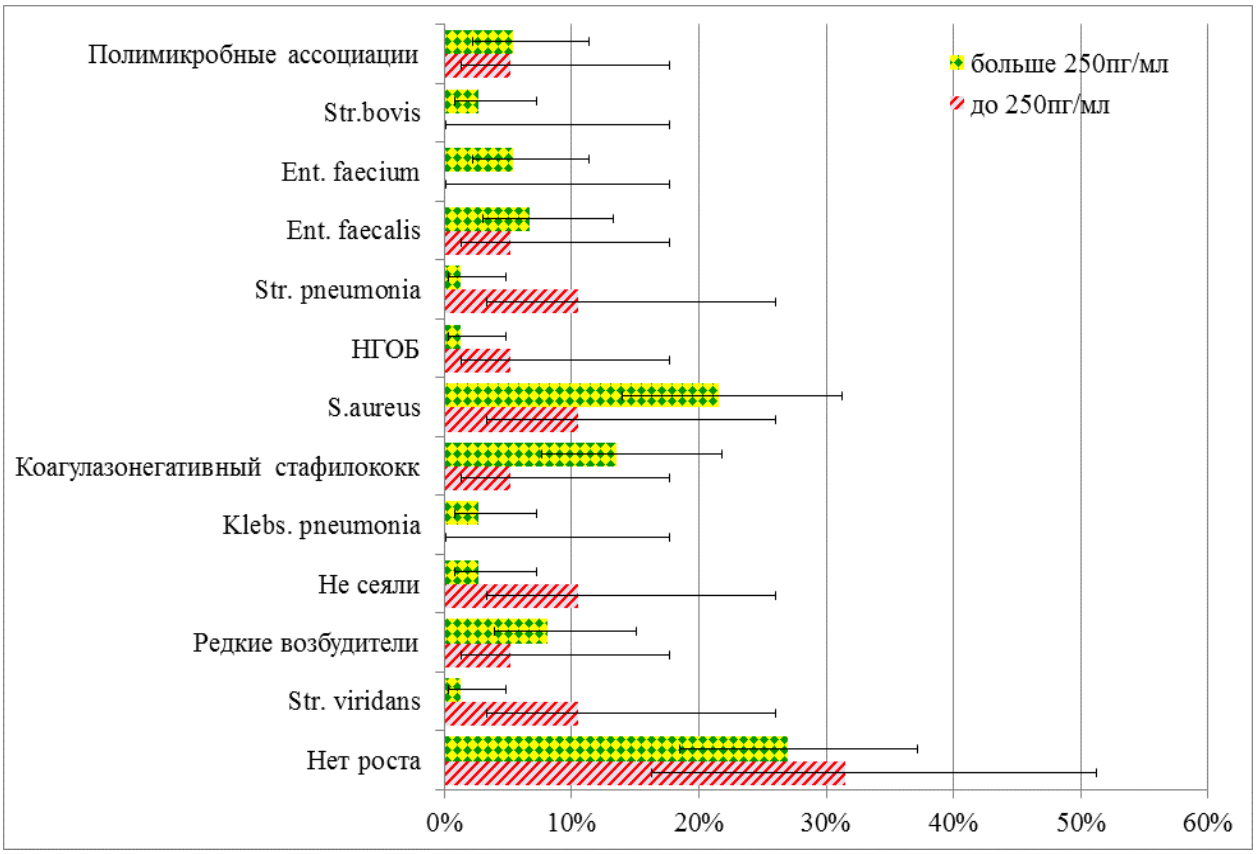


Рисунок IV. 1.15 Микробиологическая структура ИЭ в зависимости от величины NT-pro-BNP

По данным ЭХОКГ исследования вегетации на створках клапанов были выявлены у 98,6% (ДИ: 95,1% - 99,7%) наблюдавшихся, у 1 больного (1,4% ДИ: 0,3% - 4,9%) они не визуализировались, однако диагноз был подтвержден морфологически. В 2 раза чаще, чем в группе сравнения обнаружены крупные вегетации длиной более 10 мм (72,7% ДИ: 62,0% - 81,7% и 38,9% ДИ: 21,5% - 59,0%, соответственно) (рис. IV.1.16).

Практически с равной частотой диагностировали поражение аортального (23,0% ДИ: 15,1% - 32,7%), митрального (27,0% ДИ: 18,5% - 37,2%) и трикуспидального клапанов (24,3% ДИ: 16,2% - 34,2%). В 32,4% (ДИ: 23,2% - 42,9%) случаев наблюдалось поражение правых отделов сердца. У 18 больных (24,3% ДИ: 16,2% - 34,2%) в инфекционный процесс были вовлечены два клапана: аортальный и митральный, митральный и трикуспидальный, митральный и клапан легочной артерии (рис. IV.1.17).

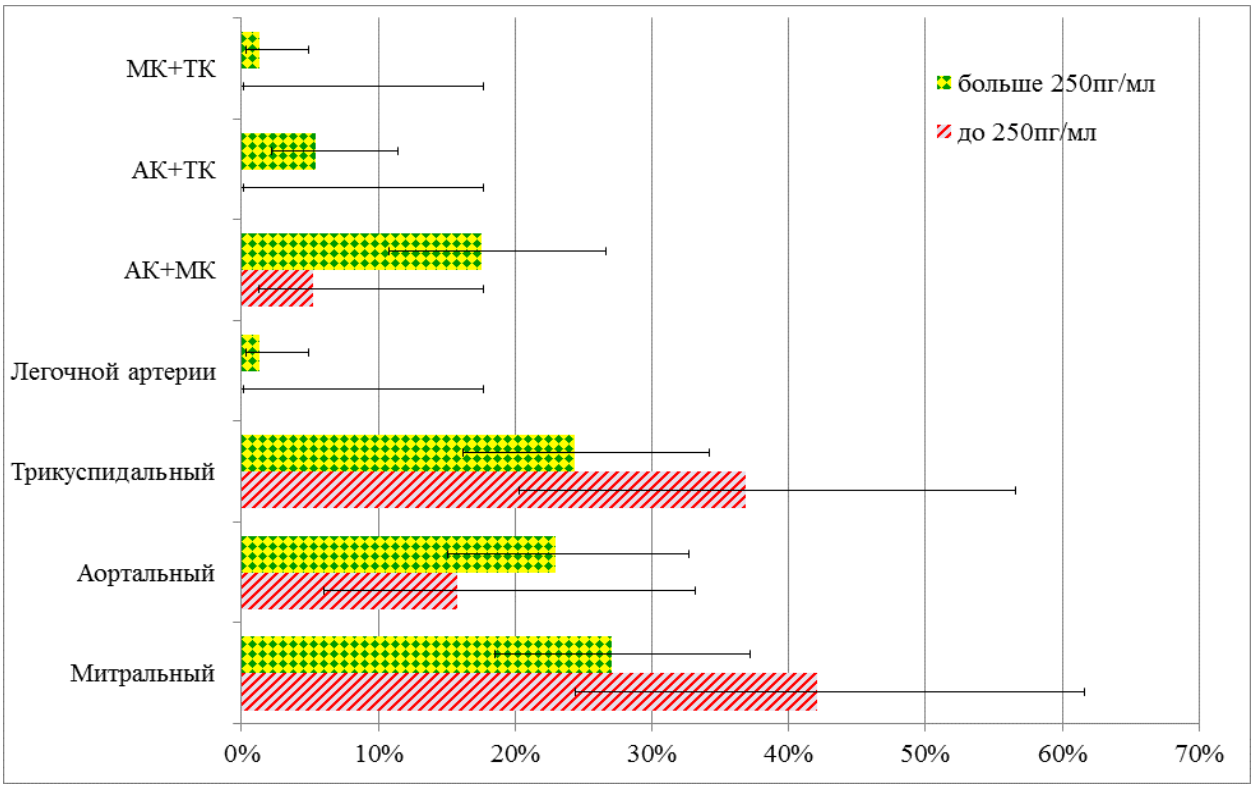


Рисунок IV. 1.17 Частота поражения клапанов в зависимости от величины NT-pro-BNP

У большинства обследованных (60,9% ДИ: 49,5% - 71,5%) определялась сочетанная дилатация правых и левых отделов сердца. Средние значения левого (46,51±1,22 мм.) и правого (45,86±1,26 мм.) предсердий были в 1,2 раза больше, чем во II группе (39,68±2,01мм. и 39,63±1,48 мм., соответственно) (p=0,012 и p=0,021). ФВ – достоверно меньше (51,15±0,78% и 58,21±1,52%, соответственно) (p<0,001) (таб. IV.1.1, рис. IV.1.53- IV.1.56).

В половине наблюдений (52,1% ДИ: 41,4% - 62,6%) отмечался перикардит, в 1,5 раза чаще, чем у пациентов с невыраженным поражением миокарда (31,6% ДИ: 16,3% - 51,2%). При этом в полости перикарда у 3 больных (4,1% ДИ: 1,5% - 9,5%) обнаружили более 600 мл. жидкости (рис. IV.1.18).

Достоверно чаще, чем в группе сравнения выявляли выпот в плевральной полости (69,9% ДИ: 59,4% - 78,9% и 21,1% ДИ: 9,1% - 39,6%, соответственно) (p=0,024), в половине случаев (46,6% ДИ: 36,1% - 57,3%) более 50 мл. (рис. IV.1.19).

Отличительной особенностью группы являлось наличие нарушений ритма и проводимости (78,4% ДИ: 68,8% - 86,0%) (p=0,026). Преобладало сочетание различных вариантов аритмий: пароксизмальной формы мерцательной аритмии, узлового ритма, ЖЭ, ПЭ; ПЭ, ЖЭ, НТ; ЖЭ, пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, неполной блокады ЛНПГ, A-V блокады 1 степени; ПЭ, неполной блокады ПНПГ, A-V блокады 1 степени (39,2% ДИ: 29,3% - 49,9%) (p=0,019). У 5 больных (6,8% ДИ: 3,0% - 13,3%) диагностирована постоянная, у 11 (14,9% ДИ: 8,7% - 23,5%) - пароксизмальная форма мерцательной аритмии (рис. IV.1.20).

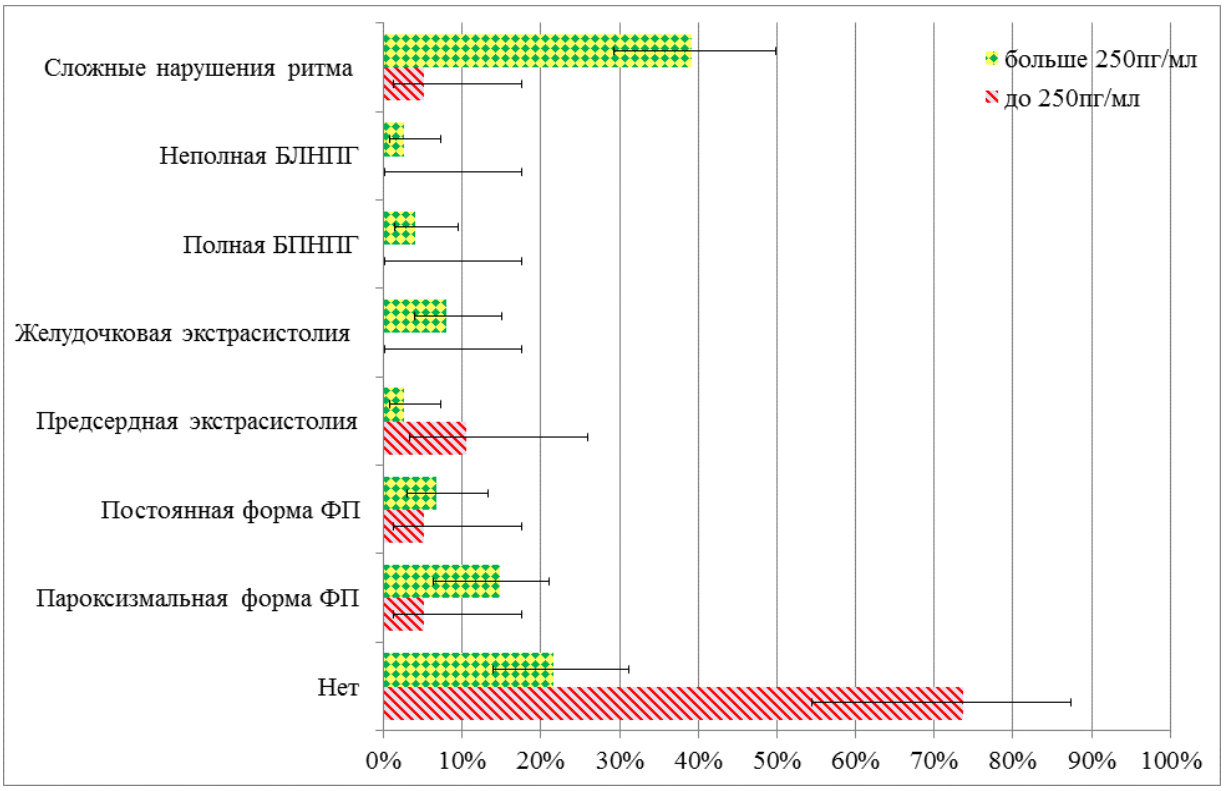


Рисунок IV. 1.20 Характер нарушений ритма и проводимости у пациентов с разным уровнем NT-pro-BNP

В 62,9% (ДИ: 51,9% - 72,8%) случаев при УЗИ брюшной полости выявлена спленомегалия. Наиболее значимое увеличение размеров селезенки встречалось у инъекционных наркоманов (r=0,282) (p=0,017), при дилатации правого желудочка (r=0,290) (p=0,015) и левого предсердия (r=0,323) (p=0,039), осложненном течение ИЭ (r=0,214) (p=0,023) (рис. IV.1.21- IV.1.24). В 2,5 раза чаще, чем во II группе

определялись абсцессы селезенки (13,5% ДИ: 7,7% - 21,8% и 5,3% ДИ: 1,3% - 17,6%, соответственно).

Втрое реже, чем в группе сравнения отсутствовал тромбоэмболический синдром (18,9% ДИ: 11,8% - 28,2% и 57,9% ДИ: 38,4% - 75,6%, соответственно) (p=0,018). У четверти больных встречались ТЭ в систему легочной артерии (25,7% ДИ: 17,4% - 35,7%), у 9,5% (ДИ: 4,8% - 16,8%) – в сосуды селезенки, у 4,1% (ДИ: 1,5% - 9,4%) - в сосуды почек. Чаще, чем у пациентов с невыраженным поражением миокарда диагностированы эмболические инсульты (10,8% ДИ: 5,7% - 18,5% и 0%, соответственно) и множественные ТЭ в сосуды легких и головного мозга; легких и селезенки; головного мозга и почек; коронарные и головного мозга; головного мозга, легких, селезенки и почек; головного мозга, селезенки, почек и сердца (28,4% ДИ: 19,7% - 38,6% и 5,3% ДИ: 1,3% - 17,6%, соответственно) (p=0,043) (рис. IV.1.25).

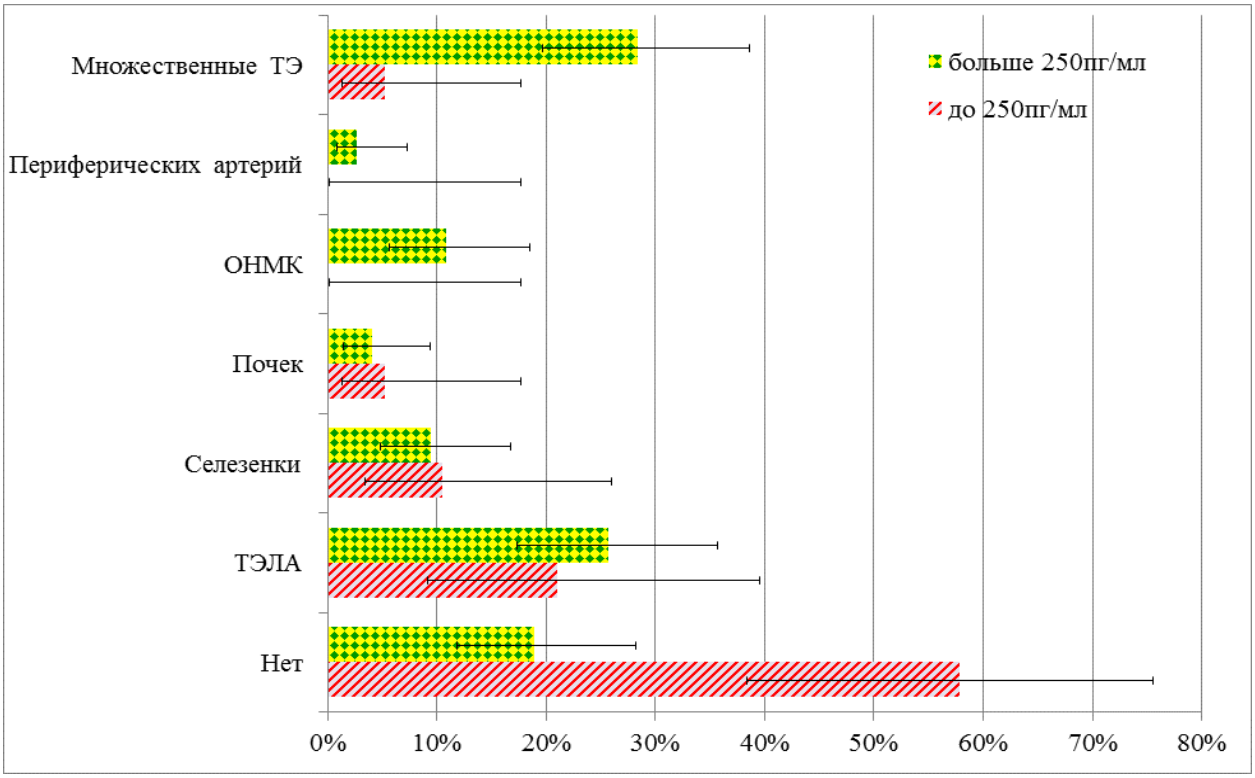


Рисунок IV. 1.25 Характер тромбоэмболических осложнений в зависимости от величины NT-pro-BNP

В структуре ТЭ осложнений эмболии в легочные артерии составили 31,7% (ДИ: 21,7% - 43,2%), сосуды головного мозга - 13,3% (ДИ: 7,1% - 22,6%), селезенки

- 11,7% (ДИ: 5,9% - 20,5%). Заинтересованность нескольких сосудистых бассейнов отмечена в 35,0% (ДИ: 24,6% - 46,7%) наблюдений (рис. IV.1.26).

Наибольшее число ТЭ отмечалось при двусторонней локализации ИЭ (r=0,383) (p=0,001), наличии крупных вегетаций (r=0,410) (p=0,001), дилатации правого (r=0,286) (p=0,022) и левого (r=0,301) (p=0,050) предсердий, почечной недостаточности (r=0,231) (p=0,047), у больных, требующих реанимационных мероприятий (r=0,266) (p=0,022) (рис. IV.1.27- IV.1.31).

У половины пациентов (51,4% ДИ: 40,7% - 61,9%) выявлены иммунокомплексные осложнения. В 21,6% (ДИ: 14,0% - 31,2%) случаев был диагностирован нефрит, в 4 раза чаще, чем в группе сравнения - полиорганные изменения (сочетание нефрита и васкулита; васкулита и миокардита; нефрита, васкулита и полиартрита; нефрита, васкулита и миокардита) (20,3% ДИ: 12,9% - 29,7% и 5,3% ДИ: 1,3% - 17,6%, соответственно) (рис. IV.1.32).

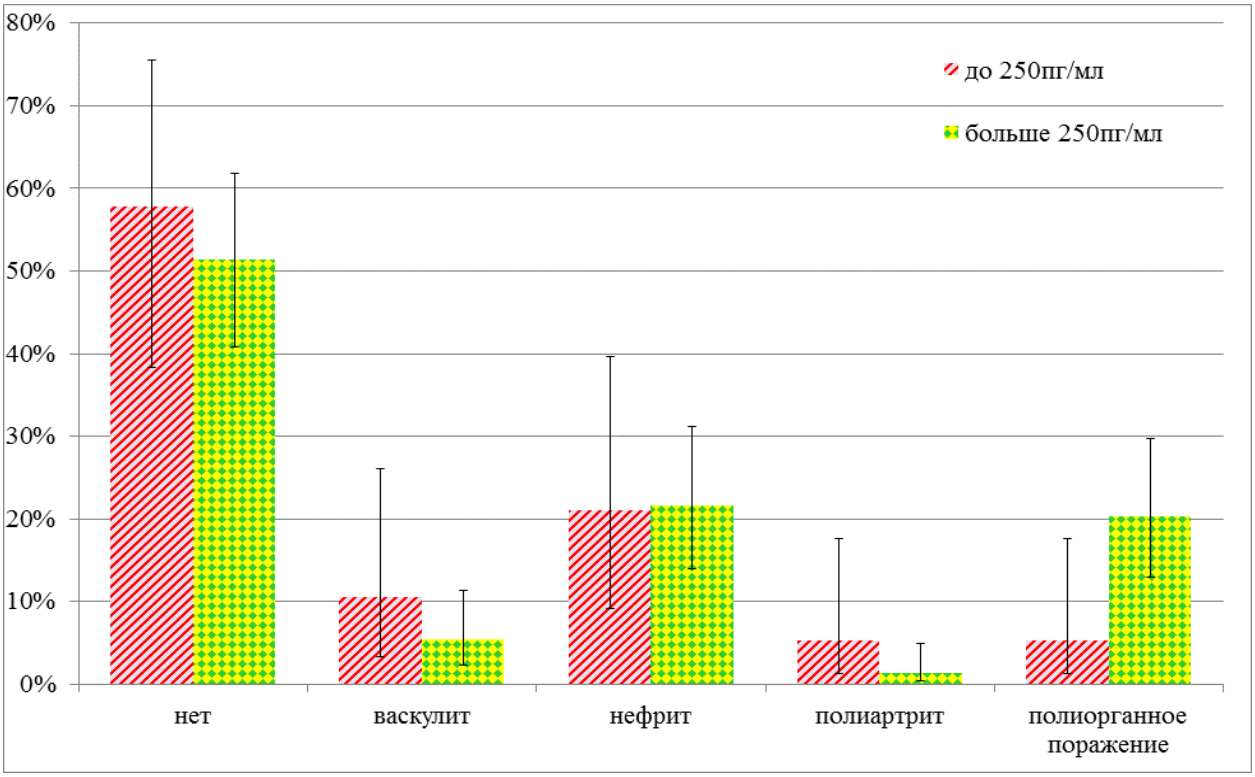


Рисунок IV.1.32 Характер иммунокомплексных осложнений в зависимости от величины NT-pro-BNP

Иммунокомплексные осложнения коррелировали со стафилококковой этиологией ИЭ (r=0,301) (p=0,010), размерами левого желудочка (r=0,430) (p=0,004), гепатомегалией (r=0,279) (p=0,018), спленомегалией (r=0,334) (p=0,023), нефропатией (r=0,541) (p=0,000), тяжелым течением заболевания (r=0,329) (p=0,004) (рис. IV.1.33 - IV.1.34).

Достоверно чаще, чем во II группе, выявляли СН III-IV ФК (63,5% ДИ: 52,9% - 73,2% и 21,1% ДИ: 9,1% - 39,6%, соответственно) (p=0,037), реже - II ФК (32,4% ДИ: 23,2% - 42,9% и 68,4% ДИ: 48,8% - 83,7%, соответственно) (p=0,045) (рис. IV.1.35).

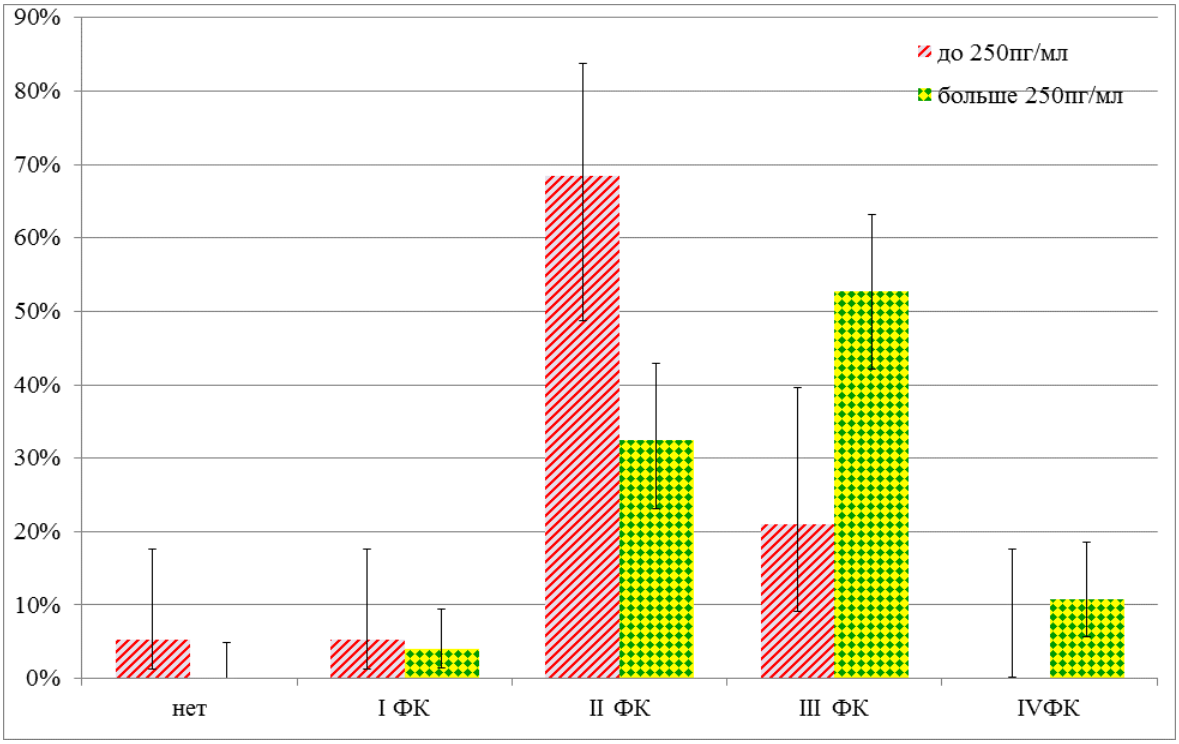


Рисунок IV. 1.35 Сравнительная характеристика СН у пациентов с различным уровнем NT-pro-BNP

Выраженная недостаточность кровообращения преимущественно наблюдалась при длительном догоспитальном периоде (r=0,160) (p=0,014), отрыве хорд (r=0,141) (p=0,030), у больных, имеющих различные нарушения ритма и проводимости (r=0,332) (p=0,000), спленомегалию (r=0,208) (p=0,001), ТЭ осложнения (r=0,141) (p=0,028), нуждающихся в реанимационных мероприятиях (r=0,152) (p=0,020) (рис. IV.1.36).

Осложненное течение ИЭ, требующее нахождения в реанимационном отделении, явилось важным критерием, характеризующим группу: оно встречалось в 3,5 раза чаще, чем у пациентов с невыраженным поражением миокарда (36,5% ДИ: 26,8% - 47,1% и 10,5% ДИ: 3,4% - 26,0%, соответственно) (p=0,043).

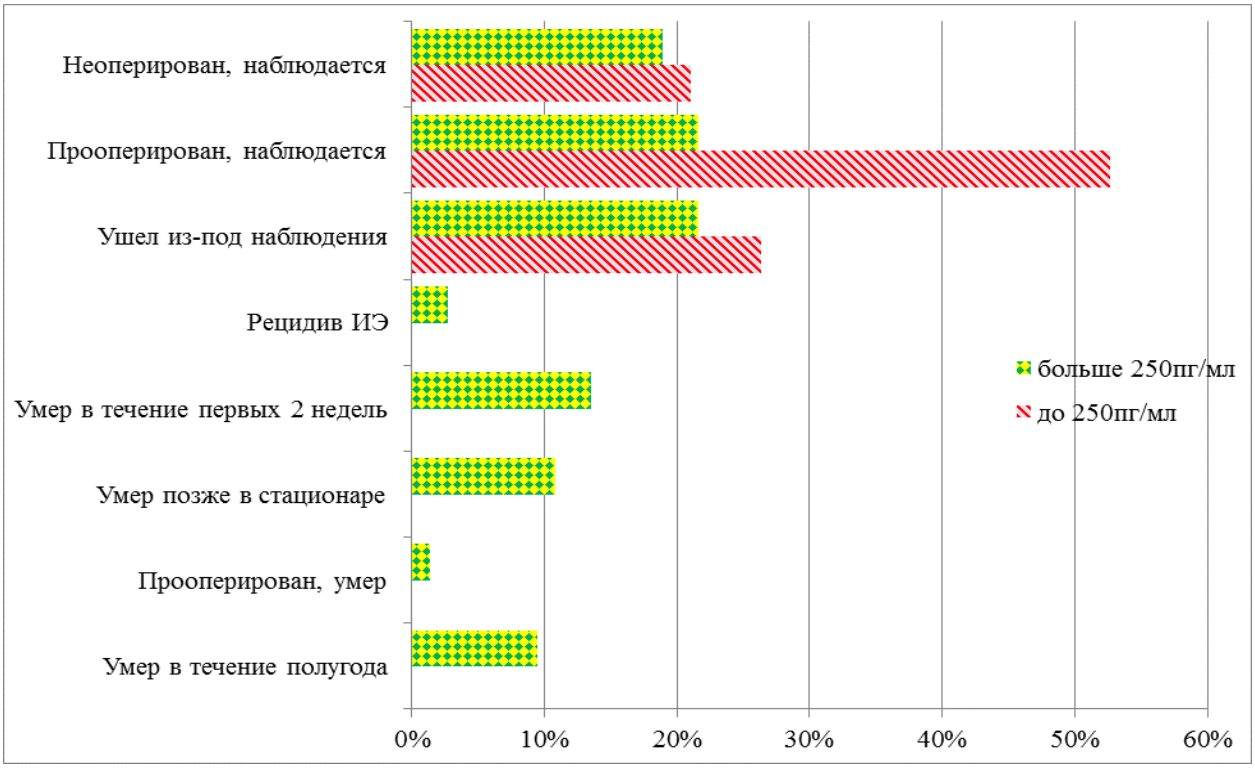


Рисунок IV. 1.37 Исход ИЭ в зависимости от величины NT-pro-BNP

Летальность составила 35,1% (ДИ: 28,0% - 48,5%), в большинстве случаев (24,3% ДИ: 16,2% - 34,2%) – в первые недели нахождения в стационаре (рис. IV.1.37). У трети больных (33,3% ДИ: 17,3% - 53,5%) причиной госпитальной смертности была прогрессирующая СН: с равной частотой изолированная и в сочетании с неконтролируемой инфекцией - 16,7% (ДИ: 6,4% - 34,7%). Изолированный септический процесс развился у 5 пациентов (27,8% ДИ: 13,3% - 47,6%), в сочетании с менингоэнцефалитом у 3 (16,7% ДИ: 6,4% - 34,7%), в комбинации с ТЭЛА у 2 (11,1% ДИ: 3,6% - 27,3%) (рис. IV.1.38). В отдаленном периоде семь больных (90,0% ДИ: 69,2% - 97,5%) погибли в связи с нарастающей недостаточностью кровообращения, один (10,0% ДИ: 2,5% - 30,8%) - от передозировки наркотических препаратов (рис. IV.1.39).

Через 3 недели терапии у большинства обследованных (89,2% ДИ: 81,5% - 94,3%) отмечалась нормализация температуры (рис. IV.1.10). У 68,7% (ДИ: 57,7% - 78,2%) пациентов определялось достоверное, в среднем на 2,61±0,74х10^9/л, уменьшение числа лейкоцитов (p=0,001), при этом их значения в 1,5 раза превышали показатели во II группе (рис. IV.1.40).

В 61,2% (ДИ: 50,0% - 71,5%) и 67,2% (ДИ: 56,2% - 76,8%) случаев, соответственно, наблюдалось нарастание уровня тромбоцитов, в среднем на 69,21±17,63х10^9/л (p<0,001), и лимфоцитов, в среднем на 4,17±1,02% (p<0,001). Величина изменения концентрации лимфоцитов в динамике была достоверно меньше, чем у пациентов с невыраженным поражением миокарда (p=0,040) (рис. IV.1.41- IV.1.42). У 40,3% (ДИ: 29,8% - 51,5%) больных сохранялось повышение СОЭ. Средний уровень показателя в этот период в 1,5 раза превышал норму и составлял 34,06±2,55мм/ч (рис. IV.1.43).

Наиболее высокие показатели лейкоцитов и СОЭ в этот период отмечались у пациентов старше 60 лет (r=0,255) (p=0,037), при стафилококковой этиологии ИЭ (r=0,238) (p=0,050), тяжелом (r=0,223) (p=0,049) и осложненном ((r=0,260) (p=0,034), (r=0,225) (p=0,047)) течение ИЭ (рис. IV.1.44- IV.1.48).

Показатели ЭХОКГ имели разнонаправленные изменения. Отмечалось незначительное, в среднем на 0,73±0,53 мм., уменьшение КДР правого желудочка, сохранялись прежние значения правого предсердия. В тоже время ширина левого предсердия возросла на 0,94±0,60 мм., КДР левого желудочка - на 1,09±0,45 мм. (p=0,018). Размеры предсердий были достоверно больше, чем у пациентов с невыраженным поражением миокарда (p<0,001) (рис. IV.1.49- IV.1.52).

Только у четверти больных наблюдалось уменьшение степени СН (25,4% ДИ: 16,9% - 35,5%). У 29 пациентов (40,8% ДИ: 30,6% - 51,7%) характер ее течения не изменился, еще у 24 (33,8% ДИ: 24,2% - 44,5%) –отмечено нарастание симптомов. Достоверно чаще, чем во II группе диагностировали тяжелую недостаточность кровообращения (p<0,001) (рис. IV.1.53).

СН III-IV ФК чаще выявлялась у больных с различными нарушениями ритма и проводимости (r=0,294) (p=0,013), иммунокомплексными (r=0,264) (p=0,026) и

ТЭ осложнениями (r=0,237) (p=0,046), нуждающихся в использовании вазопрессоров (r=0,331) (p=0,005) (рис. IV.1.54- IV.1.57).

Выраженная недостаточность кровообращения (r=0,431) (p<0,001), высокие показатели СОЭ (r=0,242) (p=0,048), снижение гемоглобина (r=0,339) (p=0,005), протромбинового индекса (r=-0,373) (p=0,006), спленомегалия (r=0,420) (p=0,004) соответствовали низкой эффективности проводимой терапии и неблагоприятному прогнозу заболевания (рис. IV.1.58- IV.1.62).

Через 6 месяцев наблюдения у 92,1% (ДИ: 82,3% - 97,1%) обследованных отмечалась нормализация уровня лимфоцитов (p<0,000), в равном проценте случаев - лейкоцитов и тромбоцитов (89,5% (ДИ: 78,6% - 95,6) (p<0,001). Средние значения СОЭ были достоверно выше, чем в группе сравнения и составляли 16,50±2,03 мм/ч (p=0,046) (рис. IV.1.40- IV.1.43).

У 4 больных (10,5% ДИ: 4,4% - 21,4%) наблюдалось нарастание показателей лейкоцитов, у 10 - СОЭ (26,3% ДИ: 15,4% - 40,2%). Отрицательная динамика воспалительных маркеров встречалась при энтерококковой этиологии ИЭ (r=0,372) (p=0,022), сохраняющейся дилатации левого предсердия (r=0,374) (p=0,042), правого желудочка (r=0,378) (p=0,021), очаговых изменениях на ЭКГ (r=0,352) (p=0,030), ТЭ осложнениях (r=0,425) (p=0,008), у пациентов, погибших в дальнейшем (r=0,785) (p<0,001) (рис. IV.1.63- IV.1.67).

Незначительно уменьшились размеры левого предсердия (на 1,40%) и левого желудочка (на 0,47%), в большей степени - правого предсердия (на 3,77%) (p=0,040) и правого желудочка (на 7,33%). Величины левого (47,16±1,89 мм.) и правого предсердий (44,13±2,10 мм.) достоверно превышали показатели при невыраженном поражении миокарда (37,87±2,29 мм., p=0,008 и 37,00±1,72 мм., p=0,040, соответственно) (рис. IV.1.49- IV.1.52). Также в обеих группах отличалась величина изменения тяжести СН: у пациентов с выраженной миокардиальной патологией она была достоверно меньше (p=0,039) (рис. IV.1.53).

В группе больных с **невыраженным поражением миокарда (NT-pro-BNP менее 250 пг/мл)** встречалось равное количество мужчин и женщин (52,6% ДИ: 33,5% - 71,1% и 47,4% ДИ: 28,9% - 66,5%, соответственно) в возрасте от 18 до 69

лет. В отличие от I группы большинство пациентов (68,4% ДИ: 48,8% - 83,7%) были моложе 50 лет. Средний возраст составил 40,58±3,82 лет (p=0,025) (рис. IV.1.1) (таб. IV.1.1).

Половина больных (57,9% ДИ: 38,4% - 75,6%) была доставлена в стационар по каналу скорой медицинской помощи, в 4 раза чаще, чем в I группе (15,8% ДИ: 6,1% - 33,1% и 4,1% ДИ: 1,5% - 9,4%, соответственно) по направлению врачей поликлиники (рис. IV.1.2). В 2 раза чаще амбулаторно проводилось ЭХОКГ исследование (50,0% ДИ: 30,8% - 69,2% и 29,7% ДИ: 20,8% - 40,1%, соответственно) и посев крови на стерильность (16,7% ДИ: 6,4% - 34,7% и 8,1% ДИ: 3,9% - 15,1%, соответственно).

Более детальное обследование больных способствовало уменьшению средней продолжительности догоспитального периода до 43,79±12,44 дней (в группе сравнения 67,12±9,29 дней) (таб. IV.1.1). Однако, аналогично I группе, почти четверть пациентов (21,1% ДИ: 9,1% - 39,6%) поступила в стационар позже, чем через 3 месяца после появления симптомов ИЭ (рис. IV.1.3).

Среди направительных диагнозов достоверно чаще звучал ИЭ (42,1% ДИ: 24,4% - 61,6%) (p=0,048). В 15,8% (ДИ: 6,1% - 33,1%) случаев диагностировали пневмонию, в 10,5% (ДИ: 3,4% - 26,0%) – заболевания почек, в 5,3% (ДИ: 1,3% - 17,6%) - лихорадку «неясного генеза» (рис. IV.1.5).

У большинства пациентов встречалась лихорадка (84,2% ДИ: 66,9% - 93,9%). (рис. IV.1.9). В 83,3% (ДИ: 65,3% - 93,6%) случаев она сопровождалась ознобом и профузным потом, в 55,6% (ДИ: 35,7% - 74,0%) - снижением массы тела.

При изучении лабораторных показателей менее чем у половины больных выявлены анемия (42,1% ДИ: 24,4% - 61,6%), лейкоцитоз (47,4% ДИ: 28,9% - 66,5%), повышение уровня Ig A (42,9% ДИ: 18,4% - 71,0%), в 2 раза реже, чем в предыдущей группе - лимфопения (36,8% ДИ: 20,3% - 56,6%) и повышение СОЭ (31,6% ДИ: 16,3% - 51,2%). Отмечены также более низкие средние значения уровня лейкоцитов (11,90±1,32x10^9/л) и СОЭ (35,00±4,52 мм/ч), более высокие - тромбоцитов 274,68±31,59x10^9/л (p=0,009) (таб. IV.1.1).

Количество лейкоцитов и СОЭ достоверно коррелировало со своевременным установлением диагноза (r=-0,605) (p=0,008) и (r=-0,474) (p=0,047), соответственно, правосторонней локализацией поражения (r=0,469) (p=0,043) и (r=0,495) (p=0,031), соответственно, снижением массы тела (r=0,600) (p=0,008) и (r=0,674) (p=0,002), соответственно. У больных с рецидивирующим течением лихорадки, средняя концентрация IgA была достоверно выше, чем у остальных пациентов (r=0,800) (p=0,031) (рис. IV.1.68- IV.1.71).

Гемокультура была положительной в 68,4% (ДИ: 48,8% - 83,7%) случаев. В 2 раза реже, чем в I группе определялись Staphylococcus aureus (10,5% ДИ: 3,4% - 26,0%), коагулазонегативные стафилококки (5,3% ДИ: 1,3% - 17,6%), энтерококковая флора (5,3% ДИ: 1,3% - 17,6%). В микробиологической структуре заболевания преобладали Streptococcus viridans (10,5% ДИ: 3,4% - 26,0%) и Streptococcus pneumonia (10,5% ДИ: 3,4% - 26,0%) (рис. IV.1.15).

При ЭХОКГ исследовании наиболее часто определялось поражение митрального (42,1% ДИ: 24,4% - 61,6%) или трикуспидального (36,8% ДИ: 20,3% - 56,6%) клапанов. В 2 раза реже, чем в предыдущей группе, в инфекционный процесс вовлекался аортальный клапан (15,8% ДИ: 6,1% - 33,1%), в 4 раза реже - два клапана (5,3% ДИ: 1,3% - 17,6%) (рис. VI.1.17).

Почти в 2 раза чаще диагностирована дилатация правых камер сердца (31,3% ДИ: 15,2% - 52,4% и 18,8% ДИ: 11,3% - 28,7%, соответственно), меньше наблюдалось больных с расширением двух полостей (37,5% ДИ: 19,8% - 58,7% и 60,9% ДИ: 49,5% - 71,5%).

По сравнению с I группой, у большинства пациентов (73,7% ДИ: 54,4% - 87,4%) выявляли симптомы недостаточности кровообращения I-II ФК (p=0,041) (рис. IV.1.35).

Со значительным улучшением были выписаны из стационара 68,4% (ДИ: 48,8% - 83,7%) больных. В 2 раза чаще, чем в группе сравнения (52,6% ДИ: 33,5% - 71,1% и 21,6% ДИ: 14,0% - 31,2%, соответственно) пациенты успешно прооперированы. Летальных исходов не отмечалось (рис. IV.1.37).

Через 3 недели терапии лихорадка сохранялась у 10,5% (ДИ: 3,4% - 26,0%) больных (рис. IV.1.10). У 78,9% (ДИ: 60,4% - 90,9%) наблюдавшихся отмечалось достоверное, в среднем на 4,32±1,25x10^9/л, снижение уровня лейкоцитов (p=0,003). В большинстве случаев (63,2% ДИ: 43,4% - 79,7% и 84,2% ДИ: 66,9% - 93,9%, соответственно) выявлено нарастание величины тромбоцитов (в среднем, на 46,68±34,43x10^9/л) и лимфоцитов (в среднем, на 8,88±2,25%) (p=0,001). Так же, как в I группе, нормализации СОЭ не отмечалось почти у половины больных (47,4% ДИ: 28,9% - 66,5%) (рис. IV.1.40- IV.1.43).

У инъекционных наркоманов (r=0,531) (p=0,019), поздней диагностике ИЭ (r=-0,499) (p=0,035), сохраняющихся крупных вегетациях (r=0,540) (p=0,050) уровень СОЭ и лейкоцитов достоверно превышал показатели у остальных больных (рис. IV.1.72- IV.1.74).

Отмечалась положительная динамика размеров полостей сердца, наиболее выраженная для левого (1,42±0,92 мм.) и правого (0,53±0,24 мм.) предсердий (p=0,041) (рис. IV.1.49- IV.1.52).

У большинства больных (89,5% ДИ: 74,0% - 96,6%) наблюдалось уменьшение или сохранение прежних симптомов недостаточности кровообращения. В 3 раза реже, чем в I группе диагностировали прогрессирование СН (10,5% ДИ: 3,4% - 26,0% и 33,8% ДИ: 24,2% - 44,5% (рис. IV.1.53).

Через 6 месяцев наблюдения только у 1 больного (6,7% ДИ: 1,7% - 21,8%), употребляющего наркотические препараты внутривенно, сохранялись лейкоцитоз, тромбоцитопения и высокие значения СОЭ. Отмечались также эпизоды лихорадки до 38,3С с ознобом, снижение массы тела, рецидивировали ТЭ осложнения. В дальнейшем пациент погиб в связи с прогрессирующим септическим процессом и нарастающей СН.

По сравнению с I группой, отмечено достоверное или близкое к достоверному уменьшение размеров всех полостей сердца: левого предсердия (на 4,58%)(p=0,010), левого желудочка (на 3,52%) (p=0,048), правого предсердия (на 6,62%)(p=0,064) и правого желудочка (на 10,46%) (p=0,041) (рис. IV.1.49- IV.1.52).

У 80,0% (ДИ: 59,5% - 92,2%) больных симптомы недостаточности кровообращения отсутствовали (рис. IV.1.53).

Таким образом, выраженное поражение миокарда развивается во всех возрастных группах при поздней верификации диагноза ИЭ, наркомании, злоупотреблении алкоголем, стафилококковой и энтерококковой этиологии заболевания. Характеризуется высокой активностью инфекционно-токсического процесса (лихорадкой, лейкоцитозом, увеличением СОЭ, спленомегалией, крупными вегетациями на клапанах). У большинства пациентов выявляются различные нарушения ритма и проводимости, ТЭ и иммунокомплексные осложнения, бивентрикулярная сердечная недостаточность. Пациенты нередко нуждаются в реанимационных мероприятиях. Максимальная смертность приходится на первые недели госпитализации. Невыраженное поражение миокарда чаще наблюдается у лиц моложе 50 лет, поступивших в стационар с диагнозом ИЭ, стрептококковой этиологией заболевания и протекает с меньшей активностью инфекционно-воспалительного процесса, преимущественным поражением правых камер сердца, редким осложненным течением, СН I-II ФК и характеризуется благоприятным прогнозом. Полученные данные свидетельствуют о тесной связи активности воспаления с поражением миокарда: лейкоцитоз, увеличение СОЭ, спленомегалия, крупные вегетации на клапанах коррелировали с нарушениями ритма и проводимости, изменениями ST-T на ЭКГ, выраженностью недостаточности кровообращения.

IV.2. Исследование маркеров воспаления, бактериальной инфекции и повреждения миокарда при различном уровне NT-pro-BNP

IV.2.1 Маркеры воспаления

IV.2.1.1 С-реактивный белок

Количество СРБ при поступлении было повышено у всех больных (100,0% ДИ: 95,1% - 100,0%) с **NT-pro-BNP более 250 пг/мл (выраженное поражение миокарда)** и составило, в среднем, 68,27±7,04 мг/л (норма 0-5мг/л) (рис. IV.2.1.1.1).

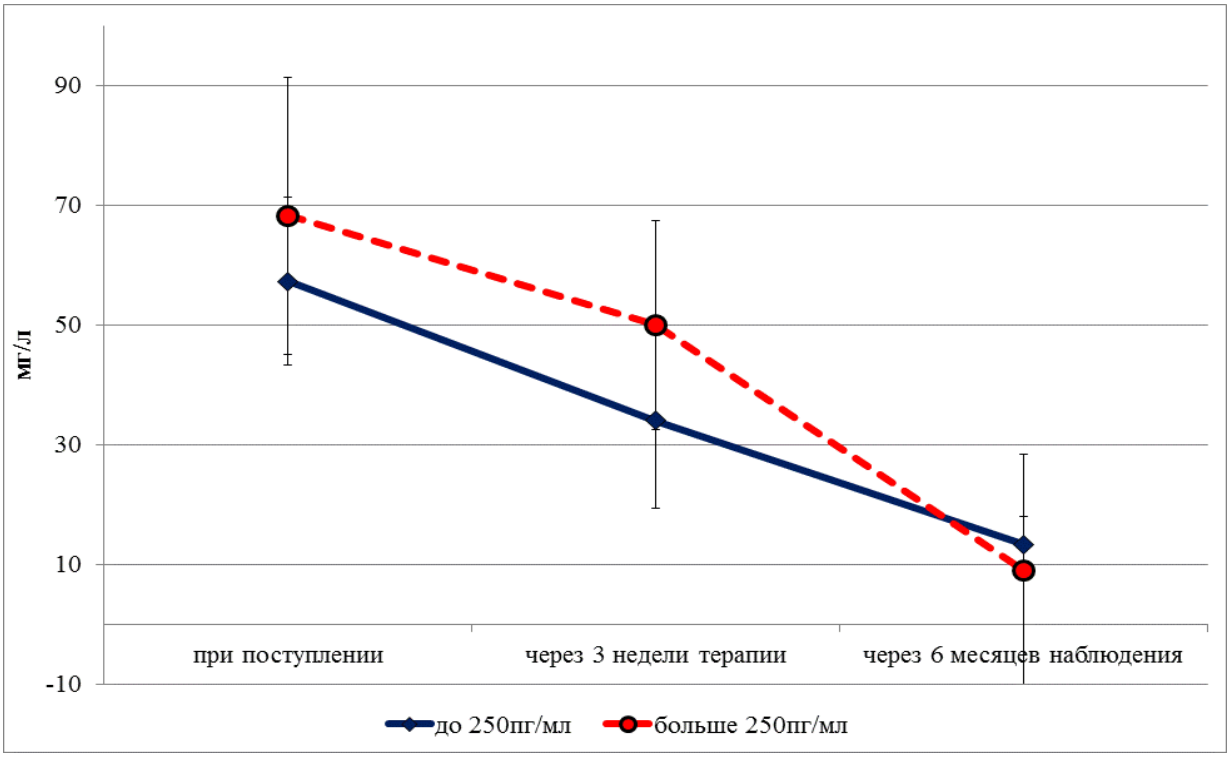


Рисунок IV.2.1.1.1 Динамика уровня СРБ у пациентов ИЭ

Наиболее высокие концентрации маркера наблюдались у молодых пациентов (p=0,014) (рис.IV.2.1.1.2).

При ПИЭ количество протеина было почти в 2 раза выше, чем при ВИЭ (85,50±11,03 мг/л и 50,55±7,78 мг/л, соответственно) (p=0,012).

Уровень СРБ достоверно коррелировал с активностью инфекционно-воспалительного процесса: лихорадкой (r=0,360) (p=0,002), лейкоцитозом (r=0,480) (p<0,001), нейтрофилезом (r=0,522) (p<0,001), повышением СОЭ (r=0,362)

(p=0,002). Также отмечена взаимосвязь показателя с величиной лимфоцитов (r=-0,484) (p<0,001) и протромбинового индекса (r=-0,366) (p=0,003) (рис.IV.2.1.1.3, IV.2.1.1.6А).

Максимальные значения маркера, в 20-25 раз превышающие норму, отмечались при ИЭ, вызванном Staphylococcus aureus в виде моноинфекции (105,72±20,07мг/л) (p=0,003) или в сочетании с Acinetobacter lwoffi (146,00±19,74 мг/л).

У пациентов с нарушениями ритма уровень СРБ превышал показатели при отсутствии аритмии (77,39±11,84 мг/л и 58,89±7,32 мг/л, соответственно). Наиболее высокое содержание протеина регистрировалось у пациентов с сочетанными нарушениями ритма и проводимости: ПЭ+ЖЭ+неполная блокада ПНПГ (274,81±75,11 мг/л), пароксизмальная форма ФП+ПЭ+ЖЭ+ритм из А-V соединения (125,30±57,04 мг/л), ПЭ+ЖЭ+ЖТ+ А-V блокада I степени (197,10±29,34 мг/л).

На величину СРБ оказывали влияние ТЭ (76,10±9,34 мг/л) и иммунокомплексные (74,76±9,21 мг/л) осложнения. Максимальное содержание протеина регистрировалось при ТЭ в систему легочной артерии с развитием инфарктной пневмонии (101,40±19,72 мг/л), множественной эмболии (99,57±33,40 мг/л), развитии нефрита, васкулита и артрита (108,20±37,13мг/л).

У инъекционных наркоманов концентрация маркера при поступлении превышала нормальные значения в 20 раз (99,18±17,04 мг/л) (p=0,015). У пациентов, злоупотреблявших алкоголем, наблюдались более низкие показатели протеина - 57,22±16,40 мг/л.

Высокие показатели СРБ соответствовали тяжелому течению заболевания, необходимости длительного пребывания в реанимационном отделении (80,15±12,00 мг/л).

Уровень СРБ при поступлении имел прогностическое значение в госпитальном периоде: максимальные значения зарегистрированы у 9 больных (23,7% ДИ: 13,4% - 37,3%), погибших через 3-4 недели после поступления в стационар (99,78±23,28 мг/л) (рис.IV.2.1.1.7)

Через 3 недели терапии уровень СРБ уменьшился в, среднем, на 16,09±7,91 мг/л (p=0,046) у 70,8% (ДИ: 59,8% - 80,1%) больных, однако оставался повышенным в большинстве (90,8% ДИ: 83,0% - 95,6%) случаев (рис.IV.2.1.1.1).

Незначительная положительная динамика или нарастание уровня показателя регистрировались при лейкоцитозе (r=0,410) (p=0,001), лимфопении (r=-0,237) (p=0,047), анемии (r=-0,265) (p=0,033), высоких значениях СОЭ (r=0,310) (p=0,012) и креатинина (r=0,315) (p=0,013) (рис.IV.2.1.1.6В, IV.2.1.1.8, IV.2.1.1.9).

Концентрация СРБ была достоверно выше у пациентов с сохраняющимися нарушениями ритма и проводимости (65,27±12,57 мг/л) (p=0,027) и/или изменениями сегмента ST и зубца Т на ЭКГ (66,39±31,26 мг/л) (p=0,050) (рис.IV.2.1.1.11, IV.2.1.1.12).

Уменьшение тяжести недостаточности кровообращения сопровождалось достоверным снижением уровня протеина до 21,62±3,68 мг/л (p=0,022), прогрессирование – нарастанием показателя до 75,00±15,69 мг/л. При этом максимальные значения маркера зарегистрированы при СН IV ФК (78,02±18,07 мг/л) (рис.IV.2.1.1.13).

Отмечалась корреляционная зависимость между уровнем СРБ в динамике и длительным лечением в условиях реанимационного отделения (r=0,253) (p=0,042) (рис.IV.2.1.1.14).

Через 6 месяцев наблюдения снижение уровня СРБ, в среднем, на 44,98±8,77 мг/л (p<0,001) отмечено у 91,7% (ДИ: 78,9% - 97,3%), нормализация – у 41,7% (ДИ: 25,6% - 59,4%) больных (рис.IV.2.1.1.1).

Нарастание нейтрофилеза (r=0,524) (p=0,009), лимфопении (r=-0,535) (p=0,007), величины СОЭ (r=0,546) (p=0,006), размеров левого желудочка (r=0,471) (p=0,020), правого предсердия (r=0,470) (p=0,036) в динамике сопровождалось достоверно менее выраженным уменьшением величины маркера (рис.IV.2.1.1.15, IV.2.1.1.16, IV.2.1.1.17).

Исследование концентрации СРБ у пациентов **с NT-pro-BNP менее 250 пг/мл (невыраженное поражение миокарда)** выявило ее повышение у 89,5% (ДИ: 74,0% - 96,6%) больных. Средние значения маркера были в 1,2 раза меньше, чем в

I группе и составляли 57,33±10,10 мг/л (рис.IV.2.1.1.1). Так же, как у больных с выраженным поражением миокарда, уровень СРБ коррелировал с лейкоцитозом (r=0,627) (p=0,004), нейтрофилезом (r=0,631) (p=0,004), лимфопенией (r=0,684) (p=0,001), повышением СОЭ (r=0,748) (p<0,001), снижением протромбинового индекса (r=-0,573) (p=0,016) (рис.IV.2.1.1.4, IV.2.1.1.5, IV.2.1.1.6А).

Аналогично группе сравнения более высокие показатели маркера регистрировались при ТЭ (92,16±17,83 мг/л) (p=0,003) и иммунокомплексных (74,20±21,29 мг/л) осложнениях.

У пациентов, длительно находившихся в реанимационном отделении, концентрация СРБ была достоверно выше (128,96±27,85 мг/л), чем у остальных больных (48,90±10,21 мг/л) (p=0,021).

У инъекционных наркоманов величина протеина в 18 раз превышала нормальные значения и составляла 90,62±20,64 мг/л (p=0,016).

Через 3 недели терапии наблюдалось снижение концентрации СРБ, в среднем, на 23,31±9,58 мг/л (p=0,026) у 73,7% (ДИ: 54,4% - 87,4%), нормализация - у 10,5% (ДИ: 3,4% - 26,0%) больных. Величина маркера в этот период была в 1,5 раза меньше, чем в I группе (34,01±8,33 мг/л и 50,01±7,28 мг/л, соответственно) (рис.IV.2.1.1.1).

Наибольшее влияние на уровень СРБ оказывали сохраняющиеся признаки активности инфекционного процесса: нейтрофилез (r=0,631) (p=0,004), анемия(r=-0,601) (p=0,007), повышение СОЭ(r=0,748) (p<0,001), крупные вегетации (r=0,657) (p=0,015) (рис.IV.2.1.1.8В, IV.2.1.1.9А, IV.2.1.1.10).

У инъекционных наркоманов величина протеина превышала нормальные значения в10 раз (58,22±17,28 мг/л) (p=0,045).

Через 6 месяцев наблюдения отмечалось снижение величины СРБ, в среднем на 59,02±16,73 (p=0,006) у всех обследованных (100,0% ДИ: 69,2% - 99,7%) (рис.IV.2.1.1.1).

Нормализация показателя наблюдалась в 88,9% (ДИ: 66,4% - 97,2%) случаев, в 2 раза чаще, чем в I группе. Высокие значения маркера соответствовали нарастанию в динамике нейтрофилеза (r=0,829) (p=0,003), лимфопении (r=0,862) (p=0,001), величины СОЭ (r=0,589) (p=0,050) (рис.IV.2.1.1.15, IV.2.1.1.16А).

Максимальные показатели СРБ регистрировались у инъекционных наркоманов (48,10±42,10 мг/л) (p=0,032).

У пациентов с NT-pro-BNP менее 250 пг/мл значимой связи между показателями СРБ при поступлении, через 3 и 6 месяцев наблюдения и нарушениями ритма и проводимости, изменениями сегмента ST и зубца Т на ЭКГ, СН выявлено не было.

IV.2.1.2 Фактор некроза опухоли α (ФНОα)

Уровень ФНОα повышался при поступлении у всех больных (100,0% ДИ: 94,9% - 100,0%) **с NT-pro-BNP более 250 пг/мл** и составил, в среднем, 25,22±0,91пг/мл (норма – 0-6пг/мл) (рис.IV.2.1.2.1).

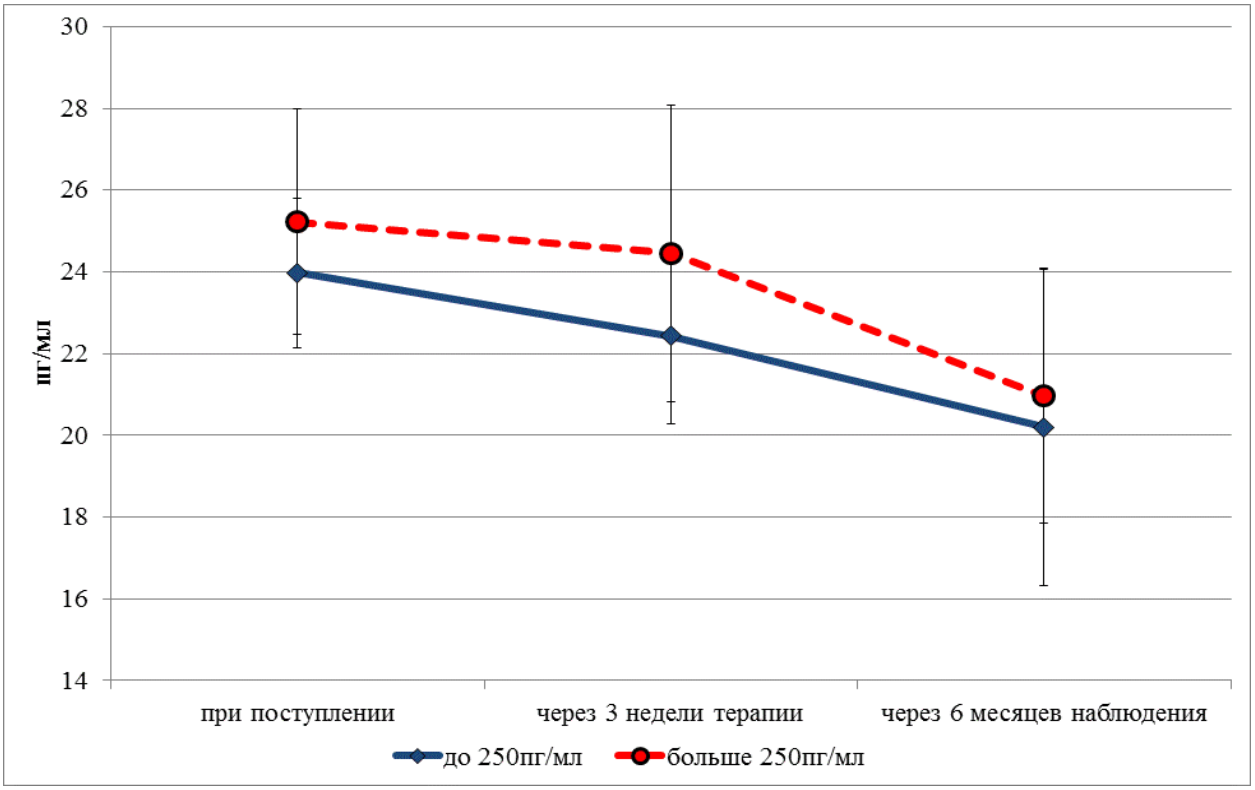


Рисунок IV.2.1.2.1 Динамика уровня ФНОα у пациентов ИЭ

Нарастание концентрации цитокина выявлялось во всех возрастных группах, однако максимальные значения регистрировались у пациентов моложе 40 лет (30,41±2,91пг/мл) (p=0,001) (рис.IV.2.1.2.2).

Наиболее высокое содержание ФНОα наблюдалось при ПИЭ (26,85±1,40 пг/мл), фебрильной лихорадке (27,06±1,67пг/мл), лейкоцитозе (26,98±1,36 пг/мл), спленомегалии (26,13±1,23 пг/мл).

Величина маркера была достоверно больше при ИЭ, вызванном Staphylococcus spp. (27,33±1,59 пг/мл) (p=0,007). При высевании Enterococcus spp. уровень цитокина были существенно ниже (18,97±1,46 пг/мл) (p=0,050).

При иммунокомплексных и ТЭ осложнениях количество ФНОα превышало показатели при неосложненном течении заболевания (26,38±1,45пг/мл, 25,78±1,29

пг/мл и 22,86±1,08 пг/мл, соответственно), однако различия были статистически не достоверны.

Отмечена выраженная корреляционная зависимость между величиной цитокина и внутривенным использованием наркотических препаратов (r=0,431) (p<0,001) (рис.IV.2.1.2.3). У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, концентрация маркера не превышала показатели у остальных обследованных (24,00±1,68 пг/мл и 25,50±1,06 пг/мл, соответственно).

У больных, нуждающихся в длительном пребывании в условиях реанимационного отделения, погибших в первые недели госпитализации, значения ФНОα составляли 28,25±3,92 пг/мл, что в 4,7 раза превышало нормальные показатели.

У 11 больных (15,7% ДИ: 9,2% - 24,7%) при поступлении регистрировались низкие уровни цитокина (менее 19 пг/мл). Заболевание протекало тяжело и характеризовалось рецидивирующей лихорадкой (81,8% ДИ: 58,7% - 94,0%), ТЭ в сосуды головного мозга, почек, селезенки, периферических артерий (18,2% ДИ: 6,0% - 41,3%), абсцессами аортального клапана и селезенки (9,1% ДИ: 2,3% - 28,5%), абсцессами легких (18,2% ДИ: 6,0% - 41,3%). В 4 случаях (36,4% ДИ: 16,7% - 61,0%) выявлено расширение левого предсердия до 60-70 мм., в 2 (18,2% ДИ: 6,0% - 41,3%) – повышение давления в легочной артерии более 70 мм.рт.ст. В 3 наблюдениях (27,3% ДИ: 10,9% - 51,8%) отмечались пароксизмы ЖТ в сочетании с A-V блокадой I степени или ритмом из A-V соединения. Смертность составила 45,5% (ДИ: 23,4% - 69,2%):1 пациент умер в раннем,3-в позднем госпитальном периоде, 1 – в первые сутки после оперативного вмешательства.

Через 3 недели терапии у 43,5% (ДИ: 30,9% - 56,8%) пациентов выявлялось незначительное, в среднем, на 0,76±0,28 пг/мл, снижение концентрации ФНОα (рис.IV.2.1.2.1). Нормализации показателя не отмечалось.

Наиболее высокое содержание маркера регистрировалось при наличии активности инфекционно-токсического процесса: рецидивах лихорадки (28,29±2,63 пг/мл), лейкоцитозе более $15x10^9$/л (30,15±8,08 пг/мл), нейтрофилезе (26,91±2,07 пг/мл), спленомегалии (24,82±1,94 пг/мл).

При повторном выявлении бактериемии S. aureus количество ФНОα превышало показатели при отрицательной гемокультуре (26,23±1,86 пг/мл и 22,98±1,14 пг/мл, соответственно).

У пациентов с пароксизмальной формой ФП уровень маркера достигал 28,54±2,81 пг/мл, рецидивирующими сочетанными нарушениями ритма и проводимости - 38,32±4,08 пг/мл, что в 5-6 раз превышало нормальные показатели.

Отсутствие положительной динамики или повышение уровня цитокина на фоне терапии наблюдалось у пациентов с дилатацией правого (r=0,361) (p=0,016) и/или левого (r=0,377) (p=0,013) желудочков, а также при наличии зон акинезии левого желудочка (r=0,413) (p=0,005) (рис.IV.2.1.2.5А, IV.2.1.2.7).

Высокие значения ФНОα регистрировались при повторных эмболиях в систему легочной артерии (25,47±2,67 пг/мл), множественных эмболиях (30,26±4,08 пг/мл), васкулите (30,05±3,90 пг/мл) или иммунокомплексном поражении нескольких органов (нефрит, васкулит, миокардит) (30,26±4,08 пг/мл).

Значительное, в среднем, до 30,28±7,99 пг/мл, нарастание величины ФНОα в динамике свидетельствовало о высоком риске летального исхода после выписки из стационара (рис.IV.2.1.2.4).

Через 6 месяцев наблюдения концентрация ФНОα снизилась у 83,3% (ДИ: 61,5% - 94,5%) выживших, однако нормализации показателя не наблюдалось ни у одного пациента (рис.IV.2.1.2.1).

На фоне клинического благополучия средний уровень цитокина в этот период в 3,5 раза превышал норму и составил 20,96±1,75 пг/мл.

Нарастание величины маркера отмечено у одной пациентки с ИЭ аортального клапана, вызванном Corinebacter. Заболевание протекало с высокой лихорадкой, имеющей рецидивирующий характер течения, ТЭ сосудов головного мозга. На фоне проводимой терапии достигнуто клиническое благополучие, нормализовались показатели лейкоцитов, СОЭ, СРБ. В дальнейшем (через 8 месяцев от начала заболевания) пациентка была успешно прооперирована. Морфологическое исследование створок клапана подтвердило наличие клеточной инфильтрации на фоне выраженного фиброза и кальциноза створок.

У больных с NT-pro-BNP менее 250 пг/мл уровень ФНОα при поступлении также был повышен у всех обследованных, однако возрастал в меньшей степени, чем в I группе (23,98±1,30 пг/мл) (рис.IV.2.1.2.1).

Наиболее высокие показатели маркера отмечены при фебрильной лихорадке (25,62±1,66 пг/мл.), лейкоцитозе (25,65±8,95 пг/мл.), лимфопении (25,76±1,53 пг/мл.), тромбоцитопении (26,45±4,32 пг/мл.).

При наличии положительной гемокультуры величина цитокина в 4 раза превышала нормальные значения и составляла 24,41 ±1,68 пг/мл.

У больных с ТЭ и иммунокомплексными осложнениями концентрация ФНОα превышала показатели при неосложненном течении, однако различия были незначительными (24,79±1,93 пг/мл, 24,99±2,13 пг/мл и 23,63±2,01 пг/мл, соответственно).

Максимальные значения маркера, в 4,5 раза превышающие норму, наблюдались у инъекционных наркоманов (26,41±2,78 пг/мл).

Через 3 недели терапии снижение уровня ФНОα наблюдалось у 41,7% (ДИ: 21,1% - 65,1%) больных, однако величина маркера оставалась повышенной у всех обследованных. Средние уровни цитокина были несколько ниже, чем в I группе, и составляли 22,43±1,65 пг/мл (рис.IV.2.1.2.1).

При ПИЭ величина цитокина была достоверно больше, чем при ВИЭ (27,93±2,93 пг/мл и 22,92±0,93 пг/мл, соответственно) (p=0,010).

Уровень ФНОα в динамике коррелировал с лейкоцитозом (r=0,564) (p=0,046), анемией (r=-0,723) (p=0,008), повышением СОЭ (r=0,548) (p=0,048), размерами вегетаций (r=0,819) (p=0,013) (рис.IV.2.1.2.5В, IV.2.1.2.6).

Нарастание количества маркера соответствовало рецидивирующей ТЭ ветвей легочной артерии (31,02±4,22 пг/мл), множественным эмболиям (32,04±3,24 пг/мл), васкулиту (30,99±7,18 пг/мл).

У пациентов, длительно находившихся в реанимационном отделении, значения ФНОα были в 1,5 раза выше, чем у менее тяжелых больных (31,70±0,35 пг/мл и 22,93±1,15 пг/мл, соответственно) (p=0,001).

Через 6 месяцев наблюдения снижение величины цитокина отмечалось у 72,7% (ДИ: 48,2% - 89,1%) выживших, в среднем, до 20,20±0,72 пг/мл (рис.IV.2.1.2.1). Так же, как в группе сравнения, у всех пациентов сохранялись повышенные концентрации цитокина на фоне клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

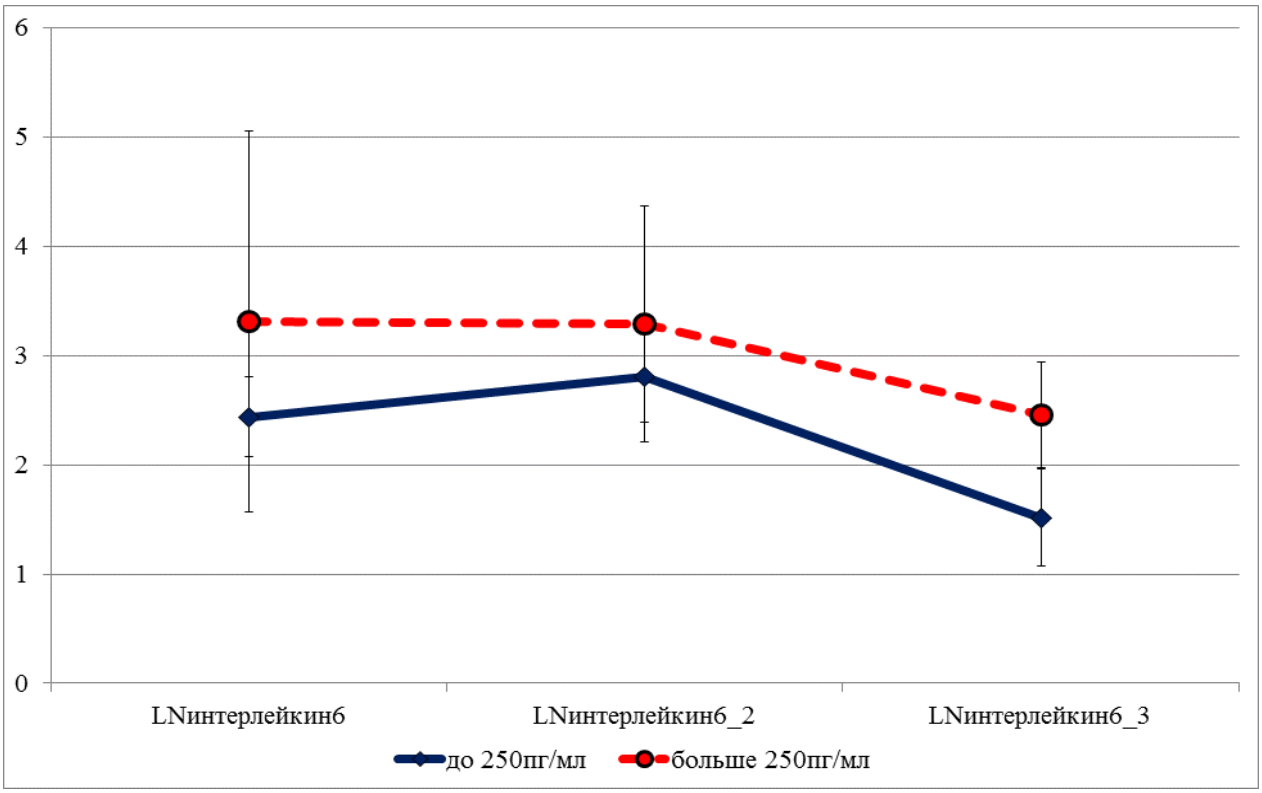
IV.2.1.3 Интерлейкин-6 (ИЛ-6)

Уровень ИЛ-6 был повышен у 35 больных (85,4% ДИ: 73,8% - 92,8%) с **NT-pro-BNP более 250 пг/мл** и колебался от 4,03 до 380,00 пг/мл (норма – от 0 до 10 пг/мл). Ввиду значительной положительной асимметрии распределения ИЛ-6 мы также анализировали логарифм его концентрации. Натуральный логарифм (ln) от концентрации маркера составил 3,31±0,18 (27,38 пг/мл) (рис.IV.2.1.3.1).

При ПИЭ уровень цитокина был в 2 раза выше, чем при ВИЭ (38,86 пг/мл; ln=3,66±0,31 и 20,08 пг/мл; ln=3,00±0,19, соответственно).

У пациентов с длительностью лихорадки более 1 месяца величина маркера при поступлении превышала нормальные значения в 5 раз (49,90 пг/мл; ln=3,91±0,27).

Достоверно более высокие концентрации ИЛ-6 наблюдались при нейтрофилезе (r=0,375) (p=0,016), лимфопении (r=-0,306) (p=0,050), анемии (r=-0,296) (p=0,050), гипериммуноглобулинемии М (r=0,881) (p=0,048) (рис.IV.2.1.3.2).



IV.2.1.3.1 Динамика показателей ln(ИЛ-6) у пациентов ИЭ. На графике – среднее из логарифма ИЛ-6 с 95%-ными доверительными границами

Величина цитокина более 10 пг/мл регистрировалась у 24 пациентов (92,3% ДИ: 80,4% - 97,6%) с положительной гемокультурой (рис.IV.2.1.3.3). При этом максимальные значения отмечались при высевании S. aureus (57, 40 пг/мл; ln=4,05±0,37) (p=0,033) и грамм-отрицательных возбудителей (79,47 пг/мл; ln=4,37±1,26) (p=0,004).

Пароксизмальная форма ФП сопровождалась увеличением концентрации ИЛ-6 до 37,34 пг/мл (ln=3,62±1,57), сочетанные нарушения ритма – до 69,41 пг/мл (ln=4,24±0,31), изменения сегмента ST и зубца Т на ЭКГ – до 31,50 пг/мл (ln=3,45±0,25).

При развитии ТЭ осложнений уровень цитокина достоверно превышал показатели при их отсутствии (38,86 пг/мл; ln=3,66±0,24 и 16,78 пг/мл; ln=2,82±0,24) (p=0,021) (рис.IV.2.1.3.4). Наиболее значимое нарастание величины маркера отмечалось при ТЭ в систему легочной артерии (67,36 пг/мл; ln=4,21±0,47) и множественных эмболиях (64,07 пг/мл; ln=4,16±0,45).

У 17 больных (41,5% ДИ: 28,5% - 55,5%), нуждающихся в реанимационном лечении, отмечалось повышение уровня ИЛ-6 до 32,46 пг/мл (ln=3,48±0,29), что в 1,3 раза превышало показатели у менее тяжелых пациентов (24,29 пг/мл; ln=3,19±0,23).

Высокая концентрация цитокина регистрировалась у инъекционных наркоманов, она достоверно превышала показатели у остальных больных (73,70 пг/мл; ln=4,30±0,35 и 20,70 пг/мл; ln=3,03±0,19, соответственно) (p=0,003) (рис.IV.2.1.3.5). У пациентов, злоупотреблявших алкоголем, наблюдались низкие уровни маркера: 15,96 пг/мл (ln=2,77±0,19).

Увеличение ИЛ-6 при поступлении более чем в 4 раза свидетельствовало о высоком риске летального исхода в раннем (44,26 пг/мл; ln=3,79±0,82) или позднем (63,43 пг/мл; ln=4,15±0,51) госпитальном периоде (рис.IV.2.1.3.6).

Через 3 недели терапии незначительное снижение уровня ИЛ-6, в среднем на 1,12 пг/мл (ln=0,11±0,24), наблюдалось только у половины (53,3% ДИ: 37,4% - 68,7%), нормализация – у 17,6% (ДИ: 8,7% - 31,1%) обследованных.

Количество цитокина в этот период коррелировало с лейкоцитозом (r=0,544) (p=0,002), нейтрофилезом (r=0,486) (p=0,006), лимфопенией (r=-0,469) (p=0,009), величиной СОЭ (r=0,412) (p=0,024) (рис.IV.2.1.3.7, IV.2.1.3.8).

Средние уровни ИЛ-6 были достоверно выше у пациентов с сохраняющейся бактериемией (38,86 пг/мл; ln=3,66±0,25), чем с отрицательной гемокультурой (15,49 пг/мл; ln=2,74±0,28) (p=0,023).

Высокие концентрации маркера, в 3 раза превышающие норму, отмечались у больных с рецидивирующими нарушениями ритма и проводимости (31,82 пг/мл; ln=3,46±0,29), изменениями сегмента ST и зубца Т на ЭКГ (28,50 пг/мл; ln=3,35±0,29).

Максимальные значения цитокина на фоне проводимой терапии наблюдались у больных с ТЭ ветвей легочной артерии (40,85 пг/мл; ln=3,71±0,59), эмболией сосудов селезенки с развитием абсцессов (40,45 пг/мл; ln=3,70±0,38), при нефрите (37,71 пг/мл; ln=3,63±0,41), геморрагическом васкулите (130,32 пг/мл; ln=4,87±0,37).

Прогрессирование СН сопровождалось нарастанием уровня ИЛ-6 до 46,06 пг/мл (ln=3,83±0,56) (рис.IV.2.1.3.9).

Незначительная положительная динамика или повышение уровня ИЛ-6 соответствовали неблагоприятному исходу заболевания. У 4 больных (17,4% ДИ: 7,5% - 33,6%), погибших в стационаре, отмечалось нарастание величины маркера до 68,03 пг/мл (ln=4,22±1,05), у 5 умерших в течение полугода после выписки (21,7% ДИ: 10,2% - 38,8%) - до 32,79 пг/мл (ln=3,49±0,40) (рис.IV.2.1.3.10).

Через 6 месяцев наблюдения уровень ИЛ-6 снизился, в среднем, на 1,30 пг/мл (ln=0,26±0,21) и оставался повышенным более чем у половины пациентов (57,1% ДИ: 35,1% - 77,0%) (рис.IV.2.1.3.1).

Большинство (78,6% ДИ: 57,2% - 91,6%) составляли больные с низким социальным статусом (наркоманы, алкоголики, пожилые люди без ухода), которые не были прооперированы. Сохранению высоких концентраций цитокина соответствовали увеличение СОЭ (28,22 пг/мл; ln=3,34±0,52), дилатация левого (13,33 пг/мл;

ln=2,59±0,36) или правого (47,46 пг/мл; ln=3,86±0,81) предсердий, легочная гипертензия более 40 мм.рт.ст. (23,34 пг/мл; ln=3,15±0,71), гепатомегалия (14,15 пг/мл; ln=2,65±0,22). Показатели лейкоцитов, тромбоцитов, лимфоцитов, СОЭ у большинства больных оставались в пределах нормальных значений.

При NT-pro-BNP менее 250 пг/мл уровень ИЛ-6 при поступлении возрастал в меньшей степени, чем в I группе (рис.IV.2.1.3.1) и колебался от 0,53 до 124,47 пг/мл (11,47 пг/мл; ln=2,44±0,81).

Концентрация цитокина при ПИЭ составляла 30,57 пг/мл (ln=3,42±0,35), в 7 раза выше, чем при ВИЭ – 4,31 пг/мл (ln=1,46±1,54).

Так же, как в группе сравнения, величина маркера коррелировала с показателями активности инфекционного процесса: уровнем нейтрофилов (r=0,627) (p=0,017), лимфоцитов (r=-0,693) (p=0,006), СОЭ (r=0,599) (p=0,024). Отмечена взаимосвязь ИЛ-6 и АЧТВ (r=0,693) (p=0,006) (рис.IV.2.1.3.11, IV.2.1.3.12).

Положительная гемокультура сопровождалась достоверно большими показателями ИЛ-6 (26,58 пг/мл; ln=3,28±0,46), чем отрицательная (0,53 пг/мл; ln=-0,64±3,14) (p=0,040) (рис.IV.2.1.3.13). При ИЭ, вызванном S. aureus величина цитокина составляла 29,37 пг/мл (ln=3,38±1,41), E. faecalis - 20,70 пг/мл (ln=3,03±0,14).

У 58,5% (ДИ: 44,5% - 71,5%) больных с ТЭ осложнениями и 50,0% (ДИ: 28,9% - 71,1%) пациентов с иммунокомплексной патологией отмечалось повышение уровня ИЛ-6, в среднем, до 18,54 пг/мл (ln=2,92±0,51) и 37,34 пг/мл (ln=3,62±0,46), соответственно, что значительно превышало показатели у пациентов без осложнений – 1,40 пг/мл (ln=0,34±2,43).

У инъекционных наркоманов концентрация маркера в 3 раза (30,88 пг/мл; ln=3,43±1,04), а при развитии абсцессов в легких в 12 раз (121,51 пг/мл; ln=4,80±1,62) была выше нормальных значений.

Через 3 недели терапии уровень ИЛ-6 существенно не изменился и оставался повышенным у 63,6% (ДИ: 39,0% - 83,3%) обследованных, реже, чем в группе сравнения.

Положительная динамика маркера соответствовала уменьшению лейкоцитоза (r=0,730) (p=0,040), анемии (r=-0,748) (p=0,033), величины вегетаций (r=0,886) (p=0,046) (рис.IV.2.1.3.14).

Так же, как у пациентов с выраженным поражением миокарда, высокие концентрации цитокина наблюдались при сохраняющейся бактериемии S. aureus (49,40 пг/мл; ln=3,90±0,62) (p=0,050), рецидивирующем ТЭ синдроме (19,11 пг/мл; ln=2,95±1,55) и у больных, находившихся в реанимации более суток (57,97 пг/мл; ln=4,06±0,78).

У пациентов, злоупотребляющих наркотическими препаратами, величина ИЛ-6 достоверно превышала показатели у остальных больных (57,40 пг/мл; ln=4,05±0,55 и 7,84 пг/мл; ln=2,06±0,94) (p=0,017).

Через 6 месяцев наблюдения снижение уровня ИЛ-6, в среднем, на 4,31 пг/мл (ln=1,46±0,59), отмечалось у большинства пациентов (87,5% ДИ: 63,1% - 96,8%). Динамика маркера была достоверно больше, чем у больных с выраженным поражением миокарда (p=0,043) (рис.IV.2.1.3.1).

Повышенные показатели цитокина регистрировались у инъекционного наркомана с ИЭ миксоматозноизмененного митрального клапана. На фоне повторных курсов антибактериальной терапии достигнута клиническая ремиссия заболевания, однако уровень СРБ составлял 90 мг/л, ИЛ-6 – 23 пг/мл, ФНОα -11 пг/мл.

IV.2.2 Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)

Повышение уровня VEGF, в среднем, до 678,62±102,24 пг/мл (норма – до 246 пг/мл) наблюдалось у 65,0% (ДИ: 50,9% - 77,3%) больных с **NT-pro-BNP более 250 пг/мл** (рис.IV.2.2.1).

Нарастание концентрации маркера выявлялось во всех возрастных группах, однако максимальные значения зарегистрированы у пациентов моложе 30 лет (2061,37±372,65 пг/мл) (p=0,037).

При ПИЭ величина маркера составляла 775,40±157,58 пг/мл - в 1,5 раза больше, чем при ВИЭ (541,93±136,71 пг/мл).

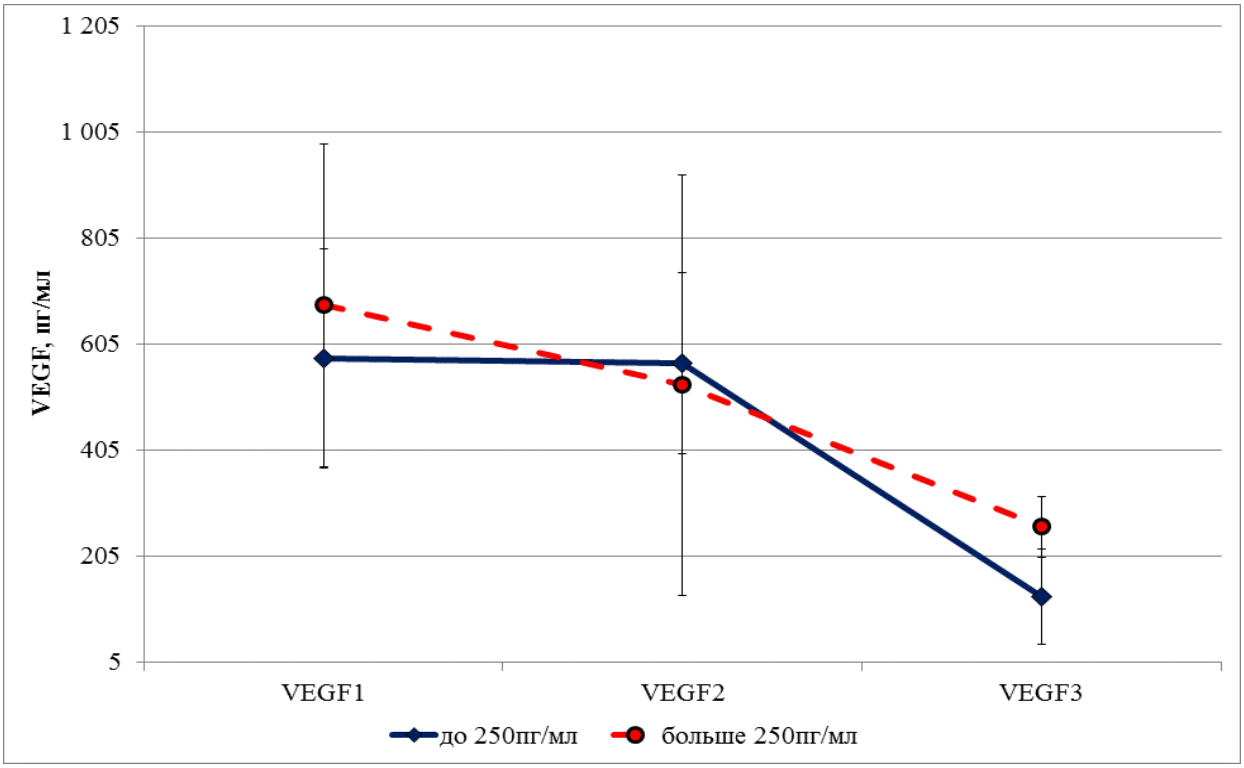


Рисунок IV.2.2.1 Динамика уровня VEGF у больных ИЭ

Значительное увеличение VEGF регистрировалось при высокой (801,41±175,05 пг/мл) и длительной (920,84±253,86 пг/мл) лихорадке, лейкоцитозе (819,48±171,24 пг/мл), тромбоцитопении (945,68±535,03 пг/мл), вегетациях длиной более 15 мм. (815,07±204,38 пг/мл) (рис.IV.2.2.2, IV.2.2.4).

Отмечалась обратная корреляционная зависимость между уровнем пептида и нарушениями ритма и проводимости (r=-0,292) (p=0,050), величиной VEGF и изменениями сегмента ST и зубца T на ЭКГ (r=-0,317) (p=0,046) (рис.IV.2.2.5, IV.2.2.6).

Более чем у половины этих больных (в 65,0% (ДИ: 50,9% - 77,3%) и 62,5% (ДИ: 48,3% - 75,1%) случаев, соответственно) показатели колебались от 28,72 пг/мл до 242 пг/мл.

У пациентов с ТЭ и иммунокомплексными осложнениями, наряду с резким возрастанием концентрации VEGF, определялись его исходно низкие значения. Высокие показатели маркера отмечались при поражении селезенки с развитием инфарктов (1415,79±1089,47 пг/мл) и абсцессов (889,21±338,75 пг/мл), при эмболии в сосуды легочной артерии и селезенки (1041,88±531,17 пг/мл), нефрите (965,66±212,49 пг/мл), ТЭ легочной артерии, периферических артерий и полиартрите (2783,43±1095,31 пг/мл).

Эмболии в сосуды почек, сочетание васкулита, нефрита и артрита сопровождались относительно низкими показателями VEGF (289,60±95,06 пг/мл и 138,31±72,31 пг/мл, соответственно).

Также при наиболее тяжелом течении СН уровень VEGF был в 2 раза ниже (433,14±293,72 пг/мл), чем при СН II ФК (988,50±211,49 пг/мл) (рис.IV.2.2.7, IV.2.2.12).

У пациентов, употребляющих наркотические препараты, выявлялось нарастание показателя до 1046,95 ± 305,05 пг/мл, при наличии множественных ТЭ осложнений - до 2783,43 ± 1089,22 пг/мл.

Более половины больных, у которых концентрация VEGF при поступлении была менее 250 пг/мл или более 1000 пг/мл, нуждались в лечении в условиях реанимационного отделения и погибли впоследствии (рис.IV.2.2.8).

Минимальное значение VEGF, 86,79 пг/мл, выявлено у больного Л., 65 лет, который поступил в ГКБ им. С.П. Боткина в крайне тяжелом состоянии в июне 2013 года.

В течение длительного времени больной страдал сахарным диабетом 2 типа и эссенциальной артериальной гипертензией с периодическим повышением артериального давления до 220/110 мм.рт.ст. Принимал пероральные сахароснижающие препараты и эналаприл. В апреле 2013 года, через 2 месяца после трансуретральной резекции предстательной железы, отметил повышение температуры до 39°С и одышку при небольшой физической нагрузке. Амбулаторно получал цефотаксим 4 г. в сутки без существенного эффекта, в связи с чем госпитализирован в

инфекционную больницу, где диагностирована внебольничная пневмония. Проведенная антибактериальная терапия позволила купировать лихорадку, однако после выписки вновь возник ее рецидив, появились геморрагические высыпания на коже верхних и нижних конечностей, одышка в покое. С подозрением на ИЭ госпитализирован в ГКБ им. С.П. Боткина.

При поступлении больной предъявлял жалобы на повышение температуры тела до 38,5°С, одышку при небольшой физической нагрузке и в покое, слабость. При осмотре: состояние тяжелое. В сознании, положение ортопноэ. Кожные покровы бледные, на коже голеней, бедер, живота, верхних конечностей геморрагические элементы различного диаметра, местами сливные. Температура тела 37,6 С. Дыхание жесткое, влажные хрипы в нижних отделах обоих легких. Границы относительной сердечной тупости расширены влево на 2 см. Тоны сердца приглушены, систолический шум над всей областью сердца, диастолический над аортой. АД 120/40 мм.рт.ст. Частота сердечных сокращений 104 в минуту, ритм правильный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 6 см. Пальпируется нижний край селезенки.

Анализ крови 14.06.: Нв-105 г/л, Э-4,20 10*12/л., Л-3,8 10*9/л., Тр-132 10*12/л., нейтр-86%, лимф-13%, м-1%, э-0%, СОЭ-38 мм/ч. Билирубин-9 мкмоль/л, Хс-3,08 ммоль /л, общ. белок-68 г/л, мочевина-6,10 ммоль/л, креатинин-94 мкмоль/л, глюкоза - 4,03 ммоль/л, АЛТ-12 ед/л, АСТ-13ед/л, ЩФ-121 ед/л, ГГТП-58 ед/л.

Анализ крови 01.07: Нв-79 г/л, Э-3,09 10*12/л., Л-5,99 10*9/л., Тр-116 10*12/л., нейтр-90%, лимф-7%, м-3%, э-0%, СОЭ-49 мм/ч. Билирубин-33 мкмоль/л, Хс-2,51 ммоль /л, общ. белок-72 г/л, мочевина-23 ммоль/л, креатинин-343 мкмоль/л, глюкоза – 1,90 ммоль/л, АЛТ-14 ед/л, АСТ-20ед/л, ЩФ-352 ед/л, ГГТП-98 ед/л.

С-реактивный белок 14.06 - 70,51 мг/л (норма 0-5 мг/л), ИЛ-6 15.06 - 41,10 (норма 0-10 пг/мл), PCT 15.06 - 1,84 нг/мл (норма ≤0,05 нг/мл), PSP 15.06 - 1212 (норма≤300 пг/мл), ФНО α 15.06 - 13,98 пг/мл (норма 0-8,21 пг/мл), VEGF 15.06-86,79 пг/мл (норма-0- 246 пг/мл).

С-реактивный белок 05.07- 137 мг/л (норма 0-5 мг/л), ИЛ-6 05.07 – 89,40 (норма 0-10 пг/мл), PCT 05.07 – 2,01 нг/мл (норма ≤0,05 нг/мл), PSP 05.07 - 19874 (норма≤300 пг/мл), ФНО α 05.07 – 18,12 пг/мл (норма 0-8,21 пг/мл), VEGF 05.07-90,05 пг/мл (норма-0- 246 пг/мл).

В 3-х посевах крови на стерильность 15.06.: Enterococcus faecalis.

Анализ мочи общий 14.06.: относительная плотность -1.006, реакция щелочная, белок-0,5 г/л, глюкоза отсутствует, Л-10-15 в п/зр., Э-20-25 в п/зр.

Анализ мочи общий 01.07: относительная плотность-1.008, реакция щелочная, белок-0,7 г/л, глюкоза отсутствует, Л-0-1-2 в п/зр., Э-15-20 в п/зр.

ЭКГ 14.06: ритм синусовый. Признаки диастолической перегрузки левого желудочка. Частая желудочковая экстрасистолия.

ЭКГ 22.06: ритм синусовый. Пароксизм желудочковой тахикардии.

ЭХОКГ 14.06: стенки аорты умеренно кальцинированы, створки аортального клапана уплотнены, лоцируются плоские наложения на концах створок. Аортальная регургитация III степени. Створки и хорды митрального клапана умеренно утолщены. Вегетации больших размеров на конце передней створки митрального клапана, пролабирующие. Размеры вегетаций 9+18 мм. Митральная регургитация III степени. Значительная дилатация предсердий: левое -51 мм., правое- 44 мм. Дилатация левого желудочка: КДР-78 мм, КСР-53 мм. Высокая легочная гипертензия. Систолическое давление в легочной артерии 60 мм.рт.ст. ТМЖП-13 мм., ТЗС левого желудочка-13 мм. ФВ-41%.

ЭХОКГ 24.06: в динамике отмечается уменьшение размеров вегетации на передней створке митрального клапана до 5+14 мм., появление признаков ее организации. Дальнейшее нарастание размеров правого-45 мм. и левого предсердий -54 мм. Дилатация левого желудочка: КДР-78 мм, КСР-55 мм. Систолическое давление в легочной артерии 67 мм.рт.ст. ФВ-40%.

УЗИ органов брюшной полости 15.06: печень увеличена в размерах - правая доля 180 мм, левая-108 мм, неоднородной структуры. Селезенка 162+73 мм, лоцируются неправильной формы неоднородные образования с нечеткими, неровными контурами 3,5*5,2 см. и 1,5*2,0 см.

Данные анамнеза, указывающие на перенесенное урологическое вмешательство, возникшую в дальнейшем фебрильную лихорадку, выявление при ЭХОКГ исследовании атеросклеротического поражения клапанного аппарата, крупной вегетации на передней створке митрального клапана и наложений на створках аортального клапана, аортальная и митральная регургитации III степени, положительная гемокультура Enterococcus faecalis, эмболии в сосуды селезенки и почек, нефрит и геморрагический васкулит позволили диагностировать вторичный ИЭ с поражением митрального и аортального клапанов, тромбоэмболические и иммунокомплексные осложнения, СН IV ФК. Больному проводились антибактериальная и противогрибковая терапии, включающие ампициллин 12 г/сут, цефтриаксон 4 г/сут и флуконазол 100 мг/сут, в дальнейшем линезолид 1200 мг/сут и флуконазол 100 мг/сут, а также лечение сердечной недостаточности. Достигнуто кратковременное клиническое улучшение, однако 24.06. у больного развился эмболический инсульт, наличие которого было подтверждено результатами МРТ головного мозга. Отмечено появление пароксизмов желудочковой тахикардии, нарастание сердечной, почечной и печеночной недостаточности. 07.07. констатирована смерть.

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует важность исследования маркеров воспаления и бактериальной инфекции у пациентов ИЭ при поступлении и на фоне проводимой антибактериальной терапии. Сочетание высоких значений ИЛ-6, СРБ с низкими показателями ФНОα и VEGF в инфекционно-токсической фазе ИЭ является прогностически неблагоприятным и характерно для наиболее тяжелых и погибших больных.

Через 3 недели терапии снижение уровня VEGF, в среднем на 236,34 ± 118,81 пг/мл, отмечалось у 66,7% (ДИ: 47,8% - 81,9%), нормализация - у 33,3% (ДИ: 18,1% - 52,2%) больных (рис.IV.2.2.1).

Максимальные значения маркера в этот период определялись у пациентов с лейкоцитозом более 20х10^9/л – 936,62± 363,44 пг/мл (p=0,018), нейтрофилезом более 90% - 776,19± 416,19 пг/мл, лимфопенией менее 10% - 983,46± 317,33 пг/мл. Отмечалась достоверная корреляционная зависимость между величиной VEGF и АЧТВ (r=-0,565) (p=0,035) (рис.IV.2.2.9, рис.IV.2.2.11).

У больных с рецидивирующими нарушениями ритма преимущественно регистрировались низкие показатели протеина: ЖЭ+ЖТ - 302,14 ±85,23 пг/мл, ПЭ+ЖЭ -309,22 ±89,73 пг/мл, ПЭ+ЖЭ+ПТ-106,46±35,21.

Положительная динамика VEGF наблюдалась при СН II (403,19 ±104,58 пг/мл) и III (508,68 ±107,59 пг/мл) ФК. СН IV ФК характеризовалась нарастанием уровня VEGF до 767,73 ±270,73 пг/мл (рис.IV.2.2.12).

Сохранение исходно низких или возрастание показателей VEGF на фоне терапии соответствовали тяжелому течению и неблагоприятному прогнозу заболевания (рис.IV.2.2.13).

Через 6 месяцев наблюдения нормализация уровня маркера наблюдалась у 88,9% (ДИ: 66,4% - 97,2%) выживших, что соответствовало клиническому благополучию в этот период. Средние значения пептида составили 261,22±38,76 пг/мл.

У пациентов **с NT-pro-BNP менее 250 пг/мл** уровень VEGF составлял, в среднем, 577,54±140,69 пг/мл, в 1,2 раза меньше, чем в I группе (рис.IV.2.2.1).

Так же, как у пациентов с выраженным поражением миокарда, максимальные значения показателя наблюдались в возрастной группе до 30 лет (1170,80±473,85 пг/мл).

Величина маркера при ПИЭ была в 1,5 раза выше (694,34±273,84 пг/мл), чем при ВИЭ (460,74±78,98 пг/мл).

Наибольшие концентрации VEGF регистрировались у пациентов с лейкоцитозом более 20х10^9/л (1295,38±817,49 пг/мл), значительным нейтрофилезом

(707,64±257,57 пг/мл), анемией (755,67±94,98 пг/мл), тромбоцитопенией (1144,28±968,60 пг/мл).

Осложненное течение заболевания характеризовалось повышением уровня маркера до 606,89±193,18 пг/мл, что в 2,5 раза превышало нормальные показатели. Максимальные значения VEGF отмечались у 4 пациентов (28,6% ДИ: 12,8% - 50,8%) с ТЭ ветвей легочной артерии - 1002,98±404,84 пг/мл и у 2 больных (14,3% ДИ: 4,7% - 33,9%) с геморрагическим васкулитом – 1369,07±743,81пг/мл.

Тяжелое течение заболевания, требующее длительного нахождения в условиях реанимационного отделения, сопровождалось низкой концентрацией пептида (142,00±33,67 пг/мл).

Через 3 недели терапии снижение уровня VEGF, в среднем, на 165,12±107,60 пг/мл, наблюдалось у 57,1% (ДИ: 29,0% - 81,6%), нормализация - у 28,6% (ДИ: 9,9% - 57,9%) пациентов (рис.IV.2.2.1).

При остром течении заболевания концентрация маркера была в 2 раза выше, чем при подостром (778,72±318,76пг/мл и 413,25±149,25 пг/мл, соответственно) (p=0,014). Положительная динамика снижения VEGF коррелировала с нарастанием уровня гемоглобина (r=-0,833) (p=0,002), эритроцитов (r=-0,855) (p=0,014), уменьшением размеров вегетаций (r=0,884) (p=0,046).

Высокие значения маркера сохранялись у пациентов с ТЭ легочной артерии – 778,72±318,76 пг/мл и геморрагическим васкулитом – 965,42±443,31 пг/мл.

У больных, нуждавшихся в длительном нахождении в реанимационном отделении, наблюдалось нарастание уровня VEGF до 379,17±188,28 пг/мл.

Через 6 месяцев наблюдения у всех обследованных отмечалась нормализация VEGF, средние показатели маркера составили 128,71±23,20 нг/мл и были достоверно меньше, чем в I группе (p=0,017).

Сравнение групп показало, что выраженное поражение миокарда характеризуется более значительным нарастанием величины маркеров воспаления (ФНОα, СРБ, ИЛ-6) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) при поступлении и их медленной положительной динамикой. Наиболее высокие показатели реги-

стрируются при активном инфекционно-токсическом процессе, высоковирулентной флоре, ТЭ и иммунокомплексных осложнениях. Установлена взаимосвязь цитокинов с нарушениями ритма и проводимости, изменениями сегмента ST и зубца Т на ЭКГ, выраженностью СН, неблагоприятным прогнозом заболевания.

Отсутствие в инфекционно-токсической фазе повышения ФНОα выше 19 пг/мл или VEGF выше 250 нг/мл также является прогностически неблагоприятным фактором и соответствует несостоятельности противоинфекционной защиты, тяжелому течению заболевания с выраженными изменениями сердечной мышцы.

IV.2.3. Маркеры бактериальной инфекции

IV.2.3.1. Прокальцитонин (PCT)

Концентрация PCT при поступлении была повышена у 56 больных (71,8% ДИ: 68,0% - 85,6%) **с NT-pro-BNP более 250 пг/мл** и составила, в среднем, 1,15±0,28 нг/мл (нормальные значения PCT- ≤0,05нг/мл) (рис.IV.2.3.1.1).

Величина маркера зависела от возраста: наибольшие показатели зарегистрированы у пациентов моложе 50 лет (2,38±1,50 нг/мл) (рис.IV.2.3.1.2).

При ПИЭ значения цитокина были в 2 раза выше, чем при ВИЭ (1,44±0,41 и 0,75±0,38 нг/мл, соответственно).

Уровень PCT коррелировал с активностью инфекционно-токсических проявлений: лихорадкой (r=0,264) (p=0,025), лейкоцитозом (r=0,310) (p=0,008), лимфопенией (r=-0,334) (p=0,004), повышением СОЭ (r=0,217) (p=0,050) (рис.IV.2.3.1.3, IV.2.3.1.5). При наличии спленомегалии средние значения маркера превышали нормальные показатели в 24 раза и составляли 1,20±0,36 нг/мл. При этом у 2 пациентов с длиной селезенки более 200 мм величина цитокина составила 6,50±3,56 нг/мл.

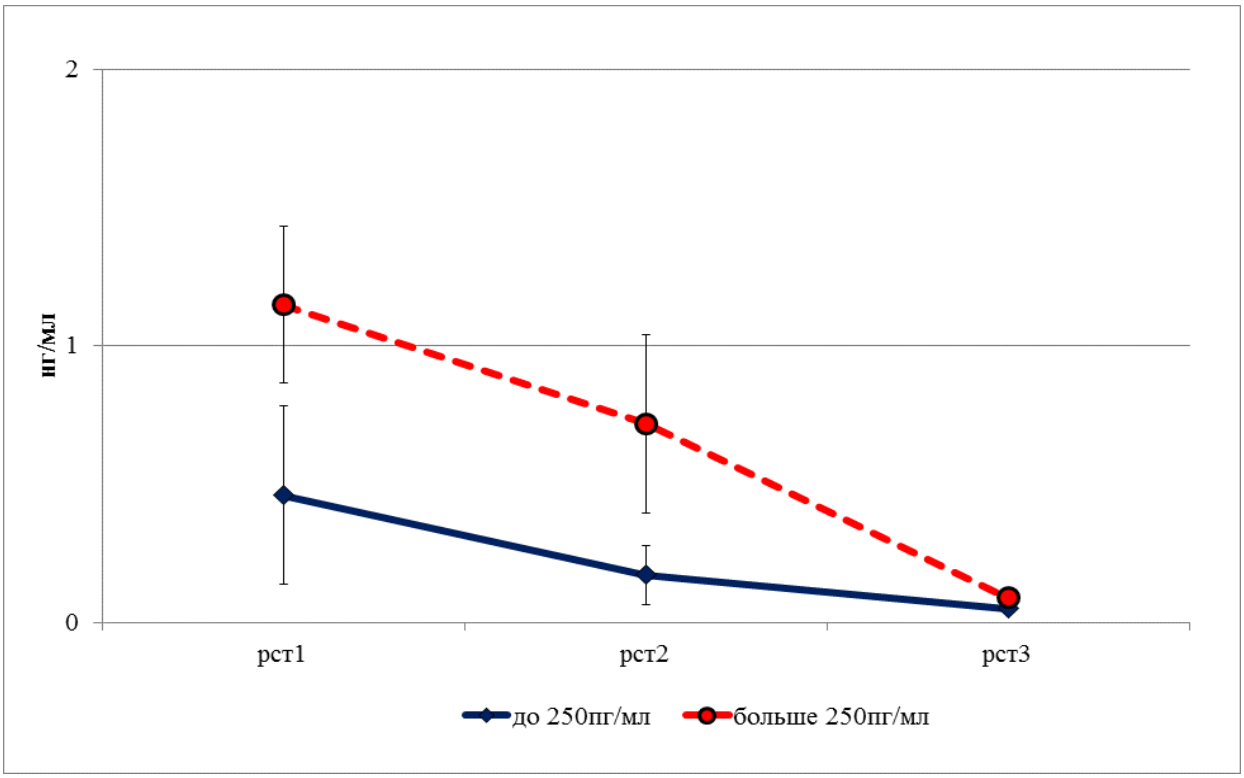


Рисунок IV.2.3.1.1 Динамика уровня PCT при ИЭ

Достоверно более высокий уровень PCT зарегистрирован при ИЭ, вызванном S. aureus (2,59±0,91нг/мл) или коагулазонегативными стафилококками (1,7±0,27 нг/мл) в виде моноинфекции (p=0,002) или в сочетании с Enterococcus faecium (2,30±0,62 нг/мл), Acinetobacter lwoffi (3,00±1,92 нг/мл).

При наличии нарушений ритма и проводимости уровни PCT достоверно превышали показатели при их отсутствии (1,65±0,53 нг/мл и 0,54±0,17 нг/мл, соответственно) (p=0,050) (рис.IV.2.3.1.6).

Возрастание величины маркера наблюдалось у всех больных с ТЭ (1,43±0,40 нг/мл) и у 91,4% (ДИ: 80,8% - 96,8%) пациентов с иммунокомплексными (1,39±0,43нг/мл) осложнениями. Наибольшие значения определялись при ТЭ сосудов легочной артерии (2,52±1,00 нг/мл), сочетании нефрита и васкулита (1,81±0,57 нг/мл).

У пациентов с СН выявлялось возрастание уровня маркера с 0,33±0,23 нг/мл при I ФК до 1,95±0,58 нг/мл при IV ФК (рис.IV.2.3.1.7).

Величина цитокина коррелировала с необходимостью длительного нахождения в условиях реанимационного отделения (r=0,216) (p=0,049).

Отмечалась взаимосвязь показателя с использованием наркотических препаратов (r=0,236) (p=0,046). Злоупотребление алкоголем не влияло на уровень маркера (24,00±1,68 нг/мл и 25,50±1,06 нг/мл, соответственно).

Максимальные концентрации PCT (12,90 нг/мл), в 250 раз, превышающие норму, наблюдались у 2 пациентов, заболевание у которых характеризовалось высокой степенью активности инфекционного процесса, наличием внутрисердечных и ТЭ осложнений, СН III-IV ФК.

У 8 больных (21,6% ДИ: 11,8% - 35,2%), погибших в первые 2 недели госпитализации, средние значения маркера составили 2,80±1,63 нг/мл - в 56 раз больше нормальных показателей (рис.IV.2.3.1.8).

Через 3 недели терапии снижение уровня PCT, в среднем, на 37,33% (с 1,15±0,28 нг/мл до 0,72±0,32 нг/мл) встречалось у половины обследованных (56,5% ДИ: 43,2% - 69,1%) (рис.IV.2.3.1.1). Нормализация показателя отмечалась у 10 пациентов (21,3% ДИ: 12,3% - 33,3%).

Количество цитокина в этот период коррелировало с сохранением стафилококковой бактериемии (r=0,275) (p=0,050), нейтрофилезом (r=0,409) (p=0,005), лимфопенией (r=-0,348) (p=0,018), величиной СОЭ (r=0,326) (p=0,027) (рис.IV.2.3.1.9, IV.2.3.1.10).

При наличии зон акинезии левого желудочка средняя концентрация маркера в 7 раз превышала показатели при их отсутствии (3,28±2,20 нг/мл и 0,49±0,21 нг/мл, соответственно) (p=0,015).

У больных с тяжелым течением заболевания, длительно находившихся в условиях реанимации, уровень PCT был достоверно выше, чем у остальных больных (1,63±0,91 нг/мл и 0,52±0,38 нг/мл, соответственно) (p=0,041).

Незначительная положительная динамика или повышение количества цитокина на фоне терапии соответствовали неблагоприятному исходу заболевания (рис.IV.2.3.1.11).

Через 6 месяцев наблюдения нормализация показателя отмечалась у 81,8% (ДИ: 58,7% - 94,0%) пациентов. Средняя концентрация маркера составила 0,09±0,03 нг/мл. Увеличение уровня PCT наблюдалась у 2 больных с низким социальным статусом, отказавшихся от оперативного лечения. В обоих случаях выявлялись нормальные показатели гемограммы, повышенный уровень ИЛ-6, тяжелая СН.

У пациентов **с NT-pro-BNP менее 250 пг/мл** повышение концентрации PCT при поступлении наблюдалось реже (в 63,2% ДИ: 43,4% - 79,7% случаев) и было в 2,5 раза меньше (0,41±0,14 нг/мл), чем в I группе (рис.IV.2.3.1.1).

ПИЭ характеризовался более высокими значениями цитокина, чем ВИЭ (0,80±0,68 нг/мл и 0,16±0,07 нг/мл, соответственно).

В отличие от группы сравнения взаимосвязь между величиной PCT и значениями лейкоцитов, лимфоцитов, СОЭ статистически не достоверна.

Наличие положительной гемокультуры сопровождалось увеличением уровня PCT до 0,59±0,43 нг/мл. Максимальные концентрации цитокина наблюдались при стафилококковой (1,10±0,85нг/мл), минимальные – при энтерококковой (0,08±0,02 нг/мл) этиологии ИЭ.

Величина маркера почти в 20 раз превышала норму у пациентов с ТЭ осложнениями (0,96±0,75 нг/мл). Как и в I группе, наибольшие значения показателя определялись при ТЭ ветвей легочной артерии (0,16±0,05 нг/мл).

У больных, нуждающихся в реанимационном лечении, уровень PCT был достоверно выше, чем у менее тяжелых пациентов (3,24±2,96 нг/мл и 0,13±0,04 нг/мл, соответственно) (p=0,001).

Через 3 недели терапии нормализация показателя отмечалась у 83,3% (ДИ: 61,5% - 94,5%) выживших, в 4 раза чаще, чем при выраженном поражении миокарда (рис.IV.2.3.1.1).

Положительная динамика PCT соответствовала регрессу инфекционно-токсических проявлений и благоприятному исходу заболевания.

У 2 больных наблюдалось значительное, более чем в 2 раза, нарастание величины маркера. Один из пациентов злоупотреблял наркотическими препаратами, в обоих случаях ИЭ был вызван S. aureus, характеризовался рецидивирующим течением лихорадки, множественными ТЭ осложнениями, сохраняющимися лейкоцитозом, тромбоцитопенией, анемией.

Через 6 месяцев наблюдения у всех больных отмечались нормальные значения цитокина, что соответствовало клиническому благополучию.

IV.2.3.2 Пресепсин (PSP)

При поступлении уровень PSP был повышен у всех больных (100,0% ДИ: 91,4% - 99,9%) **с NT-pro-BNP более 250 пг/мл** и колебался от 226 до 6891 пг/мл (норма ≤300пг/мл). ln от концентрации маркера составил 6,93±0,12 (1022,50 пг/мл) (рис.IV.2.3.2.1).

Высокие значения протеина, в 4-5 раз превышающие норму, зарегистрированы при гектической (1187,97 пг/мл; ln=7,08±0,22) и длительной, более 1 месяца, (1603,59 пг/мл; ln=7,38±0,33) лихорадке (рис.IV.2.3.2.2, IV.2.3.2.3).

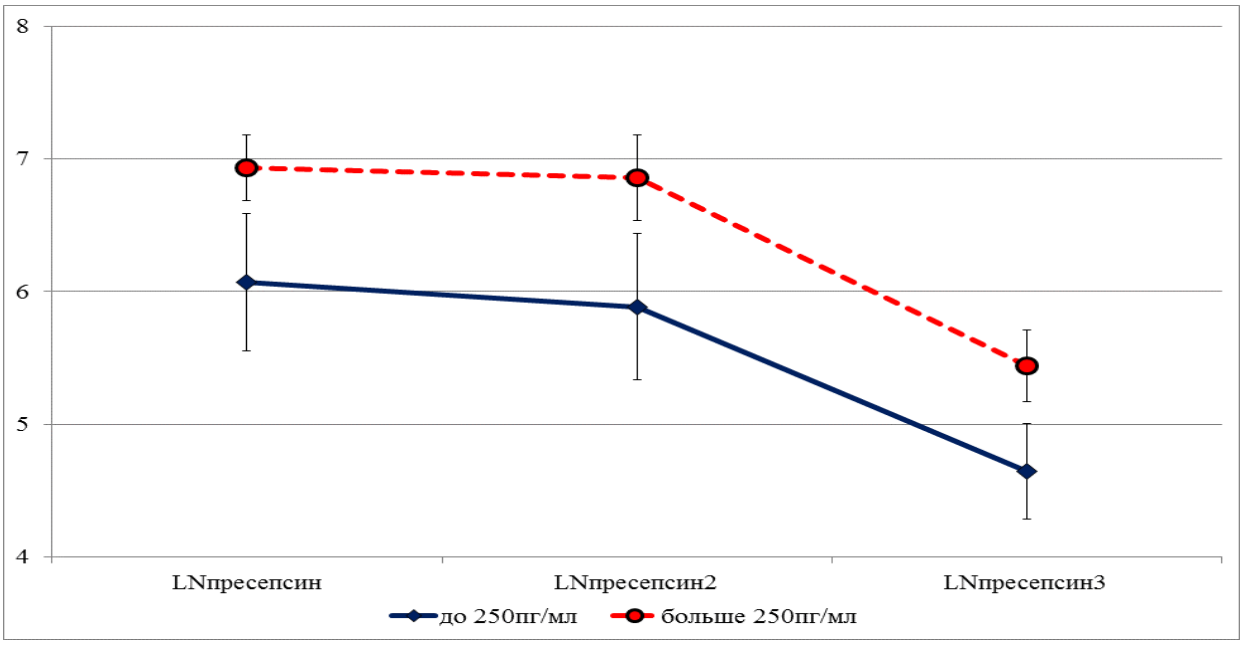


Рисунок IV.2.3.2.1 Динамика показателей ln(PSP) при ИЭ. На графике – среднее из логарифма PSP с 95%-ными доверительными границами

Нарастание величины маркера наблюдалось у пациентов с нейтрофилезом (r=0,370) (p=0,017), лимфопенией (r=-0,321) (p=0,041), тромбоцитопенией (r=-0,356) (p=0,022), моноцитопенией (r=-0,374) (p=0,016) (рис.IV.2.3.2.4, IV.2.3.2.5).

Достоверно более высокие концентрации PSP отмечались при стафилококковой этиологии заболевания (1450,99 пг/мл; ln=7,28±0,23) (p=0,010).

У всех больных (100,0% ДИ: 86,3% - 99,9%) с нарушениями ритма и изменениями сегмента ST и зубца T на ЭКГ уровень протеина был выше 300 пг/мл (p=0,020) и составлял, в среднем, 1261,43 пг/мл; ln=7,15±0,17 и 1274,11 пг/мл; ln=7,14±0,17, соответственно (рис.IV.2.3.2.6, IV.2.3.2.7).

На величину цитокина оказывали влияние ТЭ и иммунокомплексные осложнения. Максимальные концентрации PSP регистрировались при ТЭ в систему легочной артерии - 2186,37 пг/мл; ln=7,69±0,35, множественных эмболиях - 5064,45 пг/мл; ln=8,53±0,33, васкулите - 1808,04 пг/мл; ln=7,50±0,69, сочетании нефрита, васкулита и артрита – 6310,69 пг/мл; ln=8,75±1,31.

У больных, находившихся в реанимационном отделении более суток, концентрация маркера в 5 раз превышала нормальные значения (1408,10 пг/мл; ln=7,25±0,20) (p=0,025).

Высокие показатели отмечались у пациентов, употребляющих наркотические препараты – 1510,20 пг/мл (ln=7,32±0,32), менее значимое- при злоупотреблении алкоголем (897,85 пг/мл).

У погибших уровень PSP при поступлении был в 1,7 раза выше, чем у выживших (1422,26 пг/мл; ln=7,26±0,22 и 854,06 пг/мл; ln=6,75±0,13, соответственно) (p=0,040). Максимальные концентрации наблюдались у пациентов, умерших в первые (2298,47 пг/мл; ln=7,74±1,01) или последующие (2100,65 пг/мл; ln=7,65±0,38) недели госпитализации (рис.IV.2.3.2.8).

Через 3 недели терапии у 64,1% (ДИ: 49,8% - 76,6%) больных отмечалось незначительное, в среднем, на 1,03 пг/мл (In 0,03±0,12) снижение уровня PSP (рис.IV.2.3.2.1). Нормализация показателя наблюдалась только у 1 больного (2,6% ДИ: 0,6% - 9,0%).

Отсутствие положительной динамики или повышение уровня пептида на фоне терапии регистрировалось при длительной и рецидивирующей лихорадке (r=0,655) (p<0,001), лейкоцитозе (r=0,366) (p=0,022), лимфопении (r=-0,385) (p=0,015), тромбоцитопении (r=-0,391) (p=0,014), нарастании СОЭ (r=0,495) (p=0,001) (рис.IV.2.3.2.9, IV.2.3.2.10).

У всех пациентов (100,0% ДИ: 85,8% - 99,9%) с рецидивирующими нарушениями ритма и изменениями сегмента ST и зубца Т на ЭКГ показатели маркера были выше нормальных значений: в среднем, 1326,10 пг/мл (ln=7,19±0,23) и 1152,86 пг/мл (ln=7,05±0,20), соответственно (p=0,006). При наличии пароксизмов

ЖТ концентрация PSP достигала 2465,13 пг/мл (ln=7,81±1,13), сочетанных аритмий - 3071,74 пг/мл (ln=8,03±0,61), ритма из А-V соединения - 20130,67 пг/мл (ln=9,91).

Выявленные при ЭХО-КГ исследовании зоны акинезии левого желудочка сопровождались повышением величины маркера до 2018,28 пг/мл (ln=7,61±0,50), что в 2,5 раза превышало показатели при их отсутствии (828,82 пг/мл; ln=6,72±0,16) (p=0,043).

Достоверно более высокие уровни протеина наблюдались у больных с ТЭ - 1261,43 пг/мл (ln=7,14±0,24) (p=0,039) и иммунокомплексными - 1422,26 пг/мл (ln=7,26±0,26) (p=0,007) осложнениями.

Величина PSP зависела от тяжести СН: при IV ФК она была в 5 раз выше, чем при I ФК (2591,52 пг/мл; ln=7,86±0,39 и 523,22 пг/мл; ln=6,26±1,46, соответственно) (p=0,001) (рис.IV.2.3.2.11). Отмечена значимая корреляционная зависимость между прогрессированием недостаточности кровообращения и нарастанием концентрации маркера (p=0,007) (рис.IV.2.3.2.12).

У больных, нуждавшихся в длительном наблюдении в условиях реанимации, средний уровень пептида был в 2,7 раза выше (1772,24 пг/мл; ln=7,48±0,31), чем у остальных пациентов (645,48 пг/мл; ln=6,47±0,11) (p=0,034).

Сохранение высоких концентраций PSP (4491,76 пг/мл; ln=8,41±0,59) свидетельствовало о высоком риске летального исхода в госпитальном периоде (p=0,001) (рис.IV.2.3.2.13).

Через 6 месяцев наблюдения снижение уровня PSP, в среднем, в 4,5 раза наблюдалось у всех больных (100,0% ДИ: 69,2% - 99,7%) (p<0,001) (рис.IV.2.3.2.1).

В 30,0% (ДИ: 12,2% - 55,6%) случаев сохранялись повышенные концентрации пептида, которые коррелировали с уровнями СРБ (r=0,709) (p=0,022) и СОЭ (r=0,682) (p=0,030).

При NT-pro-BNP менее 250 пг/мл возрастание PSP при поступлении зарегистрировано у 64,3% (ДИ: 41,9% - 82,3%) больных, в 1,5 раза реже, чем в I группе. Средний уровень маркера составил 432,68 пг/мл (ln=6,07±0,24) - достоверно меньше показателей у пациентов с выраженным поражением миокарда (p=0,001) (рис.IV.2.3.2.1).

Более высокие значения PSP отмечались у больных моложе 25 лет - 528,48 пг/мл (ln=6,27±0,19).

Так же, как в группе сравнения, наблюдалась корреляция величины протеина с уровнем нейтрофилов (r=0,790) (p=0,001), лимфоцитов (r=-0,728) (p=0,003), моноцитов (r=-0,559) (p=0,038), СОЭ (r=0,599) (p=0,050) (рис.IV.2.3.2.4, IV.2.3.2.5А)

При высевании S. aureus или коагулазонегативного стафилококка уровень PSP достигал 685,40 пг/мл (ln=6,06±0,43), что в 1,5 раза превосходило показатели при другой этиологии ИЭ - 287,15 пг/мл (ln=5,66±0,85).

Наиболее высокое содержание маркера зарегистрировано при наличии крупных вегетаций на клапанах (685,40 пг/мл; ln=6,53±0,14) и интракардиальных абсцессов (645,48 пг/мл; ln=6,47±0,22).

У больных, находящихся в реанимации более суток, величина PSP была достоверно выше, чем у менее тяжелых пациентов (566,80 пг/мл; ln=6,34±0,18 и 327,01 пг/мл; ln=5,79±0,29) (p=0,048).

Использование наркотических препаратов сопровождалось нарастанием концентрации протеина до 395,44 пг/мл (ln=5,98±0,31), а при ТЭ ветвей легочной артерии с развитием инфарктной пневмонии до 487,85 пг/мл (ln=6,19±0,60), что в 1,3-1,6 раз превышало нормальные показатели.

Через 3 недели терапии более чем у половины обследованных (58,3% ДИ: 34,9% - 78,9%) отмечалось снижение уровня PSP, в среднем, на 1,17 пг/мл (ln=0,16±0,29) (рис.IV.2.3.2.1). Нормализация показателя наблюдалась в 41,7% (ДИ: 21,1% - 65,1%) случаев, в 16 раз чаще, чем в I группе (p=0,004).

Отсутствие положительной динамики или нарастание величины маркера регистрировалось у больных с показателями СОЭ более 40 мм/ч - 880,07 пг/мл; ln=6,78±0,74 (p=0,029), гемоглобином меньше 80 г/л - 720,54 пг/мл; ln=6,58±0,43, стафилококковой бактериемией - 424,11 пг/мл; ln=6,05±0,97.

Высокие показатели PSP соответствовали крупным вегетациям - 685,40 пг/мл; ln=6,53±0,46, интракардиальным абсцессам - 645,48 пг/мл; ln=6,47±0,83.

Необходимость длительного наблюдения в условиях реанимационного отделения, низкая эффективность проводимой антибактериальной терапии сопровождались менее выраженным уменьшением величины маркера (566,80 пг/мл; ln=6,34±0,26).

У инъекционных наркоманов уровень PSP в 1,3 раза превышал нормальные показатели (395,44 пг/мл; ln=5,98±0,77).

Через 6 месяцев наблюдения у всех пациентов (100,0% ДИ: 54,1% - 99,6%) отмечалась нормализация величины PSP (103,54 пг/мл; ln=4,64±0,14) (рис.IV.2.3.2.1), что соответствовало клинико-лабораторной ремиссии ИЭ.

Таким образом, PCT и PSP являются важными маркерами бактериальной инфекции у пациентов ИЭ с разным уровнем NT-pro-BNP. У всех больных с выраженным поражением миокарда наблюдается повышение концентрации PSP, у 71,8% - PCT. Обнаружены достоверные связи величины маркеров с активностью инфекционно-токсических проявлений, развитием осложнений и тяжестью течения ИЭ. Для выраженного поражения миокарда характерны максимально высокие уровни пептидов, наиболее значимые корреляционные взаимодействия и незначительная положительная динамика на фоне терапии. Сохранение повышенных или возрастание уровней маркеров на фоне терапии свидетельствует о наличии бактериальной инфекции, прогрессировании осложнений, нарастании СН и является прогностически неблагоприятным фактором.

IV.2.4 Тропонин (hsTnI)

Концентрация hsTnI при поступлении была повышена у 70,7% (ДИ: 57,1% - 81,9%) больных с **NT-pro-BNP более 250 пг/мл** и составила, в среднем, 33,78 пг/мл (ln=3,52±0,25) (норма-12 пг/мл) (рис.IV.2.4.1).

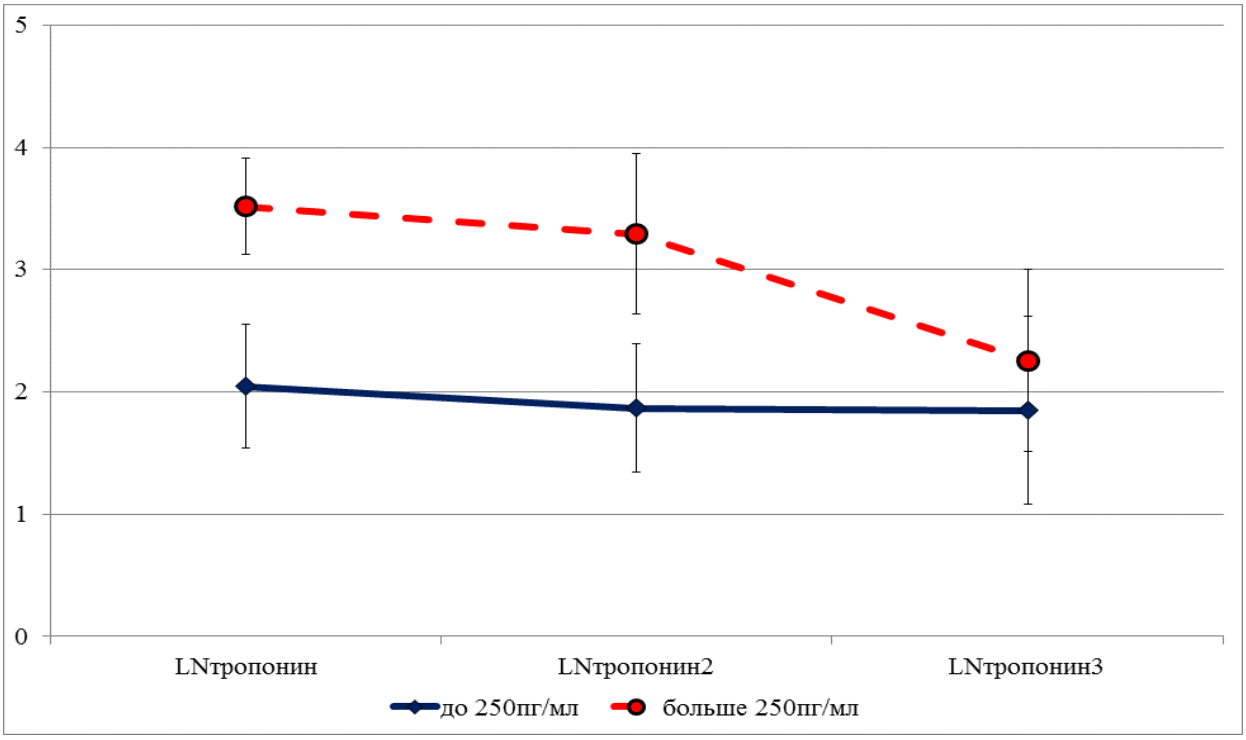


Рисунок IV.2.4.1 Динамика показателей ln(hsTnI) при ИЭ. На графике – среднее из логарифма hsTnI с 95%-ными доверительными границами

ВИЭ характеризовался достоверно более высокими показателями маркера (66,02 пг/мл; ln=4,19±0,32), чем ПИЭ (15,49 пг/мл; ln=2,74±0,31) (p=0,003) (рис.IV.2.4.2).

Максимальное содержание hsTnI наблюдалось при лейкоцитозе более 25x10^9/л (65,37 пг/мл; In=4,18±0,59), нейтрофилезе (40,85 пг/мл; In=3,71±0,61), тромбоцитопении (81,45 пг/мл; In=4,40±1,08).

При высевании S. aureus или коагулазонегативного стафилококка концентрация пептида в 4 раза превышала нормальные значения (40,45 пг/мл; ln=3,70±0,43).

Развитие нарушений ритма сопровождалось увеличением уровня hsTnI, в среднем, до 43,82 пг/мл (ln=3,78±0,32) у 88,0% (ДИ: 74,0% - 95,5%) обследованных. Максимальные значения показателя наблюдались при пароксизмальной форме ФП

(102,51пг/мл; ln=4,63±0,07), сложных нарушениях ритма (85,63 пг/мл; ln=4,45±0,78), сочетании нарушений ритма и проводимости (2670,44 пг/мл; ln=7,89).

Значительное увеличение уровня маркера соответствовало изменениям сегмента ST и зубца Т на ЭКГ (больные с ИМ в исследование не включались) (47,46 пг/мл; ln=3,86±0,30).

В 3 раза более высокие концентрации hsTnI регистрировались при развитии ТЭ (34,47 пг/мл; ln=3,54±0,36) и иммунокомплексных (35,87 пг/мл; ln=3,58±0,34) осложнений.

У больных с интракардиальными абсцессами показатели были в 3 раза выше (76,71 пг/мл; ln=4,34±0,94), чем при их отсутствии (27,11 пг/мл; ln=3,30±0,33) (p=0,039).

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) (рис.IV.2.4.3, IV.2.4.4А).

Концентрация маркера была значительно увеличена у 30 наблюдавшихся (73,2% ДИ: 59,7% - 83,9%) с СН III и IV ФК и составила, в среднем, 49,90 пг/мл (ln=3,91±0,30), что 3 раза превышало показатели при СН I ФК (14,01 пг/мл; ln=2,64±0,46) (p=0,021) (рис.IV.2.4.5).

Уровни пептида были повышены у 80,0% (ДИ: 59,5% - 92,2%) больных, наблюдавшихся в реанимационном отделении (54,05 пг/мл; ln=3,99±0,40).

У инъекционных наркоманов показатели маркера были в 3 раза ниже (13,33 пг/мл; ln=2,59±0,42), у больных злоупотребляющих алкоголем незначительно выше (35,87 пг/мл; ln=3,58±0,63), чем у остальных пациентов (33,11 пг/мл; ln=3,50±0,27, соответственно).

Максимальные значения hsTnI при поступлении (347,23 пг/мл; ln=5,85±2,04), в 29 раз, превышающие норму, свидетельствовали о высоком риске летального исхода в первые 2 недели госпитализации (рис.IV.2.4.6).

Через 3 недели терапии у 25 больных (64,1% ДИ: 49,8% - 76,6%) сохранялись повышенные концентрации hsTnI, которые составили, в среднем, 26,84 пг/мл (ln=3,29±0,26) (рис.IV.2.4.1).

Установлена достоверная взаимосвязь показателя с динамикой нейтрофилов (r=0,363) (p=0,023), близкая к достоверной - с динамикой лимфоцитов (r=-0,310) (p=0,055) и СОЭ (r=0,308) (p=0,057) (рис.IV.2.4.4В, IV.2.4.7).

Концентрация hsTnI была в 3-5 раз выше нормы у пациентов с рецидивирующими пароксизмами желудочковой тахикардии (45,60 пг/мл; ln=3,82±0,85), фибрилляции предсердий (39,65 пг/мл; ln=3,68±0,21), сложными нарушениями ритма и проводимости (59,14 пг/мл; ln=4,08±1,14).

У 61,5% (ДИ: 47,2% - 74,4%) больных с изменениями сегмент ST-T и зубца Т на ЭКГ уровень маркера составлял, в среднем, 35,16 пг/мл (ln=3,56±0,30) - в 2 раза выше, чем при их отсутствии (17,46 пг/мл; ln=2,86±0,47).

На величину пептида в этот период влияли иммунокомплексные осложнения: сочетание нефрита и васкулита (56,26 пг/мл; ln=4,03±0,59), а также множественное поражение, включающее васкулит, нефрит и миокардит (287,15 пг/мл; ln=5,66±1,70).

Менее выраженное снижение hsTnI отмечалось при наличии внутрисердечных абсцессов и фистул (109,95 пг/мл; ln=4,70±0,70).

Сохранение высоких концентраций пептида 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, толщины МЖП (r=0,382) (p=0,016) (рис.IV.2.4.8, IV.2.4.9).

Достоверно более высокие значения маркера регистрировались при СН IV ФК (68,72 пг/мл; ln=4,23±0,50) – в 21 раз больше, чем при СН IФК (3,19 пг/мл; ln=1,16) (p=0,013) (рис.IV.2.4.10).

У 20,5% (ДИ: 11,1% - 33,5%) пациентов, длительно находившихся в реанимационном отделении, показатели hsTnI в 4 раза превышали нормальные значения (52,46 пг/мл; ln=3,96±0,40) (p=0,041).

Сохранение повышенных концентраций маркера на фоне терапии соответствовало высокому риску внутрибольничной летальности (44,70 пг/мл; ln=3,80±0,43) (рис.IV.2.4.11).

Через 6 месяцев наблюдения снижение hsTnI, в среднем, на 3,13 пг/мл (ln=1,14±0,26) (p=0,001) отмечалось у 85,7% (ДИ: 66,1% - 95,3%), нормализация – у 64,3% (ДИ: 41,9% - 82,3%) выживших.

Максимальные значения маркера наблюдались у пожилых больных с тяжелым течением заболевания, которые не были прооперированы - 18,36 пг/мл (ln=2,91±0,32).

Средние уровни hsTnI были повышены при наличии нарушений ритма (15,96 пг/мл; ln=2,77±0,59) и СН III-IV ФК (16,94 пг/мл; ln=2,83±0,59). Взаимосвязи показателя с лейкоцитозом, анемией, лимфопенией, тромбоцитопенией, СОЭ в этот период отмечено не было.

При NT-pro-BNP менее 250 пг/мл увеличение величины hsTnI наблюдалось у 21,4% (ДИ: 8,4% - 42,8%) больных, в 3 раза реже, чем в группе сравнения. Средние значения маркера оставались в пределах нормальных значений (7,77 пг/мл (ln=2,05±0,18)) и были достоверно меньше, чем при выраженном поражении миокарда (p=0,002) (рис.IV.2.4.1).

Более высокие концентрации пептида зарегистрированы у больных старше 50 лет (14,30 пг/мл; ln=2,66±0,89).

Взаимосвязи уровня hsTnI с величиной лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, СОЭ выявлено не было.

При полимикробной этиологии ИЭ показатели маркера были в 2 раза выше (13,33 пг/мл; ln=2,59±0,31), чем при отрицательной гемокультуре (6,42 пг/мл; ln=1,86±0,78).

Максимальная концентрация пептида отмечалась при наличии интракардиальных абсцессов (34,81 пг/мл; ln=3,55±0,47).

У больных с тяжелым течением геморрагического васкулита средние значения hsTnI были в 3 раза выше, чем при неосложненном течении заболевания (22,20 пг/мл; ln=3,10±0,99 и 6,82 пг/мл; ln=1,92±0,19).

Через 3 недели терапии высокая концентрация пептида выявлялась только у одной больной (7,1% ДИ: 1,8% - 23,2%), в 9 раз реже, чем при выраженном поражении миокарда (p=0,004) (рис.IV.2.4.1).

Больная Г., 56 лет, поступила в ГКБ им. С.П. Боткина 12 июня 2012 года.

В мае 2012 года, после переохлаждения, появились слабость, снижение аппетита, малопродуктивный кашель, через 5 дней присоединилась лихорадка до 39,4 С, проливные поты, озноб. Принимала жаропонижающие препараты, которые приводили к кратковременному снижению температуры. 12 июня, в связи с появлением выраженной бредовой симптоматики и множественных сенестопатий, экстренно госпитализирована в ГКБ им. С.П. Боткина.

При осмотре: состояние тяжелое. В сознании, двигательное и речевое возбуждение. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Температура тела 38,7 С. В легких на фоне ослабленного везикулярного дыхания слева в нижних отделах выслушиваются мелкопузырчатые, крепитирующие хрипы. ЧД 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, систоло - диастолический шум над верхушкой с иррадиацией на всю область сердца и сосуды шеи. АД 120/75 мм.рт.ст. ЧСС 104 в минуту, ритм правильный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Анализ крови 12.06.: Нв-114 г/л, Э-4,07 10*12/л., Л-22,5 10*9/л., Тр-326 10*12/л., нейтр-86,3%, лимф-11,2%, м-2,8%, э-0%, СОЭ-55 мм/ч. Билирубин-15 мкмоль/л, Хс-5,08 ммоль /л, общ. белок-53 г/л, мочевина-2,8 ммоль/л, креатинин-67 мкмоль/л, глюкоза - 4,76 ммоль/л, АЛТ-95 ед/л, АСТ-140ед/л, ЩФ-409 ед/л, ГГТП-176 ед/л.

Анализ крови 02.07: Нв-71 г/л, Э-2,72 10*12/л., Л-11,82 10*9/л., Тр-460 10*12/л., нейтр-75,5%, лимф-15%, м-7,6%, э-0,8%, СОЭ-42 мм/ч. Билирубин-15 мкмоль/л, Хс-4,87 ммоль /л, общ. белок-58 г/л, мочевина-1,9 ммоль/л, креатинин-67 мкмоль/л, глюкоза – 4,88 ммоль/л, АЛТ-43 ед/л, АСТ-40ед/л, ЩФ-233 ед/л, ГГТП-95 ед/л.

С-реактивный белок 13.06 - 37,66 мг/л (норма 0-5 мг/л), ИЛ-6 13.06 - 38 (норма 0-10 пг/мл), PSP 13.06 - 113 (норма≤300 пг/мл), ФНО α 13.06 – 29,89 пг/мл (норма 0-8,21 пг/мл), hsTnI 13.06 – 34,90 пг/мл (норма-12 пг/мл), NT-pro-BNP 13.06 – 57,58 пг/мл (норма≤125 пг/мл).

С-реактивный белок 02.07- 19,72 мг/л (норма 0-5 мг/л), ИЛ-6 02.07 – 9,48 (норма 0-10 пг/мл), PSP 02.07 - 844 (норма≤300 пг/мл), ФНО α 02.07 – 23,82 пг/мл (норма 0-8,21 пг/мл), hsTnI 02.07 – 162,50 пг/мл (норма-12 пг/мл), NT-pro-BNP 13.06 – 163,64 пг/мл (норма≤125 пг/мл).

В 3-х кратном посеве крови на стерильность роста микрофлоры не обнаружено.

КТ головного мозга 12.06: очаговых изменений не выявлено.

Рентгенография органов грудной клетки 12.06: нижнедолевая левосторонняя пневмония.

Рентгенография органов грудной клетки 21.06: очаговых и инфильтративных теней не выявлено.

ЭКГ 12.06: ритм синусовый 88 в мин.

ЭХОКГ 13.06: стенки аорты умеренно кальцинированы, створки аортального клапана уплотнены. Аортальная регургитация 0-I степени. Створки и хорды митрального клапана утолщены, на передней створке лоцируются вегетации 10х6х4 мм. Митральная регургитация II степени. Дилатация левого предсердия – 42*54 мм. Систолическое давление в легочной артерии 40 мм.рт.ст. ТМЖП-11 мм., ТЗС левого желудочка-11 мм. ФВ-55%.

ЭХОКГ 21.06: в динамике отмечается уменьшение размеров и появление признаков организации вегетаций на передней створке митрального клапана.

Данные анамнеза, указывающие на наличие фебрильной лихорадки, сопровождающейся проливными потами и ознобом, лабораторные признаки активности бактериального воспаления, выявление при ЭХО - КГ исследовании недостаточности митрального клапана с вегетациями на его передней створке, митральная регургитация II степени, позволили диагностировать первичный ИЭ с поражением митрального клапана.

Больной назначена антибактериальная терапия (цефтриаксон 2,0 2 р/д в/в, гентамицин 240 мг 1 р/д в/в/), на фоне которой регрессировали явления острого психоза, уменьшились проявления инфекционно-токсического синдрома, однако 03.07.12 возник рецидив лихорадки до 37,6º С, выявлен абсцесс передней створки митрального клапана 9х11 мм, разрыв стенки абсцесса с формированием фистулы створки.

15.07. больной выполнено протезирование митрального клапана механическим протезом «ON-X». При осмотре клапана определялись, фиксированные к фиброзному кольцу, вегетации 0,5х0,7 см., перфорация до 1 см в основании передней створки, санированный абсцесс в области медиальной комиссуры и мышечной части МЖП.

Выписана на 7 сутки после операции в удовлетворительном состоянии, через 6 месяцев наблюдения сохранялась клинико-лабораторная ремиссия заболевания.

Таким образом, анализ динамики изучаемых маркеров свидетельствует о важности комплексного исследования провоспалительных цитокинов и hsTnI при ИЭ. Выявленные при поступлении повышенные концентрации СРБ, ИЛ-6, ФНОα свидетельствовали об активности инфекционно-токсического процесса, а резкое нарастание уровня hsTnI на фоне проводимой терапии – о формировании абсцесса передней створки митрального клапана с распространением на миокард.

Через 6 месяцев наблюдения у всех больных с невыраженным поражением миокарда сохранялись нормальные показатели hsTnI.

Таким образом, hsTnI является высокочувствительным и информативным маркером повреждения миокарда при ИЭ. Максимальные показатели протеина

определяются при NT-pro-BNP более 250 пг/мл, значительной активности инфекционно-токсических проявлений, нарушениях ритма и проводимости, изменениях сегмент ST-T и зубца T на ЭКГ. Повышение концентрации маркера коррелирует с дилатацией полостей сердца, легочной гипертензией и ФК СН. Отсутствие положительной динамики hsTnI на фоне терапии является прогностически неблагоприятным признаком, отражающим тяжесть поражения миокарда, прогрессирование СН и высокий риск летального исхода.

Глава IV.3 Морфологические изменения эндокарда и миокарда при инфекционном эндокардите

IV.3.1 Патология эндокарда по данным световой микроскопии

В пристеночном эндокарде встречались очаговые разрастания волокнистой соединительной ткани. В ее составе содержалось незначительное количество клеточных элементов, отмечалась неравномерная структура отдельных участков. В одних участках фиброзные изменения были выражены незначительно, в других имелось разрастание грубой волокнистой соединительной ткани с формированием рубца (рис.IV.3.1.1).

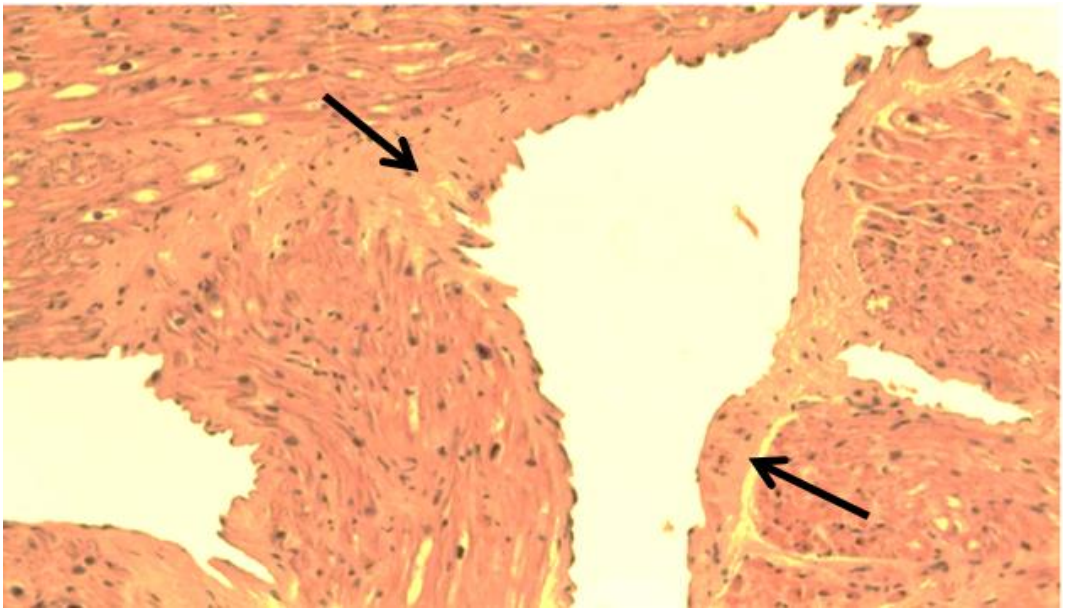


Рисунок IV.3.1.1 Очаговый неравномерно выраженный склероз пристеночного эндокарда и субэндокардиальной ткани. Гипертрофия кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином Х100

При окраске по ван Гизону распространенный фиброз пристеночного эндокарда выглядел в виде выраженной фуксинофильной дегенерации. Под эндокардом виден фрагмент участка миокарда с диффузным склерозом стромы (рис.IV.3.1.2).

В изученных нами клапанах отмечены существенные макроскопические изменения в виде деформации, утолщения, перфорации створок. При микроскопиче-

ском исследовании в глубине створок большинства пораженных клапанов определялись участки выраженного мукоидного набухания в виде метахроматичных очагов сиренево-фиолетового цвета (рис.IV.3.1.3).

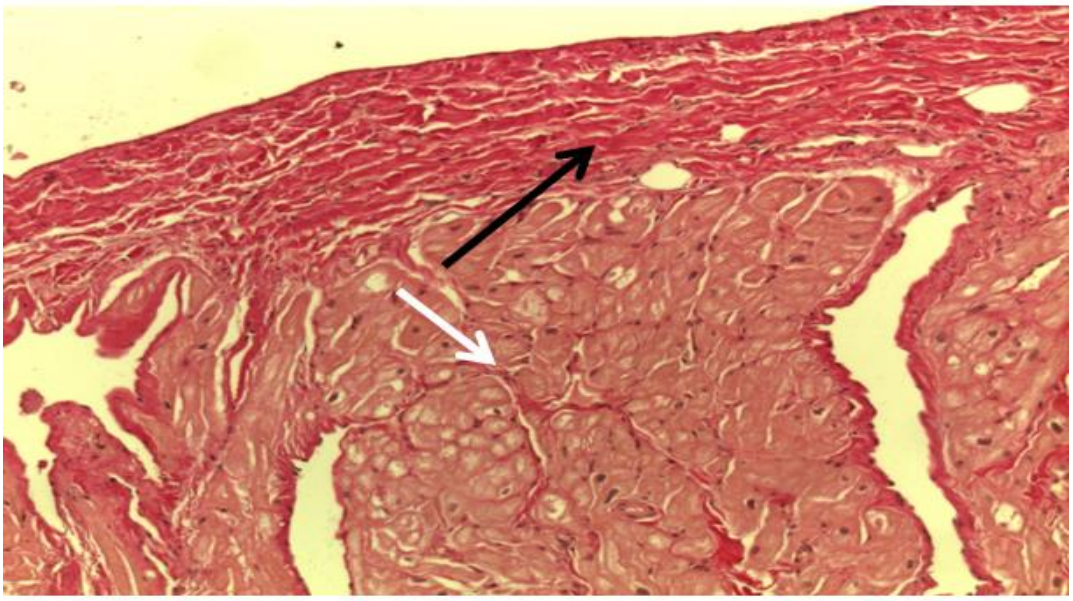


Рисунок IV.3.1.2 Распространенный фиброз пристеночного эндокарда (черная стрелка). Диффузный склероз стромы миокарда (белая стрелка). Окраска по ван Гизону Х 200

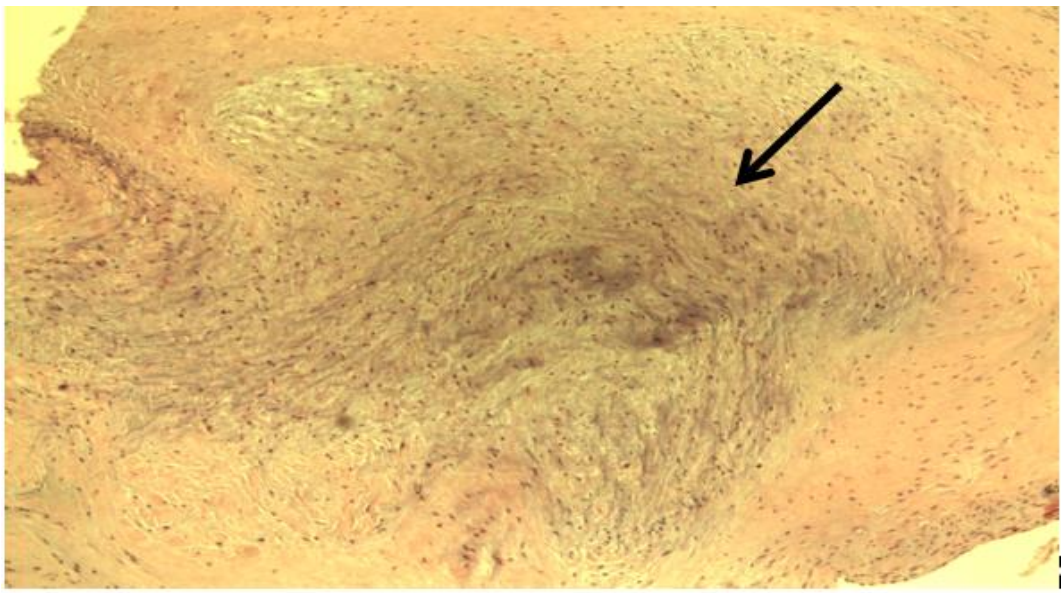


Рисунок IV.3.1.3 Мукоидное набухание створки клапана. Окраска гематоксилином и эозином Х 50

В участках мукоидного набухания отчетливо видна неравномерно выраженная диффузная и очаговая клеточная инфильтрация лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками и фибробластами (рис.IV.3.1.4А, IV.3.1.4Б).

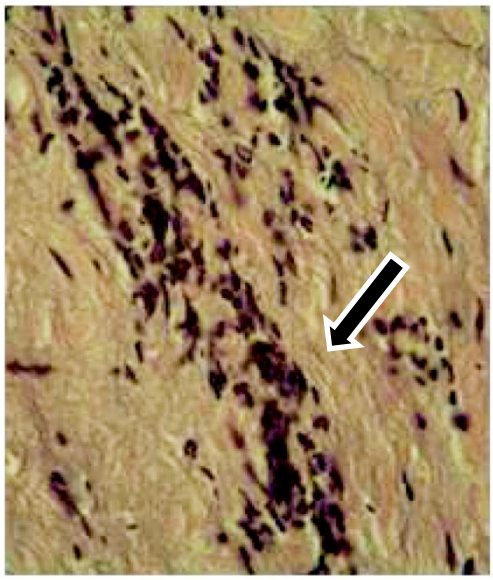


Рис.4Б Очаговая клеточная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. Х 200

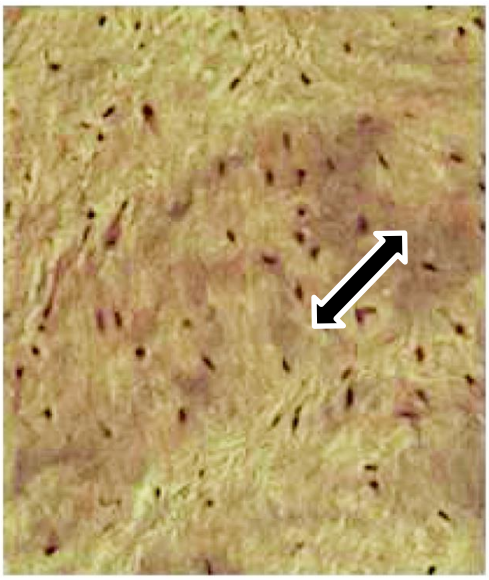


Рис.4А Диффузная инфильтрация в зоне мукоидного отека и участков ослизнения. Окраска гематоксилином и эозином. Х 200

При исследовании препаратов с большим увеличением видны многочисленные округлые лимфоциты с мелкими ядрами, макрофаги, фибробласты и фиброциты (рис.IV.3.1.4В).

Длительно текущий инфекционный процесс на клапанах сопровождался новообразованием сосудов различного калибра, в некоторых из которых отмечен внутрисосудистый гемолиз (рис.IV.3.1.5).

В исходе воспалительного процесса и в результате клеточных трансформаций отмечено формирование рубцующейся грануляционной ткани с большим количеством фибробластов и зрелых фиброцитов. В связи с этим ткань клапанов приобрела слоистое строение с пучковым и местами «вихреобразным» расположением фибриллярных структур (рис.IV.3.1.6).

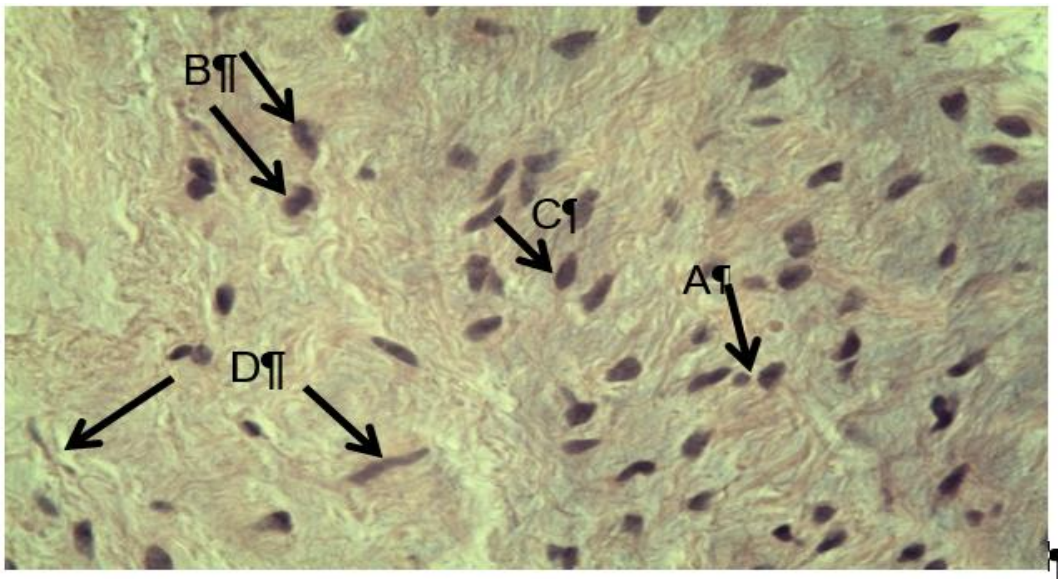


Рисунок IV.3.1.4B Клеточный состав инфильтрата в створке клапана: лимфоциты (A), макрофаги (B), фибробласты (C), фиброциты (D). Окраска гематоксилином и эозином X 400

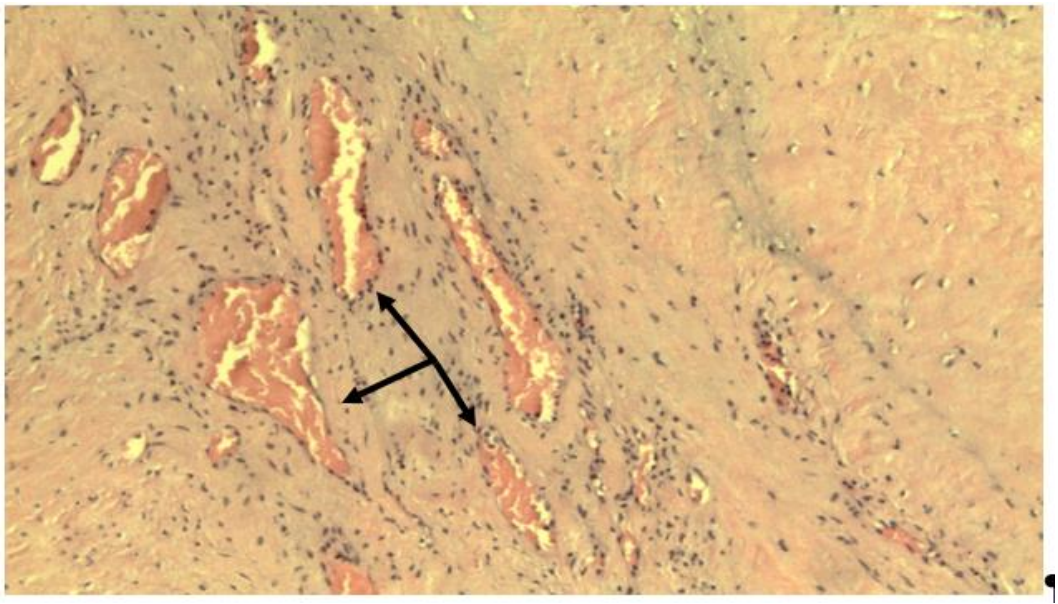


Рисунок IV.3.1.5 Новообразованные сосуды в створке клапана. Окраска гематоксилином и эозином X 100

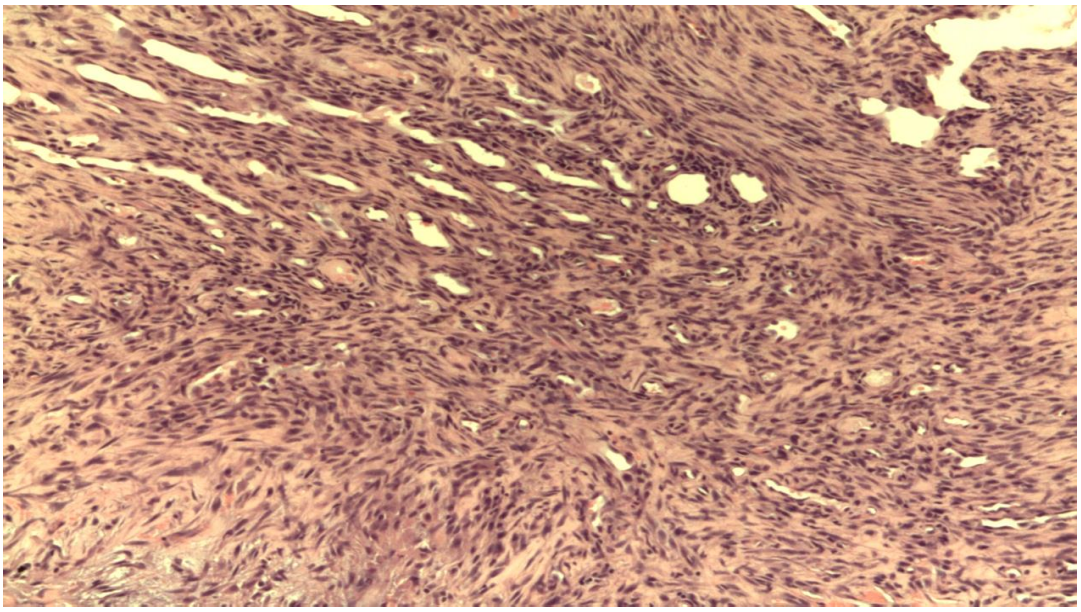


Рисунок IV.3.1.6 Рубцующаяся грануляционная ткань в клапане. Окраска гематоксилином и эозином Х100

В исходе воспалительных процессов в пораженных клапанах наблюдалось появление очагов гиалиноза и/или кальциноза (рис.IV.3.1.7, IV.3.1.8). Сочетание этих участков с зонами мукоидного набухания свидетельствует о рецидивирующем характере воспаления с хронизацией процесса.

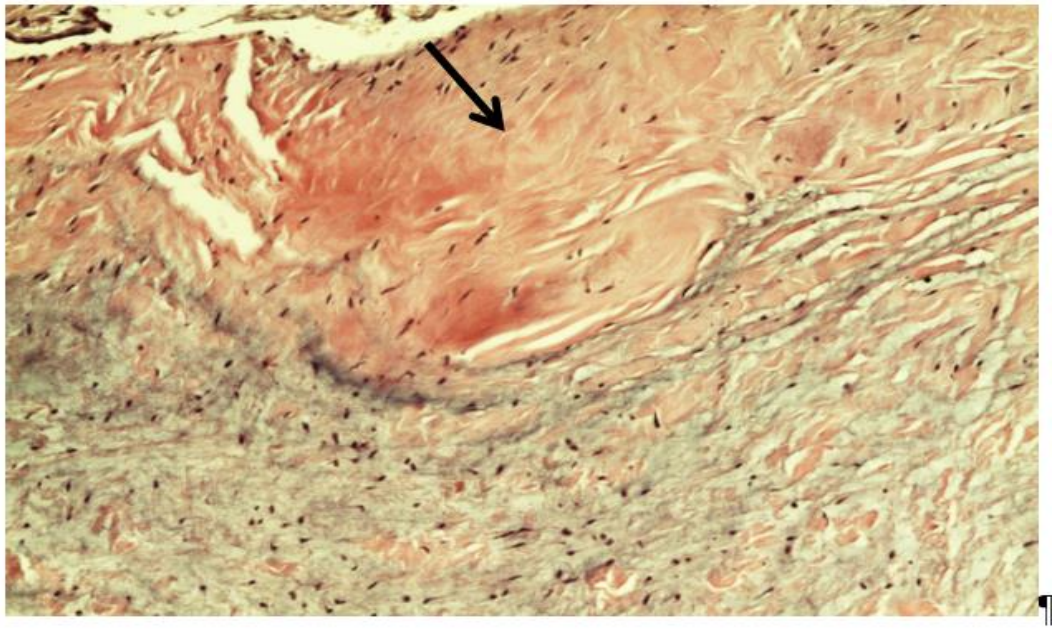


Рисунок IV.3.1.7 Мукоидный отек. Гиалиноз. Окраска гематоксилином и эозином Х100

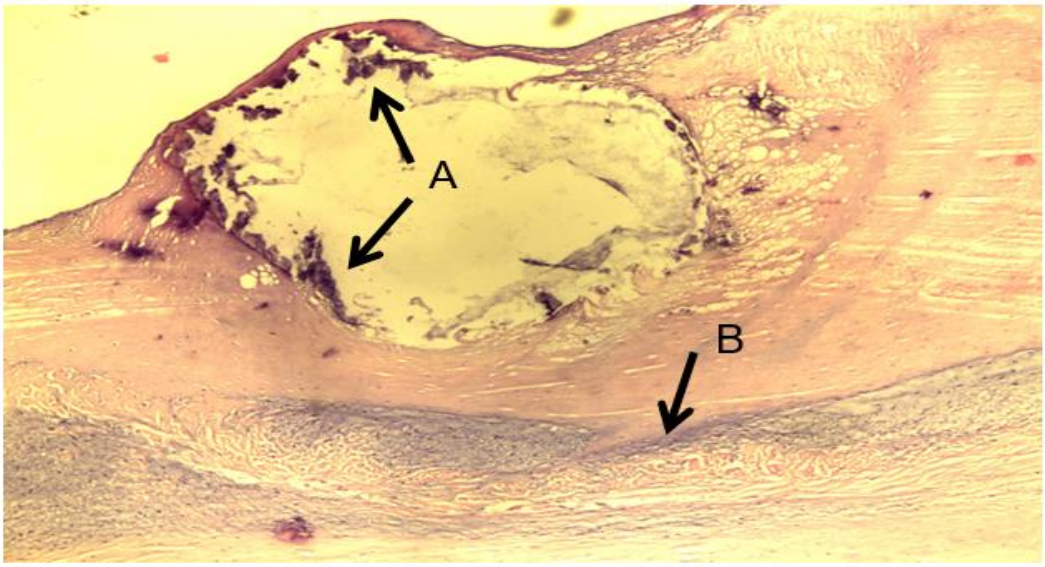


Рисунок IV.3.1.8 Мукоидное набухание клапана. Кальциноз. Окраска гематоксилином и эозином X50. Кальциноз (A). Мукоидное набухание (B)

Морфологическое исследование подтвердило характерное для ИЭ поражение створок клапанов с наложением тромботических масс и присутствием колоний микробов. Отрыв тромботических наложений от створок клапанов является источником тромбоэмболических осложнений, которые могут стать причиной летального исхода. На рисунке IV.3.1.9 представлен биопротез трикуспидального клапана с признаками некроза и колониями микробов «гнездного характера». Видны участки лейкоцитарной инфильтрации, фибриноидная дегенерация коллагеновых волокон.

В ряде случаев инфекционно-некротический процесс носил диффузный характер. Многочисленные колонии микроорганизмов занимали значительную часть створок клапанов, приводя к их некрозу (рис.IV.3.1.10).

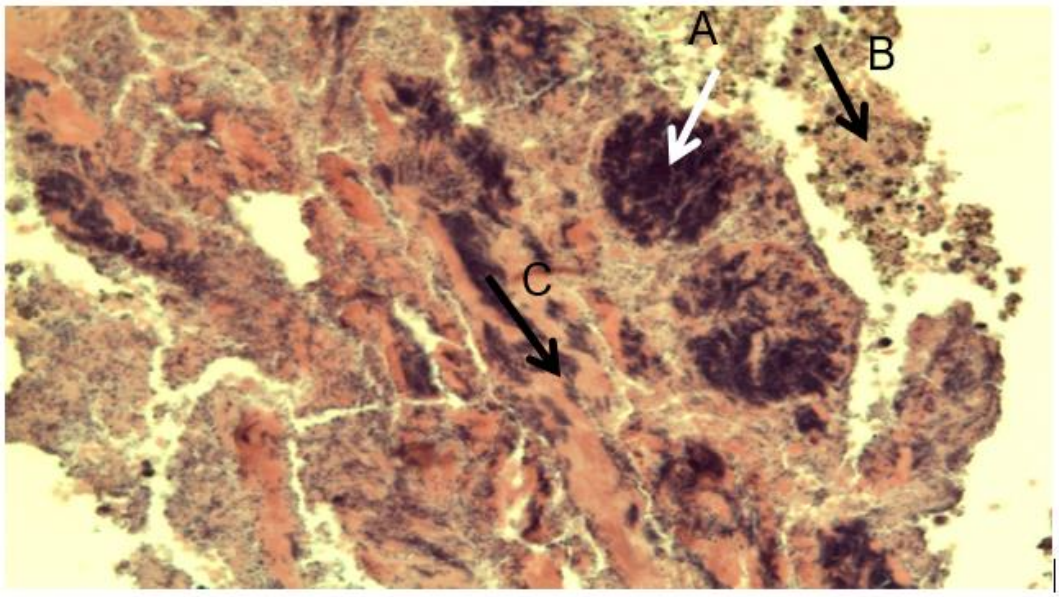


Рисунок IV.3.1.9 Биопротез клапана с участками некроза, колониями микробов, лейкоцитарной инфильтрацией и фибриноидной дегенерацией ткани Окраска гематоксилином и эозином X 200. Колонии микробов (A). Некротическая ткань с лейкоцитарной инфильтрацией (B). Фибриноидная дегенерация (C)

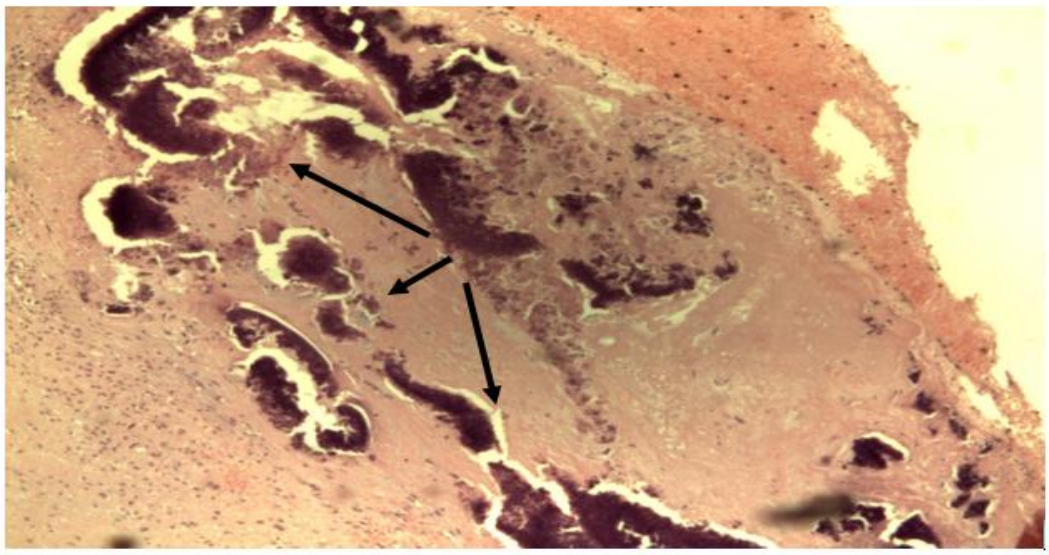


Рисунок IV.3.1.10 Гнойно-септический эндокардит клапана. Окраска гематоксилином и эозином X50

Продолжающийся инфекционно-воспалительный процесс также приводил к развитию грануляционной ткани с появлением гигантских клеток инородных тел (рис.IV.3.1.11).

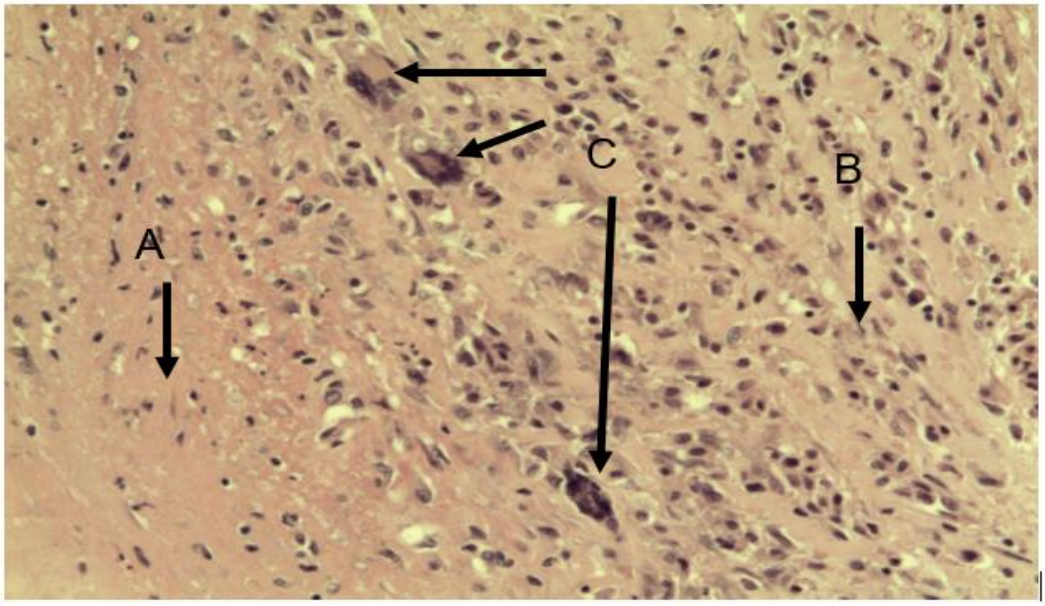


Рисунок IV.3.1.11 Грануляционная ткань. Гигантские клетки инородных тел. Окраска гематоксилином и эозином Х200. Участок фибриноидной дегенерации (А). Поля рубцующейся грануляционной ткани (В). Гигантские клетки инородных тел (С)

Рыхлые тромботические массы на поверхности клапана имели слоистое строение и были представлены фибрином, окрашенным гематоксилином и эозином в розово-сиреневый цвет (рис.IV.3.1.12), а по ван-Гизону в оранжевый цвет (рис.IV.3.1.13). Тромботические наложения имели неоднородное строение: на поверхности они были более гомогенного вида, в глубине имели глыбчатый вид. На границе с поверхностью клапана отмечались участки прорастания фиброзной ткани в тромботические массы - морфологический признак организации тромба. Обращало внимание наличие в тромботических наложениях множества новообразованных кровеносных сосудов разного калибра, не содержащих форменные элементы. Некоторые вновь образованные сосуды проникали в ткань клапана. В толще клапана отмечены пучки параллельно упорядоченных коллагеновых волокон (рис.IV.3.1.14).

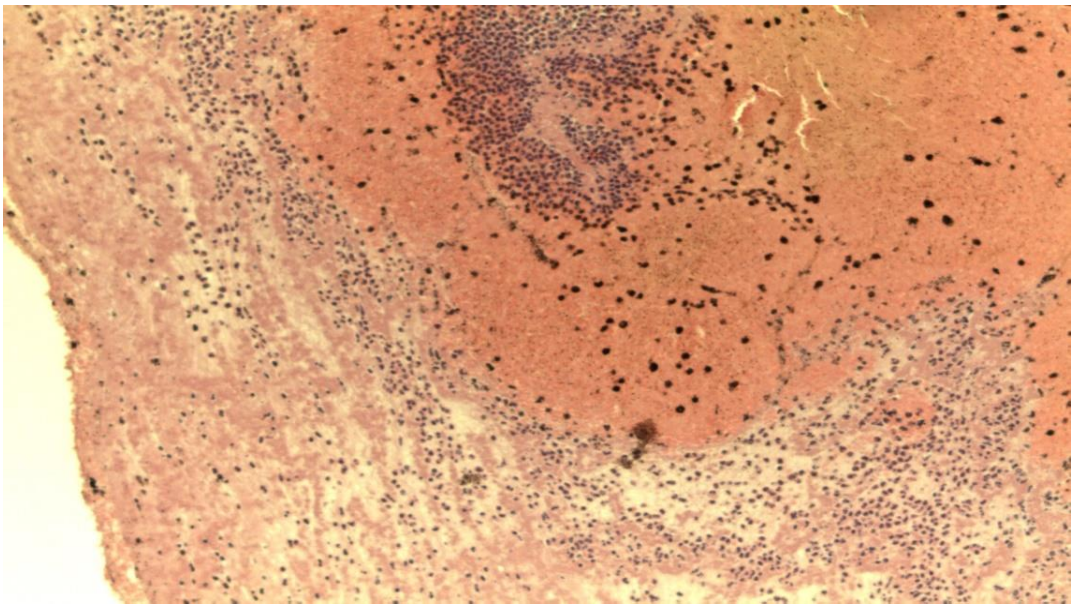


Рисунок IV.3.1.12 Тромб на поверхности клапана.
Окраска гематоксилином и эозином X100

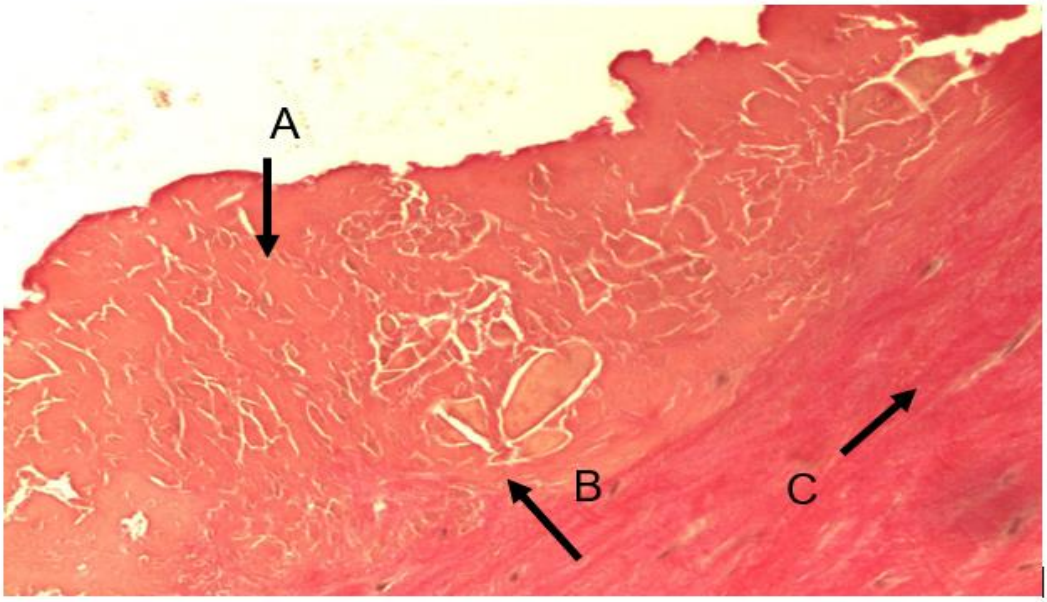


Рисунок IV.3.1.13 Клапан со слоистым тромбом. Окраска по ван Гизону X100
Тромботические массы (A). Прорастание тромба в структуру клапана (B).
Пучки коллагена (C)

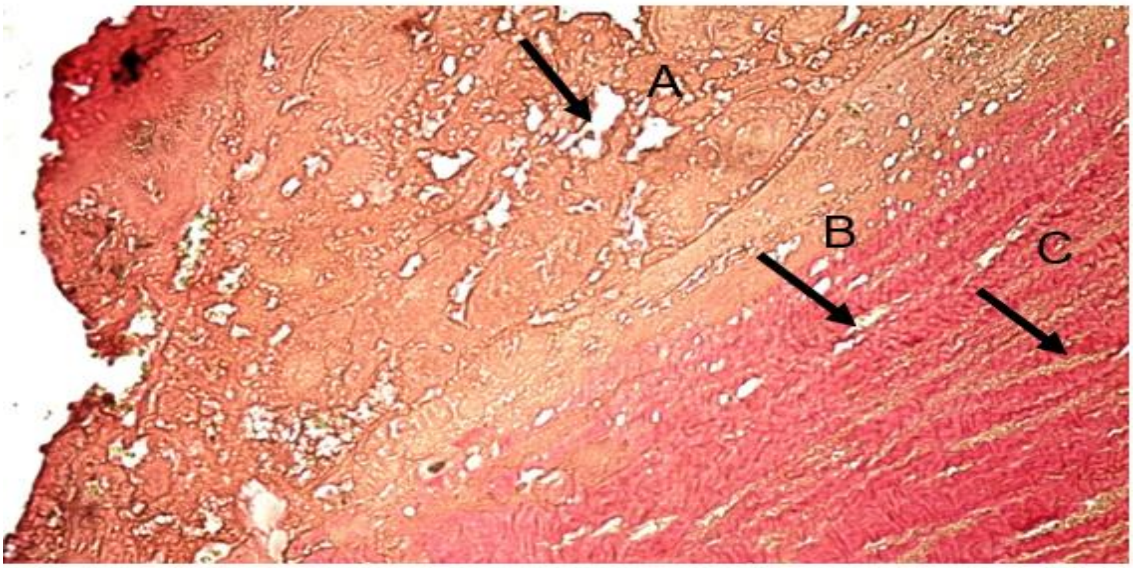


Рисунок IV.3.1.14 Организовавшийся тромб. Окраска по ван Гизону X100. Новообразованные сосуды в тромбе (A). Новообразованные сосуды в ткани клапана (B). C-коллагеновые волокна в толще клапана

Нередким исходом ИЭ являлось формирование на поверхности клапана одиночных или множественных полиповидных (бородавчатых) образований различной формы, величины, морфологически представленных рыхлой фиброзной тканью с участками мукоидного отека (рис.IV.3.1.15)

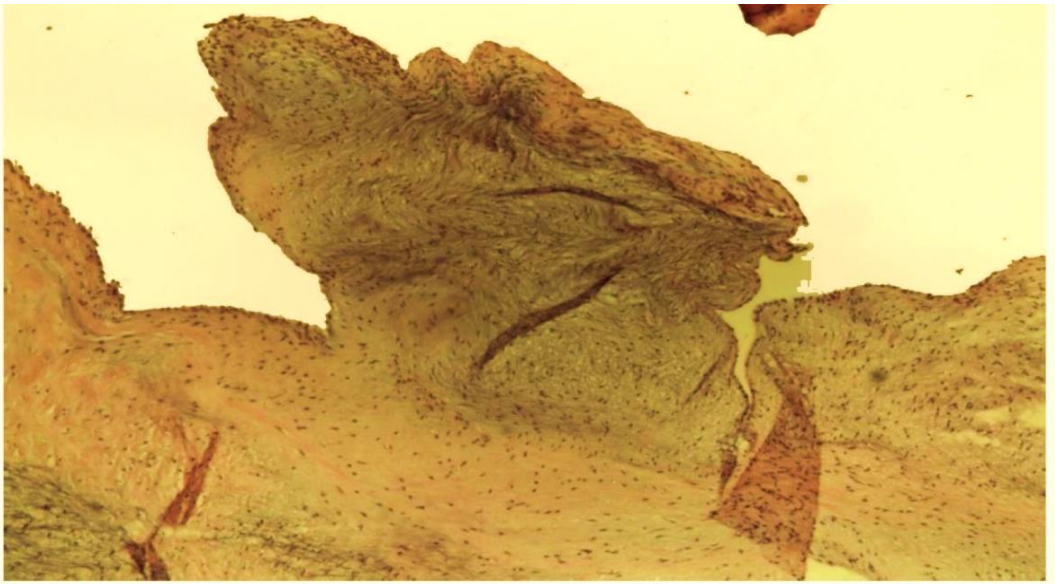


Рисунок IV.3.1.15 Полипозный эндокардит. Окраска гематоксилином и эозином. X 50

IV.3.2. Характеристика поражения миокарда по данным световой микроскопии

IV.3.2.1 Патологические изменения кардиомиоцитов

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. IV. 3.2.1.16), при окраске железным гематоксилинов по Рего саркоплазма этих структур прокрашивалась в черный цвет (рис.IV.3.2.1.17). Контрактурные повреждения в большинстве случаев сочетались с диссоциацией кардиомиоцитов, выраженной в разной степени: от расширения щели вставочных дисков до полного разъединения миокардиальных клеток (рис.IV.3.2.1.16, IV.3.2.1.17).

Наряду с контрактурными изменениями встречались очаговые повреждения кардиомиоцитов по типу миоцитолизиса. Миоцитолизис 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 кардиомиоцитов также были видны дистрофические изменения и пикноз ядер (рис.IV.3.2.1.18).

На некоторых этапах в цитоплазме кардиомиоцитов наряду с миоцитолизом можно было видеть остатки мышечных включений в виде миоглобул, что придавало вид зернистости кардиомиоцитам. При этом миоцитолизис сочетался с кариолизисом, ядра становились бледными, крупными, вакуолизированными, цитоплазма имела признаки вакуольной дегенерации. По мере прогрессирования процесса происходило разрушение ядра, развивалась гидропическая дегенерация. Эти явления носили диффузный характер, при этом разные стадии дегенеративных изменений сочетались друг с другом (рис.IV.3.2.1.19, IV.3.2.1.20).

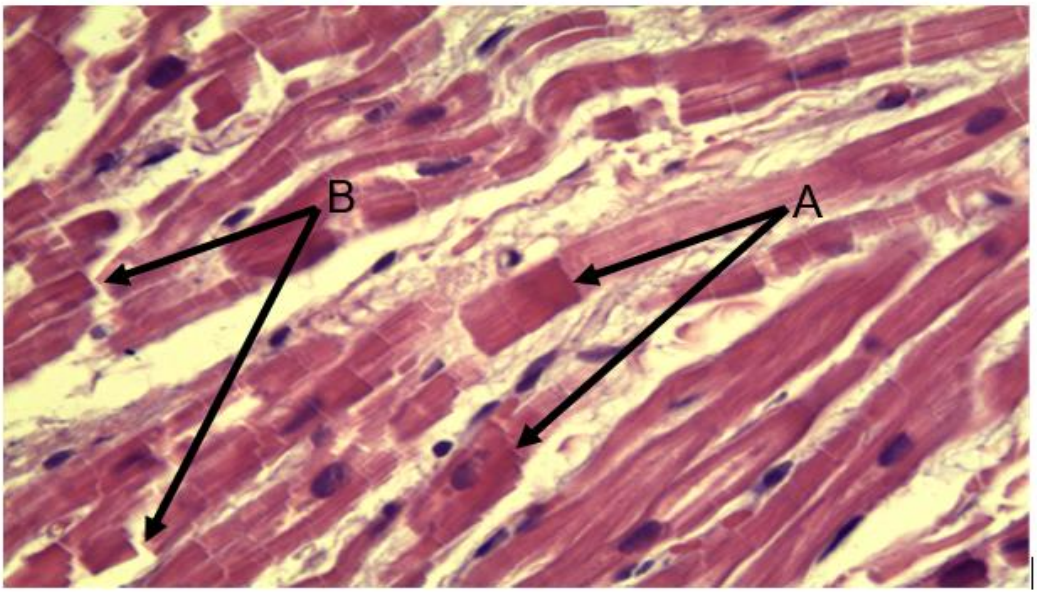


Рисунок IV.3.2.1.16 Контрактурные повреждения кардиомиоцитов (А). Диссоциация кардиомиоцитов (В). Отек стромы. Окраска гематоксилином и эозином х 200

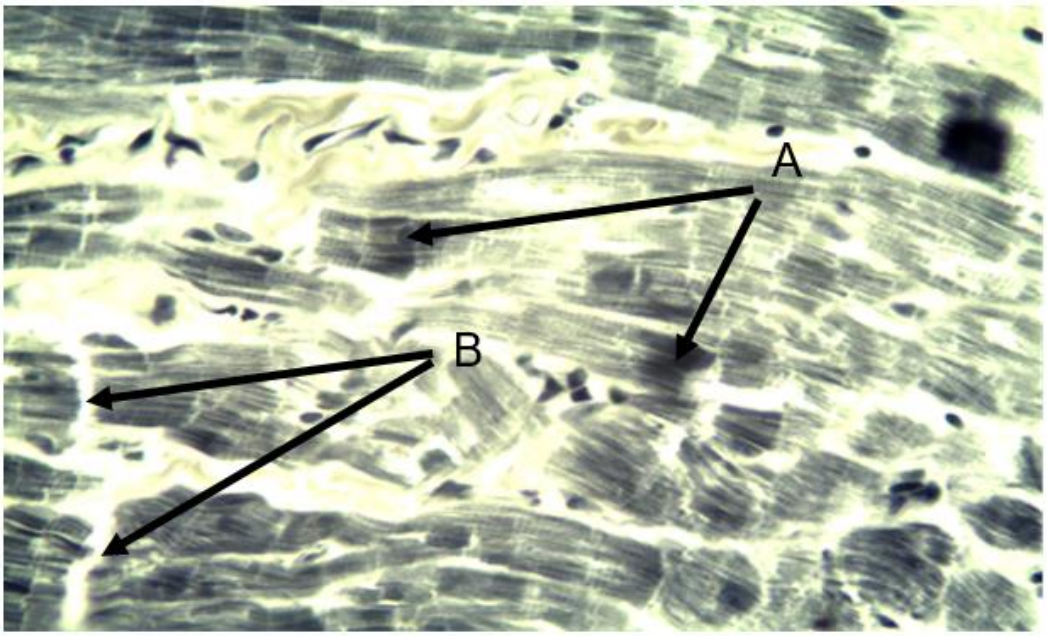


Рисунок IV.3.2.1.17 Контрактурные повреждения кардиомиоцитов (А). Диссоциация кардиомиоцитов (В). Окраска по Рего х 400

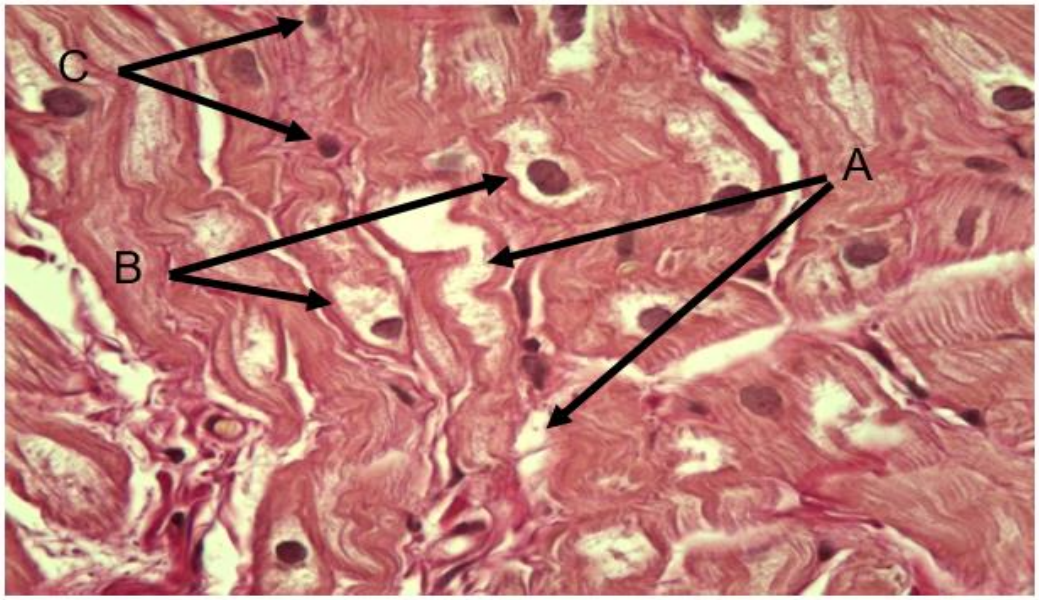


Рисунок IV.3.2.1.18 Миоцитолиз и дистрофические изменения ядер. Растворение саркоплазмы разной степени выраженности (A). Гало (B). Пикноз ядер (C). Окраска гематоксилином и эозином х 400

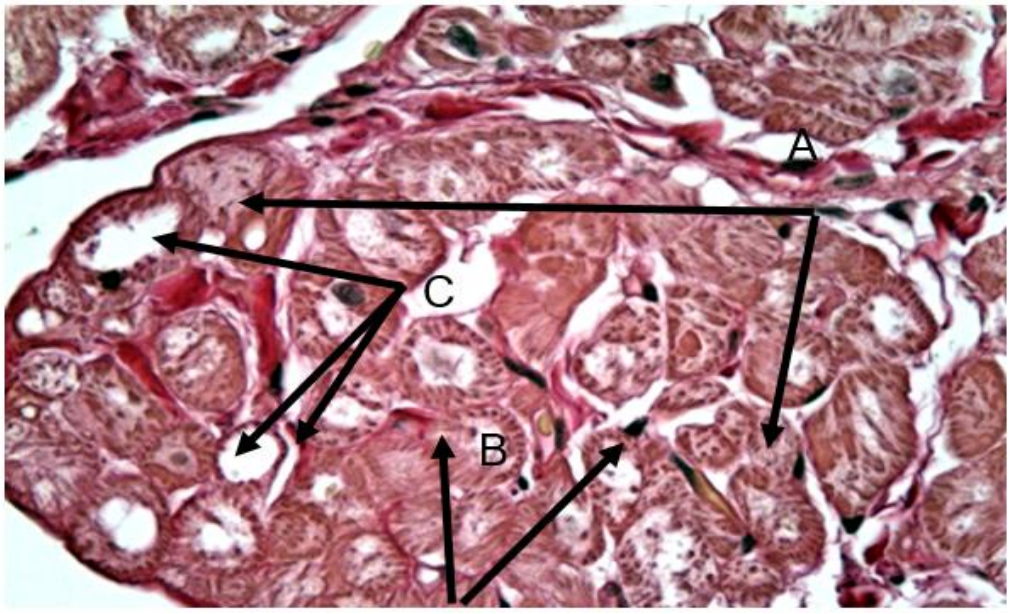


Рисунок IV.3.2.1.19 Дегенерация кардиомиоцитов с зернистым видом саркоплазмы и образованием миоглобул (A). Кариолизис (B). Миоцитолизис (C). Окраска гематоксилином и эозином х 400

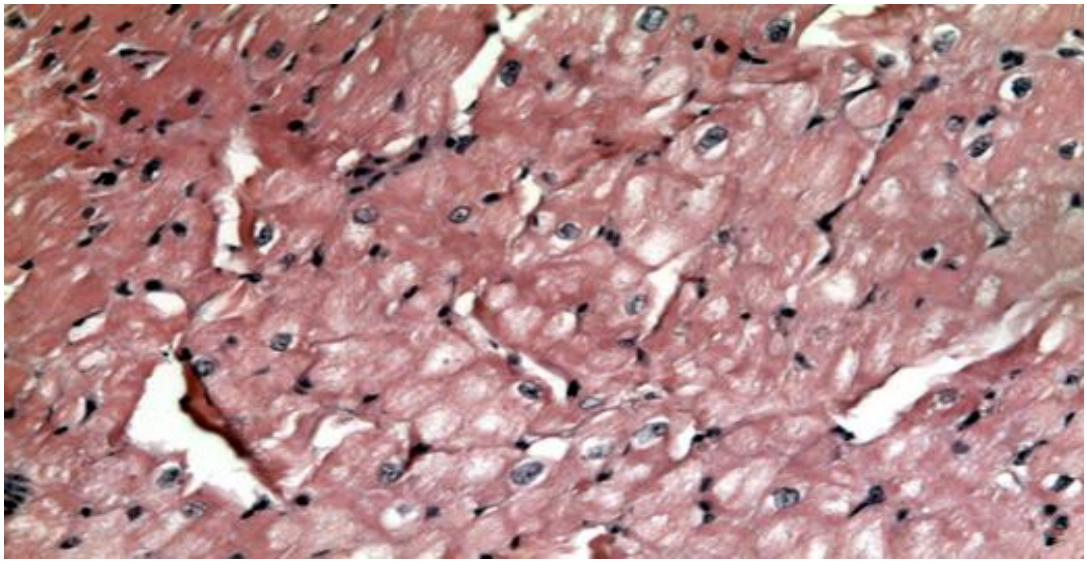


Рисунок IV.3.2.1.20 Резкая диффузная вакуольная дистрофия кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином х 200

В более поздних стадиях на месте погибших кардиомиоцитов отмечалось развитие волокнистой соединительной ткани с исходом в очаговый или диффузный кардиосклероз. Процесс фиброзирования местами сопровождался «замуровыванием» сохранившихся групп кардиомиоцитов. Питание клеток миокарда в таком очаге нарушалось. Кардиомиоциты претерпевали дистрофические изменения, в большинстве ядер обнаруживался пикноз, в цитоплазме - миоцитолизис. В конечном итоге цитоплазма и ядра кардиомиоцитов подвергались вакуольной и гидропической дегенерации, оставались только контуры клеток (рис.IV.3.2.1.21).

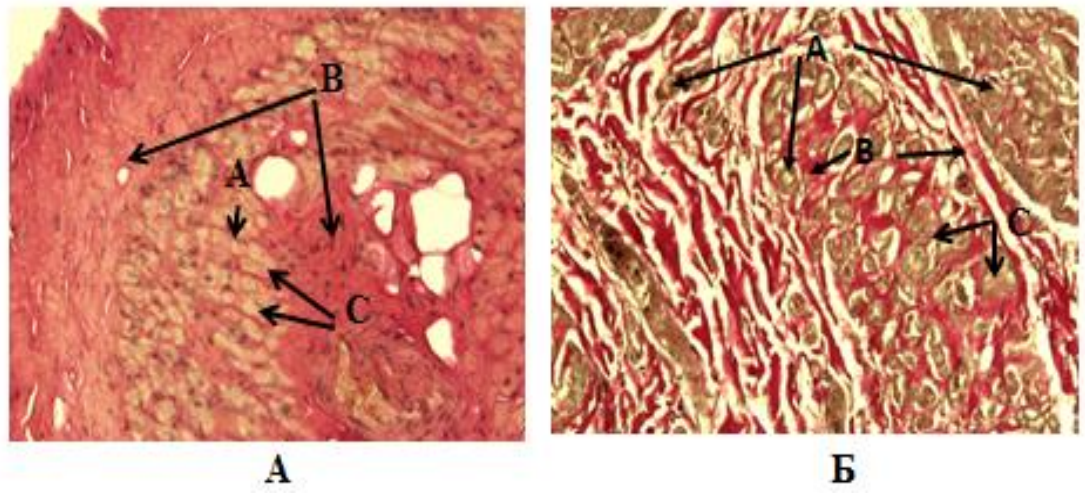


Рисунок IV.3.2.1.21А и Б «Замурованные» кардиомиоциты, возникшие в результате диффузного и очагового кардиосклероза (А). Поля склероза (В). Вакуольная дегенерация кардиомиоцитов (С). Окраска по ван Гизону х 200

IV.3.2.2 Морфологические изменения стромы миокарда

В биоптатах ушка сердца наблюдались различные этапы созревания грануляционной ткани: от юной, в виде тонких и нежных волокон с последующим новообразованием кровеносных сосудов в виде ангиоматоза, до зрелой грубоволокнистой соединительной ткани с формированием участков фиброза. Наряду с этим, отмечалось разрастание коллагеновых структур в строме вокруг многочисленных сосудов разного калибра. При окраске по ван Гизону все участки склероза окрашивались в ярко-красный цвет (рис.IV.3.2.2.22).

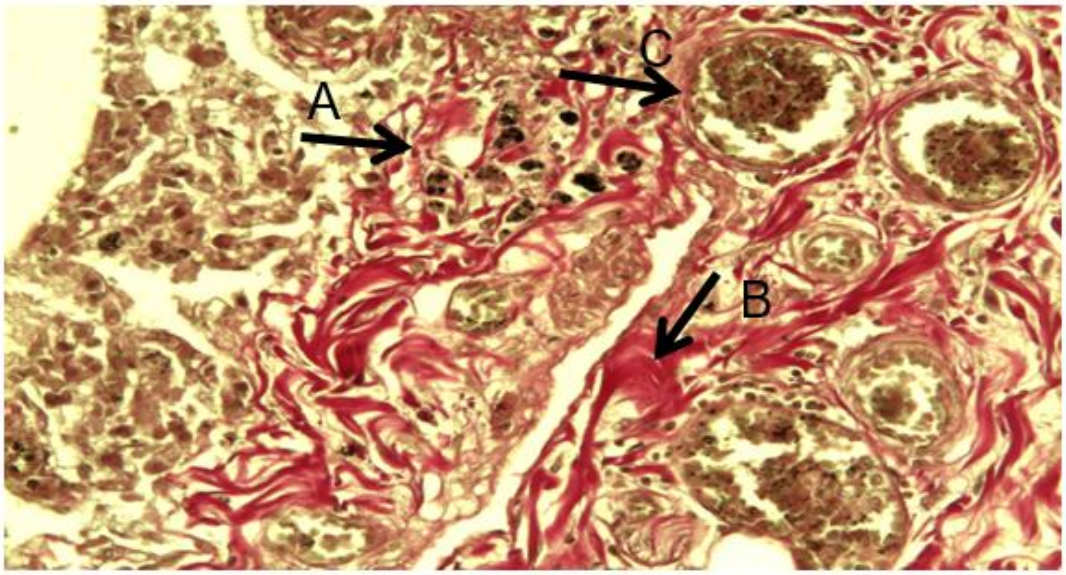


Рисунок IV.3.2.2.22 Формирование зрелой грануляционной ткани. Ангиоматоз. Юная грануляционная ткань (А). Фиброз (В). Формирование коллагеновых волокон вокруг новообразованных сосудов (С). Окраска по ван Гизону х 200

При прогрессировании процесса наблюдалось преобладание фиброзной ткани в виде очагового и диффузного разрастания с замещением мышечной ткани. Миокардиоциты были разобщены и выглядели в виде очагов или были представлены единичными структурами (рис.IV.3.2.2.23).

В ряде случаев в миокарде ушка правого предсердия выявлялся «свежий» рубец, состоящий в основном из фибробластов и фиброцитов. Четко выражена граница между оставшимися мышечными волокнами и рубцующейся тканью. Разрых-

ленный вид очага, неравномерная базофилия, диффузное скопление клеток соединительной ткани (макрофагов, фибробластов, фиброцитов) позволяет предположить морфогенез этого рубца в исходе перенесенного микроинфаркта (рис.IV.3.2.2.24).

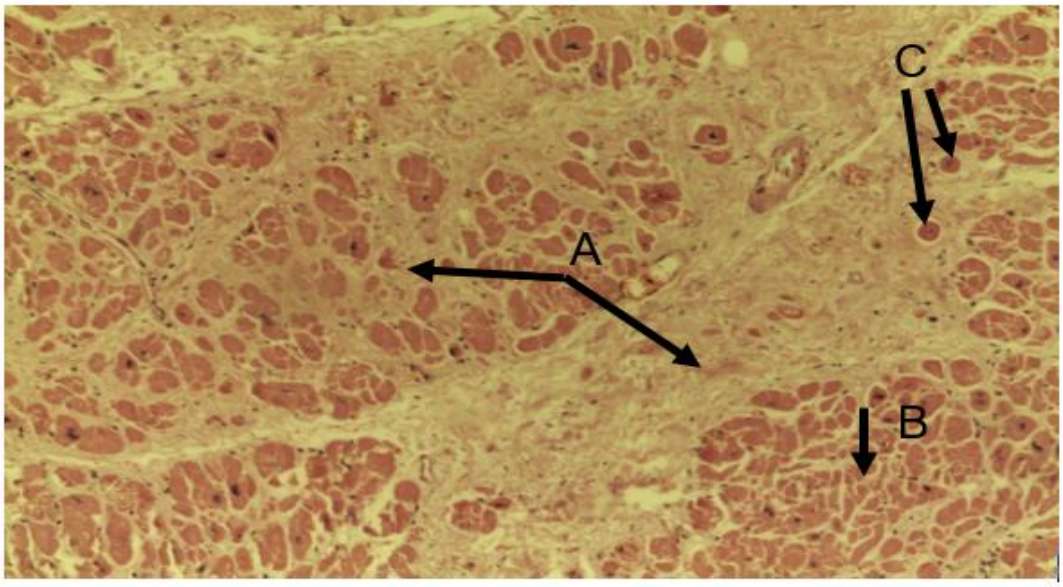


Рисунок IV.3.2.2.23 Выраженный кардиосклероз. Поля очагового и диффузного фиброза (A). Мелкие скопления кардиомиоцитов (B). Единичные кардиомиоциты (C). Окраска гематоксилином и эозином х 100

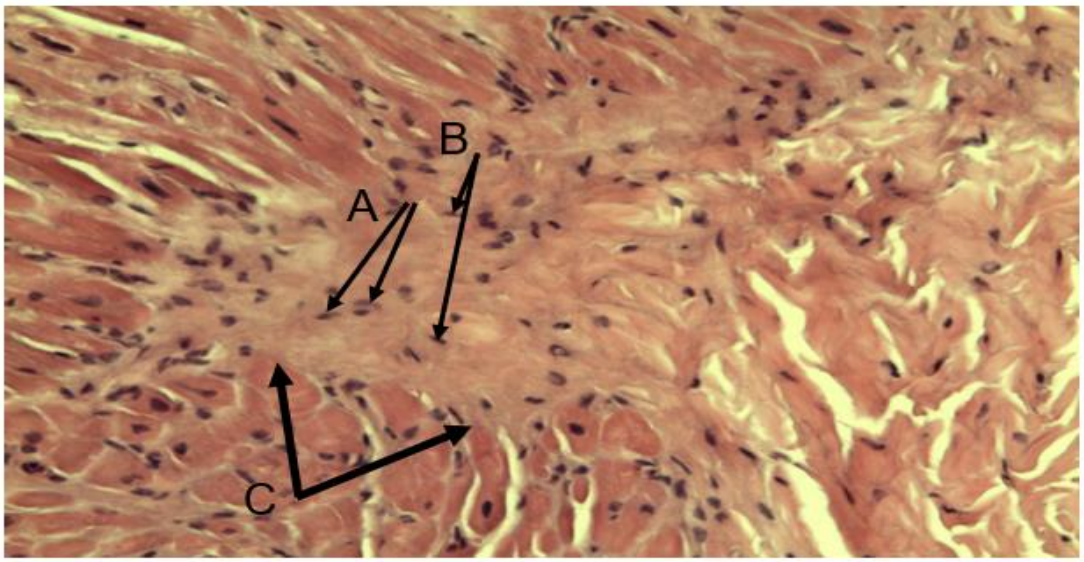


Рисунок IV.3.2.2.24 «Свежий» рубец. Фибробласты (A). Фиброциты (B). Граница между рубцом и мышечной тканью (C). Окраска гематоксилином и эозином х 200

В отдельных случаях наблюдались множественные мелкие очаги фиброза. Они имели вид волокнистых эозинофильных лентовидных образований, располагающихся по ходу мышечных волокон, повторяя их архитектонику. Их тинкториальные свойства характеризовались окрашиванием эозином в розовый цвет (рис.IV.3.2.2.25), а по ван Гизону – в ярко красный (рис.IV.3.2.2.26). Подобный фиброз следует трактовать как результат внутриклеточного замещения погибших кардиомиоцитов коллагеном. Мы обозначили эту разновидность фиброза как «футлярный склероз».

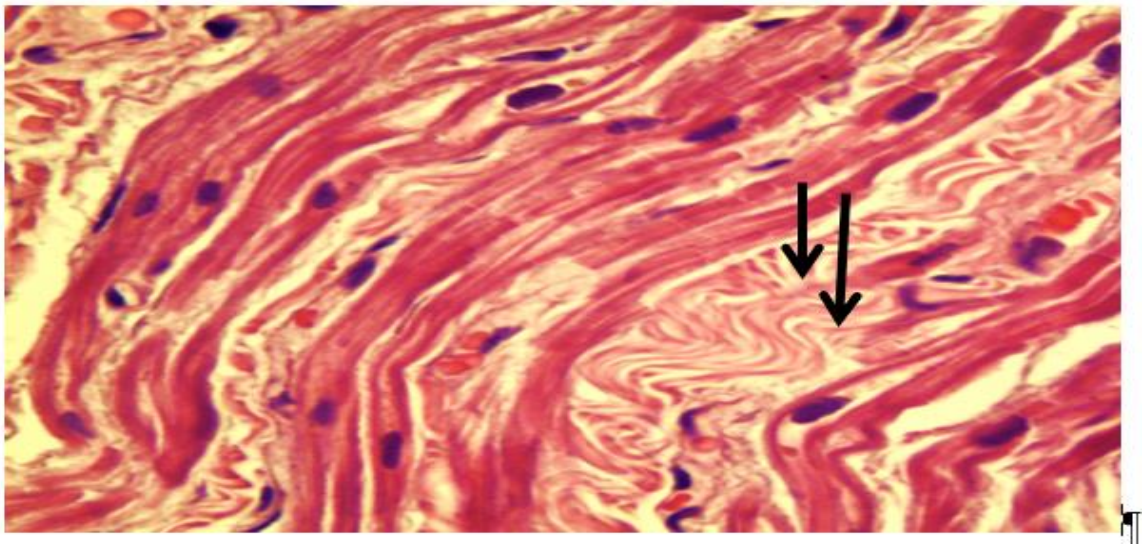


Рисунок IV.3.2.2.25 Замещение мышечных волокон коллагеновыми структурами. Окраска гематоксилином и эозином х 400

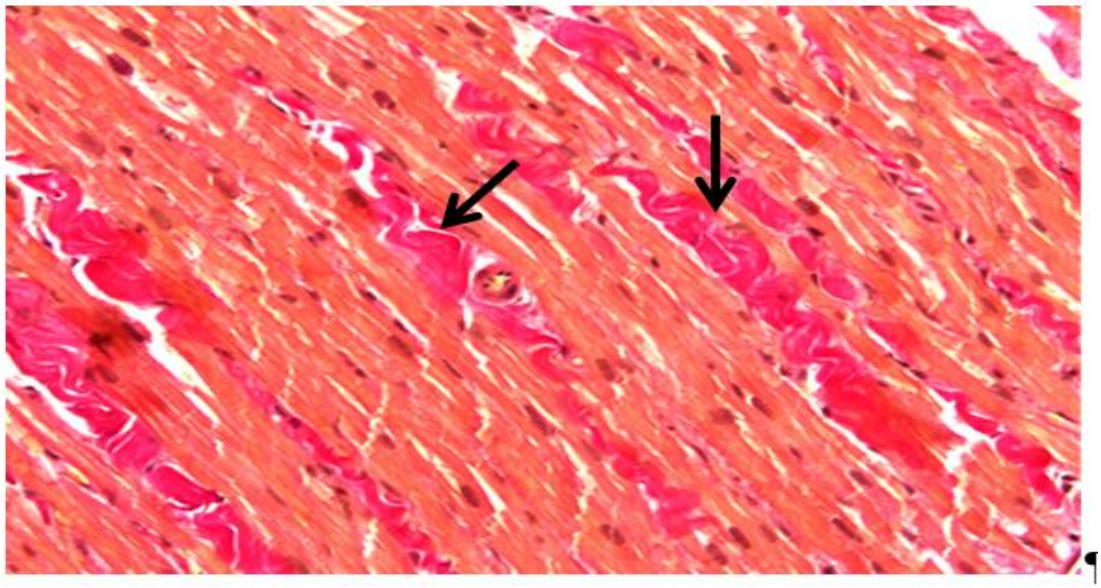


Рисунок IV.3.2.2.26 «Футлярный» склероз. Окраска по ван Гизону х100

Одним из вариантов патологических изменений, наблюдавшихся в мышечной ткани, являлся очаговый или диффузный липоматоз (рис.IV.3.2.2.27, IV.3.2.2.28). Он относится к фанерозу - процессу замещения специализированных сократительных клеток миокарда низко дифференцированными структурами, представленными жировой тканью. Появление липоматоза наряду с кардиосклерозом и гиалинозом, можно трактовать как морфологические признаки кардиомиопатии.

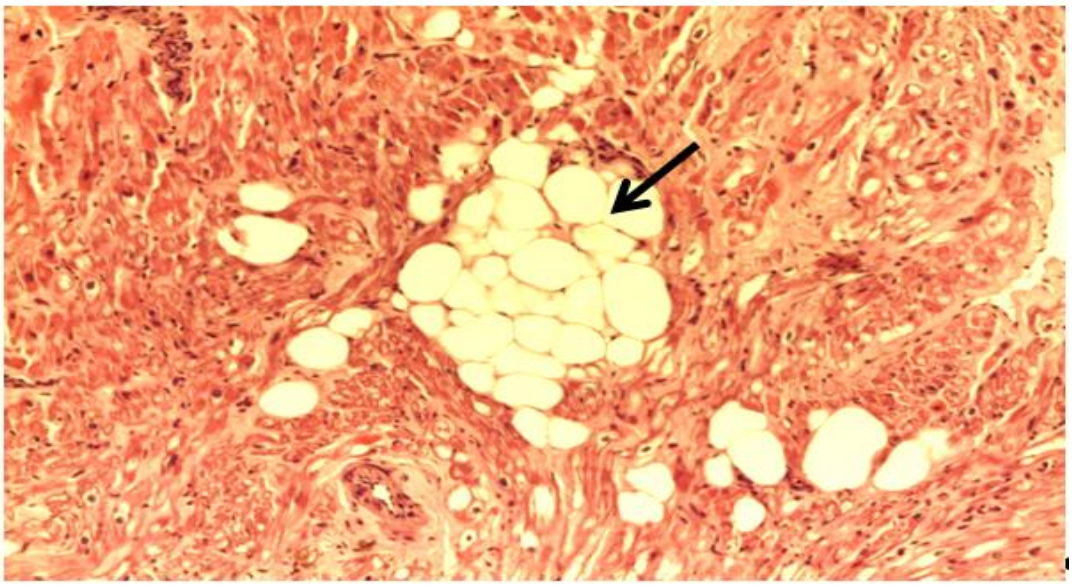


Рисунок IV.3.2.2.27 Интрамуральный очаговый липоматоз на фоне кардиосклероза. Окраска по ван Гизону х 100

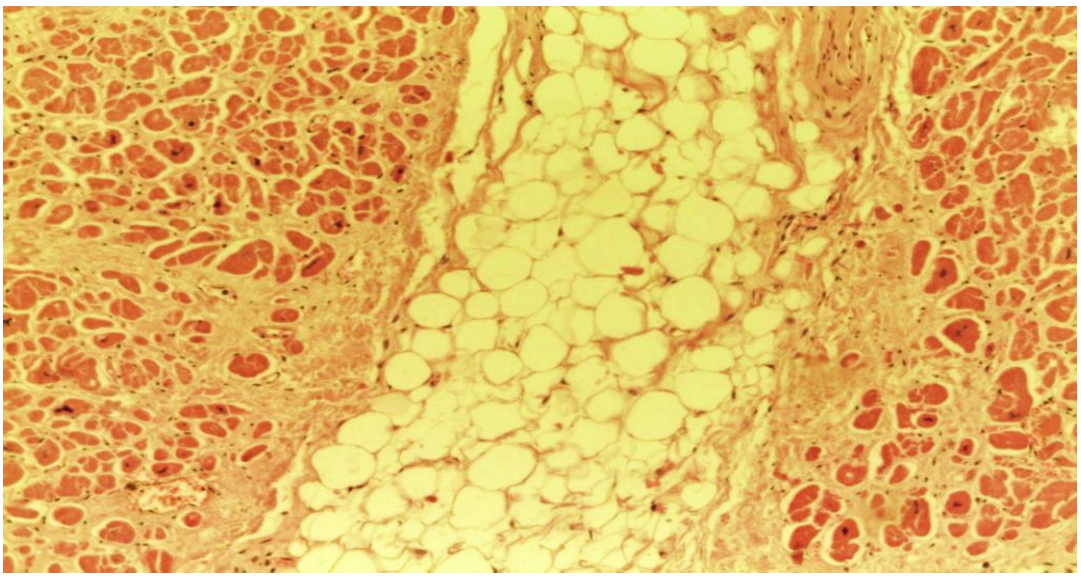


Рисунок IV.3.2.2.28 Диффузный липоматоз на фоне распространенного кардиосклероза. Окраска гематоксилином и эозином х 100

IV.3.2.3 Патологические изменения сосудов

При ИЭ наряду с патологией кардиомиоцитов и стромы миокарда наблюдались различные изменения в сосудах. Поражениям подвергались сосуды различного калибра: от микроциркуляторного русла до крупных артерий и вен. В микрососудах определялись воспалительные изменения в виде набухания эндотелия, пролиферации перицитов, плазматического пропитывания и утолщения стенок, отека периваскулярного пространства (рис.IV.3.2.3.29).

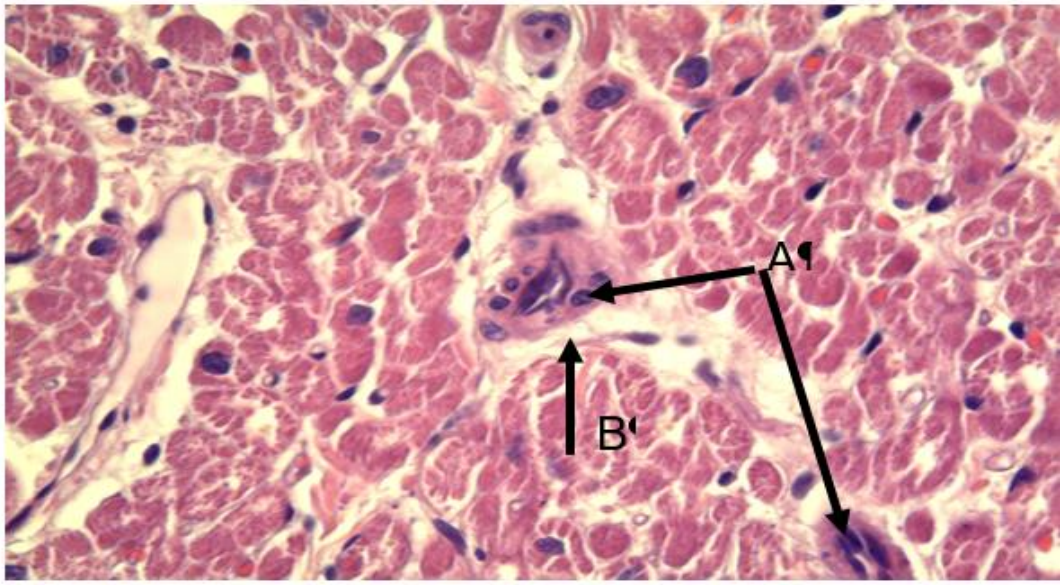


Рисунок IV.3.2.3.29 Микрососуды. Пролиферация перицитов и утолщение стенок (А). Периваскулярный отек (В).
Окраска гематоксилином и эозином х 400

В ряде случаев воспалительный процесс носил характер пролиферативного васкулита. Наблюдалась клеточная инфильтрация стенки и облитерация просвета сосуда, вокруг которого сохранялся периваскулярный отек тканей (рис.IV.3.2.3.30, IV.3.2.3.31).

В некоторых сосудах артериального русла выявлялись признаки нарушения гемореологии в виде плазматизации артерий, заполненных плазмой без форменных элементов крови или с формированием агрегатов из эритроцитов (рис.IV.3.2.3.32).

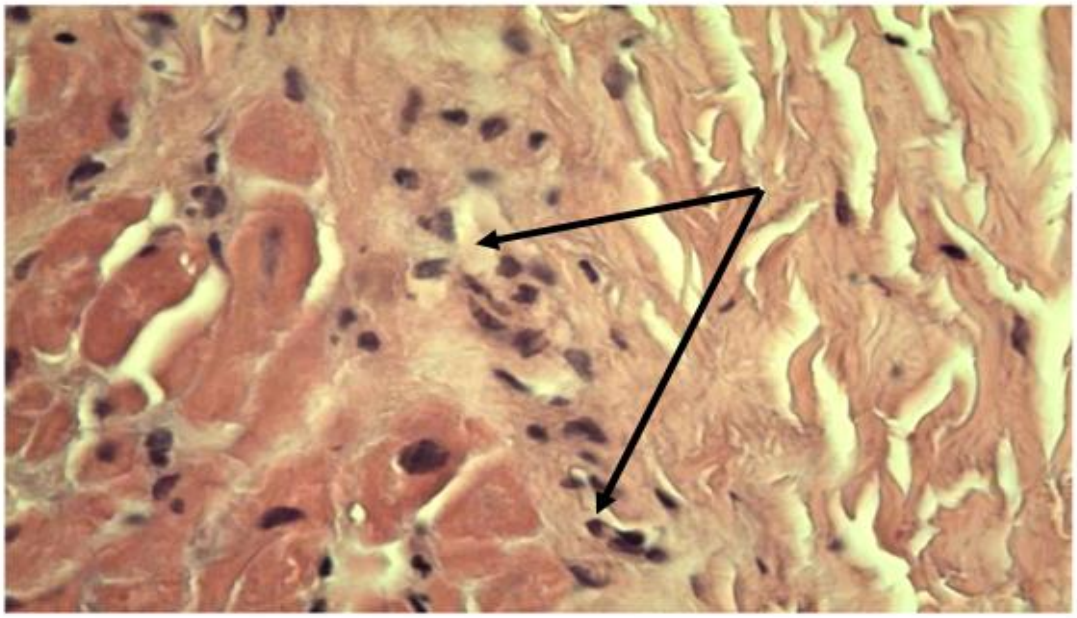


Рисунок IV.3.2.3.30 Пролиферативные васкулиты сосудов микроциркуляции. Окраска по ван Гизону х 400

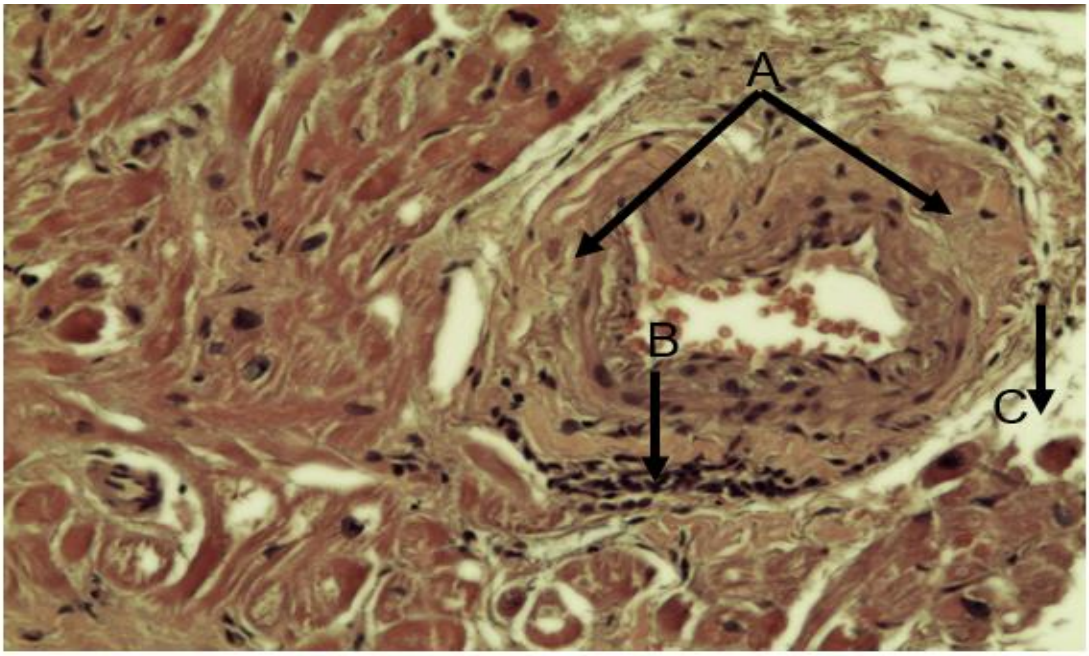


Рисунок IV.3.2.3.31 Артериит. Утолщение стенки сосуда (А). Клеточная инфильтрация в адвентиции (В). Периваскулярный отек (С). Окраска по ван Гизону х 200

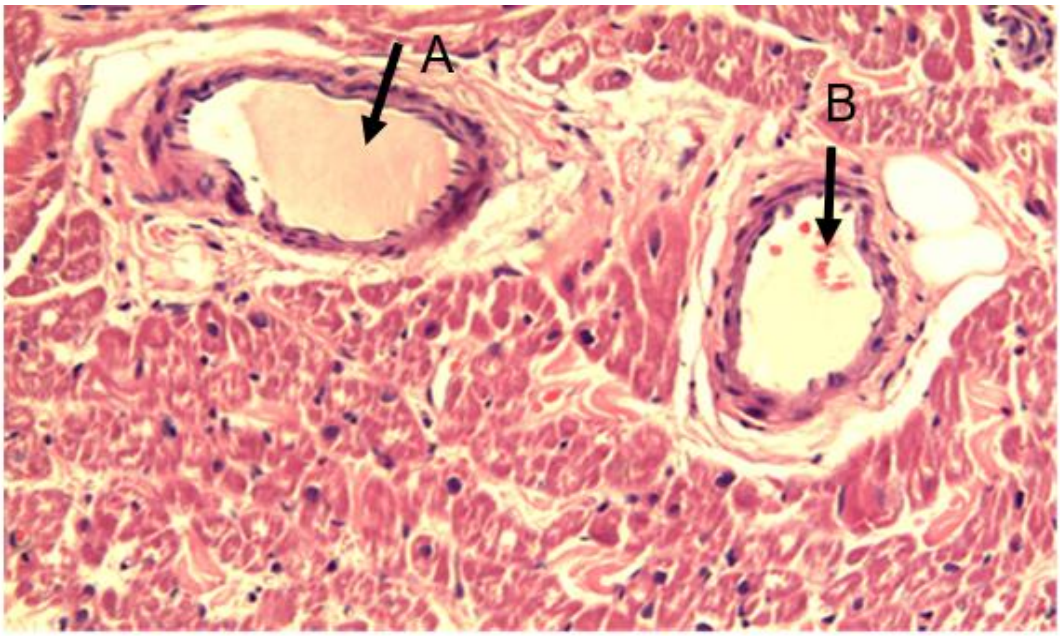


Рисунок IV.3.2.3.32 Нарушение гемореологии. Плазматизация крови (A). Агрегаты эритроцитов (B). Окраска гематоксилином и эозином х 200

В венах различного калибра, так же, как и в артериях, отмечались диффузная инфильтрация стенок за счет клеточной пролиферации разной степени выраженности, плазматизация крови в просвете, иногда с признаками гемолиза, выраженный периваскулярный отек (рис.IV.3.2.3.33).

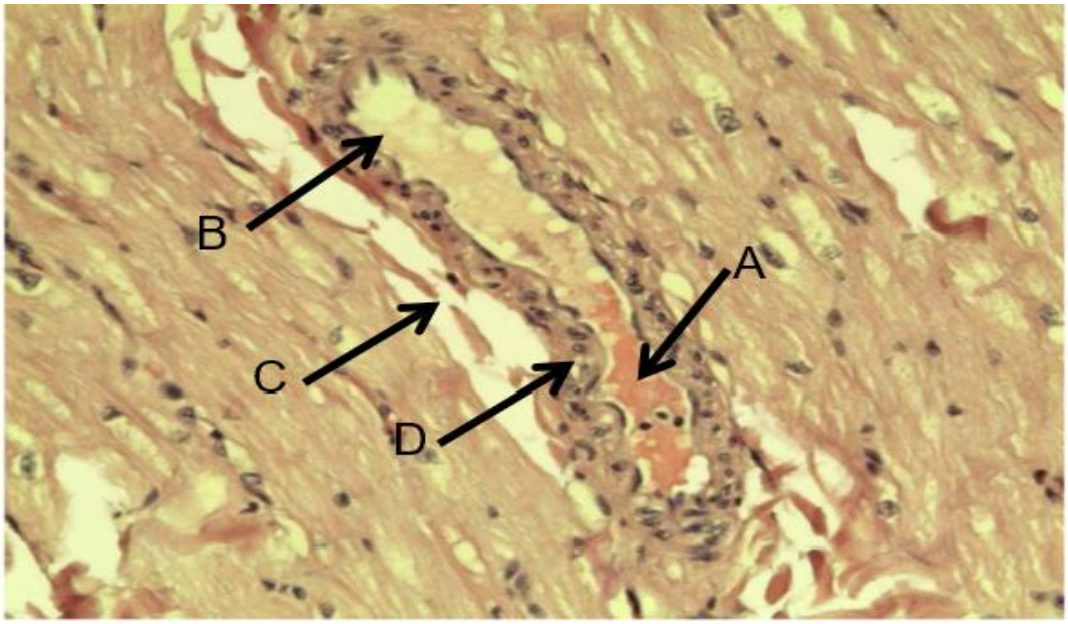


Рисунок IV.3.2.3.33 Изменения в вене. Инфильтрация стенки вены (A). Плазматизация крови (B). Периваскулярный отек (C). Гемолиз эритроцитов (D). Окраска по ван Гизону х 200

Иногда периваскулярный отек достигал такой степени выраженности, что сосуд выглядел изолированным в обилии серозного экссудата. В просвете такого сосуда отмечены признаки агрегации эритроцитов с проявлениями гемолиза (рис.IV.3.2.3.34).

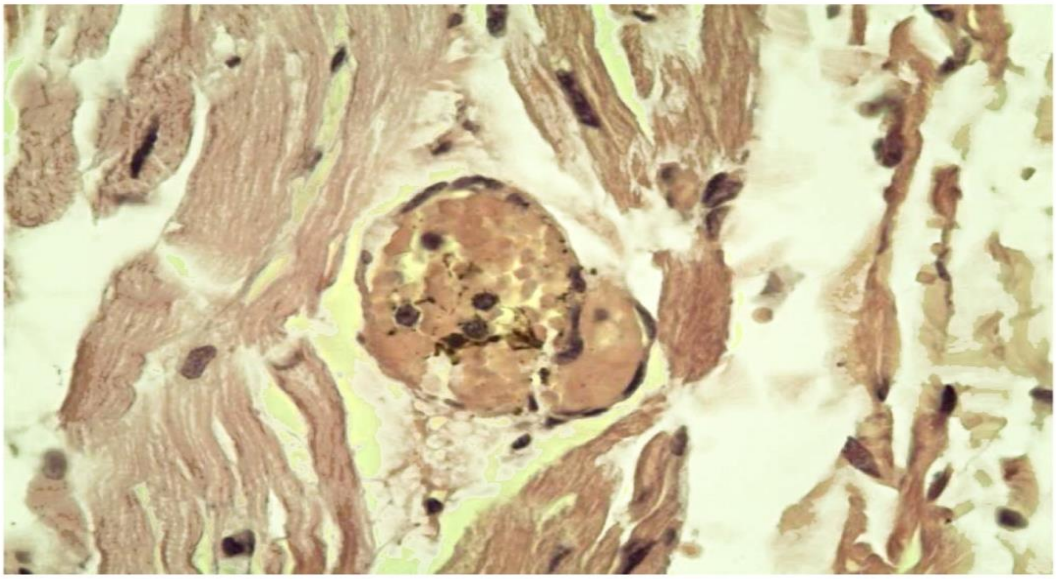


Рисунок IV.3.2.3.34 Изолированный венозный сосуд на фоне выраженного отека стромы с агрегацией эритроцитов и признаками гемолиза в просвете. Окраска по ван Гизону х 400

Наряду с «изолированными» сосудами наблюдались вены, в просвете которых отмечались явления лейкостаза (рис.IV.3.2.3.35).

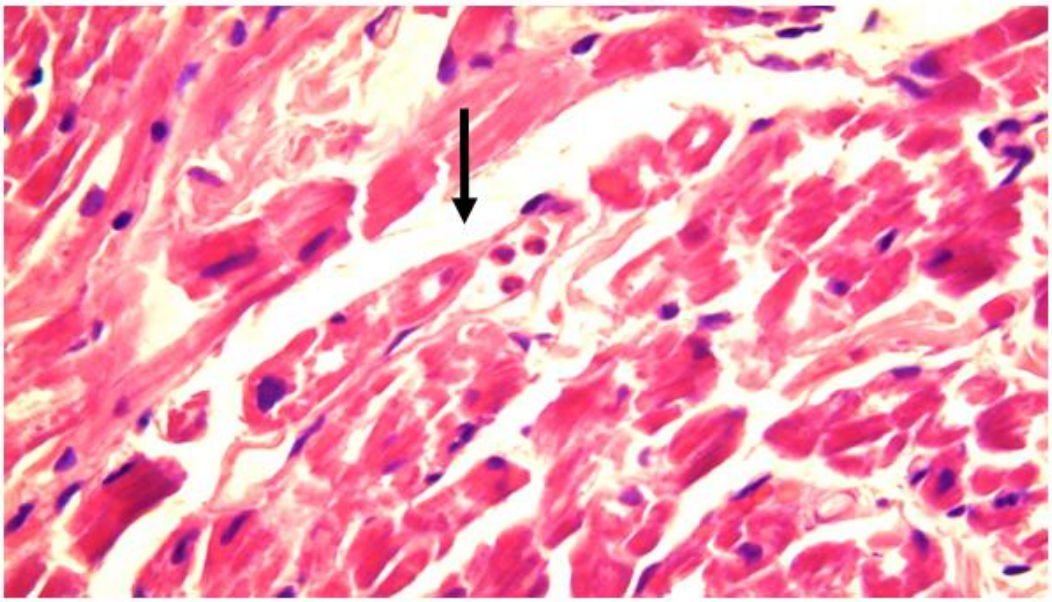


Рисунок IV.3.2.3.35 Лейкостаз в вене.
Окраска гематоксилином и эозином х 400

В одном и том же случае сосуды артериального и венозного русла могли подвергаться различным изменениям. Так, в вене вместе с набуханием и клеточной инфильтрацией выявлялась деструкция ее стенки. А в артерии, находящейся рядом, отмечались утолщение стенки, пролиферация клеточных элементов и плазматизация крови. В периваскулярной строме наблюдались скопления очагов воспалительного инфильтрата (рис.IV.3.2.3.36).

В исходе перенесенных васкулитов, разнообразных по проявлениям, в большинстве случаев отмечались сужение просветов сосудов, поля обширного периваскулярного фиброза и выраженного диффузно-очагового кардиосклероза (рис.IV.3.2.3.37). Такие изменения могут отражать влияние системного воспаления и интоксикационного синдрома на миокард.

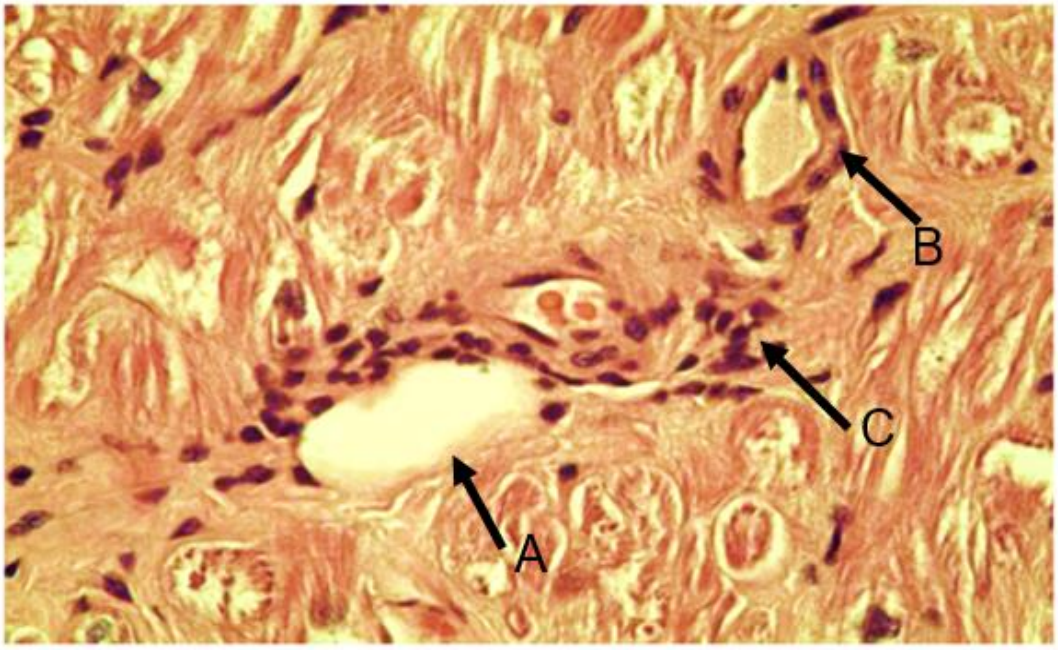


Рисунок IV.3.2.3.36 Васкулиты. Деструкция стенки вены (А). Утолщение стенки артерии (В). Очаговая периваскулярная инфильтрация стромы (С). Окраска по ван Гизону х 400

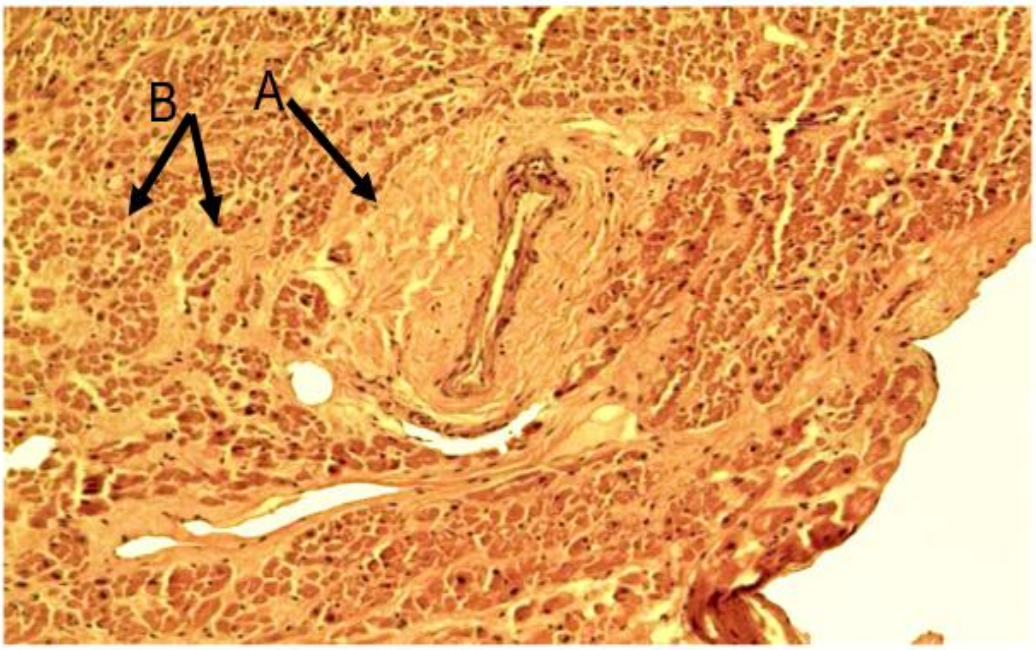


Рисунок IV.3.2.3.37 Исход васкулитов. Периваскулярный склероз (А). Диффузно-очаговый кардиосклероз (В). Окраска по ван Гизону х 100

IV.3.2.4. Морфологические проявления миокардита

В наших наблюдениях наиболее часто встречались экссудативные формы инфекционных миокардитов - от серозных до абсцедирующих.

При серозных миокардитах в строме миокарда было обнаружено скопление экссудата. При этом отмечалось расширение сосудов различного калибра, как артериальных, так и венозных. Клеточная инфильтрация была минимальной в виде единичных мононуклеарных инфильтратов (рис.IV.3.2.4.38).

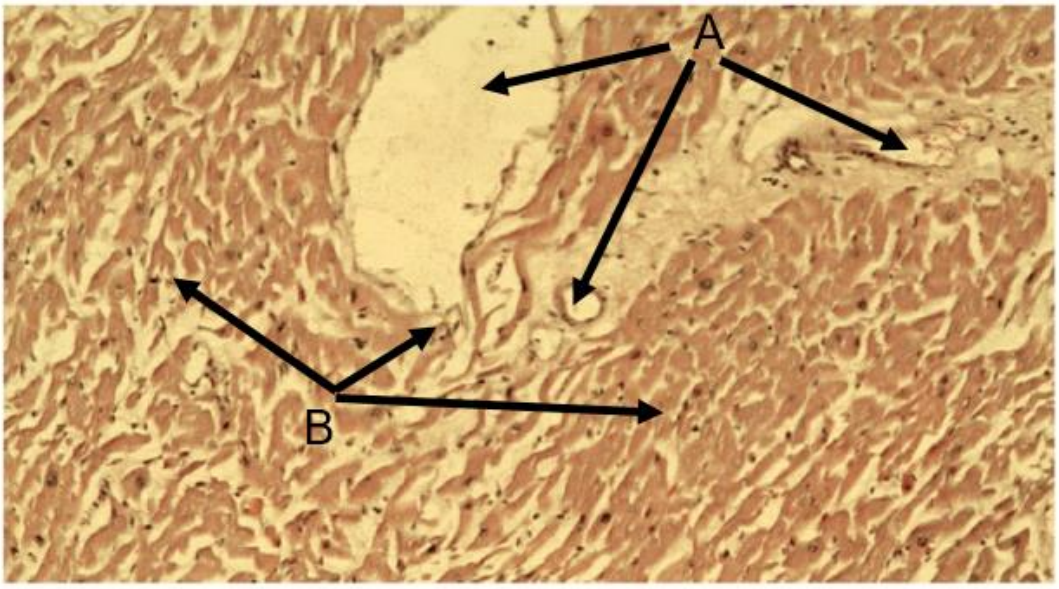


Рисунок IV.3.2.4.38 Расширение сети сосудов разного калибра (А). Серозный экссудат в строме миокарда (В). Окраска гематоксилином и эозином х100

При прогрессировании процесса наряду со скоплением серозного экссудата в строме появлялись небольшие очаговые скопления различных клеток воспаления (от элементов мононуклеарного ряда до единичных полиморфноядерных лейкоцитов) (рис.IV.3.2.4.39).

Наряду с воспалительными изменениями в миокарде и строме в патологический процесс, как правило, вовлекались сосуды. В результате повышения проницаемости сосудистой стенки наблюдались периваскулярные кровоизлияния (рис.IV.3.2.4.40).

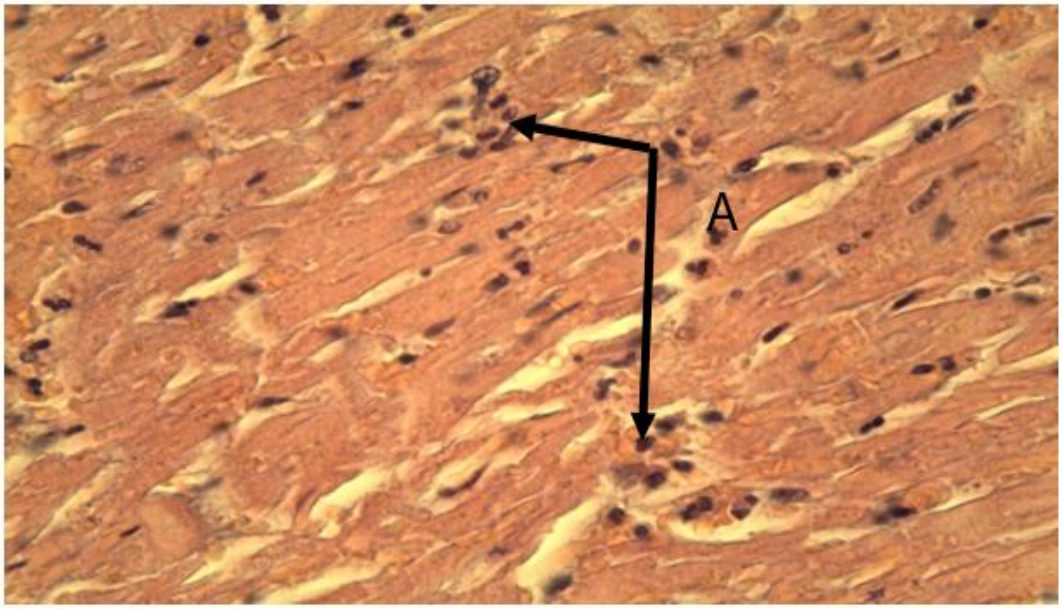


Рисунок IV.3.2.4.39 Небольшие очаговые скопления клеток воспаления (А). Окраска гематоксилином и эозином х200

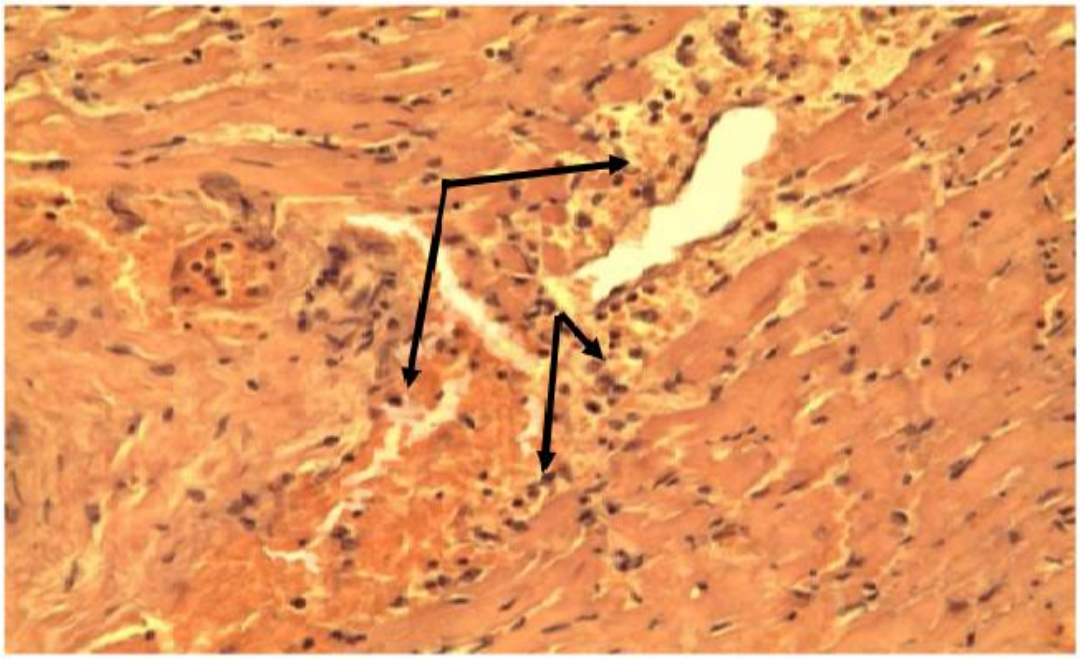


Рисунок IV.3.2.4.40 Периваскулярное кровоизлияние (А) со скоплением клеток воспаления (В). Окраска гематоксилином и эозином х200

Периваскулярные кровоизлияния могли быть массивными, среди эритроцитарной массы крови были видны различные клетки воспаления (рис.IV.3.2.4.41).

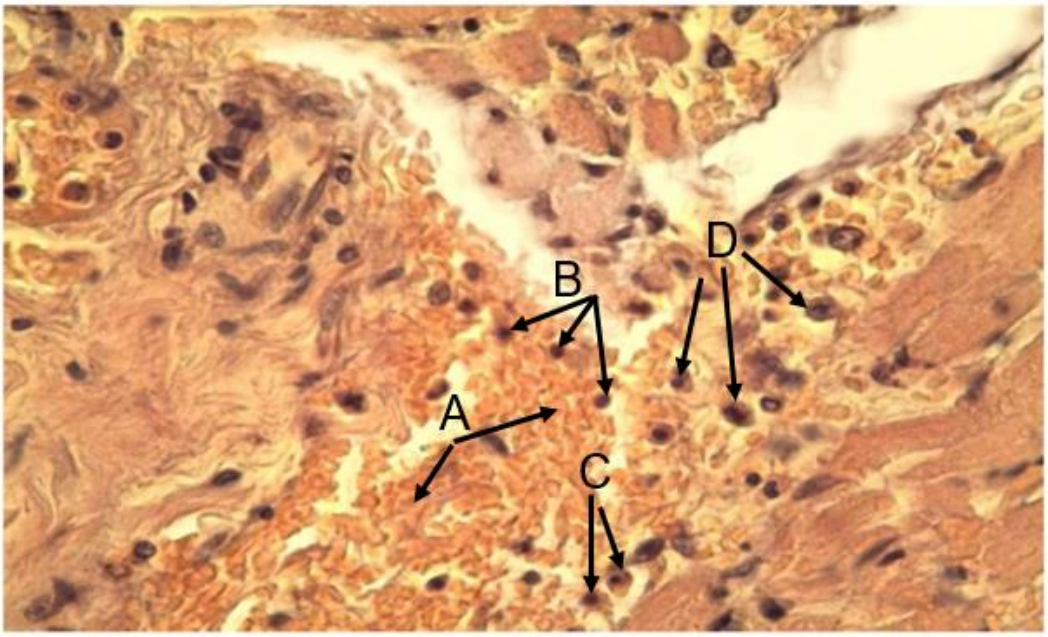


Рисунок IV.3.2.4.41 Обширное кровоизлияние (A), скопления лимфоцитов (B), плазматических клеток (C) и сегментоядерных лейкоцитов (D) (деталь). Окраска гематоксилином и эозином х400

При детализации этих клеток определялись лимфоциты, полиморфноядерные лейкоциты, плазматические клетки и макрофаги (рис.IV.3.2.4.42).

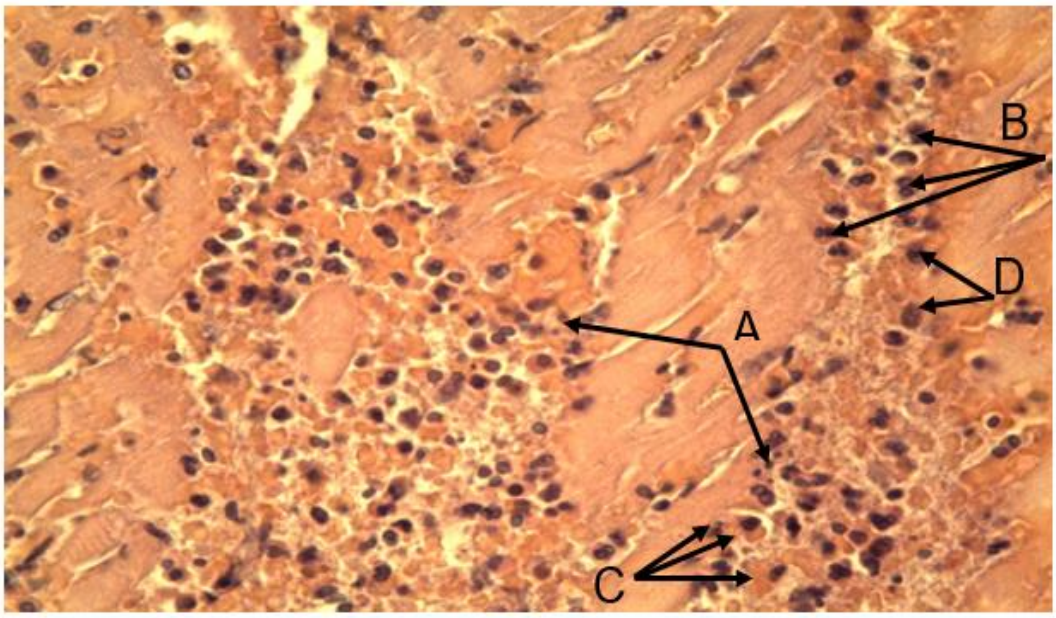


Рисунок IV.3.2.4.42 Состав клеточного инфильтрата (деталь): лимфоциты (A), полиморфноядерные лейкоциты (B), плазматические клетки (C), макрофаги (D). Окраска гематоксилином и эозином х400

В сосудах микроциркуляторного русла был отмечен стаз форменных элементов крови, что приводило к нарушению питания окружающих кардиомиоцитов и их глыбчатому распаду (рис.IV.3.2.4.43).

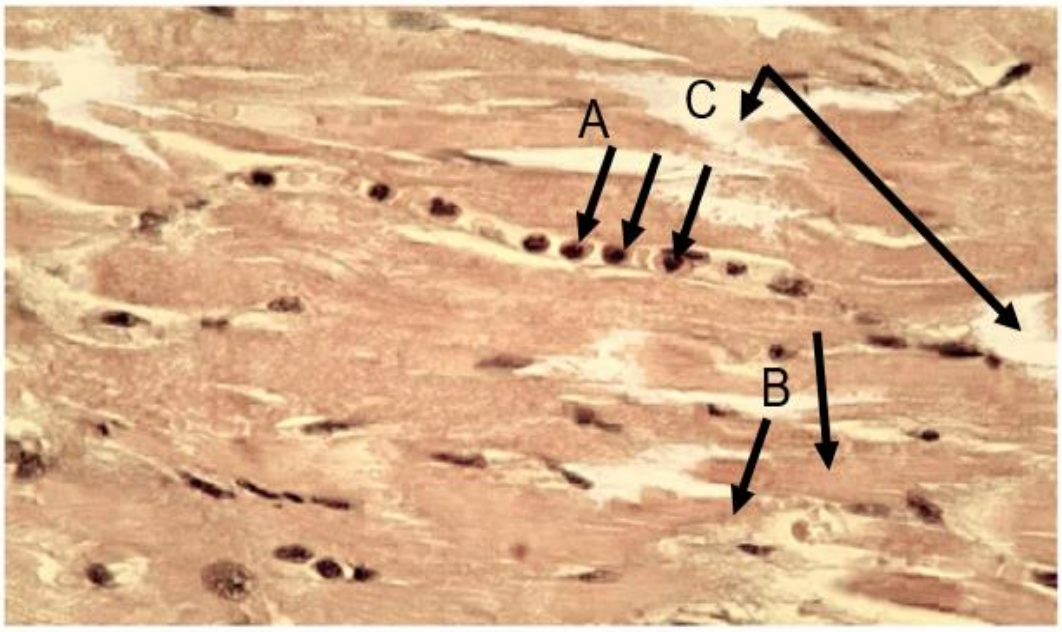


Рисунок IV.3.2.4.43 Лейкостаз (A), глыбчатый распад кардиомиоцитов (B), отек стромы (C). Окраска гематоксилином и эозином х400

Продолжающийся воспалительный процесс способствовал появлению диффузной инфильтрации стромы миокарда преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами, деструкции кардиомиоцитов и очаговым изменениям некротического характера (рис.IV.3.2.4.44).

Ярким проявлением экссудативного воспаления являлся гнойный миокардит, характеризующийся диффузным пропитыванием стромы сегментоядерными лейкоцитами или формированием различных видов абсцессов. Как правило, это были множественные абсцессы небольших размеров, так называемые микроабсцессы (рис.IV.3.2.4.45).

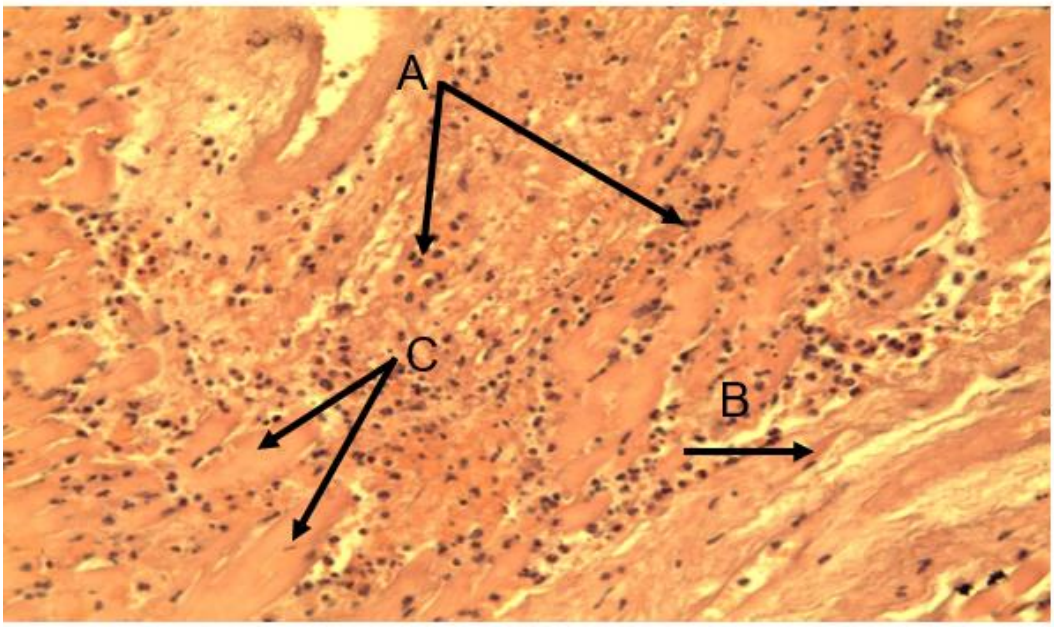


Рисунок IV.3.2.4.44 Диффузная инфильтрация стромы миокарда клетками воспаления (A), деструкция кардиомиоцитов (B), мелкие очаги некроза (C). Окраска гематоксилином и эозином х200

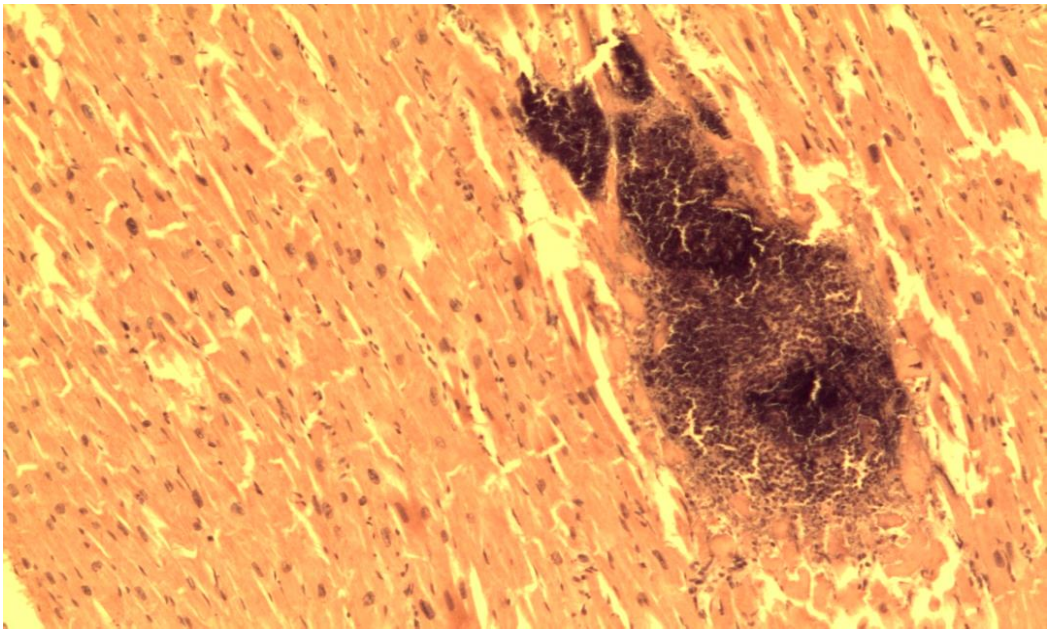


Рисунок IV.3.2.4.45 Микроабсцесс в миокарде. Окраска гематоксилином и эозином х100

Они не имели выраженной капсулы (рис.IV.3.2.4.46), в связи с чем часто вызывали очаговый лизис кардиомиоцитов (рис.IV.3.2.4.47).

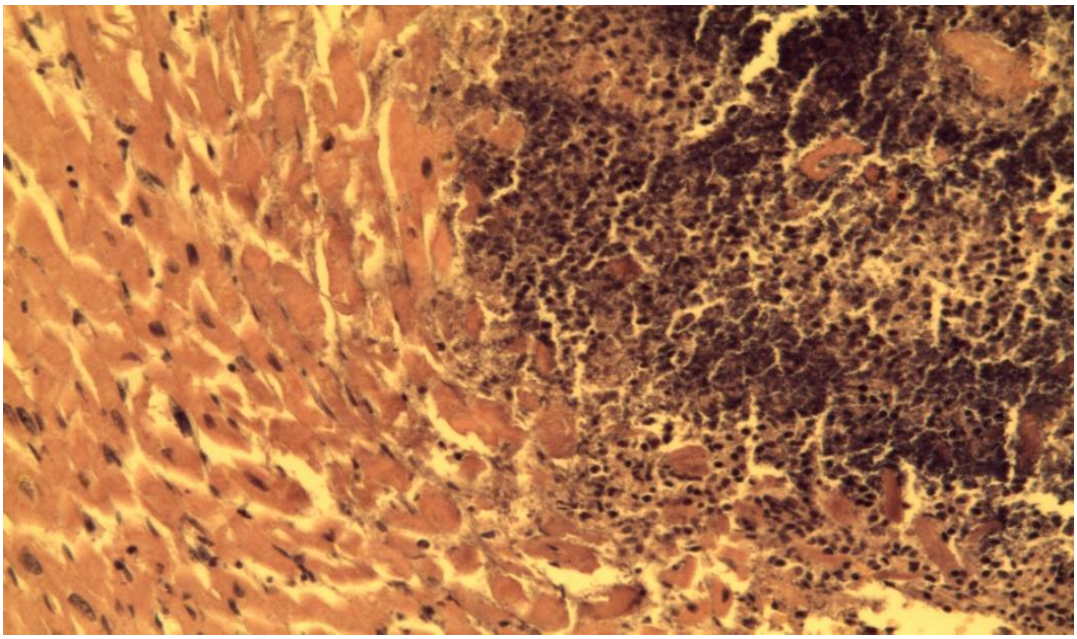


Рисунок IV.3.2.4.46 Микроабсцесс в миокарде.
Окраска гематоксилином и эозином х200

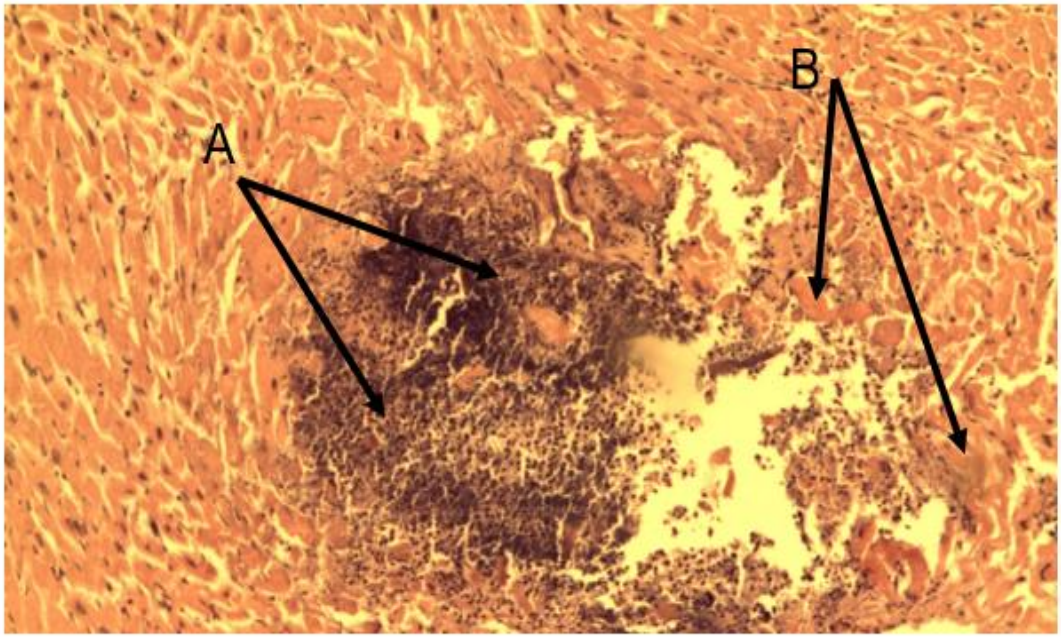


Рисунок IV.3.2.4.47 Микроабсцесс в миокарде (А), очаговый лизис миокардиоцитов (В). Окраска гематоксилином и эозином х100

В ряде случаев можно было обнаружить колонии микроорганизмов с последующим абсцедированием миокарда (рис.IV.3.2.4.48).

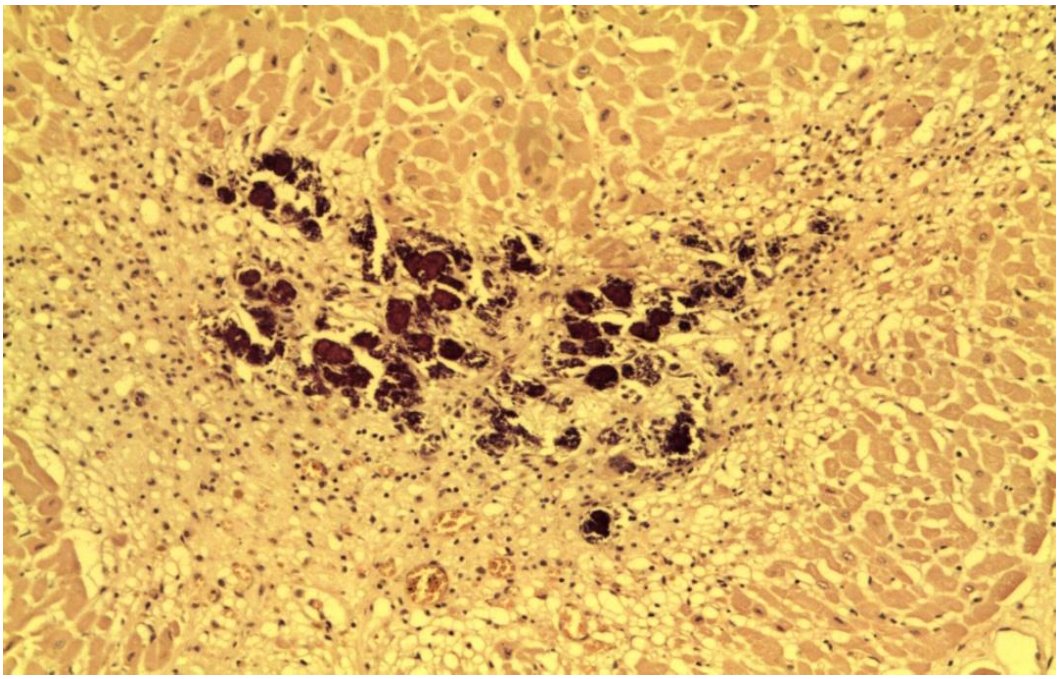


Рисунок IV.3.2.4.48 Колонии микробов с формирование микроабсцесса. Окраска гематоксилином и эозином х100

При других вариантах течения болезни колонии микроорганизмов вызывали вакуольную дистрофию и «футлярную дегенерацию» кардиомиоцитов, приводящую к гибели клеток (рис.IV.3.2.4.49).

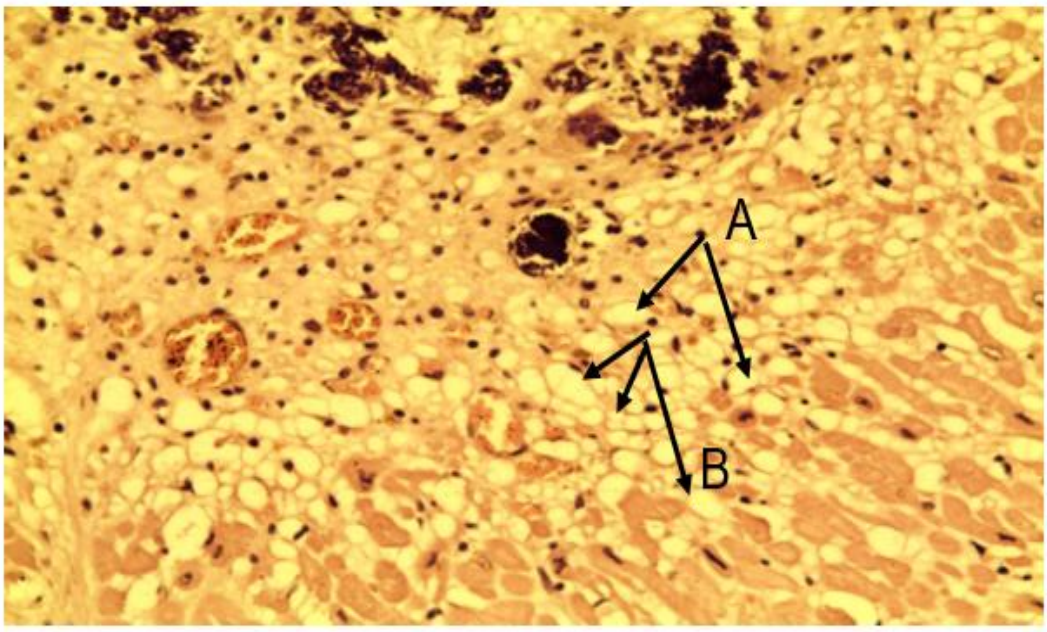


Рисунок IV.3.2.4.49 Вакуольная дистрофия (А) и «футлярная дегенерация» кардиомиоцитов (В) в результате колонизации микроорганизмами (поперечный срез). Окраска гематоксилином и эозином х200

Выраженная лейкоцитарная инфильтрация стромы миокарда приводила не только к мукоидному отеку и деструкции кардиомиоцитов, но и к компенсаторной гипертрофии (рис.IV.3.2.4.50).

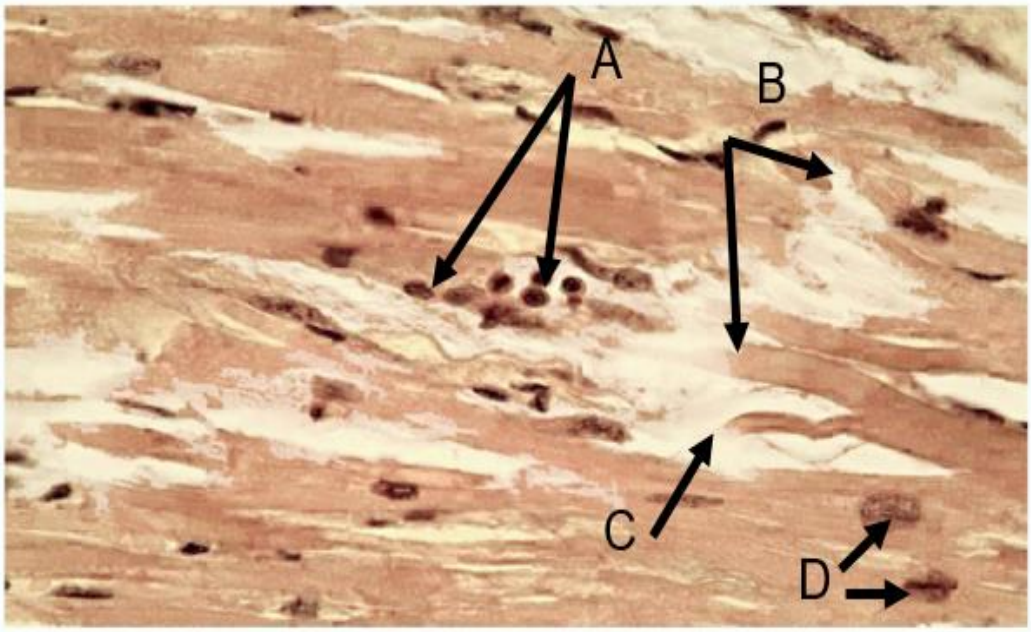


Рисунок IV.3.2.4.50 Очаговое скопление лейкоцитов и макрофагов (A) в очаге деструкции кардиомиоцитов (B). Мукоидный отек прилежащей стромы (C). Компенсаторная гипертрофия кардиомиоцитов (D). Окраска гематоксилином и эозином х400

В участках погибшей ткани наблюдались сохранившийся каркас из саркоплеммы и некроз прилежащих кардиомиоцитов (рис.IV.3.2.4.51).

В исходе воспалительных процессов в миокарде происходило замещение функциональной клеточной массы элементами соединительнотканного ряда. Процесс начинался с периваскулярного склероза сосудов различного калибра, сопровождался дистрофическими изменениями прилегающих тканей в виде очагового липоматоза стромы (рис.IV.3.2.4.52).

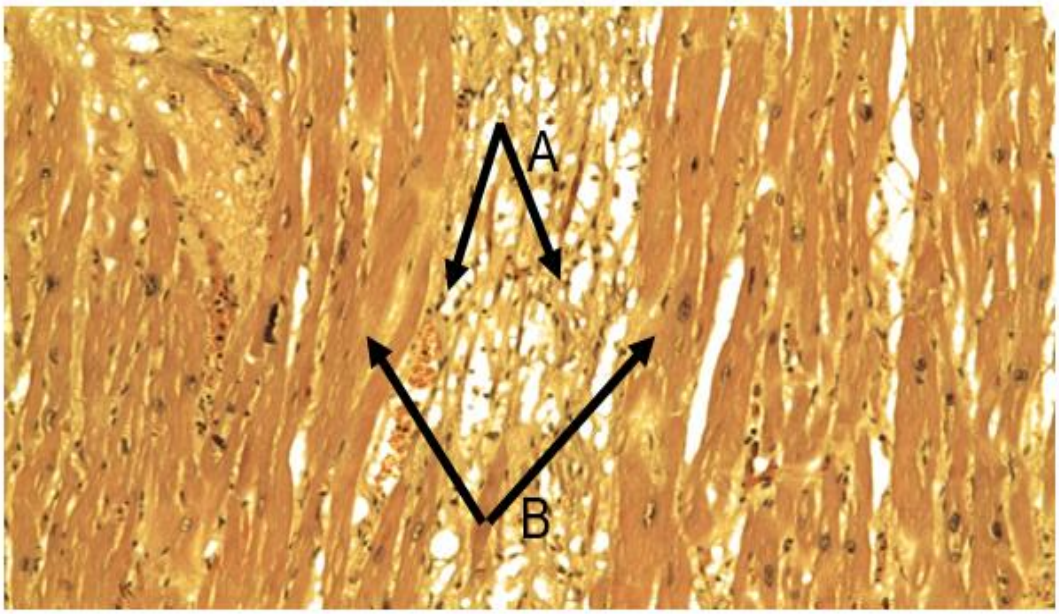


Рисунок IV.3.2.4.51 Участок гибели кардиомиоцитов с сохранившимся каркасом из сарколеммы (А), некроз прилежащих кардиомиоцитов (В) (продольный срез). Окраска гематоксилином и эозином х100

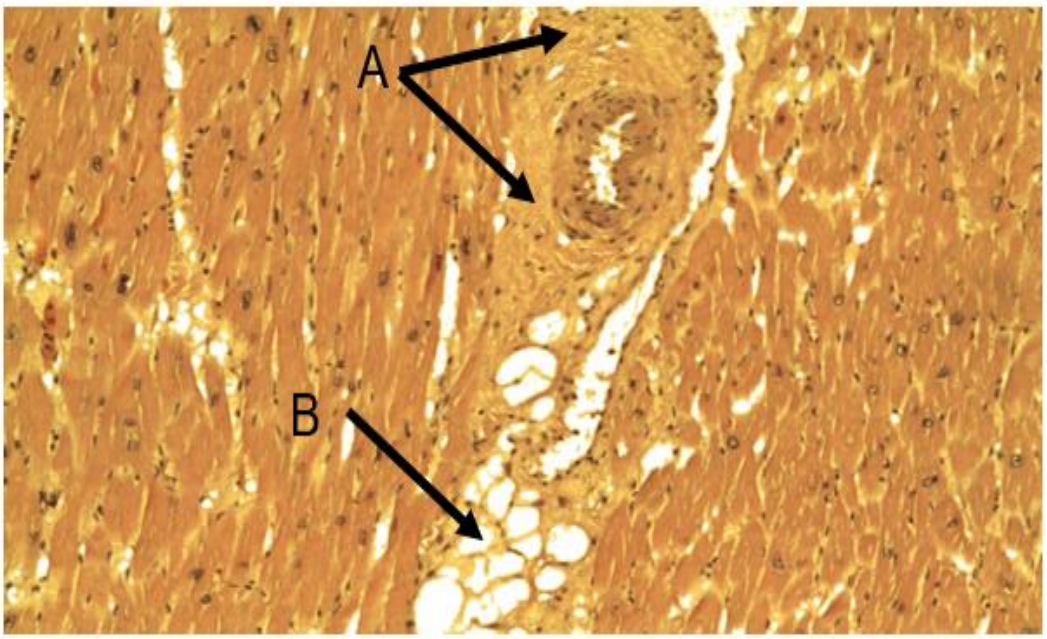


Рисунок IV.3.2.4.52 Периваскулярный склероз (А) и очаговый липоматоз стромы миокарда (В). Окраска гематоксилином и эозином х100

При дальнейшем развитии процесса в миокарде возникали различные виды фиброза: от мелкоочагового до диффузного. При мелкоочаговом кардиосклерозе

рядом с очагами склероза определялась компенсаторная гипертрофия кардиомиоцитов (рис.IV.3.2.4.53). Очаговый кардиосклероз отличался более крупными размерами и разнообразием форм (рис.IV.3.2.4.54). При диффузном кардиосклерозе очаги фиброза превращались в поля, состоящие из зрелых соединительнотканных элементов, замещающих кардиомиоциты (рис.IV.3.2.4.55).

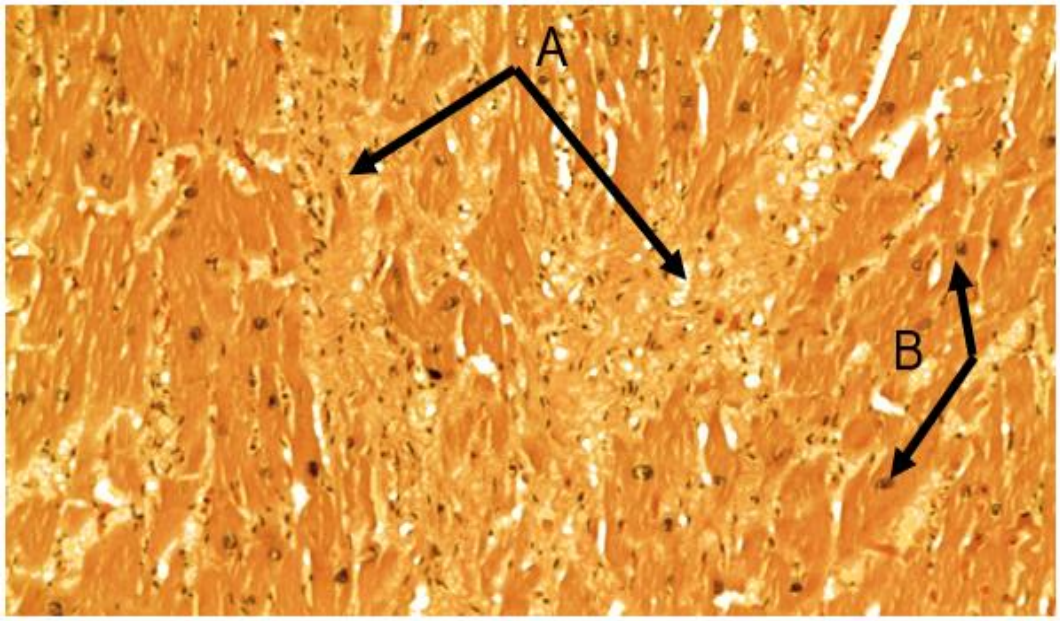


Рисунок IV.3.2.4.53 Мелкоочаговый кардиосклероз (А), компенсаторная гипертрофия кардиомиоцитов (В). Окраска гематоксилином и эозином х100

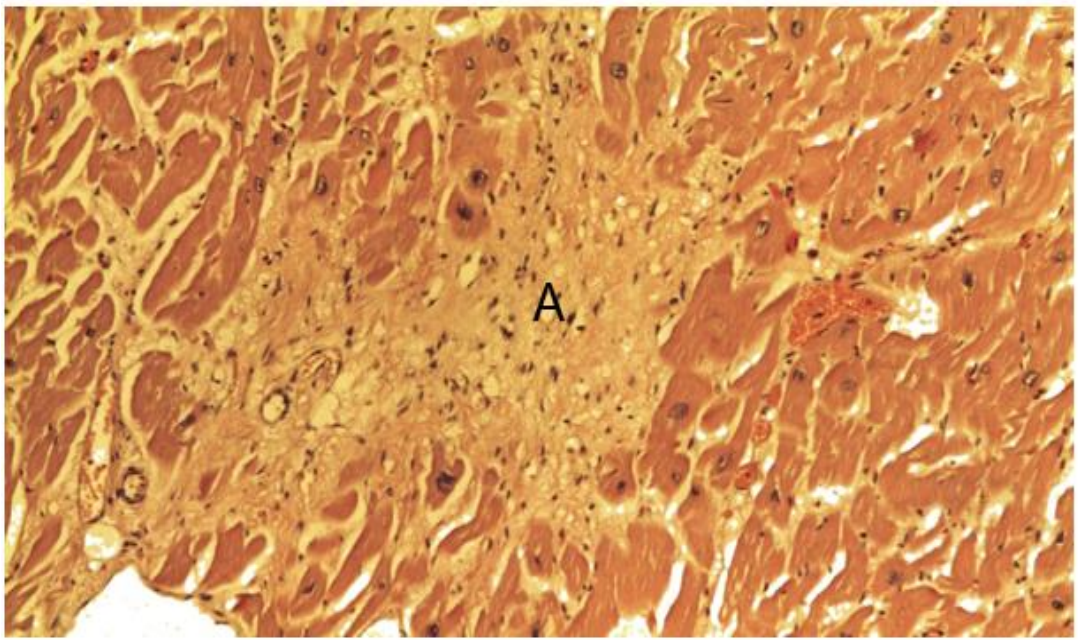


Рисунок IV.3.2.4.54 Очаговый кардиосклероз (А) (тот же больной). Окраска гематоксилином и эозином х100

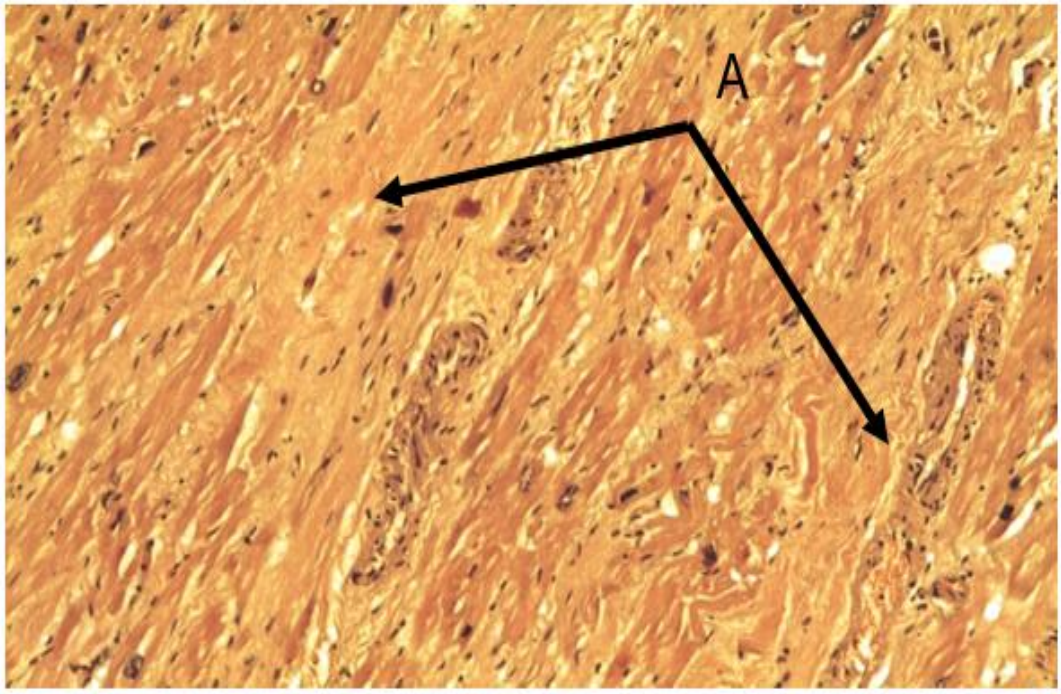


Рисунок IV.3.2.4.55 Диффузный кардиосклероз (А).
Окраска гематоксилином и эозином х100

IV.3.3 Электронно-микроскопическое исследование миокарда

В биопсийном материале сердечной мышцы, взятом из ушка правого предсердия пациентов, оперированных по поводу ИЭ, на ультраструктурном уровне определялись кардиомиоциты, фрагменты интерстиция, кровеносные сосуды. При этом, как во всём объёме изученного материала, так и в пределах каждого образца, отмечена выраженная мозаичность ультраструктурных изменений.

В ядрах кардиомиоцитов отмечен извитой характер кариолеммы, выраженный в разной степени, хорошо контурировались ядрышки. Ультраструктура нуклеоплазмы и нуклеолеммы соответствовала известной норме (рис.IV.3.3.1).

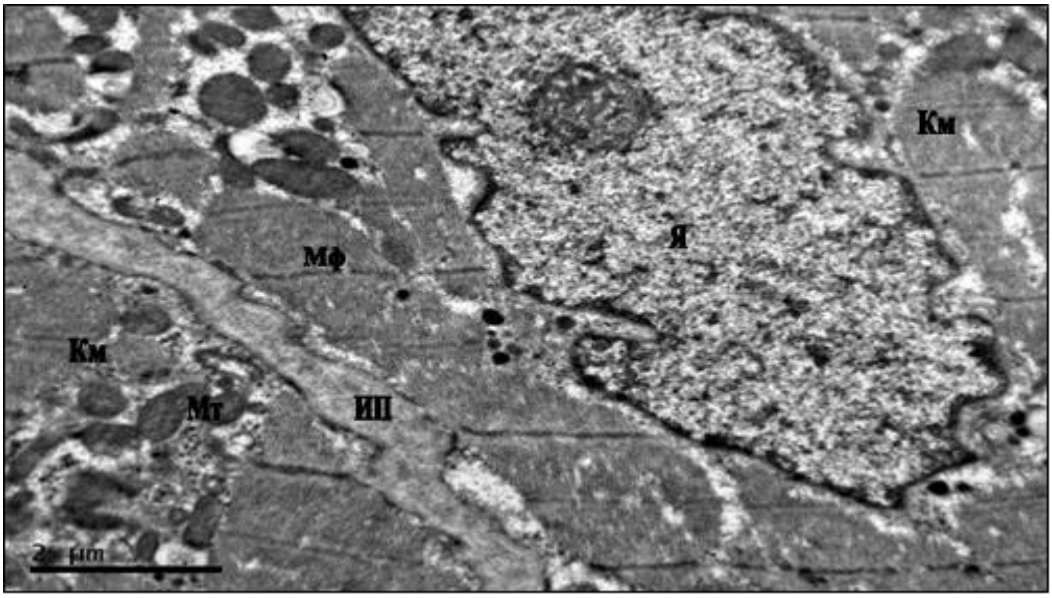


Рисунок IV.3.3.1. Фрагмент миокарда ушка правого предсердия. Извитой вид нуклеолеммы. Нерезко выраженная маргинация хроматина по ходу нуклеолеммы. Км – кардиомиоциты, Я – ядро кардиомиоцита, Мф – миофибриллы, Мт – митохондрии, ИП – интерстициальное пространство

Ядра имели признаки маргинации и конденсации хроматина, выраженные в неодинаковой степени. Нуклеолемма и сарколемма в большинстве образцов имела извитой характер (рис.IV.3.3.2).

Встречалось большое число кардиомиоцитов с ультраструктурными признаками деструктивного характера. При этом их ядра характеризовались резким отёком нуклеоплазмы с начальными признаками кариолизиса (рис.IV.3.3.3).

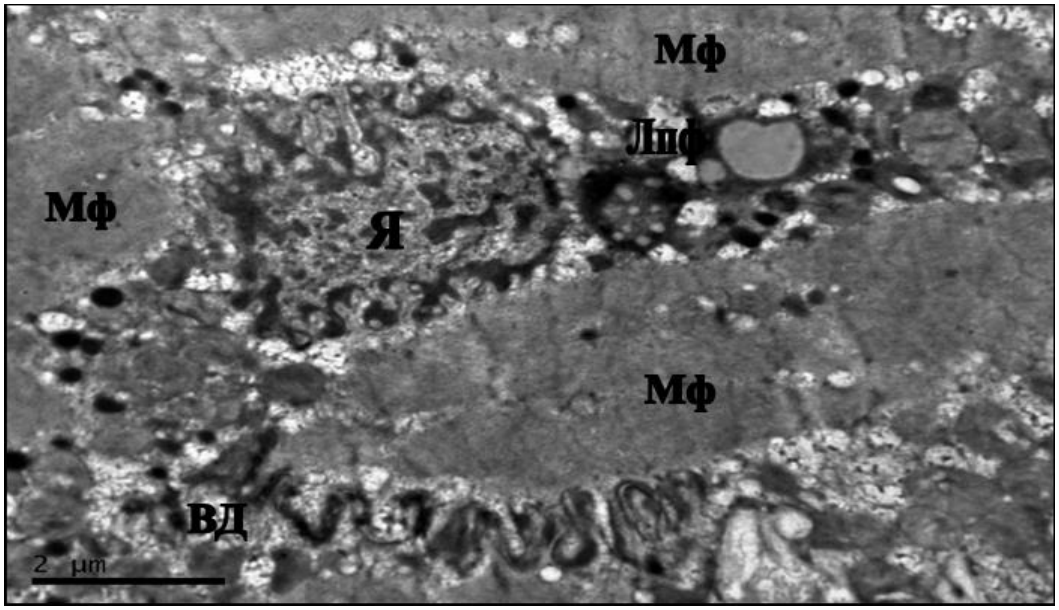


Рисунок IV.3.3.2 Фрагмент миокарда ушка правого предсердия. Маргинация и конденсация ядерного хроматина. Извитой вид науклеолеммы и сарколеммы. Расширение щели вставочного диска. Гранулы липофусцина разной степени зрелости около ядра кардиомиоцита. Я – ядро кардиомиоцита, Мф – миофибриллы, ВД – вставочный диск, Лпф – липофусцин

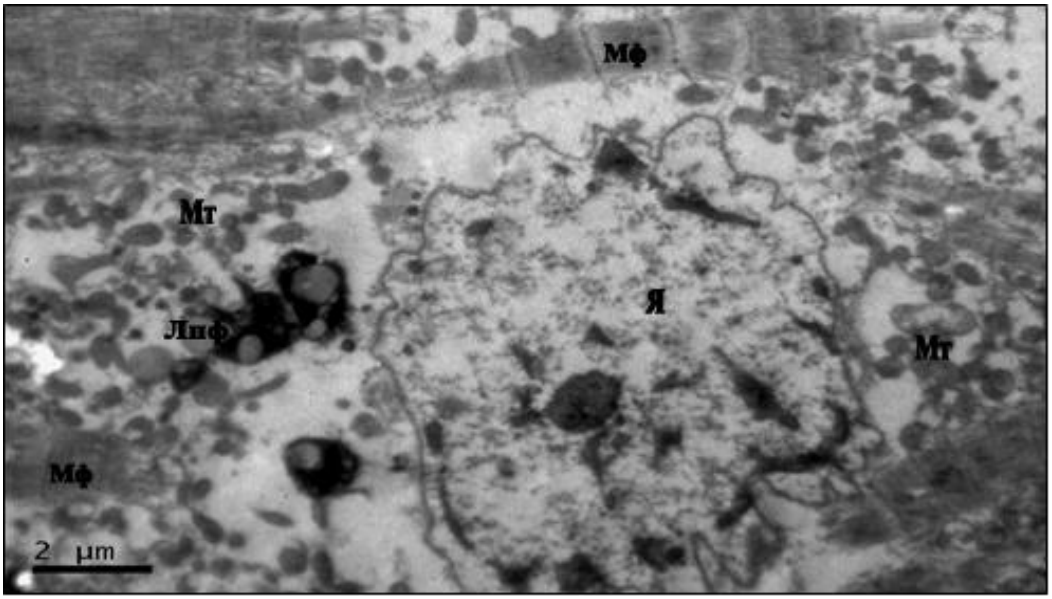


Рисунок IV.3.3.3 Фрагмент кардиомиоцита ушка правого предсердия. Отек нуклеоплазмы и перинуклеарного пространства. Гранулы липофусцина в перинуклеарном пространстве. Я – ядро, Мф – миофибриллы, Мт – митохондрии, Лпф – липофусцин

Часто наблюдался отек саркоплазмы разной степени выраженности – от ограниченного (рис.IV.3.3.3) до практически тотального (рис.IV.3.3.4). В просвете интерстициального пространства отмечалась преципитация белкового материала. Выражены деструктивные изменения миофибрилл и митохондрий. Изменения митохондрий были выражены в неодинаковой степени в разных образцах биопсий. Деструктивные изменения характеризовались разрушением крист, вымыванием матрикса, вакуолизацией митохондрий (рис.IV.3.3.4), их группировкой в крупные конгломераты (рис.IV.3.3.9). Миофибриллы разобщены, фрагментированы, с признаками миоцитолизиса вплоть до полного разрушения (рис.IV.3.3.4, IV.3.3.5).

Начальные признаки миоцитолизиса характеризовались появлением участков просветления в миофибриллах, скоплением отечной жидкости в межфибриллярном пространстве, разобщением миофибрилл (рис.IV.3.3.6).

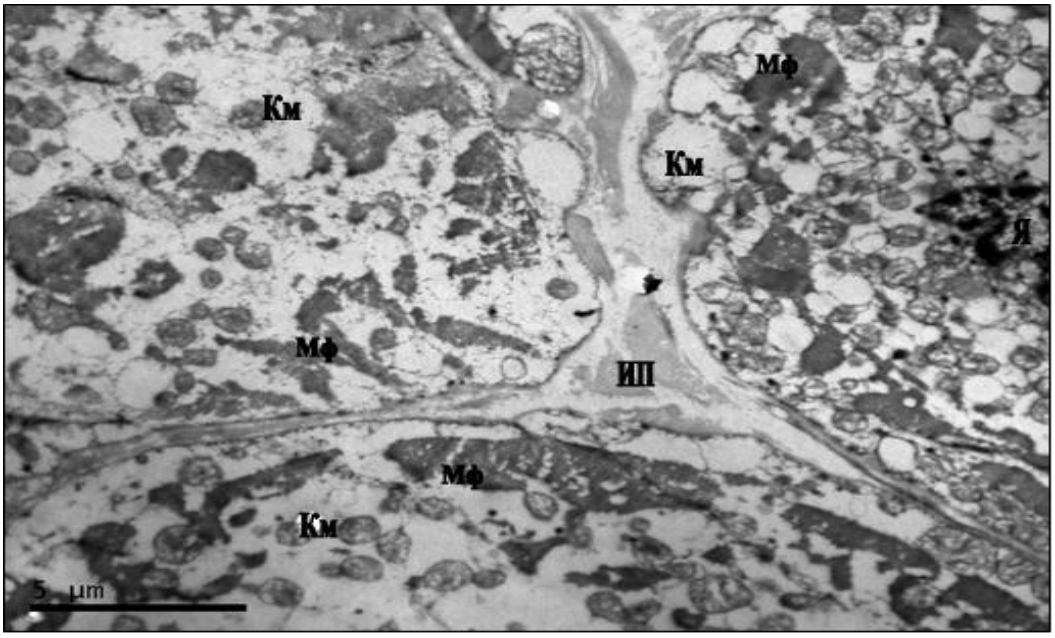


Рисунок IV.3.3.4. Фрагменты кардиомиоцитов (Км) ушка правого предсердия. Резко выраженный отек саркоплазмы и интерстициального пространства. Преципитация белковых масс в интерстициальном пространстве. Деструкция миофибрилл. Деструкция митохондрий. Я – ядро, Мф – миофибриллы, Мт – митохондрии, ИП – интерстициальное пространство

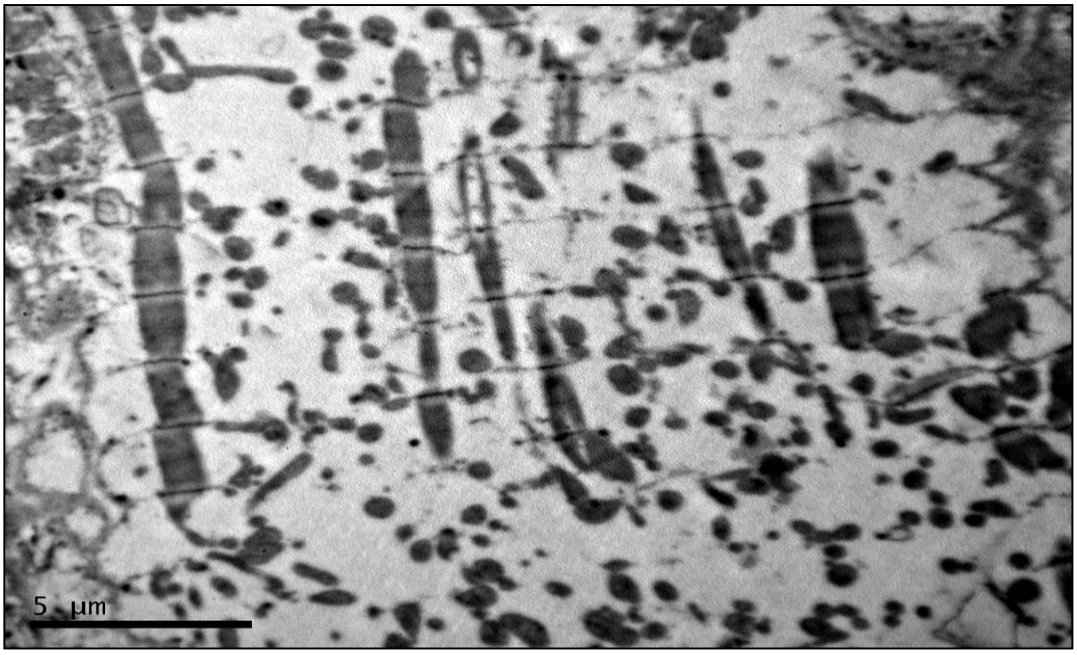


Рисунок IV.3.3.5 Фрагмент кардиомиоцита ушка правого предсердия. Резко выраженный отек саркоплазмы, деструкция миофибрилл. Мф – миофибриллы, Мт – митохондрии

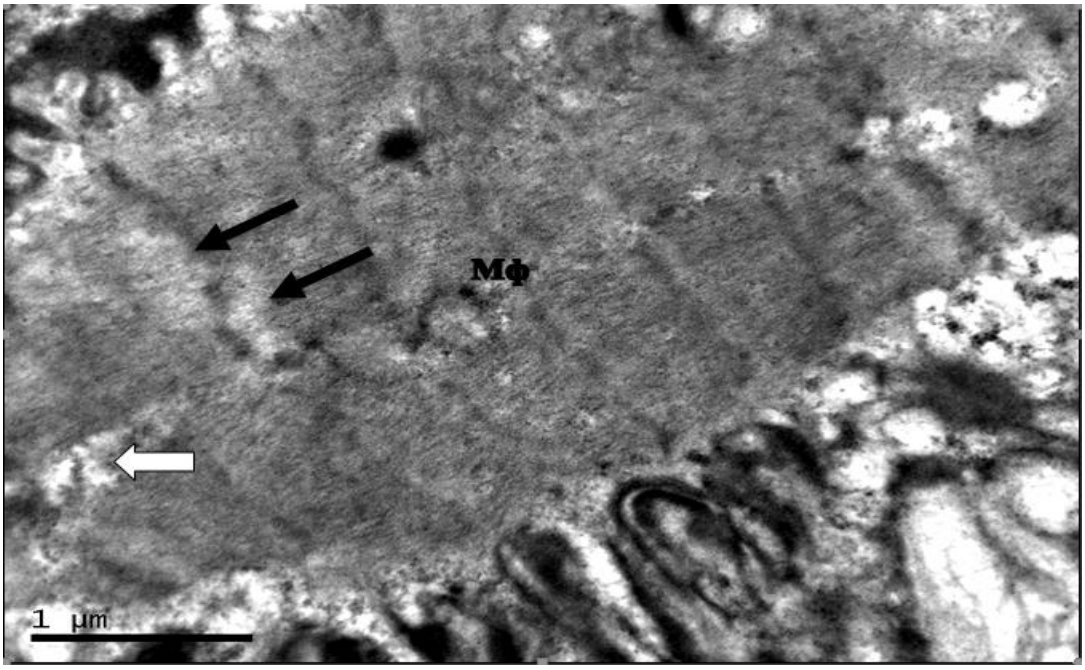


Рисунок IV.3.3.6 Фрагмент кардиомиоцита ушка правого предсердия. Начальные признаки миоцитолизиса: участки просветления в миофибриллах (→), скопление отечной жидкости в межфибриллярном пространстве (⇒). Мф – миофибрилла

Выраженные признаки деструкции миофибрилл характеризовались нарушением их ориентации с деформацией образующих саркомеры линий и дисков вплоть до полного разрушения миофибрилл с формированием бесструктурных гомогенных умеренно осмиофильных масс (рис.IV.3.3.7). Встречались признаки продольного разволокнения миофибрилл, их обрывы, деформация Z-линий (рис.IV.3.3.8).

Кровеносные капилляры характеризовались расширением просвета, увеличением проницаемости сосудистой стенки с усилением пиноцитарной активности эндотелиоцитов. Резко выражен перикапиллярный отек (рис.IV.3.3.9).

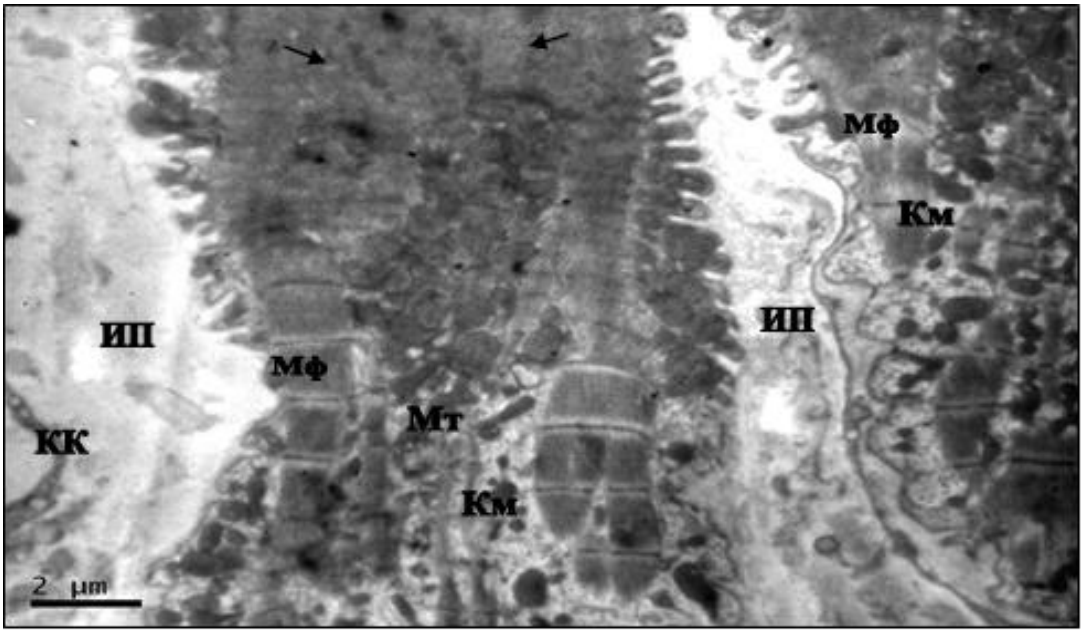


Рисунок IV.3.3.7 Фрагменты кардиомиоцитов ушка правого предсердия. Отек межфибриллярного пространства, резкий отек интерстиция, разобщение миофибрилл, лизис миофибрилл с образованием гомогенных бесструктурных масс (стрелки) Км – кардиомиоциты, Мф – миофибриллы, Мт – митохондрии, ИП – интерстициальное пространство, КК – кровеносный капилляр

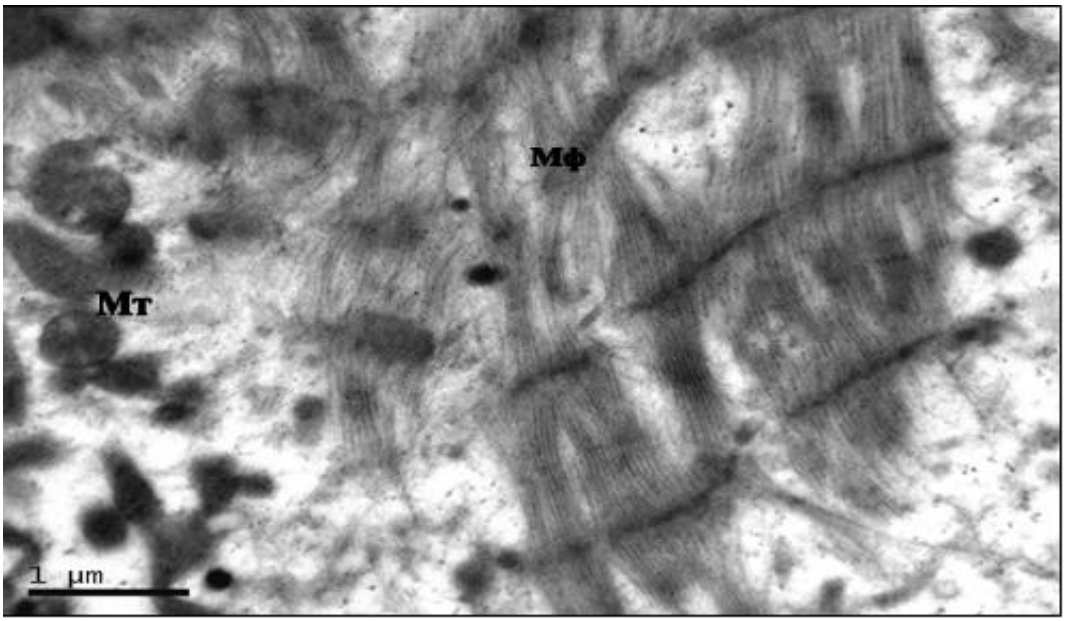


Рисунок IV.3.3.8 Фрагмент кардиомиоцита ушка правого предсердия. Резкий отек межфибриллярного пространства с разволокнением миофибрилл. Мф – миофибриллы, Мт – митохондрии

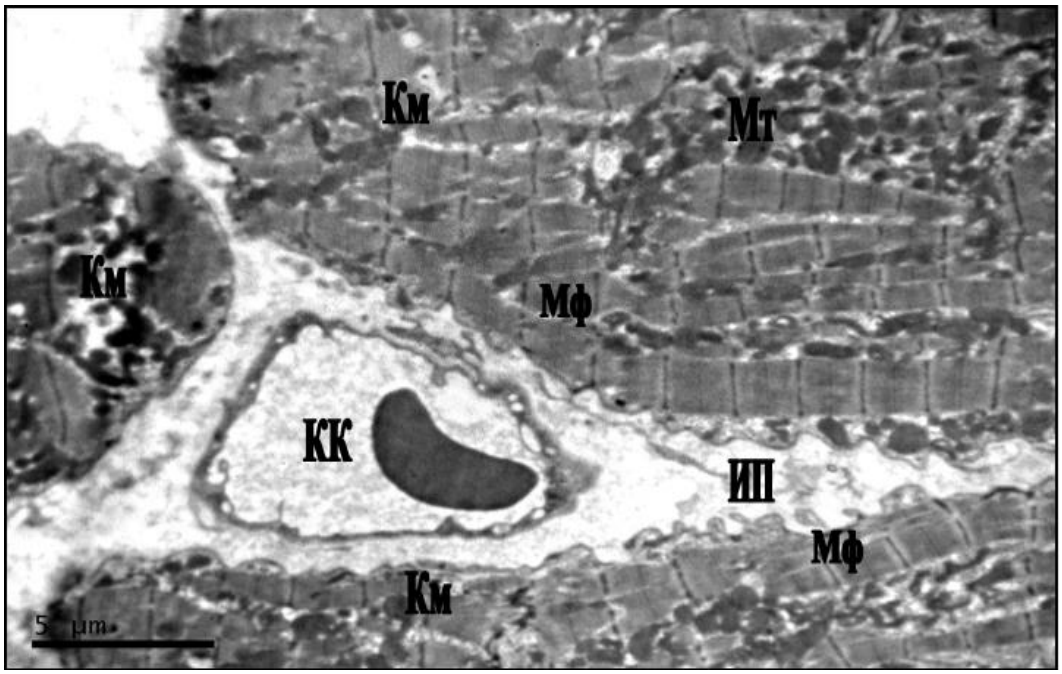


Рисунок IV.3.3.9 Фрагменты кардиомиоцитов (Км) ушка правого предсердия. Расширение просвета капилляра, резкий перикапиллярный и интерстициальный отек, группировка митохондрий в крупные конгломераты. Мф – миофибриллы, Мт – митохондрии, ИП – интерстициальное пространство, КК – кровеносный капилляр

На фоне резкого отека саркоплазмы отмечалось разобщение клеточных органелл, митохондрий (рис.IV.3.3.10).

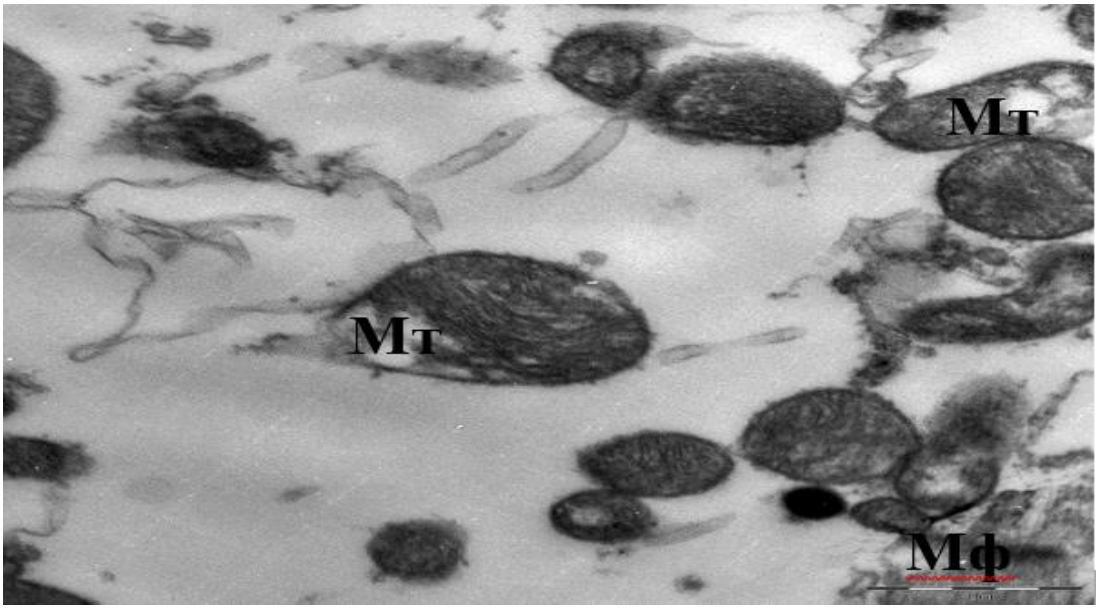


Рисунок IV.3.3.10 Фрагмент кардиомиоцита ушка правого предсердия. Резко выраженный отек саркоплазмы с разобщением митохондрий и других клеточных органелл. Мф – миофибриллы, Мт – митохондрии

На фоне резкого отека саркоплазмы митохондрии характеризовались полиморфизмом, приобретали округлые, удлинённые или неправильные очертания. Щель вставочных дисков местами приобретала извитой характер. По ходу вставочных дисков отмечено отложение электронно-плотного осмиофильного материала (рис.IV.3.3.11).

На фоне отека саркоплазмы изменения клеточных органелл кардиомиоцитов характеризовались мозаичностью. Наряду с малоизмененными митохондриями конденсированного типа (рис.IV.3.3.12) встречались митохондрии с выраженными деструктивными изменениями: набухание, вымывание матрикса, разрушение крист. Деградация органелл проявлялась появлением миелиновых фигур, липидных капель (рис.IV.3.3.13).

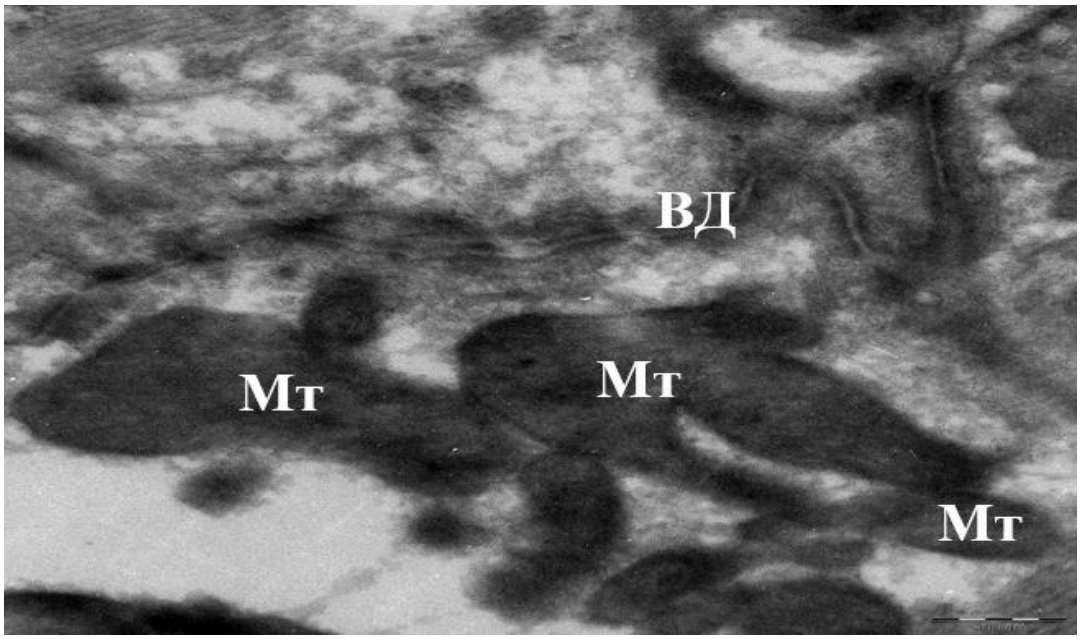


Рисунок IV.3.3.11 Фрагмент кардиомиоцита ушка правого предсердия. Полиморфизм митохондрий. Резкий отек саркоплазмы. Извитой вид вставочного диска. Отложение электронно-плотного осмиофильного материала по ходу вставочного диска. Мт – митохондрии. ВД – вставочный диск

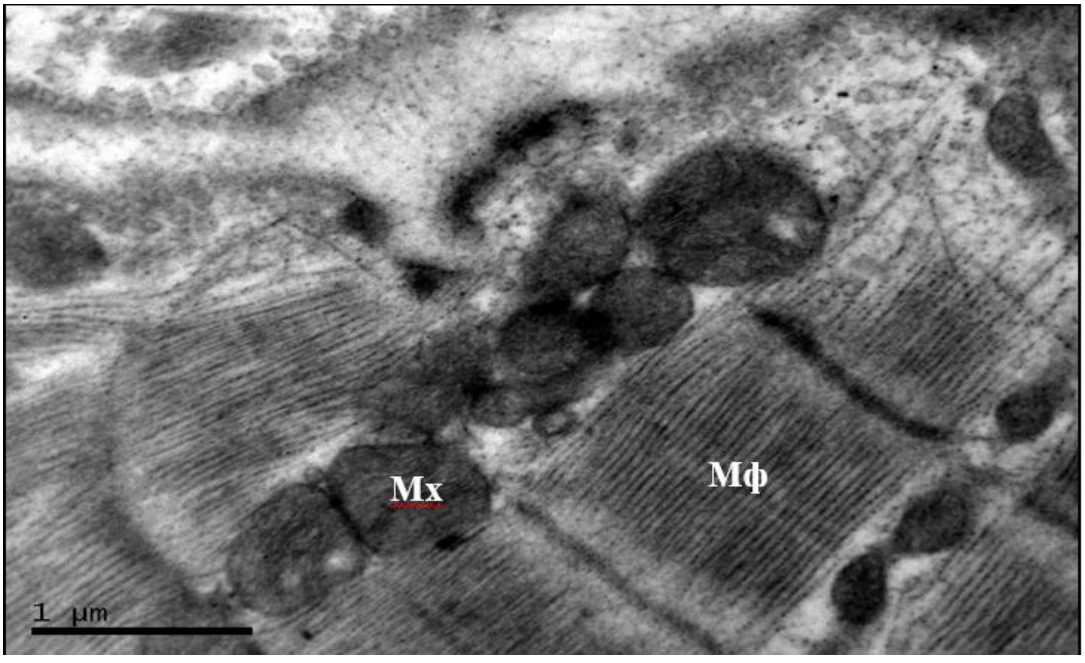


Рисунок IV.3.3.12 Фрагмент кардиомиоцита ушка правого предсердия. Мф – миофибриллы, Мт – митохондрии

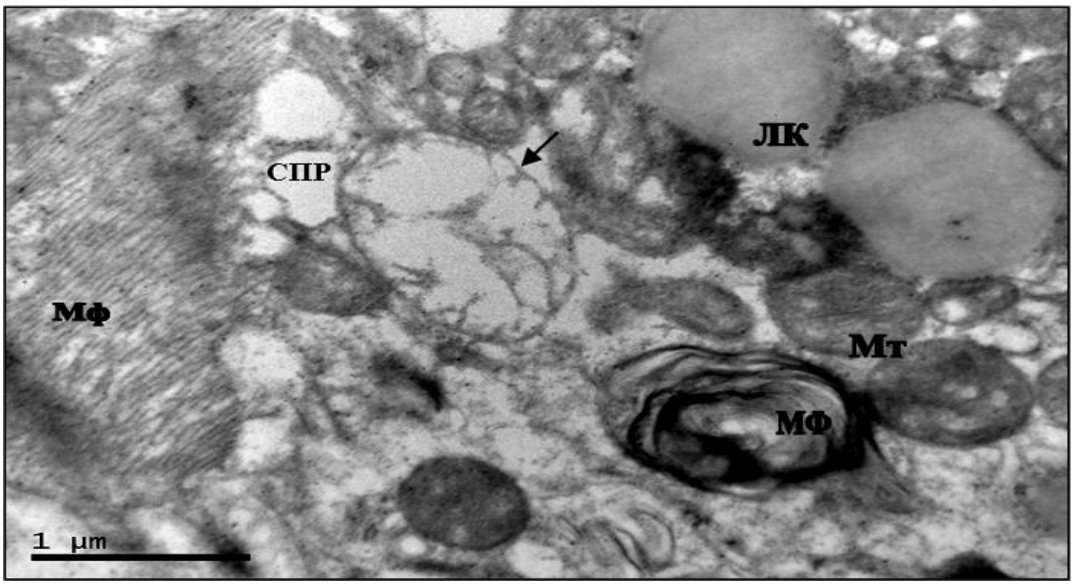


Рисунок IV.3.3.13 Фрагмент кардиомиоцита ушка правого предсердия. Набухание, вымывание матрикса, разрушение крист митохондрий. Расширение саркоплазматического ретикулума. Присутствие миелиновых фигур, липидных капель. Мф – миофибрилла, Мт – митохондрии, ЛК – липидная капля, МФ – миелиновая фигура, СПР – саркоплазматический ретикулум; стрелкой указана набухшая митохондрия

Деструктивные изменения органелл кардиомиоцитов на фоне отека саркоплазмы сопровождались накоплением липидных капель местами с их трансформацией в гранулы липофусцина, накоплением лизосом, вакуолей (рис.IV.3.3.14).

Наряду с отеком интерстициального пространства и деструкцией кардиомиоцитов в просвете расширенных капилляров наблюдалась преципитация белковых масс (рис.IV.3.3.15).

При проведении электронно-микроскопического анализа ушек сердца во всех образцах выявлялись ультраструктурные изменения кардиомиоцитов деструктивного и воспалительного характера различной степени выраженности. Отмечены серьезные повреждения митохондриального аппарата и других клеточных органелл вплоть до некробиотических изменений.

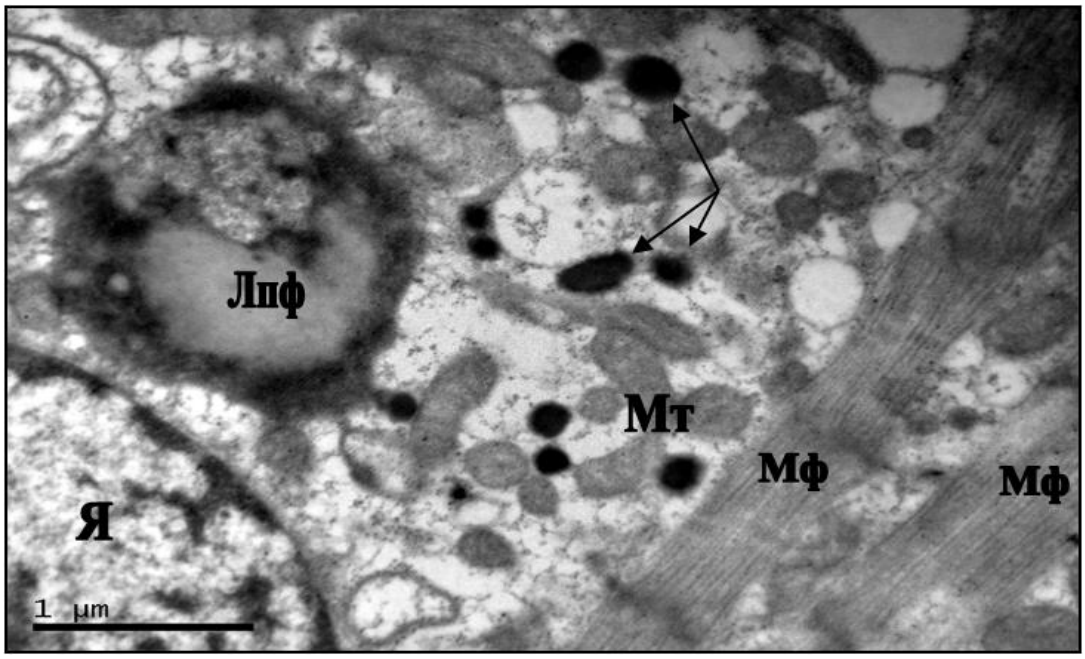


Рисунок IV.3.3.14 Фрагмент кардиомиоцита ушка правого предсердия. На фоне отека саркоплазмы отмечается накопление вакуолей, лизосом, формирование гранулы липофусцина. Я – ядро, Лпф – липофусцин, Мф – миофибрилла, Мт – митохондрии, → лизосомы

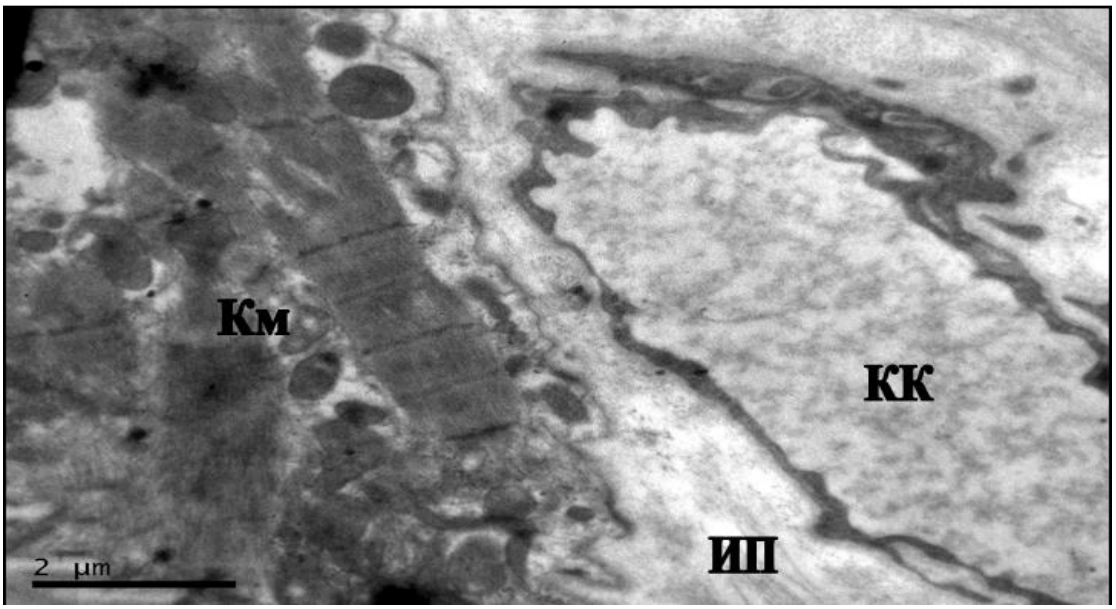


Рисунок IV.3.3.15 Фрагмент ушка правого предсердия. Отек интерстициального пространства. Деструкция кардиомиоцита. Преципитация белка в просвете расширенного капилляра. Км – кардиомиоцит, КК – кровеносный капилляр, ИП – интерстициальное пространство

Резко выражен внутриклеточный отек и отек интерстициального пространства, выражены признаки повышения сосудистой проницаемости с усилением микропиноцитоза в капиллярах. Деградация поврежденных органелл сопровождалась накоплением липидных капель, активацией лизосомного аппарата, трансформацией липидов в гранулы липофусцина.

Глава V Комплексное исследование биомаркеров воспаления, бактериальной инфекции, повреждения и дисфункции миокарда при инфекционном эндокардите

Мы сопоставили результаты исследования факторов воспаления (СРБ, ФНОα, ИЛ-6), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), маркеров повреждения и дисфункции миокарда (hsTnI, NT-pro-BNP) у пациентов с первичным и вторичным ИЭ, выраженным (NT-pro-BNP более 250 пг/мл) и невыраженным (NT-pro-BNP менее 250 пг/мл) поражением миокарда.

Изучаемые биохимические показатели имели разные единицы измерения, поэтому для отображения их динамики на одном графике использовались не значения медиан в соответствующей группе на соответствующий день, а отношение этой медианы к медиане для всей группы в начале заболевания. Взаимосвязь маркеров оценивалась также с помощью корреляционного анализа.

При поступлении у пациентов с **ПИЭ** отмечалось нарастание величины всех факторов воспаления, наиболее выраженное для ИЛ-6, СРБ и VEGF. Наблюдалась высокая концентрация PCT, существенно превосходящая средние показатели у всех обследованных больных (рис.V.1). Высокой степенью достоверности отличалась корреляционная зависимость между ИЛ-6 и СРБ ($r=0,673$) ($p<0,001$), СРБ и ФНОα ($p=0,398$) ($r=0,007$), ИЛ-6 и PSP ($r=0,649$) ($p<0,001$), ФНОα и PSP ($r=0,678$) ($p<0,001$), ИЛ-6 и PCT ($r=0,770$) ($p<0,001$), PSP и PCT ($r=0,849$) ($p<0,001$) (рис.V.2-V.4).

Выявлялась взаимосвязь показателей активности инфекционно-токсического процесса и повреждения миокарда: ИЛ-6 и hsTnI ($r=0,413$) ($p=0,036$), PCT и hsTnI ($r=0,633$) ($p=0,001$), PSP и hsTnI ($r=0,434$) ($p=0,027$) (рис.V.5A, V.6).

Через 3 недели терапии отмечалось снижение уровня большинства маркеров, наиболее выраженное для СРБ и PCT (рис.V.1). Наблюдалась положительная корреляционная зависимость между СРБ и ИЛ-6 ($r=0,816$) ($p<0,001$), ФНОα и VEGF ($r=0,661$) ($p=0,007$), СРБ и PCT ($r=0,768$) ($p<0,001$), ИЛ-6 и PSP ($r=0,952$) ($p<0,001$),

отрицательная - hsTnI и ФНОα (r=-0,509) (p=0,044), NT-pro-BNP и ФНОα (r=-0,361) (p=0,055), NT-pro-BNP и VEGF (r=-0,494) (p=0,050) (рис.V.5В, V.7- V.9).

Через 6 месяцев на фоне дальнейшей положительной динамики изучаемых показателей концентрации ФНОα и VEGF сохранялись повышенными (рис. V.1). В этот период уровень СРБ коррелировал с ИЛ-6 (r=0,984) (p<0,001) и NT-pro-BNP (r=0,886) (p=0,008).

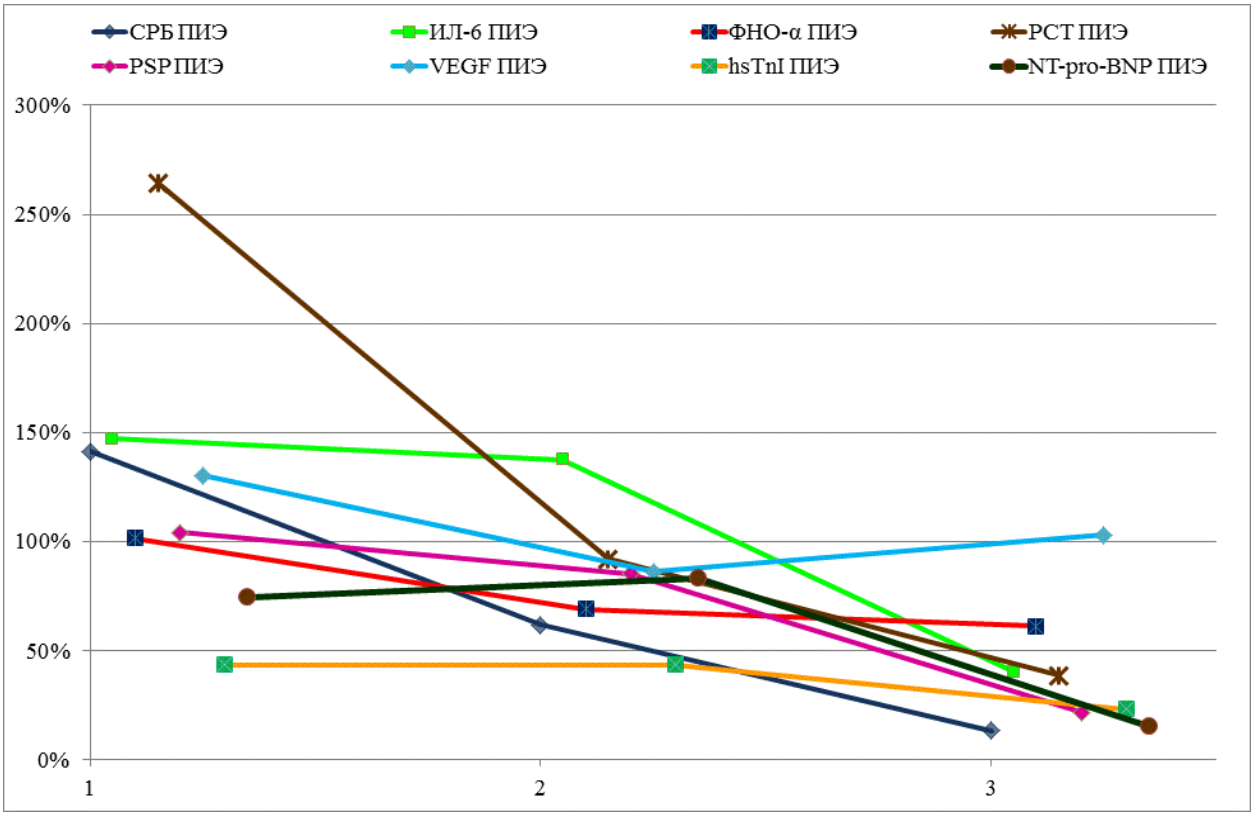


Рисунок V.1 Динамика медиан маркеров воспаления, бактериальной инфекции, повреждения и дисфункции миокарда при ПИЭ

У пациентов с **ВИЭ** при поступлении определялось увеличение концентрации маркеров воспаления и бактериальной инфекции, однако оно было менее выражено, чем при ПИЭ. Выявлялось значительное, в 2 раза больше, чем во всей группе, нарастание количества hsTnI, уровень NT-pro-BNP также превосходил значения у всех обследованных больных (рис. V.2).

Установлены корреляционные связи между факторами воспаления: СРБ и ИЛ-6 (r=0,582) (p=0,001); воспаления и бактериальной инфекции: СРБ и PCT

(r=0,551) (p<0,001), СРБ и PSP (r=0,542) (p=0,002); бактериальной инфекции и повреждения миокарда: PCT и hsTnI (r=0,895) (p<0,001), PSP и hsTnI (r=0,707) (p<0,001) (рис. V.2А, V.6, V.10).

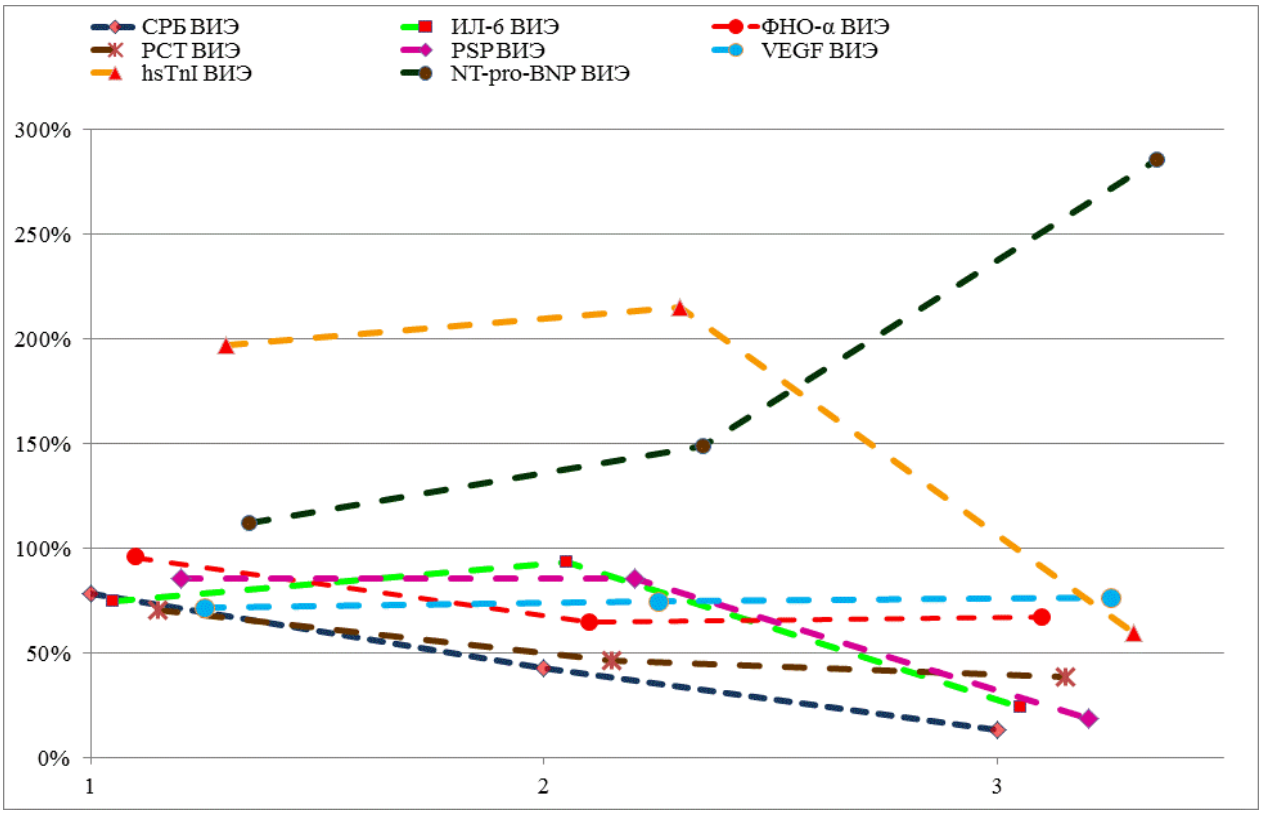


Рисунок V.2 Динамика медиан маркеров воспаления, бактериальной инфекции, повреждения и дисфункции миокарда при ВИЭ

Через 3 недели терапии отмечалось менее выраженное, чем при ПИЭ, уменьшение активности инфекционно-токсического процесса, прогрессировали повреждение и дисфункция сердечной мышцы. Обнаружены корреляционные связи динамики СРБ и ИЛ-6 (r=0,754) (p<0,001), СРБ и PCT (r=0,809) (p<0,001), ИЛ-6 и PSP (r=0,663) (p<0,001), PSP и VEGF (r=0,644) (p=0,024), СРБ и hsTnI (r=0,445) (p=0,050) (рис. V.7, V.8А, V.11).

Через 6 месяцев наблюдения регистрировалась однонаправленная тенденция к снижению большинства показателей. В то же время, уровни ФНОα и VEGF изменились не существенно, а NT-pro-BNP достигли своих максимальных значений (рис. V.2). Отмечалось взаимодействие СРБ и PCT (r=0,995) (p<0,001), СРБ и NT-pro-BNP (r=0,987) (p<0,001), VEGF и hsTnI (r=-0,924) (p=0,050).

При поступлении **выраженное поражение миокарда** (NT-pro-BNP более 250 пг/мл) характеризовалось закономерным увеличением всех показателей активности инфекционного процесса, наиболее значимым для ИЛ-6, PCT и PSP. Максимальные концентрации, в 1,4 раза больше, чем в общей группе отмечены у маркера повреждения миокарда - hsTnI (рис. V.3).

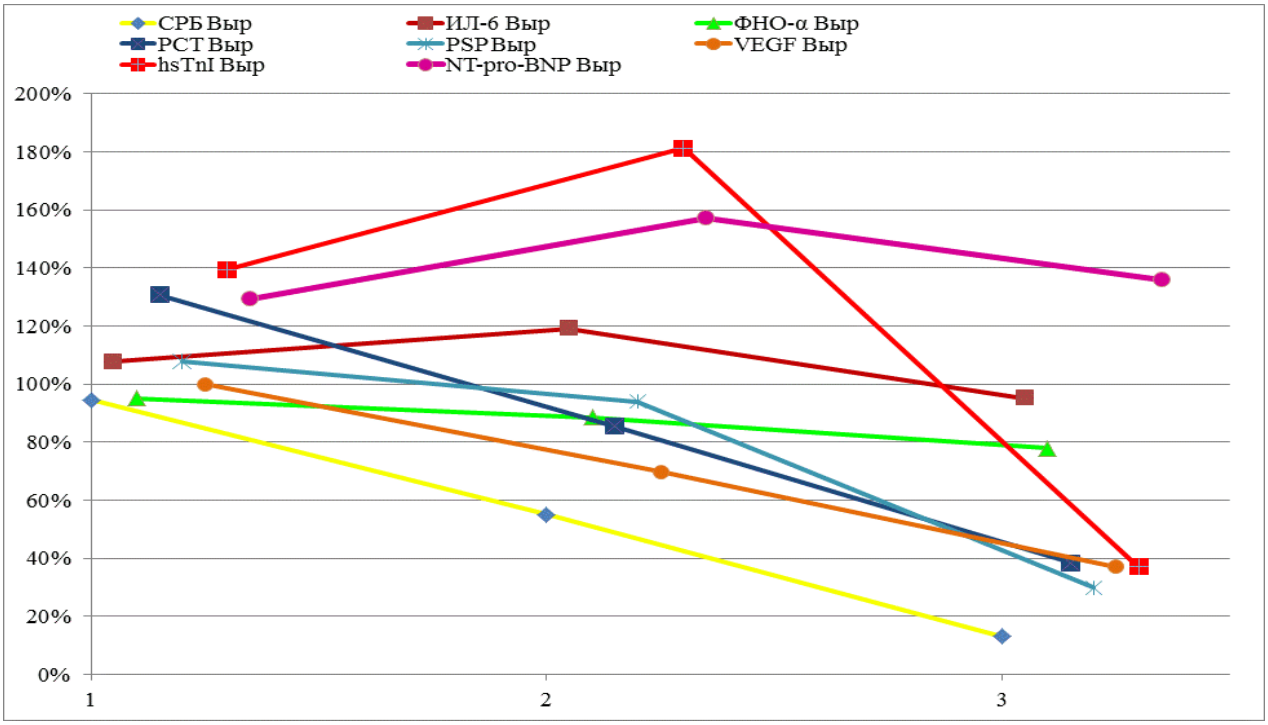


Рисунок V.3 Динамика медиан маркеров воспаления, бактериальной инфекции и повреждения миокарда при выраженном поражении сердечной мышцы

Наблюдалась корреляционная взаимосвязь между СРБ и ИЛ-6 (r=0,726) (p<0,001), ФНОα и PCT (r=0,246) (p=0,042), ИЛ-6 и PSP (r=0,668) (p<0,001), hsTnI и PCT (r=0,656) (p<0,001), hsTnI и PSP (r=0,456) (p=0,003) (рис. V.12, V.13).

Через 3 недели терапии выявлялось дальнейшее нарастание количества ИЛ-6, hsTnI и NT-pro-BNP. При этом достоверные или близкие к достоверным корреляционные взаимоотношения регистрировались между большинством изучаемых параметров: СРБ и ИЛ-6 (r=0,803) (p<0,001), СРБ и VEGF (r=0,821) (p<0,001), ФНОα и PSP (r=0,499) (p=0,025), ИЛ-6 и PCT (r=0,797) (p<0,001), VEGF и PSP

(r=0,648) (p=0,002), hsTnI и VEGF (r=0,409) (p=0,050), hsTnI и PCT (r=0,499) (p=0,021) (рис. V.14, V.15, V.16).

Через 6 месяцев наблюдения уровень маркеров снижался (рис. V.3). Сохранялись достоверные связи между динамикой СРБ и ИЛ-6 (r=0,653) (p=0,011), PCT и NT-pro-BNP (r=0,975) (p<0,001), СРБ и NT-pro-BNP (r=0,945) (p<0,001), ФНОα и hsTnI (r=0,853) (p=0,014).

При **невыраженном поражении миокарда** (NT-pro-BNP менее 250 пг/мл) концентрация всех показателей при поступлении была ниже, чем в общей группе. Наибольшее диагностическое значение имели СРБ, ФНОα и VEGF. В дальнейшем уровень СРБ и VEGF снижался, а ФНОα оставался повышенным (рис. V.4).

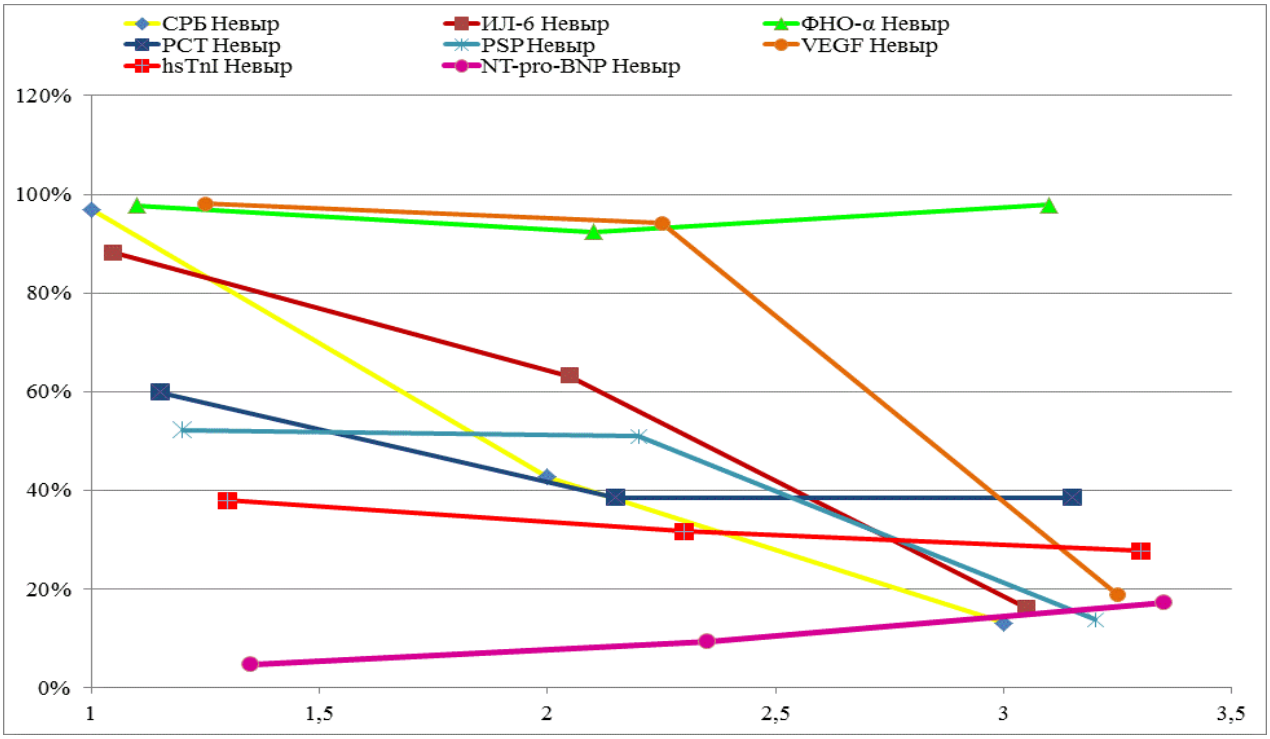


Рисунок V.4 Динамика медиан маркеров воспаления, бактериальной инфекции и повреждения миокарда при невыраженном поражении сердечной мышцы

На всех этапах течения ИЭ отмечалось незначительное количество корреляционных взаимодействий: при поступлении между СРБ и ИЛ-6 (r=0,511) (p=0,050), ИЛ-6 и PSP (r=0,855) (p=0,030); через 3 недели – СРБ и ФНОα (r=0,899) (p<0,001),

ИЛ-6 и PCT (r=0,860) (p=0,013), VEGF и PSP (r=0,855) (p=0,030), через 6 месяцев наблюдения- СРБ и ИЛ-6 (r=0,839) (p=0,018) (рис. V.12, V.15).

Таким образом, наибольшую диагностическую ценность в выявлении и оценке активности инфекционно-токсического процесса, динамики течения и контроля эффективности антибактериальной терапии при ИЭ представляет комплексное исследование факторов воспаления, бактериальной инфекции, дисфункции и повреждения миокарда. Для ПИЭ характерны максимально высокие уровни цитокинов, PCT и PSP при поступлении и выраженная положительная динамика показателей на фоне терапии. При ВИЭ отмечалось значительное увеличение hsTnI и NT-pro-BNP с нарастанием концентрации маркеров на фоне проводимой терапии. Обнаружена связь возрастания ИЛ-6, hsTnI и NT-pro-BNP с выраженным поражением миокарда. Установлены прямые корреляционные связи концентрации провоспалительных маркеров с hsTnI и NT-pro-BNP, что отражает важную роль активности воспаления в повреждении миокарда, его дисфункции и прогрессировании СН. Многомесячное повышение величины ФНОα и VEGF у всех выживших при клиническом благополучии свидетельствует о персистенции воспаления в послегоспитальном периоде.

Глава VI Обсуждение результатов исследования

В 1646 году французский врач Лазар Ривьер обратил внимание на повреждение «внутренней оболочки сердца при злокачественной лихорадке». С тех пор прошло более 370 лет, но и в наши дни, ИЭ остается одной из сложнейших проблем клинической медицины, значимость которой определяется повсеместным ростом заболеваемости, вариабельностью клинической картины, и несмотря на новые возможности в диагностике и лечении, трудностями раннего выявления, высоким уровнем инвалидизации и смертности [20, 89, 97, 101].

Материалом настоящей работы явились данные проспективного и ретроспективного обследования 241 больного ИЭ, находившегося на лечении в ГКБ им. С.П. Боткина г. Москвы с 1997 по 2015 год. Для объективизации диагностики применяли критерии, предложенные D.T. Durak и соавт. из Duke University Medical Center (DUKE - критерии).

С целью выявления особенностей течения ИЭ на современном этапе сравнили возрастную и социальную структуру заболевания, особенности клинической картины, данные лабораторных и инструментальных методов исследования, исходы заболевания у пациентов, госпитализированных до 2004 и после 2008 года.

ИЭ на современном этапе характеризовался уменьшением длительности догоспитального периода, увеличением числа правильно поставленных диагнозов. 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 положительной гемокультуры (p=0,009). Чаще, чем в предыдущие годы определялся Staphylococcus aureus (22,3% и 11,0%, соответственно) (p=0,034), полимикробные высоковирулентные ассоциа-

ции (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<0,001), разрывы створок клапанов и отрыв хорд (40,3%) (p=0,000), 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. 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 нахождении в реанимационном отделении (p=0,013). Большинство пациентов поступало в стационар с СН II (37,2%) или III (44,6%) ФК. Современный 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**. При первичной форме заболевания 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 lwoffi, 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 тромбоэмболических (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=0,000), 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%), чем в отдаленный период – (5,6%) (p=0,001). В 76,9% случаев причиной госпитальной летальности являлся прогрессирующий септический процесс: в 26,9%– изолированный, в 19,2% - в сочетании с менингоэнцефалитом, в 15,4% – с СН.

ВИЭ стал встречаться чаще, в 52,9% случаев. Преимущественно развивался у пациентов старше 60 лет (38,3%) (p<0,001). Среди источников инфекции преобладали медицинские инвазивные и внутрисосудистые манипуляции (28,6%), очаги хронической инфекции (11,6%). Достоверно чаще, чем при ПИЭ, встречались сопутствующие заболевания: ИБС и артериальная гипертония (29,7%) (p<0,001), ИБС и сахарный диабет (13,5%) (p=0,041). ВИЭ характеризовался более стертой картиной заболевания: 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).

Динамическое наблюдение за больными в обеих группах выявило улучшение клинических, ЭХОКГ и лабораторных показателей. Отсутствие закономерного снижения или нарастание изучаемых параметров свидетельствовало об осложненном течении заболевания и недостаточной эффективности антибактериальной терапии, требующей ее пересмотра. При этом основным прогностически неблагоприятным фактором при ПИЭ являлся сохраняющийся септический процесс, а при ВИЭ - прогрессирующая недостаточность кровообращения.

Таким образом, каждый временной период вносит определенные изменения в клинические проявления и частоту различных осложнений ИЭ. Знание особенностей современного ИЭ, характера течения его первичной и вторичной форм, раннее и динамическое ЭХО-КГ и бактериологическое исследования могут способствовать своевременной диагностике, предупреждению осложнений, уменьшению смертности при данной патологии.

В то же время, решение проблемы раннего выявления и улучшения прогноза во многом связано с поиском высокочувствительных биомаркеров для верификации диагноза и оценки эффективности проводимой антибактериальной терапии. Динамическое исследование таких показателей позволит своевременно начать лечение, при необходимости провести его коррекцию, а также выявить больных с неблагоприятным ближайшим прогнозом, которым необходимо срочное оперативное вмешательство

В основе системных проявлений при ИЭ лежит системная воспалительная реакция на бактериальную инфекцию. При генерализации инфекционного процесса утрачивается изначально защитная функция локального воспаления и одновременно реализуются механизмы системного повреждения. Наличие микробных клеток (фрагментов клеточной стенки, экзо- и эндотоксинов) в кровотоке приводит к активации клеток крови, в первую очередь макрофагов и нейтрофилов, что сопровождается синтезом и выделением широкого спектра биологически активных веществ – эндогенных медиаторов острой фазы воспаления, вызывающих нарушение регуляции или прямое повреждение эндотелия сосудов, что проявляется либо вазоконстрикцией, либо вазодилатацией с перераспределением кровотока и повышением проницаемости капилляров, активацией сосудистого звена гемостаза. Поэтому медиаторы острой фазы воспаления являются основным направлением научных исследований для поиска потенциальных биомаркеров ИЭ [80, 106, 197, 204, 233].

Мы изучили маркеры воспаления и бактериальной инфекции у пациентов с ПИЭ (I группа) и ВИЭ (II группа).

Одним из наиболее исследованных маркеров активности воспаления является СРБ, однако, по-прежнему, возникают вопросы о его диагностической и прогностической значимости, возможности использования для контроля эффективности проводимой терапии при ИЭ [12, 84, 248].

Повышение концентрации СРБ наблюдалось у всех обследованных, достоверно больше при ПИЭ (88,16±9,50 мг/л), чем при ВИЭ (54,17±6,19 мг/л) (p=0,005) (норма 0-5 мг/л). В обеих группах отмечалась корреляционная зависимость между уровнем маркера и 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 высевании S. aureus количество СРБ при ПИЭ в 23 раза (113,10±15,64 мг/л), а при ВИЭ в 17 раз (82,67 ±20,69 мг/л) превышало нормальные показатели.

В обеих группах содержание маркера при осложненном течении было в 2 раза больше (98,81±11,48 мг/л) и (68,14±12,24мг/л), чем при неосложненном (47,59±9,28 мг/л) и (36,19±7,63мг/л), (p=0,028) и (p=0,071), соответственно. При ПИЭ перфорации и разрыв створок клапанов, отрыв хорд сопровождались нарастанием величины СРБ до 110,68±20,87 мг/л, парапротезные фистулы или шунты между камерами сердца - до 152,11±123,88 мг/л.

Более высокие показатели протеина наблюдались у больных с нарушениями ритма и изменениями ST-T на ЭКГ: в I группе - 106,86±16,50 мг/л (p=0,042) и 94,71±15,78 мг/л, соответственно, во II - 59,18 ±8,19 мг/л и 61,84 ±9,09 мг/л, соответственно. Нарастание количества СРБ отмечалось у всех пациентов ВИЭ с симптомами недостаточности кровообращения, более значимое при СН IV ФК (97,14±21,14 мг/л).

У инъекционных наркоманов и пациентов, злоупотреблявших алкоголем, при поступлении уровень СРБ был сопоставим в двух группах, и составил при ПИЭ 97,52±11,65 мг/л и 70,01±13,55 мг/л, соответственно, а при ВИЭ - 95,50±25,96 мг/л и 51,02±18,34 мг/л, соответственно.

Наибольшая величина маркера соответствовала тяжелому течению ПИЭ и смерти в позднем госпитальном периоде - 120,73±29,38 мг/л. При ВИЭ максимальные показатели СРБ зарегистрированы у больных, умерших в первые две недели госпитализации (107,00±53,46 мг/л).

Через 3 недели терапии снижение концентрации СРБ выявлялось у 76,2% больных ПИЭ и 61,4% пациентов ВИЭ. 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±17,51 мг/л и 63,82 ±32,12 мг/л), E. faecalis (84,37±39,70 мг/л и 49,52±22,71 мг/л) или E. faecium (69,26±34,59 мг/л и 47,14±18,31 мг/л).

При ПИЭ наблюдалась корреляционная зависимость между концентрацией СРБ и нарушениями ритма (r=0,203) (p=0,046), ТЭ осложнениями (r=0,223) (p=0,042). При ВИЭ выявлялась такая же тенденция, однако взаимосвязь оказалась не достоверной.

Более высокие значения маркера регистрировались при СН IV ФК и были в 1,3 раза выше при ВИЭ (90,81±17,07 мг/л), чем при ПИЭ (67,97±27,72 мг/л).

Отсутствие снижения показателя в обеих группах свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе заболевания (p=0,003) и (p<0,001), соответственно.

Через 6 месяцев наблюдения уровень СРБ снижался, в среднем, на 65,53±12,03 мг/л у 94,1% больных ПИЭ (p<0,001) и на 42,94±9,38 мг/л у 95,0% пациентов ВИЭ (p<0,001). Средние значения маркера существенно не отличались в исследуемых группах и составляли 11,66±3,47 мг/л и 11,62±4,54 мг/л, соответственно. Высокие концентрации СРБ коррелировали с активностью инфекционно-токсических проявлений, нарушениями ритма, СН.

К мощным провоспалительным маркерам относится ФНОα, однако, данные о его роли при ИЭ, по-прежнему, противоречивы. Авторы указывают на увеличение концентрации маркера [93, 130], сохраняющиеся нормальные показатели [195], а также разнонаправленные изменения в зависимости от вида возбудителя [111, 228].

В нашем исследовании уровень ФНОα при поступлении повышался у всех больных и составил, в среднем, 26,23±1,20 пг/мл при ПИЭ и 23,70±0,96 пг/мл при ВИЭ (норма – 0-6 пг/мл).

ПИЭ характеризовался достоверной взаимосвязью маркера с концентрацией нейтрофилов (r=0,309) (p=0,041), лимфоцитов (r=-0,296) (p=0,050), СОЭ (r=0,372) (p=0,044). Лихорадка более 39°С сопровождалась нарастанием величины цитокина до 27,50±1,61 пг/мл. При ВИЭ наиболее высокие значения ФНОα также отражали активность инфекционно-токсического воспаления и составляли при фебрильной и продолжительной лихорадке 25,30±7,13 пг/мл и 26,54±5,32 пг/мл, соответственно, крупных вегетациях - 31,10±18,24 пг/мл, спленомегалии -25,45±7,28 пг/мл.

В обеих группах при высевании коагулазонегативных стафилококков уровень ФНОα составлял 30,56±3,86 пг/мл и 24,71±3,01 пг/мл, S. aureus – 26,47±2,10 пг/мл и 24,22±3,55 пг/мл, соответственно, что в 4-5 раз превышало нормальные значения. При энтерококковой этиологии заболевания при ПИЭ показатели цитокина были сопоставимы (23,37±3,83 пг/мл), а при ВИЭ ниже (18,75±5,63 пг/мл), чем при отрицательной гемокультуре (23,88±2,17 пг/мл и 21,04±1,10 пг/мл, соответственно).

У 75,0% (ДИ: 62,2% - 85,0%) больных ПИЭ и 74,1% (ДИ: 57,7% - 86,2%) пациентов ВИЭ с нарушениями ритма и проводимости концентрация маркера превышала 21,0 пг/мл.

Максимальные значения ФНОα наблюдались у больных ПИЭ с ТЭ сосудов легочной артерии (30,30±2,21 пг/мл), селезенки (36,62±3,11 пг/мл), нескольких сосудистых бассейнов (28,82±2,76 пг/мл), у пациентов с ВИЭ только при генерализованном эмболическом синдроме: ТЭ сосудов легочной артерии и головного мозга (30,55±19,02 пг/мл), сосудов легочной артерии и селезенки (34,08±15,74 пг/мл).

При ВИЭ СН IV ФК соответствовала более высокая концентрация маркера (25,16±2,73 пг/мл), чем СН I ФК (17,80 пг/мл).

У инъекционных наркоманов в обеих группах при поступлении величина ФНОα была больше (29,45±2,05 пг/мл при ПИЭ и 28,68±5,39 пг/мл при ВИЭ), чем у остальных пациентов (23,30±1,03 пг/мл, p=0,009 и 23,47±0,97 пг/мл, соответственно). У больных, злоупотребляющих алкоголем, количество цитокина было существенно ниже (24,45±2,97 пг/мл при ПИЭ и 23,62±2,03 пг/мл при ВИЭ).

У 25,0% пациентов ВИЭ, почти в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, количество ФНОα было меньше 19 пг/мл. Заболевание характеризовалось 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 ФНОα при поступлении. Уровень маркера, в 4-5 раз превышающий нормальные показатели, при ПИЭ соответствовал неблагоприятному ближайшему прогнозу (29,67±4,33

пг/мл), при ВИЭ-риску смерти в позднем госпитальном периоде (25,18±2,18 пг/мл) или в течение полугода после выписки (27,29±2,18 пг/мл).

Через 3 недели терапии снижение уровня ФНОα регистрировалось в обеих группах почти у половины наблюдавшихся, при этом у всех сохранялись повышенные концентрации маркера (24,86±1,42 пг/мл и 24,44±1,10 пг/мл, соответственно).

Более высокие значения цитокина регистрировались при рецидивах лихорадки (27,31±1,64 пг/мл, p=0,005 и 25,13±1,98 пг/мл, соответственно), нарастании лейкоцитоза (36,62±4,58 пг/мл и 24,78±3,17 пг/мл, соответственно), лимфопении (25,80±2,01 пг/мл, p=0,040 и 25,26±2,39 пг/мл, p=0,034, соответственно), повторном высевании стафилококковой флоры (25,59±1,92 пг/мл и 28,00±3,16 пг/мл, соответственно).

В обеих группах у больных с рецидивирующими эмболиями, иммунокомплексными осложнениями, нарушениями ритма величина ФНОα в 4 раза превышала нормальные показатели (24,93±1,73 пг/мл и 25,49±1,84 пг/мл, 25,56±2,08 пг/мл и 26,07±1,92 пг/мл, 23,40±2,85 пг/мл и 25,39±1,44 пг/мл, соответственно).

Отсутствие положительной динамики или повышение уровня маркера на фоне терапии регистрировалось у пациентов ВИЭ 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, соответственно).

При ПИЭ максимальные значения ФНОα зарегистрированы у больных, погибших в стационаре (26,16±12,16 пг/мл), при ВИЭ - умерших в отдаленном периоде (32,33±1,66 пг/мл).

Через 6 месяцев наблюдения у половины выживших (57,1%) отмечено снижение уровня ФНОα, более выраженное при ПИЭ. Нормализации показателя не наблюдалось ни у одного пациента. В обеих группах высокие показатели цитокина соответствовали лабораторной ремиссии заболевания, удовлетворительному состоянию больных, половина из которых была прооперирована.

ИЛ-6 является еще одной регуляторной молекулой острой фазы воспаления, способной модулировать иммунный ответ, гемопоэз, стимулировать «прилипание» нейтрофилов к эндотелию капилляров [32].

Обнаружено, что высокие уровни ИЛ-6 в сыворотке свидетельствуют о сохраняющейся активности ИЭ и могут быть использованы для оценки эффективности проводимой терапии. При этом большинство авторов указывает на важность дальнейшего изучения цитокина с целью определения его роли в диагностике, прогнозировании и выборе лечебной тактики при ИЭ, особенно у пациентов с отрицательной гемокультурой [195].

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). Ввиду выраженной положительной асимметрии распределения маркера также анализировали логарифм его концентрации. Натуральный логарифм (ln) от концентрации ИЛ-6 составил 3,60±0,24 (36,60 пг/мл) при ПИЭ и был достоверно меньше при вторичной форме заболевания 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), тромбоцитопении (79,04 пг/мл), спленомегалии (43,82 пг/мл), бактериемии S. aureus (70,10 пг/мл). Во II - отмечалась корреляционная зависимость между уровнем цитокина и показателями нейтрофилов (r=0,403) (p=0,030), лимфоцитов (r=-0,428) (p=0,021), 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 Т 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). При злоупотреблении алкоголем количество маркера было ниже (20,29 пг/мл и 13,20 пг/мл, соответственно).

Максимальные концентрации ИЛ-6 отмечались у больных ПИЭ, длительно 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 терапии у 64,7% больных ПИЭ и 52,4% наблюдавшихся с ВИЭ регистрировалось снижение уровня маркера, в среднем, на 1,88 пг/мл и 1,01 пг/мл. 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 Т 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 мерцательной аритмии (32,46 пг/мл), ЖЭ и ЖТ (20,90 пг/мл).

Прогрессирование СН сопровождалось увеличением количества ИЛ-6, более выраженным при ВИЭ (до 54,05 пг/мл), чем 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). Максимальное содержание цитокина отмечалось также у пациентов ПИЭ, умерших в отдаленном периоде (32,14 пг/мл).

*Через 6 месяцев наблюдени*я средняя концентрация ИЛ-6 сохранялась в пределах нормальных значений и составила 9,30 пг/м и 7,54 пг/мл, соответственно. В

обеих группах повышенные уровни цитокина соответствовали активному инфекционному процессу.

Одним из важнейших аспектов патогенеза и клиники ангиогенного сепсиса и ИЭ является нарушение структуры и функции эндотелия. При этих заболеваниях он предстает в роли первоочередного органа мишени, поскольку участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляет барьерные функции [181, 245].

Важным медиатором воспаления и эндотелиальной дисфункции является VEGF, который представляет собой гликопротеин, продуцируемый эндотелиальными и легочными эпителиальными клетками, а также лейкоцитами и тромбоцитами [83, 87, 181], однако его исследование при ИЭ не проводилось.

В нашей работе средние показатели VEGF при ПИЭ были в 1,5 раза больше (803,31±129,24 пг/мл), чем при ВИЭ (522,33±104,88 пг/мл) (норма – до 246 пг/мл).

При первичной форме заболевания более высокая концентрация маркера соответствовала гектической лихорадке (891,43±174,07 пг/мл), лейкоцитозу (857,92±147,99 пг/мл), тромбоцитопении (1477,40±772,88 пг/мл), энтерококковой этиологии заболевания (1041,53±550,03 мг/л). При вторичной - была максимальной при умеренных лейкоцитозе (1131,78±497,13 пг/мл), анемии (393,99±116,49 пг/мл), тромбоцитопении (428,82±106,97пг/мл) и исходно низкой при лейкоцитозе более $20*10^9$/л (133,12±104,40 пг/мл), анемии менее 80 г/л (108,33±58,12 пг/мл) и тромбоцитопении менее $100*10^9$/л (134,85±60,30 пг/мл).

Повышенный уровень VEGF в I группе выявлялся при ТЭ (912,54±177,24 пг/мл) и иммунокомплексных (886,03±200,11 пг/мл) осложнениях. При этом наличию нарушений ритма или изменений ST-T на ЭКГ соответствовало исходно меньшее содержание маркера, чем при их отсутствии (649,16±130,52 пг/мл, 659,48±144,52 пг/мл и 924,42±205,45 пг/мл, соответственно).

У пациентов с СН IV ФК уровень VEGF был в 2 раза ниже (444,34±330,39 пг/мл), чем при СН II ФК (991,94±236,26 пг/мл). Наблюдалась обратная корреляционная зависимость между количеством протеина и длиной (r=-0,354) (p=0,083) или шириной (r=-0,397) (p=0,049) ЛП.

Во II группе максимальные значения VEGF соответствовали эмболии сосудов селезенки (881,59±543,86 пг/мл) или головного мозга (841,66±147,62 пг/мл). Минимальные - множественным ТЭ (86,79±36,15 пг/мл) или иммунокомплексным осложнениям (138,31±37,11 пг/мл). Так же, как при ПИЭ, более низкое содержание протеина зарегистрировано при нарушениях ритма и проводимости (467,16±133,90 пг/мл), СН IV ФК (296,07±88,07 пг/мл).

В обеих группах величина VEGF была больше у инъекционных наркоманов (890,25±257,67 пг/мл и 759,88±281,99) и существенно не изменялась при злоупотреблении алкоголем (381,91±111,29 пг/мл и 372,74±177,09 пг/мл, соответственно).

При ПИЭ исходно низкий уровень маркера (170,04±80,05 пг/мл) отмечался у наиболее тяжелых больных, умерших в раннем послеоперационном периоде. У пациентов, погибших в поздние сроки госпитализации, показатель составлял 956,51±91,45 пг/мл, у умерших после выписки из стационара - 1187,01±364,07 пг/мл. При ВИЭ низкие значения VEGF отмечались у больных, погибших в первые (138,31±70,31 пг/мл) или последующие (117,68±62,22 пг/мл) недели госпитализации. Повышение уровня маркера до 815,40±456,33 пг/мл являлось предиктором смерти в отдаленном периоде.

Через 3 недели терапии положительная динамика VEGF, в среднем, на 246,13±103,46 пг/мл, наблюдалась у половины (56,3%), нормализация - у четверти (25,0%) больных ПИЭ. В группе сравнения снижение концентрации протеина, в среднем, на 181,73±170,65 пг/мл отмечалось у 75,0%, нормализация - у 41,7% выживших.

Сохранение исходных или возрастание показателей маркера соответствовали лейкоцитозу более $20x10^9$/л - 705,94± 486,45 пг/мл и 928,88±407,58 пг/мл, p=0,011, нейтрофилезу более 90% - 776,19± 416,19 пг/мл и 780,61±324,10 пг/мл, лимфопении – 807,47± 307,01 пг/мл и 670,96±273,95 пг/мл, соответственно.

Снижение уровня VEGF наблюдалось у пациентов ПИЭ с нарушениями ритма (486,68±103,89 пг/мл), депрессией сегмента ST и изменением зубца Т на ЭКГ (450,12±116,81 пг/мл), СН II (706,42 ±194,88 пг/мл) или III (469,41 ±70,52 пг/мл) ФК. СН IV ФК характеризовалась нарастанием величины маркера до 705,94 ±486,45 пг/мл.

В группе сравнения рецидивирующие нарушения ритма и проводимости, 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, соответственно). Аналогично ПИЭ, при СН II и III ФК наблюдалась положительная, при СН IV ФК – отрицательная динамика протеина.

По-прежнему, прогностическое значение имели как высокие, так и низкие значения пептида. У пациентов I группы, нуждавшихся в срочном оперативном лечении и погибших в ближайшем послеоперационном периоде, величина маркера составляла 194,13±62,04 пг/мл, у неоперированных больных, умерших в стационаре - 705,94±486,45 пг/мл. Нарастание концентрации VEGF во II группе (697,98±236,88 пг/мл) также являлось предиктором смерти в госпитальном периоде.

Через 6 месяцев наблюдения нормализация уровня VEGF встречалась у 70,0% выживших с ПИЭ и всех больных с ВИЭ. Более высокие значения пептида регистрировались при сохраняющейся активности ИЭ и выраженной клапанной регургитации.

Таким образом, в госпитальном периоде ИЭ значительную диагностическую ценность в оценке динамики течения и контроля эффективности антибактериальной терапии представляют СРБ, ИЛ-6, ФНОα и VEGF. Наиболее высокие показатели маркеров регистрируются при ПИЭ, максимальной активности инфекционно-токсического процесса, наличии осложнений, у наркоманов и/или росте Staphylococcus spp. Максимальные значения отражают прогрессирование СН и высокий риск летального исхода. Однако у наиболее тяжелых больных, нуждающихся

в лечении в условиях реанимационного отделения, погибших впоследствии, определяются исходно низкие значения ФНОα и VEGF, что может свидетельствовать о неадекватном ответе на инфекционный агент. Нарастание уровней маркеров или сохранение низких показателей в динамике явилось прогностически неблагоприятным фактором, соответствующим тяжелому и осложненному течению заболевания.

Одним из наиболее активно изучаемых в настоящее время биомаркеров генерализации инфекционного процесса является PCT [202, 204, 246]. При системном воспалении под воздействием эндотоксина, PCT достаточно быстро синтезируется клетками всех паренхиматозных тканей организма больного и в отличие от СРБ, не реагирует на стерильное воспаление или вирусную инфекцию. Эта особенность позволяет использовать его в качестве ценного биомаркера для ранней диагностики сепсиса и локальных бактериальных инфекций. Продолжает обсуждаться вопрос о диагностической значимости PCT при ИЭ [34, 184, 248].

Повышение концентрации PCT 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 - ≤0,05 нг/мл).

В обеих группах отмечалась корреляционная зависимость между величиной маркера и показателями активности инфекционного процесса: 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). Высокие значения PCT наблюдались у пациентов ПИЭ при высевании коагулазонегативных стафилококков (2,42±1,78 нг/мл) (p=0,039), минимальные – E. faecalis (0,06±0,01 нг/мл) или E. faecium. (0,09±0,04 нг/мл). Отрицательная гемокультура сопровождалась возрастанием уровня маркера до 0,94±0,40 нг/мл при ПИЭ и до 0,77±0,31 нг/мл при ВИЭ, что указывало на бактериальную природу воспаления и впоследствии подтверждалось положительными результатами бактериологического исследования.

Повышение величины PCT наблюдалось у большинства пациентов с нарушениями ритма и проводимости (2,62±1,00 нг/мл, p=0,022 и 1,01±0,48 нг/мл), СН III-IV ФК (2,04±0,80 нг/мл и 2,33±2,11 нг/мл, соответственно).

При ВИЭ концентрация PCT у наркоманов была в 3 раза ниже (0,65±0,62 нг/мл), чем при ПИЭ (2,07±0,74 нг/мл). У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, показатели были сопоставимы в обеих группах (1,64±0,62 нг/мл и 1,93±1,83 нг/мл, соответственно).

Более высокий уровень маркера регистрировался при тяжелом, требующим нахождения в условиях реанимации, течении ПИЭ (1,78±0,48 нг/мл) и ВИЭ (2,26±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 PCT, в среднем, на 1, 21±0,39 нг/мл, отмечалось у 77,4% (p=0,004), нормализация - у 25% обследованных с ПИЭ. При ВИЭ наблюдалась достоверно менее выраженная динамика маркера (p=0,047), при этом показатель чаще достигал нормальных значений (в 40,7% случаев).

Наиболее высокие концентрации PCT соответствовали фебрильной лихорадке (1,02±0,72 нг/мл и 1,54±1,14 нг/мл), лейкоцитозу (0,95±0,54 нг/мл, p=0,031 и 1,15±0,64 нг/мл, p<0,001), анемии (0,77±0,37 нг/мл, p=0,050 и 0,62±0,24 нг/мл, p=0,022), бактериемии S. aureus (1,20±0,73 нг/мл и 1,85±1,09 нг/мл, p=0,042).

Максимальные показатели наблюдались при повторной ТЭ легочной артерии (1,00±0,55 нг/мл), полиорганной эмболии (1,30±0,33 нг/мл), геморрагическом васкулите (4,09±1,09 нг/мл). Аналогично ПИЭ, при ВИЭ повышенный уровень протеина соответствовал ТЭ (1,18±0,91 нг/мл) и иммунокомплексным (1,24±1,06 нг/мл) осложнениям.

В обеих группах высокие значения PCT встречались при наличии нарушений ритма и проводимости (1,14±0,73 нг/мл и 0,90±0,75 нг/мл), прогрессирующей СН (2,77±2,69 нг/мл и 1,69±1,60 нг/мл).

У больных, погибших в госпитальном периоде, величина PCT в 83 раза превышала нормальные показатели при ПИЭ (4,13±3,02 нг/мл) и в 134 раза при ВИЭ (6,68±6,21 нг/мл).

Через 6 месяцев наблюдения нормализация маркера отмечалась у всех выживших, что соответствовало клиническому благополучию в этот период.

При бактериальной инфекции активную роль в развитии и локализации воспалительного процесса играет фагоцитоз. В последнее время, для клинической практики стал доступен **новый биомаркер активности и состоятельности фагоцитоза – PSP**, однако результаты изучения его возможностей в отношении диагностики ИЭ единичны и имеют небольшую доказательную базу [2, 22].

Мы исследовали уровень PSP у 60 пациентов: его повышение наблюдалось у всех больных ПИЭ и 82,8% пациентов ВИЭ. In от концентрации маркера составил 6,82±0,16 (915,98 пг/мл) и 6,62±0,17 (749,94 пг/мл), соответственно (норма ≤300пг/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 высевании 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).

Высокие, в 1,7 раза больше при ВИЭ (1130,03 пг/мл), чем при ПИЭ (671,83 пг/мл) концентрации PSP отмечались у пациентов, злоупотребляющих алкоголем. У инъекционных наркоманов в I группе показатели составляли 1130,03 пг/мл, во II – были в 3 раза меньше и существенно не отличались от нормальных значений (354,25 пг/мл).

У пациентов, погибших в первые 2 недели госпитализации, уровень PSP при ПИЭ составил 2059,05 пг/мл, при ВИЭ - 6310,69 пг/мл.

Через 3 недели терапии положительная динамика показателя отмечалась более, чем у половины выживших (в 69,6% и 57,1% случаев, соответственно). При этом у всех пациентов с ПИЭ и 82,1% наблюдавшихся с ВИЭ сохранялись повышенные концентрации маркера.

Нарастание PSP на фоне лечения коррелировало с рецидивирующим течением лихорадки ((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), рецидивирующей ТЭ (828,82 пг/мл и 1002,25 пг/мл).

Увеличение концентрации PSP выявлялось у 47,8% больных ПИЭ и 83,3% больных ВИЭ с повторными эпизодами нарушений ритма, и было в 2 раза больше при вторичной форме заболевания (2465,13 пг/мл и 1118,79 пг/мл, соответственно).

Прогрессирование СН соответствовало стойкому увеличению концентрации протеина, более выраженному при ВИЭ (4491,76 пг/мл), чем при ПИЭ (1118,79 пг/мл).

У пациентов, погибших в стационаре, концентрация маркера в 7 раз превышала нормальные значения при ПИЭ (2252,96 пг/мл) и в 30 раз – при ВИЭ (8955,29 пг/мл).

Через 6 месяцев наблюдения повышенные значения PSP регистрировались у 28,6% пациентов ПИЭ и 22,2% больных ВИЭ и сочетались с высокими провоспалительными маркерами.

Таким образом, определение PCT и PSP позволяет верифицировать бактериальную природу воспалительного процесса. Увеличение маркеров определяется у большинства больных ИЭ (PCT - у 67,7%, PSP – у 89,1% обследованных). Наиболее высокие показатели характерны для ПИЭ, положительной гемокультуры Staphylococcus spp., осложненного и тяжелого, требующего реанимационных мероприятий, течения заболевания. Установлены преимущества PSP как в отношении чувствительности, так и возможности контроля антибактериальной терапии в динамике. Использование маркеров бактериальной инфекции приобретает особую ценность при отрицательной гемокультуре и трудности интерпретации ЭХОКГ данных.

Одной из ведущих причин смерти при ИЭ является СН. Она нередко возникает при незначительных клапанных дефектах, что указывает на существенное влияние состояния миокарда на ее развитие и прогрессирование. **Исследование уровня hsTnI, как маркера миокардиального повреждения**, может иметь значение в выявлении патологии сердечной мышцы и коррекции проводимой терапии у пациентов ИЭ [219, 217, 222].

В нашей работе исходный уровень маркера при ВИЭ был увеличен в 2 раза чаще (75,9%) и был достоверно выше (In=3,72±0,30, 41,68 пг/мл), (p=0,030), чем при ПИЭ (38,5%), (In=2,49±0,25; 12,06 пг/мл) (норма-12 пг/мл).

ВИЭ характеризовался корреляционной взаимосвязью показателя с нейтрофилезом (r=0,414) (p=0,026) и лимфопенией (r=-0,380) (p=0,042), увеличением количества hsTnI при высевании S. aureus (75,94 пг/мл) или коагулазонегативных стафилококков (95,58 пг/мл). При ПИЭ статистически значимой связи между уровнем протеина и значениями лейкоцитов, лимфоцитов, СОЭ, этиологией заболевания 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).

В I группе максимальные величины hsTnI диагностированы 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).

Увеличению уровня маркера до 31,19 пг/мл при ПИЭ и до 79,04 пг/мл при ВИЭ соответствовала СН IV ФК.

У инъекционных наркоманов при поступлении отмечались нормальные показатели hsTnI: 10,07 пг/мл и 9,78 пг/мл, соответственно. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, концентрация маркера была достоверно выше при вторичной форме заболевания (67,36 пг/мл и 16,44 пг/мл, соответственно) (p=0,047).

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 или повышение уровня протеина коррелировало с рецидивами лихорадки ((r=0,442) (p=0,024)-I группа и (r=0,445) (p=0,018)- II группа), 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)).

Максимальные концентрации hsTnI соответствовали интракардиальным абсцессам (53,52 пг/мл, p=0,010 и 98,49 пг/мл) и фистулам (42,10 пг/мл, p=0,002 и 64,07 пг/мл).

При выявлении различных нарушений ритма и проводимости 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 рецидивирующими депрессией ST и отрицательными Т 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).

Прогрессирование недостаточности кровообращения 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, длительно находившихся в условиях реанимации, уровень hsTnI был достоверно 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 маркера (239,85 пг/мл) наблюдались у больных ВИЭ, умерших на фоне нарастающей СН и активного инфекционного процесса.

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, что позволяет связать повышение концентрации hsTnI в инфекционно-токсической фазе заболевания с воспалительным процессом, обусловленным повреждающим влиянием провоспалительных цитокинов на миокард. При ВИЭ у половины наблюдавшихся отмечалось увеличение концентрации маркера.

Таким образом, развитие ИЭ сопровождается увеличением концентрации hsTnI, преимущественно при вторичной форме заболевания. Обнаружена связь возрастания показателя с клинической выраженностью инфекционного воспаления, осложненным течением ИЭ, морфо-функциональными показателями миокарда и тяжестью СН. Выявлено повышение hsTnI у больных старшей возрастной группы и лиц, злоупотребляющих алкоголем. Сохранение высоких концентраций пептида на фоне антибактериальной терапии является прогностически неблагоприятным фактором, свидетельствующим о наличии активного инфекционного процесса, нарастании тяжести миокардиального поражения и высоком риске летального исхода. Многомесячное повышение уровня маркера соответствует необратимым изменениям миокарда, поддерживающим сердечную недостаточность, которая в отдаленном периоде является основной причиной смерти больных ИЭ.

С целью дальнейшего изучения состояния миокарда при ИЭ и его роли в развитии недостаточности кровообращения мы проанализировали **особенности течения заболевания, а также лабораторные маркеры воспаления, бактериальной**

инфекции и повреждения миокарда у больных с СН (I группа, NT-pro-BNP более 250 пг/мл) и у пациентов без СН (II группа, NT-pro-BNP менее 250 пг/мл).

В I 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±9,29 дней) превышала показатели при невыраженном поражении миокарда (43,79±12,44 дней). В 2 раза чаще, чем в группе сравнения больные поступали в реанимационное отделение (21,6% и 10,5%, соответственно). Выраженное поражение миокарда 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 во II группе 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, геморрагический синдром (33,8%), 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 при невыраженном поражении миокарда 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). У большинства обследованных (60,9%) определялась сочетанная дилатация правых и левых отделов сердца. Средние значения левого (46,51±1,22 мм.) и правого (45,86±1,26 мм.) предсердий были значительно больше, чем во II группе (39,68±2,01мм. и 39,63±1,48 мм., соответственно) (p=0,012 и p=0,021). ФВ – достоверно меньше (51,15±0,78% и 58,21±1,52%, соответственно) (p<0,001). 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 бо-

лее 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).

Во II группе большинство пациентов (68,4%) были моложе 50 лет. Достоверно чаще, чем в группе сравнения ИЭ был выявлен на догоспитальном этапе (42,1% и 18,9%, соответственно) (p=0,048). Менее чем у половины больных наблюдались лейкоцитоз (47,4%), лимфопения (36,8%), повышение СОЭ (31,6%). 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 нормализация температуры отмечалась у 89,2% с выраженным и 89,5% больных с невыраженным поражением миокарда. В обеих группах выявлено достоверное снижение уровня лейкоцитов (p=0,001и p=0,003), нарастание числа тромбоцитов (p<0,001) и лимфоцитов (p=0,040 и p=0,001). В отличие от невыраженного поражения миокарда, выраженное характеризовалось прогрессирующей дилатацией левого предсердия (на 0,94±0,60 мм.) и желудочка (на 1,09±0,45 мм.) (p=0,018).

Через 6 месяцев наблюдения у большинства больных в обеих группах отсутствовали признаки активности инфекционного процесса. Отрицательная динамика лабораторных и ЭХОКГ показателей у пациентов с NT-pro-BNP более 250 пг/мл предшествовала неблагоприятному исходу заболевания.

Количество hsCРБ при поступлении было повышено у всех больных с СН (NT-pro-BNP более 250 пг/мл) и 89,5% пациентов без симптомов недостаточности кровообращения (NT-pro-BNP менее 250 пг/мл). Средняя концентрация маркера составила 68,27±7,04 мг/л в I группе и была в 1,2 раза меньше во II (57,33±10,10 мг/л) (норма 0-5мг/л).

Уровень hsСРБ достоверно коррелировал с активностью инфекционно-воспалительного процесса: лейкоцитозом ((r=0,480) (p<0,001) и (r=0,627) (p=0,004)), нейтрофилезом ((r=0,522) (p<0,001) и (r=0,631) (p=0,004)), лимфопенией ((r=-0,484) (p<0,001) и (r=-0,684) (p=0,001)), повышением СОЭ ((r=0,362) (p=0,002) и (r=0,748) (p<0,001)).

У пациентов с СН максимальные значения маркера, в 20-25 раз превышающие норму, отмечались при ИЭ, вызванном S. aureus в виде моноинфекции (105,72±20,07мг/л) (p=0,003) или в сочетании с Acinetobacter lwoffi (146,00±19,74 мг/л), при наличии сочетанных нарушений ритма и проводимости: ПЭ+ЖЭ+неполная блокада ПНПГ (274,81±75,11 мг/л), пароксизмальная форма ФП+ПЭ+ЖЭ+ритм из А-V соединения (125,30±57,04 мг/л), ПЭ+ЖЭ+ЖТ+ А-V блокада I степени (197,10±29,34 мг/л).

В обеих группах высокие показатели hsСРБ соответствовали ТЭ (76,10±9,34 мг/л и 92,16±17,83 мг/л, p=0,003) и иммунокомплексным (74,76±9,21 мг/л и 74,20±21,29 мг/л) осложнениям.

Достоверное повышение уровня hsСРБ отмечалось у инъекционных наркоманов: 99,18±17,04 мг/л, p=0,015 в I группе и 90,62±20,64 мг/л, p=0,016 во II. У всех пациентов, злоупотреблявших алкоголем, диагностирована недостаточность кровообращения, которая соответствовала более низким показателям маркера - 57,22±16,40 мг/л.

I группа характеризовалась значительным увеличением уровня hsСРБ у наиболее тяжелых (80,15±12,00 мг/л) и погибших в позднем госпитальном периоде (99,78±23,28 мг/л) пациентов.

Через 3 недели терапии количество hsСРБ достоверно уменьшилось в обеих группах (p=0,046 и p=0,026), однако оставалось повышенным в 90,8% и 89,5% случаев, соответственно. Величина маркера у пациентов с СН была в 1,5 раза больше, чем в группе сравнения (50,01±7,28 мг/л и 34,01±8,33 мг/л).

При наличии недостаточности кровообращения незначительная положительная динамика или нарастание уровня показателя регистрировались при лейкоцитозе (r=0,410) (p=0,001), лимфопении (r=-0,237) (p=0,047), высоких значениях СОЭ (r=0,310) (p=0,012).

Концентрация hsСРБ была достоверно выше у пациентов с сохраняющимися нарушениями ритма и проводимости (65,27±12,57 мг/л) (p=0,027) и/или изменениями ST-T на ЭКГ (66,39±31,26 мг/л) (p=0,050). Уменьшение тяжести СН сопровождалось снижением величины протеина до 21,62±3,68 мг/л (p=0,022), прогрессирование – нарастанием до 75,00±15,69 мг/л.

Наибольшее влияние на уровень hsСРБ у пациентов без СН оказывали сохраняющиеся признаки активности инфекционного процесса: нейтрофилез (r=0,631) (p=0,004), анемия (r=-0,601) (p=0,007), повышение СОЭ (r=0,748) (p<0,001), крупные вегетации (r=0,657) (p=0,015).

Через 6 месяцев наблюдения снижение уровня hsСРБ отмечалось у 91,7% (p<0,001), нормализация – у 41,7% больных. Нарастание нейтрофилеза (r=0,524) (p=0,009), лимфопении (r=-0,535) (p=0,007), величины СОЭ (r=0,546) (p=0,006), размеров ЛЖ (r=0,471) (p=0,020) сопровождалось меньшей положительной динамикой маркера. Во II группе снижение количества протеина наблюдалось у всех обследованных (p=0,006), нормализация-в 2 раза чаще (88,9%).

Уровень ФНОα повышался при поступлении у всех больных и составил, в среднем, 25,22±0,91пг/мл и 23,98±1,30 пг/мл, соответственно (норма – 0-6пг/мл).

Наиболее высокое содержание цитокина наблюдалось при фебрильной лихорадке (27,06±1,67пг/мл и 25,62±1,66 пг/мл.), лейкоцитозе (26,98±1,36 пг/мл и 25,65±8,95 пг/мл.), положительной гемокультуре (27,33±1,59 пг/мл, p=0,007 и 24,41 ±1,68 пг/мл).

При иммунокомплексных (26,38±1,45пг/мл и 24,99±2,13 пг/мл) и ТЭ (25,78±1,29 пг/мл и 24,79±1,93 пг/мл) осложнениях количество ФНОα превышало показатели при неосложненном течении (22,86±1,08 пг/мл и 23,63±2,01 пг/мл, соответственно).

Максимальные значения наблюдались у инъекционных наркоманов (31,01±2,37 пг/мл, p<0,001 и 26,41±2,78 пг/мл).

У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, концентрация маркера была сопоставима с показателями у остальных обследованных (24,00±1,68 пг/мл и 25,50±1,06 пг/мл, соответственно).

У 15,7% больных с недостаточностью кровообращения исходный уровень цитокина был меньше 19 пг/мл. Заболевание характеризовалось тяжелым течением и протекало с рецидивирующей лихорадкой (81,8%), множественными эмболиями (18,2%), абсцессами в легочной ткани (18,2%), пароксизмами ЖТ (27,3%). Смертность составила 45,4%. О неблагоприятном ближайшем прогнозе свидетельствовали также максимальные значения ФНОα при поступлении- 28,25±3,92 пг/мл.

Через 3 недели терапии у 43,5% и 41,7% пациентов, соответственно, выявлялось незначительное снижение концентрации цитокина. Нормализации показателя отмечено не было.

Наиболее высокое содержание маркера регистрировалось при рецидивах лихорадки (28,29±2,63 пг/мл и 22,46±0,65 пг/мл), лейкоцитозе более $15x10^9$/л (30,15±8,08 пг/мл и 27,45±3,90 пг/мл, p=0,046), нейтрофилезе (26,91±2,07 пг/мл и 27,73±3,17 пг/мл), повторной бактериемии S. aureus (26,23±1,86 пг/мл и 24,01±4,11 пг/мл).

Максимальные значения ФНОα наблюдались при рецидивирующей ТЭЛА (25,47±2,67 пг/мл и 31,02±4,22 пг/мл), множественных эмболиях (30,26±4,08 пг/мл и 32,04±3,24 пг/мл).

В I группе важное диагностическое значение имели высокие концентрации цитокина у пациентов с иммунокомплексными осложнениями (30,26±4,08 пг/мл), сочетанными нарушениями ритма и проводимости (38,32±4,08 пг/мл).

Отсутствие положительной динамики наблюдалось у пациентов с дилатацией правого (r=0,361) (p=0,016) или левого (r=0,377) (p=0,013) желудочков, зонами акинезии левого желудочка (r=0,413) (p=0,005). Значительное, в среднем, до 30,28±7,99 пг/мл, нарастание величины маркера в динамике у больных с СН свидетельствовало о высоком риске летального исхода после выписки из стационара.

Через 6 месяцев наблюдения концентрация ФНОα снизилась у 83,3% и 72,7% выживших, соответственно. На фоне клинического благополучия средние значения цитокина в 3,5 раза превышали норму и составили 20,96±1,75 пг/мл и 20,20±0,72 пг/мл.

Уровень ИЛ-6 при поступлении был повышен у 85,4% больных с СН и колебался от 4,03 до 380,00 пг/мл (норма – от 0 до 10 пг/мл). Натуральный логарифм (ln) от концентрации маркера составил 3,31±0,18 (27,38 пг/мл). В группе сравнения показатель был в 3 раза ниже и практически не отличался от нормальных значений (In=2,44±0,81; 11,47 пг/мл).

Более высокий уровень ИЛ-6 наблюдался при нейтрофилезе ((r=0,375) (p=0,016) и (r=0,627) (p=0,017), соответственно), лимфопении ((r=-0,306) (p=0,050) и (r=-0,693) (p=0,006)), высевании S. aureus (57,40 пг/мл, p=0,033 и 29,37 пг/мл), грамм отрицательных возбудителей в I группе (79,47 пг/мл) (p=0,004) и E.faecalis – во II (20,70 пг/мл).

При развитии ТЭ осложнений концентрация цитокина достоверно превышала показатели (38,86 пг/мл и 18,54 пг/мл) при их отсутствии (16,78 пг/мл и 1,40 пг/мл, соответственно) (p=0,021).

Высокие значения ИЛ-6 регистрировались у инъекционных наркоманов (73,70 пг/мл, p=0,003 и 30,88 пг/мл, соответственно), более низкие - 15,96 пг/мл у пациентов, злоупотреблявших алкоголем.

В группе больных с СН пароксизмальная форма ФП сопровождалась увеличением количества маркера до 37,34 пг/мл, сочетанные нарушения ритма – до 69,41 пг/мл. Увеличение ИЛ-6 при поступлении более чем в 4 раза свидетельствовало о высоком риске летального исхода в раннем (44,26 пг/мл) или позднем (63,43 пг/мл) госпитальном периоде.

Через 3 недели терапии уровень маркера существенно не изменился и оставался повышенным у 82,4% и 63,6% выживших, соответственно.

Количество цитокина в этот период коррелировало с показателями активности ИЭ: в I группе - с лейкоцитозом (r=0,544) (p=0,002), нейтрофилезом (r=0,486) (p=0,006), лимфопенией (r=-0,469) (p=0,009), величиной СОЭ (r=0,412) (p=0,024),

во II - с лейкоцитозом (r=0,730) (p=0,040), анемией (r=-0,748) (p=0,033), размером вегетаций (r=0,886) (p=0,046).

Средние уровни ИЛ-6 были выше у пациентов с сохраняющейся бактериемией (38,86 пг/мл, p=0,023 и 24,78 пг/мл), чем с отрицательной гемокультурой (15,49 пг/мл и 4,90 пг/мл, соответственно).

Максимальные концентрации маркера наблюдались у пациентов с СН и ТЭЛА (40,85 пг/мл), эмболией сосудов селезенки с развитием абсцессов (40,45 пг/мл), геморрагическим васкулитом (130,32 пг/мл). I группа характеризовалась также высокими значениями ИЛ-6 при рецидивирующих нарушениях ритма и проводимости (31,82 пг/мл), изменениях ST-T на ЭКГ (28,50 пг/мл), прогрессирующей СН (46,06 пг/мл), неблагоприятном ближайшем (68,03 пг/мл) или отдаленном (32,79 пг/мл) прогнозе.

Через 6 месяцев наблюдения уровень ИЛ-6 у пациентов с СН снизился незначительно, в среднем, на 1,30 пг/мл и оставался повышенным более чем у половины выживших (57,1%). У больных без СН положительная динамика маркера была достоверно больше (p=0,043).

Уровень VEGF составлял, в среднем, 678,62±102,24 пг/мл у пациентов I группы и был в 1,2 раза меньше в группе сравнения (577,54±140,69 пг/мл) (норма – до 246 пг/мл).

Значительное увеличение показателя регистрировалось при фебрильной лихорадке (801,41±175,05 пг/мл и 603,25±110,02 пг/мл, соответственно), лейкоцитозе (819,48±171,24 пг/мл и 1295,38±817,49 пг/мл), тромбоцитопении (945,68±535,03 пг/мл и 1144,28±968,60 пг/мл).

У пациентов, употребляющих наркотические препараты, маркер возрастал до 1046,95 ± 305,05 пг/мл и 637,86±324,93 пг/мл, соответственно.

Максимальное количество VEGF отмечалось у пациентов II группы с ТЭЛА - 1002,98±404,84 пг/мл или геморрагическим васкулитом – 1369,07±743,81пг/мл.

В I группе при осложненном течении заболевания определялись разнонаправленные изменения маркера. Высокие концентрации VEGF - при ТЭ селезенки с развитием инфарктов (1415,79±1089,47 пг/мл) и абсцессов (889,21±338,75 пг/мл),

иммунокомплексном нефрите (965,66±212,49 пг/мл); низкие – при полиорганном ТЭ (289,60±95,06 пг/мл) и иммунокомплексном (138,31±72,31 пг/мл) поражении.

Обратная корреляционная зависимость отмечалась между количеством пептида и нарушениями ритма (r=-0,292) (p=0,050), изменениями сегмента ST и зубца Т на ЭКГ (r=-0,317) (p=0,046).

При СН IV ФК уровень VEGF был в 2 раза ниже (433,14±293,72 пг/мл), чем при СН II ФК (988,50±211,49 пг/мл).

Более половины больных с СН, у которых концентрация VEGF при поступлении была менее 250 пг/мл или более 1000 пг/мл, нуждались в лечении в условиях реанимационного отделения и погибли в дальнейшем.

Через 3 недели терапии снижение уровня VEGF отмечалось у 66,7% и 57,1%, нормализация - у 33,3% и 28,6% пациентов, соответственно.

Максимальные значения маркера определялись у пациентов I группы с лейкоцитозом более $20x10^9$/л – 936,62± 363,44 пг/мл (p=0,018), нейтрофилезом более 90% - 776,19± 416,19 пг/мл, лимфопенией менее 10% - 983,46± 317,33 пг/мл. В группе сравнения также наблюдалась взаимосвязь показателя с признаками активности ИЭ: уровнем гемоглобина (r=-0,833) (p=0,002), эритроцитов (r=-0,855) (p=0,014), размером вегетаций (r=0,884) (p=0,046).

У больных с СН и сложными нарушениями ритма преимущественно регистрировались низкие концентрации протеина: ЖЭ+ЖТ - 302,14 ±85,23 пг/мл, ПЭ+ЖЭ -309,22 ±89,73 пг/мл, ПЭ+ЖЭ+ПТ-106,46±35,21.

Положительная динамика VEGF наблюдалась при СН II (403,19 ±104,58 пг/мл) и III (508,68 ±107,59 пг/мл) ФК. СН IV ФК характеризовалась нарастанием показателя до 767,73 ±270,73 пг/мл.

Сохранению исходно низкого или возрастанию количества VEGF на фоне терапии соответствовало тяжелое течение и неблагоприятный прогноз заболевания.

Через 6 месяцев наблюдения средние значения VEGF в I группе были достоверно больше, чем во II (261,22±38,76 пг/мл и 128,71±23,20 нг/мл, соответственно) (p=0,017).

Таким образом, сравнение групп показало, что у пациентов с СН (NT-pro-BNP больше 250 пг/мл) наблюдается более значительное нарастание концентрации маркеров воспаления (ФНОα, СРБ, ИЛ-6) и VEGF при поступлении и их медленная положительная динамика. Наиболее высокие показатели регистрируются при активном инфекционно-токсическом процессе, высоковирулентной флоре, ТЭ и иммунокомплексных осложнениях. Установлена взаимосвязь маркеров с нарушениями ритма и проводимости, изменениями сегмента ST и зубца Т на ЭКГ, выраженностью СН, неблагоприятным прогнозом заболевания. Отсутствие в инфекционно-токсической фазе повышения ФНОα выше 19 пг/мл или VEGF выше 250 нг/мл также является прогностически неблагоприятным фактором и соответствует наиболее тяжелому течению заболевания с выраженными изменениями сердечной мышцы.

Повышение концентрации PCT при поступлении отмечалось у 71,8% больных с СН, чаще, чем в группе сравнения (63,2%) и составляло 1,15±0,28 нг/мл и 0,41±0,14 нг/мл, соответственно (норма - ≤0,05нг/мл).

В I группе уровень маркера коррелировал с лихорадкой (r=0,264) (p=0,025), лейкоцитозом (r=0,310) (p=0,008), лимфопенией (r=-0,334) (p=0,004), повышением СОЭ (r=0,217) (p=0,050). При наличии спленомегалии средние значения протеина превышали норму в 24 раза и составляли 1,20±0,36 нг/мл. Во II группе не отмечалось статистически значимой связи между PCT и показателями активности инфекционно-токсического процесса.

У пациентов с СН более высокая концентрация протеина зарегистрирована при ИЭ, вызванном S. aureus (2,59±0,91нг/мл) или коагулазонегативными стафилококками (1,7±0,27 нг/мл) в виде моноинфекции (p=0,002) или в сочетании с E. faecium (2,30±0,62 нг/мл), Acinetobacter lwoffi (3,00±1,92 нг/мл). В группе сравнения наибольшее диагностическое значение имело нарастание уровня маркера при стафилококковой этиологии заболевания (1,10±,85нг/мл).

Величина протеина значительно превышала норму у больных с ТЭ осложнениями (1,43±0,40 нг/мл и 0,96±0,75 нг/мл, соответственно).

Отмечалась взаимосвязь показателя с использованием наркотических препаратов ((r=0,236) (p=0,046) и (r=0,700) (p=0,001), соответственно). Злоупотребление алкоголем не влияло на уровень PCT (24,00±1,68 нг/мл и 25,50±1,06 нг/мл, соответственно).

В I группе при наличии нарушений ритма и проводимости уровни маркера достоверно превышали показатели при их отсутствии (1,65±0,53 нг/мл и 0,54±0,17 нг/мл, соответственно) (p=0,050).

У пациентов с СН выявлялось нарастание концентрации PCT с 0,33±0,23 нг/мл при I ФК до 1,95±0,58 нг/мл при IV ФК.

Величина протеина в этой группе коррелировала с необходимостью длительного нахождения в условиях реанимационного отделения (r=0,216) (p=0,049) и в 56 раз превышала норму у 21,6% больных, погибших в первые 2 недели госпитализации (2,80±1,63 нг/мл).

Через 3 недели терапии снижение уровня PCT, в среднем, на 37,33% встречалось у половины (56,5%), нормализация - у 21,3% пациентов с СН. В группе сравнения нормализация показателя отмечалась в 4 раза чаще - у 83,3% выживших и соответствовала регрессу заболевания.

У пациентов I группы количество цитокина коррелировало с нейтрофилезом (r=0,409) (p=0,005), лимфопенией (r=-0,348) (p=0,018), величиной СОЭ (r=0,326) (p=0,027), повторной стафилококковой бактериемией (r=0,275) (p=0,050). Незначительная положительная динамика или повышение концентрации протеина на фоне терапии соответствовали тяжелому, осложненному течению ИЭ (1,63±0,91 нг/мл) (p=0,041) и неблагоприятному прогнозу заболевания.

Через 6 месяцев наблюдения нормализация показателя отмечалась у 81,8% и 100% пациентов, соответственно. Увеличение количества PCT наблюдалась у больных I группы с низким социальным статусом, отказавшихся от оперативного лечения.

При поступлении уровень PSP был повышен у всех больных с NT-pro-BNP более 250 пг/мл и колебался от 226 до 6891 пг/мл (норма ≤300пг/мл). ln от концен-

трации маркера составил 6,93±0,12 (1022,50 пг/мл). У пациентов с NT-pro-BNP менее 250 пг/мл возрастание величины протеина при поступлении зарегистрировано в 1,5 раза реже (64,3%) и было достоверно меньше (432,68 пг/мл) (p=0,001).

Наблюдалась корреляция значений PSP с уровнем нейтрофилов ((r=0,370) (p=0,017) и (r=0,790) (p=0,001), соответственно) и лимфоцитов ((r=-0,321) (p=0,041) и (r=-0,728) (p=0,003)).

При стафилококковой этиологии заболевания концентрация маркера в I группе была в 2,5 раза выше (1450,99 пг/мл, p=0,010), чем во II (595,86 пг/мл).

У пациентов с СН максимальные показатели PSP регистрировались при тромбоэмболическом (5064,45 пг/мл) или иммунокомплексном (6310,69 пг/мл) поражении нескольких органов.

У всех больных этой группы с нарушениями ритма и/или изменениями сегмента ST и зубца Т на ЭКГ уровень протеина был выше 300 пг/мл (p=0,020) (1261,43 пг/мл и 1274,11 пг/мл, соответственно).

Более высокие концентрации маркера выявлялись у больных с недостаточностью кровообращения, употребляющих наркотические препараты (1510,20 пг/мл), длительно находившихся в реанимации (1408,10 пг/мл) (p=0,025), умерших в раннем (2298,47 пг/мл) или позднем (2100,65 пг/мл) госпитальном периоде.

Через 3 недели терапии у 64,1% больных с СН отмечалось незначительное, в среднем, на 1,03 пг/мл снижение уровня PSP с нормализацией показателя в 2,6% случаев. Во II группе снижение уровня маркера, в среднем, на 1,17 пг/мл наблюдалось у 58,3%, нормализация - 41,7% обследованных, в 16 раз чаще, чем в I группе (p=0,004).

У больных с симптомами недостаточности кровообращения отсутствие положительной динамики PSP регистрировалось при рецидивирующей лихорадке (r=0,655) (p<0,001), лейкоцитозе (r=0,366) (p=0,022), лимфопении (r=-0,385) (p=0,015), нарастании СОЭ (r=0,495) (p=0,001).

Достоверно более высокий уровень протеина наблюдался у больных с ТЭ (1261,43 пг/мл) (p=0,039) и иммунокомплексными (1422,26 пг/мл) (p=0,007) осложнениями.

При наличии пароксизмов ЖТ концентрация PSP достигала 2465,13 пг/мл, сочетанных аритмий - 3071,74 пг/мл, ритма из А-V соединения - 20130,67 пг/мл.

При СН IV ФК величина маркера была в 5 раз выше, чем при I ФК (2591,52 пг/мл и 523,22 пг/мл, соответственно) (p=0,001).

Сохранение максимального количества PSP (4491,76 пг/мл) свидетельствовало о высоком риске летального исхода в госпитальном периоде (p=0,001).

У пациентов без СН наибольшее прогностическое значение имела связь нарастания уровня маркера с увеличением СОЭ (880,07 пг/мл) (p=0,029), анемией (720,54 пг/мл), выявленными крупными вегетациями (685,40 пг/мл) и интракардиальными абсцессами (645,48 пг/мл).

Через 6 месяцев наблюдения снижение уровня PSP, в среднем, в 4,5 раза наблюдалось у всех больных I группы (p<0,001). В 30,0% случаев сохранялись повышенные концентрации пептида, которые коррелировали с уровнями СРБ (r=0,709) (p=0,022) и СОЭ (r=0,682) (p=0,030). Во II группе у всех пациентов диагностировались нормальные показатели PSP (103,54 пг/мл), что соответствовало клинико-лабораторной ремиссии ИЭ.

Таким образом, PCT и PSP являются важными маркерами бактериальной инфекции у пациентов с ИЭ и разным уровнем NT-pro-BNP. У всех больных с СН наблюдается повышение концентрации PSP, у 71,8%-PCT. Обнаружены достоверные связи величины маркеров с активностью инфекционно-токсического синдрома, развитием осложнений и тяжестью течения ИЭ. Для пациентов с СН характерны максимально высокие уровни пептидов, наиболее значимые корреляционные взаимодействия и незначительная положительная динамика на фоне терапии. Возрастание уровней маркеров на фоне терапии свидетельствует о бактериальной инфекции, прогрессировании осложнений, нарастании СН и неблагоприятном прогнозе.

Уровень hsTnI при поступлении был повышен у 70,7% больных с NT-pro-BNP более 250 пг/мл. ln от концентрации маркера составил 3,52±0,25 (33,78 пг/мл) (норма-12 пг/мл).

В группе сравнения увеличение количества hsTnI наблюдалось в 3 раза реже (21,4% больных). Средние значения маркера оставались в пределах нормы (7,77 пг/мл) и были достоверно меньше, чем при NT-pro-BNP более 250 пг/мл (p=0,002). Значимой взаимосвязи уровня протеина с показателями активности инфекционно-токсического воспаления, тяжелым и осложненным течением ИЭ получено не было.

У пациентов с СН максимальное содержание hsTnI наблюдалось при лейкоцитозе (65,37 пг/мл), нейтрофилезе (40,85 пг/мл), тромбоцитопении (81,45 пг/мл), высевании Staphylococcus spp. (40,45 пг/мл).

Более высокие концентрации протеина регистрировались при ТЭ (34,47 пг/мл) и иммунокомплексных (35,87 пг/мл) осложнениях, интракардиальных абсцессах (76,71 пг/мл) (p=0,039).

Максимальные значения показателя наблюдались при пароксизмальной форме ФП (102,51пг/мл; ln=4,63±0,07), сложных нарушениях ритма (85,63 пг/мл; ln=4,45±0,78), сочетании нарушений ритма и проводимости (2670,44 пг/мл; ln=7,89). Значительное увеличение уровня маркера соответствовало изменениям ST-T на ЭКГ (больные с ИМ в исследование не включались) (47,46 пг/мл).

Значения hsTnI коррелировали 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 и IV ФК достоверно превышала показатели при СН I ФК (49,90 пг/мл и 14,01 пг/мл, соответственно) (p=0,021).

У инъекционных наркоманов показатели протеина были в 3 раза ниже (13,33 пг/мл), у больных злоупотребляющих алкоголем незначительно выше (35,87 пг/мл; ln=3,58±0,63), чем у остальных пациентов (33,11 пг/мл).

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 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 внутрисердечных абсцессах и фистулах (109,95 пг/мл), 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), изменениями сегмент ST-T и зубца Т на ЭКГ (35,16 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 маркера наблюдались у пожилых больных с тяжелым течением заболевания (18,36 пг/мл).

Таким образом, hsTnI является высокочувствительным маркером повреждения миокарда при ИЭ. Максимальные показатели протеина определяются при NT-pro-BNP более 250 пг/мл и значительной активности инфекционно-токсических проявлений, нарушениях ритма и проводимости, изменениях сегмент ST-T и зубца Т на ЭКГ. Повышение концентрации маркера коррелирует с дилатацией полостей сердца, легочной гипертензией и ФК СН. Отсутствие положительной динамики hsTnI на фоне терапии является прогностически неблагоприятным признаком, отражающим тяжесть поражения миокарда, прогрессирование СН и высокий риск летального исхода.

Наличие выраженных изменений в эндокарде и миокарде при ИЭ подтверждают **данные морфологического исследования, полученные с помощью световой и электронной микроскопии.**

При световой микроскопии в пристеночном эндокарде встречались очаговые разрастания волокнистой соединительной ткани, в одних участках – незначительные, в других - ярко выраженные с формированием рубца. В глубине створок определялись участки мукоидного набухания с выраженной диффузной и очаговой клеточной инфильтрацией лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками, фибробластами и новообразованные сосуды с внутрисосудистым гемолизом. В исходе воспалительного процесса отмечено формирование рубцующейся грануляционной ткани с большим количеством фибробластов и зрелых фиброцитов, появление очагов гиалиноза и/или кальциноза. Сочетание этих участков с зонами мукоидного набухания свидетельствует о рецидивирующем характере воспалительного процесса. На поверхности клапанов выявлены рыхлые тромботические массы слоистого строения, колонии микробов. Отмечались участки прорастания фиброзной ткани в тромботические массы - морфологический признак организации тромба.

В миокарде отмечались дистрофические процессы и значительное повреждение кардиомиоцитов в виде контрактурных изменений, миоцитолизиса, диссоциации кардиомиоцитов, волнообразной деформации мышечных волокон на фоне отека стромы. Контрактурные повреждения в большинстве случаев сочетались с диссоциацией кардиомиоцитов разной степени выраженности. Миоцитолиз проявлялся участками просветления саркоплазмы, зонами перинуклеарных просветлений в виде светлого ободка вокруг клеточных ядер – гало, пикнозом ядер. На некоторых этапах в цитоплазме кардиомиоцитов наряду с миоцитолизом можно было видеть остатки мышечных включений в виде миоглобул, кариолизис (бледные и крупные ядра, цитоплазма с признаками вакуольной дегенерации). По мере прогрессирования процесса происходило разрушение ядра, развивалась гидропическая дегенерация. Эти явления носили диффузный характер, при этом разные стадии дегенеративных изменений сочетались друг с другом. В более поздних стадиях на месте погибших кардиомиоцитов отмечалось развитие волокнистой соединительной ткани с исходом в очаговый или диффузный кардиосклероз. Процесс фиброзиро-

вания местами сопровождался «замуровыванием» сохранившихся групп кардиомиоцитов, которые претерпевали дистрофические изменения: в большинстве ядер обнаруживался пикноз, в цитоплазме - миоцитолизис. В конечном итоге цитоплазма и ядра кардиомиоцитов подвергались вакуольной и гидропической дегенерации, оставались только очертания клеток. В ряде случаев в миокарде определялось разрастание коллагеновых структур в строме вокруг многочисленных сосудов разного калибра или обнаруживался «свежий» рубец, состоящий в основном из фибробластов и фиброцитов. Наряду с этим, встречались множественные мелкие очаги фиброза. Они имели вид волокнистых эозинофильных лентовидных образований, располагающихся по ходу мышечных волокон, повторяя их архитектонику. Подобный фиброз следует трактовать как результат внутриклеточного замещения погибших кардиомиоцитов коллагеном. Мы обозначили эту разновидность фиброза как «футлярный склероз». Одним из вариантов патологических изменений являлся очаговый или диффузный липоматоз, который наряду с кардиосклерозом и гиалинозом характеризует кардиомиопатию.

При ИЭ наблюдаются различные изменения в сосудах. В микрососудах определялись воспалительные изменения в виде клеточной инфильтрации, плазматического пропитывания и утолщения стенок, набухания эндотелия, пролиферации перицитов, отека периваскулярного пространства. В артериях различного калибра отмечались утолщение и фибриноидное набухание стенок, мукоидный отек интимы и клеточная инфильтрация в адвентиции, признаки нарушения гемореологии в виде плазматизации, что сопровождалось периваскулярным отеком и отеком стромы и в целом расценивалось как проявление артериита. В венах различного калибра, так же, как и в артериях, наблюдалась диффузная инфильтрация стенок за счет клеточной пролиферации разной степени выраженности, плазматизация крови в просвете, иногда с признаками гемолиза, выраженный периваскулярный отек. В исходе перенесенных васкулитов в большинстве случаев встречались сужение просветов сосудов, поля периваскулярного фиброза и выраженного кардиосклероза.

Световая микроскопия позволила верифицировать экссудативные формы инфекционных миокардитов. Серозные варианты сопровождались скоплением экссудата, расширением сосудов различного калибра, минимальной, в виде единичных мононуклеарных инфильтратов, клеточной инфильтрацией. При прогрессировании процесса в строме появлялись небольшие очаговые скопления клеток воспаления (от элементов мононуклеарного ряда до единичных полиморфноядерных лейкоцитов) и периваскулярные кровоизлияния, в которых среди эритроцитарной массы были видны лимфоциты, полиморфно-ядерные лейкоциты, плазматические клетки и макрофаги. Продолжающийся воспалительный процесс способствовал диффузной инфильтрации стромы миокарда, деструкции кардиомиоцитов и очаговым изменениям некротического характера. Наряду с серозным, выявлялся гнойный миокардит, который характеризовался диффузным пропитыванием стромы сегментоядерными лейкоцитами или формированием различных видов абсцессов. Как правило, это были множественные микроабсцессы без выраженной капсулы, в связи с чем часто вызывали очаговый лизис кардиомиоцитов. Вокруг абсцессов можно было обнаружить колонии микроорганизмов. В исходе воспалительных процессов в миокарде происходило замещение функциональной клеточной массы элементами соединительнотканного ряда.

Электронно-микроскопическое исследование миокарда выявило выраженную мозаичность изменений, как во всём объёме изученного материала, так и в пределах каждого образца. Ядра имели признаки маргинации и конденсации хроматина, извитой характер кариолеммы, а в ряде случаев, резкий отёк нуклеоплазмы с начальными признаками кариолизиса, свидетельствующими о деструктивных изменениях. Часто наблюдался разной степени выраженности отек саркоплазмы, на фоне которого изменения клеточных органелл кардиомиоцитов характеризовались мозаичностью. Наряду с малоизмененными митохондриями конденсированного типа встречались митохондрии с выраженными деструктивными изменениями: набуханием, вымыванием матрикса, разрушением крист, группировкой в крупные конгломераты. Деградация органелл проявлялась появлением миелиновых фигур,

липидных капель, местами с их трансформацией в гранулы липофусцина, накоплением лизосом, вакуолей. Миофибриллы были разобщены, фрагментированы, с признаками миоцитолизиса. Начальные признаки миоцитолизиса характеризовались появлением участков просветления в миофибриллах, скоплением отечной жидкости в межфибриллярном пространстве, разобщением миофибрилл. Выраженные признаки деструкции миофибрилл характеризовались нарушением их ориентации с деформацией образующих саркомеры линий и дисков вплоть до полного разрушения миофибрилл с формированием бесструктурных гомогенных умеренно осмиофильных масс. Встречались признаки продольного разволокнения миофибрилл, их обрывы, деформация Z-линий. Кровеносные капилляры характеризовались расширением просвета с преципитацией белковых масс, увеличением проницаемости сосудистой стенки с усилением пиноцитарной активности эндотелиоцитов.

При сопоставлении результатов исследования факторов воспаления (СРБ, ФНО-α, ИЛ-6), VEGF, hsTnI и NT-pro-BNP у больных на разных этапах течения ИЭ отмечалось закономерное увеличение всех изучаемых показателей при поступлении. При ПИЭ концентрации ИЛ-6, СРБ, VEGF, PCT были существенно выше, а hsTnI и NT-pro-BNP ниже, чем при ВИЭ. ПИЭ характеризовался корреляционной зависимостью между ИЛ-6 и СРБ ($r=0,673$) ($p<0,001$), ФНОα 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 также регистрировалась взаимосвязь между факторами воспаления: СРБ и ИЛ-6 ($r=0,582$) ($p=0,001$); воспаления и бактериальной инфекции: СРБ и PCT ($r=0,551$) ($p<0,001$), СРБ и PSP ($r=0,542$) ($p=0,002$); бактериальной инфекции и повреждения миокарда: 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 при ПИЭ. Уровень hsTnI и NT-pro-BNP уменьшался при ПИЭ и возрастал при ВИЭ.

Через 6 месяцев на фоне дальнейшей положительной динамики изучаемых показателей в обеих группах, концентрации ФНОα и VEGF уменьшились незначительно, а NT-pro-BNP возрастали у больных ВИЭ.

При поступлении в группе больных с СН (NT-pro-BNP более 250 пг/мл) отмечались более высокие показатели изучаемых маркеров, чем у пациентов без СН (NT-pro-BNP менее 250 пг/мл. Наибольшее диагностическое значение имели hsTnI, ИЛ-6, PCT и PSP, между которыми наблюдалась значимая корреляционная взаимосвязь: ИЛ-6 и СРБ ($r=0,726$) ($p<0,001$), ФНОα и PCT ($r=0,246$) ($p=0,042$), ИЛ-6 и PSP ($r=0,668$) ($p<0,001$), hsTnI и PCT ($r=0,656$) ($p<0,001$), hsTnI и PSP ($r=0,456$) ($p=0,003$).

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

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

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой информативности динамического исследования маркеров воспаления и сосудистого эндотелиального фактора, которое расширяет возможности клиницистов в определении активности инфекционно-воспалительного процесса, лабораторном мониторировании эффективности терапии, оценке прогноза.

Результаты работы свидетельствуют о большей информативности PSP по сравнению с PCT у больных ИЭ. Определение PSP в комплексном исследовании при подозрении на ИЭ существенно расширяет возможности диагностики, особенно при отрицательных результатах гемокультуры и PCT.

В развитии и прогрессировании сердечной недостаточности, возникновении нарушений ритма, прогнозе при ИЭ наряду с разрушением клапана важное значение имеют воспалительные, дистрофические и склеротические изменения миокарда, обусловленные многочисленными факторами, среди которых цитотоксический эффект провоспалительных цитокинов играет немаловажное значение (рис. VI.1).

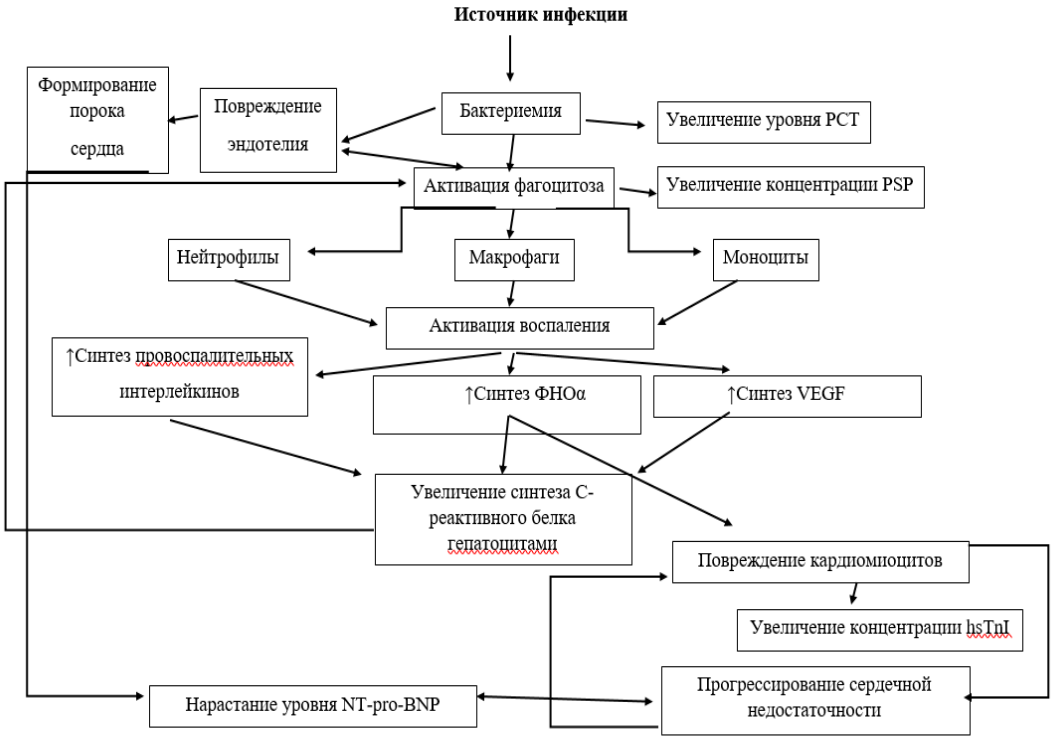


Рисунок VI.1 Патогенетические аспекты воспалительного ответа и повреждения миокарда при ИЭ

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 (hsСРБ, ФНОα, ИЛ-6, VEGF), выраженность и динамика которых, определяют активность инфекционно-токсического синдрома, течение заболевания, повреждение миокарда, прогрессирование сердечной недостаточности и прогноз заболевания.

4. hsСРБ и ИЛ-6 являются высокочувствительными маркерами воспаления при ИЭ. Наиболее высокие показатели (в 15-20 раз для hsСРБ 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 мониторирования ее эффективности у больных ИЭ.

5. Увеличение ФНОα отмечается у 100%, VEGF – у 64,8% больных ИЭ. Сохраняющиеся исходно высокие показатели цитокинов (26,58±2,19 пг/мл и 815,40 ±94,42 пг/мл, соответственно) или сочетание высоких уровней ФНОα с низкими значениями VEGF (менее 250 пг/мл) соответствуют прогрессированию инфекционного воспаления, осложненному течению заболевания. Исходно низкие показатели ФНОα (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 PCT (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 (hsСРБ, ФНОα, 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 (СРБ и PCT (r=0,491) (p<0,001), ИЛ-6 и PSP (r=0,538) (p<0,001), ФНОα и PSP (r=0,291) (p=0,037)), повреждения (СРБ и hsTnI (r=0,269) (p=0,047), ИЛ-6 и hsTnI (r=0,413) (p=0,036)) и дисфункции (ФНОα 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 (СРБ, ФНОα, 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 PCT, 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 ФНОα, ИЛ-6, PSP, hsTnI и NT-pro-BNP рекомендовано включить в стандартную схему обследования больных ИЭ, что позволит улучшить диагностику, мониторирование течения и эффективности терапии.

Список сокращений

A-V блокада – атриовентрикулярная блокада

BNP – мозговой натрийуретический пептид

C-A блокада – синоаурикулярная блокада

hsTnI – высокочувствительный тропонин I

hsСРБ – высокочувствительный СРБ

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

PCT – прокальцитонин

Th1 – Т-лимфоциты хелперы первого типа

Th2 – Т-лимфоциты хелперы второго типа

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-1β– интерлейкин-1бета

ИЛ-6 – интерлейкин - 6

ИЭ-инфекционный эндокардит

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП-межжелудочковая перегородка

Неполная блокада ЛНПГ - неполная блокада левой ножки пучка Гиса

Неполная блокада ПНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса

ПИЭ – первичный инфекционный эндокардит

Полная блокада ЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса

Полная блокада ПНПГ – полная блокада правой ножки пучка Гиса

ПТ - предсердная тахикардия

ПЭ – предсердная экстрасистолия

РФ-ревматоидный фактор

СН-сердечная недостаточность

ТЭ – тромбоэмболия

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФВ - фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФНОα – фактор некроза опухоли альфа

ФП – фибрилляция предсердий

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

MSSA- метициллин-чувствительный S. aureus

MRSA - метициллин-резистентный S. aureus

TGFβ - трансформирующий фактор роста-β

Список литературы

1. Александрова Ю.Н. О системе цитокинов//Педиатрия. – 2007. - № 3. - С. 125-127.

2. Беганская Л.А., Ройтман А.П., Морозов А.Г. и др. Роль современных маркёров системного воспаления в диагностике и прогнозировании течения инфекционного эндокардита// Лабораторная служба. - 2017. - №2 (6). - стр.7-14.

3. Бельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 1// Клинико-лабораторный консилиум. – 2008. – № 6 (25). – С. 46-52.

4. Бельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 2// Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. – № 1 (26). – С. 34-48.

5. Бочоришвили В.Г., Бочоришвили Т.В. Новая иммунологическая концепция сепсиса и ее клиническое значение// International Jornal of Immunorehabilitation. – 1997. – №6. – С. 20-26.

6. Буткевич О.М. Инфекционный эндокардит (клиника, диагностика, лечение)// Врач. – 1996. – № 6. – С. 2–6.

7. Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: современное течение// Клиницист. – 2011. – № 3. – С. 4-9.

8. Григорян С.В., Адамян К.Г., Азарапетян Л.Г. Роль маркеров воспаления при фибрилляции предсердий (обзор)// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2012. - № 5 (11). - С. 74-78.

9. Гуревич М.А., Тазина С.Я. Особенности современного инфекционного эндокардита// Русский медицинский журнал. – 1998. – №16 (6). – С. 1024–1035.

10. Гуревич М.А., Тазина С.Я. Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов// Клиническая медицина. – 1998. – № 3. – С. 50-53.

11. Гуревич М.А., Тазина С.Я., Савицкая К.И. Современный инфекционный эндокардит. (Клинические и иммунологические варианты, поражение миокарда, лечение) // М.: МОНИКИ, 2001. – 229 с.

12. Гуревич М.А., Тазина С.Я., Кабанова Т.Г. Диагностическое и прогностическое значение определения С-реактивного белка при инфекционном эндокардите// Российский кардиологический журнал. – 2006. – №4. – С.41-44.

13. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса// Цитокины и воспаление. - 2007. - № 4 (6). — С. 9-21.

14. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н. В. Методология изучения системного воспалительного ответа// Цитокины и воспаление. – 2008. - № 1 (7). – с. 15-23.

15. Демин А.А. Инфекционный эндокардит (профилактика, диагностические критерии и лечение): ключевые положения 2010// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2010. - №5 (6). - с. 747-748.

16. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Роль фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) в развитии обменных нарушений и атеросклероза и влияние на них ингибиторов ФНО-α у больных ревматическими заболеваниями// Научно-практическая ревматология. – 2009. – №2. – С. 67-72.

17. Жидовинов А. А. Значение ЛДФ и цитокинового статуса в диагностике и прогнозировании осложнений распространенного перитонита// Областной клинической -100: Сб. науч. тр. - Волгоград, 2005. - С. 91-97.

18. Идов Э. М., Резник И. И. Клапанный инфекционный эндокардит (эволюция, клиника, лечение) //Е.: УГМА, 2009. - 305 с.

19. Кирсанова А. К. Механизмы нарушения функции эндотелия сосудов при септических состояниях// Анестезиология и реаниматология. - 2003. - № 6. - С. 72-75.

20. Клинические рекомендации «Инфекционный эндокардит»// М.: ФГБУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ, 2016. - 50с.

21. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии// СПб.: Диалект, 2006. - 296 с.

22. Котова Е.О. Современный инфекционный эндокардит: клинические аспекты, кардиоренальные отношения, значение ПЦР в диагностике: автореф. дисс. канд. мед. наук - Москва, 2015 - 25с.

23. Кузнецова Л.Н. Реакция системы комплемента в ответ на гипоксию и коррекцию гипоксического состояния препаратами гидазепам и яктон// Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2011. - №2. - С. 19-21.

24. Кузник Б.И., Цибиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма// Тромбоз, гемостаз и реология. - 2005. - № 2 - С. 3-16.

25. Кузник Б.И. Цитокины и система гемостаза I. Цитокины и сосудисто - тромбоцитарный гемостаз (Обзор)// Тромбоз, гемостаз и реология. - 2012. -№ 2 (50). - С. 12-34.

26. Литвицкий П.Ф., Синельникова Т.Г. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. Часть 2// Вопросы современной педиатрии. - 2009. — № 4 (8). — С. 95-101.

27. Лысикова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов// Цитокины и воспаление. – 2004. – № 3 (3). – С. 48–53.

28. Ляшенко А.А. Цитокины и молекулярные основы заболеваний старческого возраста// Клиническая геронтология. – 2003. – №3 (9). – С. 45–54.

29. Николаевский Е.Н., Хубулава Г.Г., Удальцов Б.Б. Современные аспекты инфекционного эндокардита// Учебно-методическое пособие. - Самара, 2006. - 139 с.

30. Осипова О.А. Нейрогуморальные и гемодинамические механизмы хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом при длительном медикаментозном лечении и реваскуляризации: автореф. дисс. докт. мед наук - Москва, 2013 – 47 с.

31. Останин А.А., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я. и др. Оценка цитокинового профиля у больных с тяжелым сепсисом методом проточной флюориметрии (BIO-PLEX-анализа)// Цитокины и воспаление. - 2013. - № 1. - С. 20-27.

32. Руднов В.А. От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии// Интенсивная терапия. – 2006. – № 5 (1). – С. 4-8.

33. Рыбакова М.Г. Морфологические изменения миокарда и почек при инфекционном эндокардите у наркоманов// Архив патологии. – 2009. - № 1 (71). – С. 30-33.

34. Семененко Н. А. Клинико-иммунологические критерии активности воспаления при инфекционном эндокардите: автореф. дисс. канд. мед. наук – Москва, 2009 - 24с.

35. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма// Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1 (1). – С. 9-16.

36. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции// Цитокины и воспаление. – 2013. - № 2. - С. 16-22.

37. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека// Медицинский академический журнал. - 2013. - №3 (13) - С. 18-21.

38. Турчинович Г.Б., Назаров П.Г. С-реактивный белок ингибирует сигналинг от рецептора интерлейкина 2// Цитокины и воспаление. – 2002. – № 2 (1). – С. 16.

39. Тюрин В. П. Инфекционные эндокардиты// М.: ГЭОТАР-МЕД – 2012. – 358 с.

40. Тюрин В.П. Современная диагностика и лечение инфекционного эндокардита// М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко - 1999. - 40 с.

41. Федорова Т.А., Яковлев В.Н., Семененко Н.А. и др. Диагностика активности воспаления при инфекционном эндокардите// Клиническая медицина. – 2010. - №6 (88) -с. 20-24.

42. Федорова Т.А., Тазина С.Я., Кактурский Л.В. и др. Воспаление и сердечная недостаточность при инфекционном эндокардите// Клиническая медицина. – 2016. - №1 (94). – С. 23-27.

43. Филиппова Ю.Ю., Угнивенко М.И. Бактерицидная активность нейтрофилов при «SIRS-I», «SIRS-III» и сепсисе у ожоговых больных// Вестник Челябинского государственного университета. – 2008. - № 4. - С. 23-27.

44. Фомин В.В., Козловская Л.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике// Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2003. – №5. – С. 20-24.

45. Чекнёв С.Б., Ефремова И.Е., Мездрохина А.С., Бабаянц А.А. Оценка выработки IL6 клетками крови человека в присутствии металлокомплексов γ-глобулина 7// Медицинская иммунология. – 2012. – № 14 (6). – С. 483-488.

46. Черешнев В.А, Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление-миф или реальность? // Вестник Российской академии наук. - 2004. - №3 (74). - С. 219-225.

47. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. Фундаментально-прикладные аспекты системного воспаления с позиции теории физиологических и типовых патологических процессов// Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. - 2010. - № 7 (96). - С. 696-707.

48. Шевченко Ю.Л. Руководство по кардиологии// Заболевания сердечно-сосудистой системы (II) - М.: Практика, 2014. – Том 4: Инфекционный эндокардит - С. 453-495.

49. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии//М.: Династия. - 2015. - 448с.

50. Abbas A., Murphy K., Sher A. Functional diversity of helper T- lymphocytes // Nature. – 1996. – Oct. 31;383(6603). – P. 787–793.

51. Adema G.J., Baas P.D. A novel calcitonin-encording mRNA is produsedby alternative processing of calcitonin/ calcitonin gene related peptide-I pre mRNA// J. Biol. Chem. – 1992. – Apr; 15; Vol. 267 (11). – P. 7943-7948.

52. Akira S., Taga T., Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine// Adv. Immunol. – 1993 – Vol.54. - P. 1–78

53. Ali F.T., Ali M.A., Elnakeeb M.M., Bendary H.N. Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis// Clin. Chim. Acta - 2016 – Sep; 1;460 – P. 93-101.

54. Ammann P., Fehr T., Minder E. et al. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock// Intensive Care Medicine. - 2001 - № 6 (27) – P.965–969.

55. Araújo I.R., Ferrari T.C., Teixeira-Carvalho A. et al. Cytokine Signature in Infective Endocarditis// PLoS One. – 2015. – Jul; 30, 10(7), e0133631

56. Arora S., Singh P., Singh P.M., Trikha A. Procalcitonin Levels in Survivors and Nonsurvivors of Sepsis: Systematic Review and Meta-Analysis// Shock. – 2015. – Mar; 43(3). – P. 212-221.

57. Assicot M., Gendrel D., Carsin H. et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection// Lancet. – 1993. – Feb 27;341(8844). – P. 515-518.

58. Azevedo J.R., Torres O.J., Czeczko N.G. et al. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock// Rev. Col. Bras. Cir. – 2012. – Dec; 39(6). – P. 456-461.

59. Banda N. K., Takahashi K. Analysis of the complement activation in mice// Methods Mol. Biol. – 2014. - № 1100. - P. 365-371.

60. Bettelli E., Carrier Y., Gao W. et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells// Nature – 2006. – May 11;441(7090) - P. 235–238.

61. Bodmann K. F. Diagnostic markers and assessment of efficacy of antibacterial therapy// Med. Klin. Intensivmed. Notfmed. – 2014. – Apr;109(3). – P. 187-190.

62. Boffa G.M., Zaninotto M., Bacchiega E. et al. Correlations between clinical presentation, brain natriuretic peptide, big endothelin-1, tumor necrosis factor-alpha and cardiac troponins in heart failure patients// Ital. Heart J. – 2005. - Feb; 6(2). – P. 125-132.

63. Bomberg H., Klingele M., Wagenpfeil S. et al. Presepsin (sCD14-ST) Is a Novel Marker for Risk Stratification in Cardiac Surgery Patients// Anesthesiology. – 2017. - Apr;126(4) – P. 631-642.

64. Brodská H., Malíčková K., Adámková V. et al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate gram-negative sepsis from gram-positive and fungal sepsis// Clin. Exp. Med. – 2013. - Aug; 13(3). – P. 165–170.

65. Brunkhorst F.M., Clark A.L., Forycki Z.F., Anker S.D. Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation// Int. J. Cardiol. – 1999. - Dec 15;72(1). - P.3-10.

66. Buhaescu I., Yoo R.A., Izzedine H. Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases—where are we now?// Semin. Arthritis Rheum. – 2010. - Oct;40(2). - P.176–183.

67. Burke M.A., Cotts W.G. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions// Heart Fail. Rev. – 2007. – Mar;12(1). - P. 23–36.

68. Burns D.M., Howard G.A. et al. An assessment of anabolic skeletal actions of the common-region peptides derived from the CGRP and calcitonin prohormones// Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1992. – Jun 30;657. – P. 50-62.

69. Burton M.J., Cockrell J., Holguin G. et al. Prognostic value of cardiac troponin levels in infective endocarditis// Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. – 2013. - Feb; 7(1). – P. 45-46.

70. Bustamante J., Arévalo A., Tamayo E. et al. Cytokine profiles linked to fatal outcome in infective prosthetic valve endocarditis// APMIS. – 2014. - Jun; 122(6) -P. 526-529.

71. Cacciaputo F. Natriuretic Peptide System and Cardiovascular Disease// Heart Views. – 2010. - №11(1). – P.10-15.

72. Castro L.R., Alencar M.C., Barbosa M.M. et al. NT-pro-BNP levels in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome// Arq. Bras. Cardiol. – 2011. - №97(6) – P.456–461.

73. Chelvarajan R.L., Liu Y., Popa D. Molecular basis of age-associated cytokine dysregulation in LPS- stimulated macrophages// J. Leukoc. Biol. – 2012. - № 79 (6). - P. 1314-1327.

74. Chenevier-Gobeaux C., Bardet V., Poupet H. et al. Presepsin (sCD14-ST) secretion and kinetics by peripheral blood mononuclear cells and monocytic THP-1 cell line// Ann. Bio.l Clin (Paris). – 2016. - Jan-Feb;74(1). – P. 93-97.

75. Chenevier-Gobeaux C., Borderie D., Weiss N. et al. Presepsin (sCD14-ST) an innate immune response marker in sepsis// Clin. Chim. Acta. – 2015. - Oct 23;450. – P. 97-103.

76. Chia J.S., Lien H.T., Hsueh P.R. et al. Induction of cytokines by glucosyltransferases of streptococcus mutans// Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2002. - Jul;9(4). – P. 892-897.

77. Chirillo F., Scotton P, Rocco F. et al. Management of patients with infective endocarditis by a multidisciplinary team approach: an operative protocol// J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). - 2013.- Sep; 14(9). – P. 659-668.

78. Cho Y., Song M.K., Kim T.S., Ryu J.C. Identification of novel cytokine biomarkers of hexanal exposure associated with pulmonary toxicity// Environ Pollut. – 2017. - Oct; 229. – P. 810-817.

79. Christ-Crain M., Muller B. Procalcitonin in bacterial infections –hype, hope, more or less? // Swiss Med. Wkly. – 2005. – Aug 6;135(31-32). - P. 451–460.

80. Christian G. Cornelissen, Dirk A. Frechen, Stefan Krüger. Inflammatory parameters and prediction of prognosis in infective endocarditis// BMC Infectious Diseases. – 2013. – Jun 15;13. – P. 272.

81. Chu VH Jr., Woods C.W., Miro J.M. et al. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis// Clin. Infec.t Dis. - 2008. – Jan.15;46(2). - P. 232-242.

82. Claessens Y.E., Mathevon T., Kierzek G. et al. Accuracy of C-reactive protein, procalcitonin and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide to guide site of care of community-acquired pneumonia// Intensive Care Med. – 2010. - May; 36(5) – P. 799-809.

83. Cognasse F., Hamzeh-Cognasse H., Chabert A. et al. Streptococcus sanguinis-induced cytokine and matrix metalloproteinase-1 release from platelets// BMC Immunol. – 2014. - Apr 22;15. – P. 15.

84. Cornelissen C.G., Frechen D.A., Schreiner K. et al. Inflammatory parameters and prediction of prognosis in infective endocarditis// BMC Infect. Dis. – 2013. – Jun 15;13 - P. 272.

85. Correl H.L., Lubitz J.M., Lindert M.C. Bacterial endocarditis. Clinico – pathologic studies of untreated and cured patients// Ann. Intern Med. – 1951. – Vol. 35. – P. 45 – 58.

86. Court O., Kumar A., Parrillo J.E. Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock// Crit. Care. – 2002. – Dec;6(6). – P. 500-508.

87. Darwish I., Liles W.C. Emerging therapeutic strategies to prevent infection-related microvascular endothelial activation and dysfunction// Virulence. – 2013. - Aug 15;4(6). - P.572-582.

88. Davidson N.C., Naas A.A., Hanson J.K. et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction// Am. J. Cardiol. – 1996. – Apr. 15;77(10). – P. 828-831.

89. Dayer M.J., Jones S., Prendergast B. et al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis// Lancet. – 2015. - Mar 28;385(9974). – P. 1219-1228.

90. Dou Y.H., Du J.K., Liu H.L. et al. The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection – a systemic review and meta-analysis// Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2013. – Aug;76(4). – P. 464-469.

91. Ebashi S., Kodama A. A new protein factor promoting aggregation of tropomyosin// J. Biochem. – 1965. - Jul; 58(1). – P. 107-108.

92. Ebihara Y., Kobayashi K., Ishida A. et al. Diagnostic performance of procalcitonin, presepsin and C-reactive protein in patients with hematological malignancies// J. Clin. Lab. Anal. – 2017. - Nov; 31(6).

93. Edwards A.M., Bowden M.G., Brown E.L. et al. Staphylococcus aureus extracellular adherence protein triggers TNFα release, promoting attachment to endothelial cells via protein// A. PLoS One. – 2012. – Vol. 7(8) - e43046.

94. Ekdahl C., Broqvist M., Franzén S. IL-8 and tumor necrosis factor alpha in heart valves from patients with infective endocarditis// Scand. J. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 34(10). – P. 759-762.

95. Elbey M.A., Kalkan M.E., Akdag S. et al. Predictors of mortality in patients with prosthetic valve infective endocarditis: a nation-wide multicenter study// Cardiol J. – 2013. – Vol. 20(3). - P.323-328.

96. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G. et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study// J. Infect. Chemother. – 2012. – Dec;18(6). – P. 891 – 897.

97. Fernández Guerrero ML., Álvarez B., Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates// Medicine (Baltimore). – 2012. – Vol. 91(3). – P. 152-164.

98. Fernández-Hidalgo N., Almirante B., Tornos P. et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital// Clin. Microbiol. Infect. – 2012. – Dec;18(12) – P. 522-530.

99. Fernández-Hidalgo N., Tornos Mas P. Epidemiology of infective endocarditis in Spain in the last 20 years// Rev. Esp. Cardiol (Engl. Ed.) – 2013. - Sep;66(9). – P. 728-733.

100. Ford I., Shah A.S., Zhang R. et al. High-sensitivity cardiac troponin, statin therapy and risk of coronary heart disease// J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. – Dec 27;68(25). – P. 2719–2728.

101. Ford J.C., Seymour D.G., Newnham D.M. How should we investigate CUO C-Reactive Protein elevation of unknown origin? A case-based discussion of infective endocarditis in an octogenarian// Aging. Clin. Exp. Res. – 2012. - Jun; 24(3). – P. 270-272.

102. Fox E.R., Musani S.K., Bidulescu A. et al. Relation of obesity to circulating B-type natriuretic peptide concentrations in blacks: the Jackson Heart Study// Circulation. – 2011. - №124(9). – P. 1021–1027.

103. Fry D.E. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues// Am. Surg. - 2012. - №78 (1). - P. 1-8.

104. Fu S., Ping P., Wang F., Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure// J. Biol. Eng. - 2018. Published online 2018 Jan 12.

105. Giannitsioti E., Damoraki G., Rokkas C. Impact of haplotypes of TNF in the natural course of infective endocarditis// Clin. Microbiol. Infect. – 2014. - May; 20(5). – P. 459-464.

106. Giavarina D., Carta M. Determination of reference interval for presepsin, an early marker for sepsis// Biochem. Med. – 2015. – №1, Vol. 25. – P. 64-68.

107. Gillmore J.D., Lovat L.B., Persey M.R. et.al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein// Lancet. – 2001. – Jul 7; 358(9275) - P. 24–29.

108. Giovanella L., Verburg F.A., Imperiali M. et al. Comparison of serum calcitonin

and procalcitonin in detecting medullary thyroid carcinoma among patients with thyroid nodules// Clin. Chem. Lab. Med. – 2013.- Jul; 51(7). - P. 1477–1481.

109. Gogos C.A., Drosou E., Bassaris H.P. et al. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options// Infect. Dis. - 2000. - Jan;181(1). - P. 176-180.

110. Golias C., Batistatou A., Bablekos G. et al. Physiology and pathophysiology of selectins, integrins, and IgSF cell adhesion molecules focusing on inflammation. A paradigm model on infectious endocarditis// Cell Com. and Adhes. - 2011. - Jun;18(3). - P. 19-32.

111. Graham J.G., MacDonald L.J., Hussain S.K. et al. Virulent Coxiella burnetii pathotypes productively infect primary human alveolar macrophages// Cell. Microbiol. – 2013. - Jun;15(6) – P. 1012-1025.

112. Greaser M.L., Gergely J. Purification and properties of the components from troponin// J. Biol. Chem. – 1973. – Mar 25;248(6). – P. 2125–2133.

113. Groenning B.A., Nilsson J.C., Sondergaard L. et al. Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neuro-hormonal plasma concentrations// Eur. J. Heart Failure. – 2001. – Dec;3(6). – P. 699-708.

114. Guadiana Romualdo L.G., Torrell a P.E., Acebes S.R. et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department// Clin. Chim. Acta. – 2017. - Jan; 464. – P. 6-11.

115. Hakuno D., Fukuda K. Role of anti-angiogenic factor chondromodulin-I for maintaining cardiac valvular function// Clin. Calcium. – 2007. - Mar;17(3). - P. 361-372.

116. Hall C. Essential biochemistry and physiology of NT-pro-BNP// Eur. J. of Heart. Fail. – 2004. – Mar 15;6(3). – P. 257–260.

117. Harutyunyan M.J., Mathiasen A.B., Winkel P. et al. High-sensitivity C-reactive protein and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with stable coronary artery disease: a prognostic study within the CLARICOR trial// Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2011. - Feb;71(1). – P. 52-62.

118. He Q., LaPointe M.C. Interleukin-1beta regulation of the human brain natriuretic peptide promoter involves Ras-, Rac-, and p38 kinase- dependent pathways in cardiac

myocytes// Hypertension. – 1999. - Jan;33(1 Pt 2) – P. 283-289.

119. Heiro M., Helenius H., Sundell J. et.al. Utility of serum C-reactive protein in assessing the outcome of infective endocarditis// Eur. Heart J. – 2005. - Sep; 26(18) – P.1873.

120. Hirano T., Yasukawa K., Harada H. et al. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin// Nature. – 1986. - Nov 6-12;324(6092). - P.73–76.

121. Hollegaard M.V., Bidwell J.L. Cytokine gene polymorphism in human disease: online databases, Supplement 3// Genes. Immun. – 2006. – Vol. 7, No 4. – P. 269-276.

122. Htwe T.H., Khardori N.M. Cardiac emergencies: infective endocarditis, pericarditis and myocarditis// Med. Clin. North. Am. – 2012. - Nov 96(6). – P. 1149-1169.

123. Jacobs J.W., Lund P.K., Potts J.T. et al. Procalcitonin is a glycoprotein// J. Biol. Chem. – 1981. – Mar 25; Vol. 256(6). – P. 2803-2807.

124. Januzzi J.L.Jr., Filippatos G., Nieminen M., Gheorghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section// Eur. Heart J. – 2012. - Sep;33(18). - P. 2265–2271.

125. Jeong H.S., Lee T.H., Bang C.H. et al. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: A comparative retrospective study// Medicine (Baltimore). - 2018 - Mar;97(13). - e0263.

126. Kaczka K., Mikosiński S., Fendler W. et al. Calcitonin and procalcitonin in patients with medullary thyroid cancer or bacterial infection// Adv. Clin. Exp. Med. Off Organ. Wroclaw Med. Univ. – 2012. – Vol. 21 (2) – P. 169–178.

127. Kahveci G., Bayrak F., Mutlu B. et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis// Am. J. Cardiol. – 2007. – May 15; Vol. 99(10). – P. 1429-1433.

128. Karabulut A., Kaplan A., Aslan C. et al. The association between NT-proBNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure// Acta Cardiol. – 2005. – Dec; Vol. 60(6). – P. 631-638.

129. Kiichiro Yano, Patricia C. Liaw, Janet M. Mullington et al. Vascular endothelial

growth factor is an important determinant of sepsis morbidity and mortality// Jem. – 2006. - June 12; Vol. 203(6). – P. 1447–1458.

130. Kim J.S., Kim K.D., Na H.S. et al. Tumor necrosis factor-α and interleukin-1β expression pathway induced by Streptococcus mutans in macrophage cell line RAW 264.7// Mol. Oral. Microbiol. – 2012. - Jun;27(3). - P.149-159.

131. Kimura A., Kishimoto T. IL-6: Regulator of Treg/Th17 balance// Eur. J. Immunol. - 2010. - Jul;40(7) - P. 1830–1835.

132. Klouche K., Cristol J.P., Devin J. et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients// Ann Intensive Care. – 2016. - Dec;6(1). – P. 59.

133. Knudsen J.B., Fuursted K., Petersen E. et al. Procalcitonin in 759 patients clinically suspected of infective endocarditis// Am. J. Med. – 2010 - Dec;123(12) - P. 1121–1127.

134. Koizumi Y., Shimizu K., Shigeta M. et al. Plasma presepsin level is an early diagnostic marker of severe febrile neutropenia in hematologic malignancy patients// BMC Infect. Dis. – 2017. - Jan 5;17(1). – P. 27.

135. Korn T., Bettelli E., Oukka M. et al. IL-6 and Th17 cells// Annu Rev. Immunol. - 2009. – Vol. 27. – P. 485–517.

136. Koubek R. Infective endocarditis in Tabor district in years 2009-2013// Vnitr. Lek. – 2014. - Oct;60(10). - P. 827-831.

137. Kumar S., Ingle H., Prasad D.V.R. et al. Recognition of bacterial infection by innate immune sensors// Crit. Rev. Microbiol. – 2013. - Aug;39(3). – P.229–246.

138. Kuwahara K., Saito Y., Harada M. et al. Involvement of cardiotrophin-1 in cardiac myocyte-nonmyocyte interactions during hypertrophy of rat cardiac myocytes in vitro// Circulation. – 1999. – Sep 7;100(10). – P. 1116-1124.

139. Kyung Chan Park, David C. Gaze, Paul O Collinson, Michael S. Marber Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease// Cardiovascular Research. – 2017. - 1 December, vol. 113 (14). – P. 1708–1718.

140. Lamas C.C., Eykyn S.J. Bicuspid aortic valve- a silent danger: analysis of 50 cases of infective endocarditis// Clin. Inf. Dis. – 2000. - Vol.30. - P.336-341.

141. Landesberg G., Gilon D., Meroz Y. et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock// Eur. Heart. J. - 2012. – Vol. 33(7). -P. 895-903.

142. Lankeit M., Jiménez D., Kostrubiec M. et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism// Eur. Respir. J. – 2014. - Jun;43(6). - 1669-1677.

143. Le Moullec J.M., Jullienne A., Chenais J. et al. The complete sequence of human preprocalcitonin// FEBS Lett. – 1984. – Feb 13; Vol. 167(1). – P. 93-97.

144. Leli C., Ferranti M., Moretti A. et al. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections// Dis Markers. – 2015. - 701480.

145. Leli C., Ferranti M., Marrano U. et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) and procalcitonin for prediction of bacteraemia and bacterial DNAaemia in patients with suspected sepsis// J. Med. Microbiol. – 2016. - Aug;65(8). - 713-719.

146. Levy R. J., Piel D. A., Acton P. D. et al. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart// Critical Care Medicine. – 2005. – 33 (12). – P. 2752–2756.

147. Li L., Wang H., Wang L. et al. Changing profile of infective endocarditis: a clinicopathologic study of 220 patients in a single medical center from 1998 through 2009// Tex. Heart Inst. J. – 2014. - Oct 1;41(5). – P. 491-498.

148. Limper M., de Kruif M.D., Duits, A.J. et al. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever// J. Infect. – 2010. - Jun;60(6). – P. 409–416.

149. Lin J., Li Z., Zheng Y. et al. Elevated Presepsin Levels are Associated with Severity and Prognosis of Severe Acute Pancreatitis// Clin. Lab. – 2016. - Sep 1;62(9). – P. 1699-1708.

150. Liquori M.E., Christenson R.H., Collinson P.O., Defilippi C.R. Cardiac biomarkers in heart failure// Clin. Biochem. – 2014. - Apr;47(6). - P. 327–337.

151. Liu J., Marino M.W., Wong G. et al. TNF is a potent anti-inflammatory cytokine in autoimmune- mediated demyelination// Nat. Med. – 1998. – Vol. 4. – P. 78–83.

152. Luchner A., Burnett J.C.Jr., Jougasaki M. et al. Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: evidence from a population-based study//J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Dec;32(7). – P. 1839-1844.

153. Luchner A., Hengstenberg C., Lowel H. et.al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function// Hypertension. – 2002. – Vol. 39. – P. 99–104.

154. Ma C.S., Deenick E.K., Batten M., Tangye S.G. The origins, function, and regulation of T follicular helper cells// J. Exp. Med. – 2012. - Jul 2;209(7). - P.1241–1253.

155. Maeder M., Fehr T., Rickli H., Ammann P Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides// Chest. – 2006. - May;129(5). – P.1349-1366.

156. Maharaj A.S.L., D'Amore P.A. Roles for VEGF in adult// Microvasc. Res. – 2007. – Vol. 74. – P. 100–113.

157. Maries L., Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP)// Cardiovasc. J Afr. – 2013. - Aug;24(7). – P. 286-289.

158. Marshall J.C. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome// Crit. Care Med. - 2001. - Vol. 29. - P. 99-106.

159. Maruna P., Nedelnikova K., Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin// Physiol. Res. – 2000. – Vol. 49(Suppl 1). – P. 57–61.

160. Masson S., Anand I., Favero C. et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from 2 large randomized clinical trials// Circulation. – 2012. - Jan 17;125(2) - P. 280–288.

161. McDonagh T.A., Holmer S., Raymond I. et al. NT – pro-BNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies// Eur. J. Heart Failure. – 2004. – Vol. 6. – P. 269-273.

162. McEvoy J.W., Chen Y., Ndumele C.E. et.al. Six-year change in high-sensitivity cardiac troponin t and risk of subsequent coronary heart disease, heart failure, and death// JAMA Cardiol. – 2016. - Aug 1;1(5) – P. 519–528.

163. Meisner M, Schmidt J, Huttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impared renal function// Intensive Care Med. – 2000. – Vol. 26. – P. 212-16.

164. Mercier R.C., Rybak M.J., Bayer A.S., Yeaman M.R. Influence of platelets and platelet microbicidal protein susceptibility on the fate of Staphylococcus aureus in an in vitro model of infective endocarditis// Infect. Immun. – 2000. - Aug;68(8). – P. 4699-705.

165. Miguel-Bayarri V., Casanoves-Laparra E.B., Pallás-Beneyto L. et al. Prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in severe sepsis// Med Intensiva. – 2012. - Nov;36(8). - P.556-562.

166. Mocchegiani R., Nataloni M. Complications of infective endocarditis// Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets. – 2009. - Dec;9(4). – P. 240-248.

167. Monneret G., Pachot A., Laroche B. et al. Procalcitonin and calcitonin gene-related peptide decrease LPS-induced TNF production by human circulating blood cells//Cytocine. – 2000. – Vol. 12(6). – P. 762-764.

168. Müller- Werdan U., Prondzinsky R., Werdan K. Effect of inflammatory mediators on cardiovascular function// Curr. Opin. Crit. Care. – 2016. - Oct;22(5). - P. 453-463.

169. Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B. et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study// Arch. Intern. Med. – 2009. - Mar 9;169(5). - P. 463-473.

170. Nakahara H., Song J., Sugimoto M. et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis// Arthritis Rheum. – 2003. - Jun;48(6). - P. 1521–1529.

171. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., Keller C. et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin// J. Clin. Invest. – 2004 - May;113(9). - P. 1271–1276.

172. Niebauer J. Endotoxins and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study// Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 1838-1842.

173. Nishimoto N., Yoshizaki K., Tagoh H. et al. Elevation of serum interleukin 6 prior to acute phase proteins on the inflammation by surgical operation// Clin. Immunol. Immunopathol. – 1989. - Mar;50(3). - P. 399–401.

174. Noman A., George J., Struthers A. A new use for B-type natriuretic peptide: to detect myocardial ischemia in non-heart failure patients// Br. J. Diabetes Vasc. Dis. – 2010. – Vol. 10 - P. 78–82.

175. Nylen E.S., Whang K.T., Snider R.H. et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis// Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 26 (6). – P. 1001–1006.

176. Oberhoffer M., Russwurm S., Bredle D. et al. Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points// Intensive Care Med. – 2000. - 26 (Suppl 2) - P. 170–174.

177. Okada M., Kitahara M., Kishimoto S. et al. IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells// J. Immunol. – 1988. - Sep 1;141(5) - P. 1543–1549.

178. Okada Y, Hosono M, Sasaki Y et al. Preoperative increasing C-reactive protein affects the outcome for active infective endocarditis// Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2014. – Vol. 20(1). - P. 48-54.

179. Okamura Y. Usefulness of Presepsin Measurement: A New Biomarker for Sepsis// Rinsho Byori. – 2015. - Jan;63(1). - P. 62-71.

180. Okamura Y., Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST)// Clin. Chim. Acta. – 2011. – Vol. 412(23-24). – P.2153–2157.

181. Opal S.M., van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock// J. Intern. Med. – 2015. - Mar;277(3) - P. 277-293.

182. Orjalo A.V., Bhaumik D., Gengler B. K. et al. Cell surface-bound IL1 is an upstream regulator of the senescence-associated IL6/IL8 cytokine network// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. -2009. - Vol. 106 (40). - P. 17031-17036.

183. Palmiere C., Mussap M., Bardy D. et al. Diagnostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin for the postmortem diagnosis of sepsis-related fatalities// Int. J. Legal. Med. – 2013. – Vol. 127. – P. 799 – 808.

184. Pantelidou I.M., Giamarellos-Bourboulis E.J. Can procalcitonin monitoring reduce the length of antibiotic treatment in bloodstream infections?// Int. J. Antimicrob. Agents. – 2015. - Dec;46 Suppl 1 - P.10-12.

185. Papp M., Tornai T., Vitalis Z. et al. Presepsin teardown - pitfalls of biomarkers in the diagnosis and prognosis of bacterial infection in cirrhosis// World J. Gastroenterol. – 2016. - Nov 7;22(41) – P. 9172-9185.

186. Payen D., Faivre V., Lukaszewicz A. C., Losser M. R. Assessment of immunological status in the critically ill // Minerva Anest. - 2000. - Vol.66 (5). - P. 351-358.

187. Pepys M. B., Hirschfield G. M. C-reactive protein: a critical update// J. Clin. Invest. - 2003. - Vol.111. - P. 1805-1812.

188. Perry E.L., Flemming R.G., Edwards J.E. Myocardial lesions in subacute bacterial endocarditis. //Ann. Intern. Med. – 1952. – Vol. 36. – P. 126 – 137.

189. Picariello C., Lazzeri C., Valente S. et al. Kinetics of procalcitonin in cardiogenic shock and in septic shock. Preliminary data// Acute Card. Care. – 2010. - Sep;12(3). - P. 96-101.

190. Pierce D., Calkins B.C., Thornton K. Infectious endocarditis: diagnosis and treatment// Am. Fam. Physician. – 2012. - Vol. 85 (10). – P. 981–986.

191. Pruszczyk P., Kostrubiec M., Bochowicz A. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism// Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 649-653.

192. Ragnarsson S., Sjögren J., Stagmo M. et al. Clinical Presentation of Native Mitral Valve Infective Endocarditis Determines Long-Term Outcome after Surgery// J. Card. Surg. – 2015. - Sep;30(9). - P.669-676.

193. Ramírez-Duque N., García-Cabrera E., Ivanova-Georgieva R. et al. Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Surgical treatment for infective endocarditis in elderly patients// J. Infect. – 2011. - Aug;63(2). – P. 131-138.

194. Ramsperger-Gleixner M., Spriewald B.M., Tandler R. et al. Increased transcript levels of TNF-α, TGF-β, and granzyme B in endomyocardial biopsies correlate with allograft rejection// Experimental and Clinical Transplantation. – 2011. – Vol. 9(6). – P. 387–392.

195. Rawczynska-Englert I., Hryniewiecki T., Dzierzanowska D. Evaluation of serum cytokine concentrations in patients with infective endocarditis// J. Heart Valve Dis. – 2000. - Sep;9(5). – P. 705-709.

196. Reinhart K., Karzai W., Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection// Intensive Care Med. – 2000. - Sep;26(9). – P. 1193-1200.

197. Reinhart K., Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin // Crit. Care Clin. – 2011. – Vol. 27. – P. 253-63.

198. Richards M., Di Somma S, Mueller C. et al. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH Study (Biomarkers in Acute Heart Failure)// JACC Heart Fail. – 2013. – Vol. 1(3). – P. 192–199.

199. Rivers E. P., McCord J., Otero R. et al. Clinical utility of B-type natriuretic peptide in early severe sepsis and septic shock// J. Intensive Care Med. – 2007. – Vol. 22. – P. 363 – 373.

200. Roch A. What does high NT-pro-BNP mean in septic shock patients? A part of the puzzle// Crit. Care. - 2007. - Vol.11(2). - P. 122.

201. Roep B. O., Engel N. K., Halteren A. G. S. et al. Modulation of autoimmunity to beta-cell antigens by proteases// Diabetologia. — 2002. — Vol. 45. — P. 686–692.

202. Ruiz-Rodríguez J.C., Caballero J., Ruiz-Sanmartin A. et al. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study// Med. Intensiva. – 2012. - Oct;36(7). – P. 475-480.

203. Sakhuja R., Green S., Oestreicher E.M. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and troponin T for prediction of mortality in acute heart failure// Clin. Chem. – 2007. – Vol. 53(3). – P. 412-420.

204. Samraj R.S., Zingarelli B., Wong H.R. Role of biomarkers in sepsis care// Shock. – 2013. – Vol. 40. – P. 358-365.

205. Sande M.A., Lee B.L., Mills J., Chambers H.F. Endocarditis in intravenous drag users// New York: Raven Press. – 1992. - P.345-359.

206. Savill J., Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death// Nature. – 2000. – Vol. 407. – P.784–788.

207. Schuetz P., Daniels L.B., Kulkarni P. et al. Procalcitonin: a new biomarker for the cardiologist// Int. J. Cardiol. – 2016. - Nov 15; 223. -P. 390-397.

208. Seizer P, Rockenstiehl M, Fateh-Moghadam S et al.// Dtsch Med. Wochenschr. – 2016. - Sep;141(19). – P. 1386.

209. Shiue A.B., Stancoven A.B., Purcell J.B. et al. Relation of level of B-type natriuretic peptide with outcomes in patients with infective endocarditis// Am. J. Cardiol. – 2010. - Oct 1;106(7). - P. 1011-1015.

210. Shor R., Rozenman Y., Bolhinsky A. et al. BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction// Eur. J. Intern. Med. - 2006. – Vol.17. - P. 536-540.

211. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N. et.al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome// J. Infect. Chemother. – 2011. – Vol.17(6). – P. 764-769.

212. Shun C.T., Lu S.Y., Yeh C.Y. et.al. Glucosyltransferases of viridans streptococci are modulins of interleukin-6 induction in infective endocarditis// Infect. Immun. – 2005. - Jun;73(6). – P. 3261-3270.

213. Siciliano R.F., Gualandro D.M., Mueller C. et.al. Incremental value of B-type natriuretic peptide for early risk prediction of infective endocarditis// Int. J. Infect. Dis. – 2014. - Dec;29. – P. 120-124.

214. Simon L., Gauvin F., Amre D. K. et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis// Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 39. – P. 206-217.

215. Singh M., Koyfman A. What Is the Role of Procalcitonin in Early Diagnosis of Infective Endocarditis?// Ann. Emerg. Med. – 2015. - Jul; 66(1) – P.25-26.

216. Slipczuk L., Codolosa J.N., Davila C.D. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review// PLoS One. – 2013. - Dec 9;8(12). - e82665.

217. Snipsøyr M.G., Ludvigsen M., Petersen E. et.al. A systematic review of biomarkers in the diagnosis of infective endocarditis// Int. J. Cardiol. – 2016. - Jan 1;202. - P.564-570.

218. Sridharan P., Chamberlain R.S. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? Surg. Infect. (Larchmt). – 2013. - Dec; 14(6). - P. 489-511.

219. Stancoven A.B., Shiue A.B., Khera A. et.al. Association of troponin T, detected with highly sensitive assay, and outcomes in infective endocarditis// Am. J. Cardiol. – 2011. - Aug 1;108(3). – P. 416-420.

220. Takahashi W., Nakada T. A., Yazaki M., Oda S. Interleukin-6 Levels Act as a Diagnostic Marker for Infection and a Prognostic Marker in Patients with Organ Dysfunction in Intensive Care Units// Shock. – 2016. - Sep; 46(3). – P. 254-260.

221. Tasdelen Fisgin N., Aliyazicioglu Y., Tanyel E. The value of neopterin and procalcitonin in patients with sepsis// South. Med. J. – 2010. - Mar;103(3). - P. 216-219.

222. Thoker Z.A., Khan K.A., Rashid I., Zafar. Correlation of cardiac troponin I levels with infective endocarditis & its adverse clinical outcomes// Int. J. Cardiol. – 2016. - Nov 1; 222. - P. 661-664.

223. Thuny F., Grisoli D., Collart F. et.al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives// Lancet. – 2012. – Vol. 379(9819). – P. 965–975.

224. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction// Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 2551–2567.

225. Tomaru Ki.I., Arai M, Yokoyama T. et al. Transcriptional activation of the BNP geneby lipopolysaccharide is mediated through GATA elements in neonatal rat cardiac myocytes// J. Mol. Cell. Cardiol. - 2002. - Jun; 34(6). - P. 649-659.

226. Tornos P., Gonzalez-Alujas T., Thuny F., Habib G. Infective endocarditis: the European viewpoint// Curr. Probl. Cardiol. – 2011. - May;36(5). –P. 175-222.

227. Trimboli P., Seregni E., Treglia G. et al. Procalcitonin for detecting medullary thyroid carcinoma: a systematic review// Endocr. Relat. Cancer. – 2015. - Vol. 22. P. 157–164.

228. Tsaganos T., Pelekanou A., Skiadas I., Giamarellos-Bourboulis E.J. Differences in cytokine stimulation between methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in an experimental endocarditis model// J. Infect. Chemother. – 2013. - Apr;19(2). – P. 272-278.

229. Tsenovoy P., Aronow W.S., Joseph J., Kopacz M.S. Patients with infective endocarditis and increased cardiac troponin I levels have a higher incidence of in-hospital mortality and valve replacement than those with normal cardiac troponin I levels// Cardiology. – 2009. – Vol. 112 (3). – P. 202-204.

230. Vanderheyden M., Bartunec J. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects// Eur. J. of Heart. Fail. – 2004. – Vol. 3. – P. 261–267.

231. Varpula M., Pulkki K., Karlsson S. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock// Crit. Care Med. - 2007. - Vol. 35(5). - P. 1277-1283.

232. Verhagen D.W., Hermanides J., Korevaar J. C. et al. Prognostic value of serial C-reactive protein measurements in left-sided native valve endocarditis// Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol. 168(3). – P. 302-307.

233. Vincent J.L., Donadello K., Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein// Crit. Care Clin. – 2011. – Vol. 27. – P. 241-251.

234. Volk D., Reinke P., Docke W.D. Immunostimulation with cytokines in patients with immunoparalysis. In: Marshall J.C., Cohen J. Immune response in the critically ill. Berlin: Springer-Verlag – 1999. - P. 393-404.

235. Volpe M., Rubattu S., Burnett J. Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives// Eur. Heart J. – 2014. - Feb;35(7). – P. 419-425.

236. Walborn A., Hoppensteadt D., Syed D. et al. Biomarker Profile of Sepsis-Associated Coagulopathy Using Biochip Assay for Inflammatory Cytokines// Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2017. - Jan 1. – P. 1-8.

237. Watkin R.W. Myocardial involvement in infective endocarditis: can serum

troponin levels predict the outcome// Cardiology. – 2009. – Vol. 112(3). – P. 200-201.

238. Watkin R.W., Harper L.V., Vernallis A.B. et al. Pro-inflammatory cytokines IL6, TNF-alpha, IL1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis// J. Infect. – 2007- Vol.55(3) - P. 220-225.

239. Wei X.B., Liu Y.H., He P.C. et al. Prognostic value of N-terminal prohormone brain natriuretic peptide for in-hospital and long-term outcomes in patients with infective endocarditis// Eur. J. Prev. Cardiol. – 2017. - May;24(7). – P. 676-684.

240. Weinstock M., Grimm I., Dreier J. et al. Genetic variants in genes of the inflammatory response in association with infective endocarditis// PLoS One. – 2014. - Oct 9;9(10). - e110151.

241. Whang K.T., Vath S.D., Nylen E.S. et al. Procalcitonin and proinflammantory cytokine in interactions in sepsis// Shock. – 1999. – Vol. 12(4). – P. 268-273.

242. Wicher J., Bienvenu J., Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker//Ann. Clin. Biochem. – 2001. – Vol. 38. – P. 483-493.

243. Widmer E., Que Y. A., Entenza J. M., Moreillon P. New concepts in the pathophysiology of infective endocarditis// Curr. Infect. Dis. Rep. – 2006. – Vol. 8(4). – P. 271–279.

244. Wu A. H., Packer M., Smith A. et al. Analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: a multi- site study// Clin. Chem. – 2004. – Vol. 50. – P. 867–873.

245. Xu D., Fuster M.M., Lawrence R. et al. Heparan sulfat regulates VEGF165 and VEGF121 mediated vascular hyperpermeability// J. Biol. Chem. — 2011 — Vol. 286 — P. 737—745.

246. Yan S.T., Sun L.C., Jia H.B. et al. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria// Am. J. Emerg. Med. – 2017. - Apr;35(4) – P. 579-583.

247. Yang Kuang-Yao, Kuan-Ting Liu, Yu-Chun Chen et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 levels predict outcomes of pneumonia-related septic shock patients: a prospective observational study// Critical Care. – 2011. – Vol. 15 (1) - P.11.

248. Yu C.W., Juan L.I., Hsu S.C. et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis// Am. J. Emerg. Med. - 2013- Jun;31(6). – P. 935-941.

249. Yu H., Qi Z., Hang C. et al. Evaluating the value of dynamic procalcitonin and presepsin measurements for patients with severe sepsis// Am. J. Emerg. Med. – 2017. - Jun;35(6). – P. 835-841.

250. Yu S.W., Juan L. I., Wu M. H. et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis// Br. J. Surg. – 2013. – Vol. 100 – P. 322-329.

251. Yucel T., Memis D., Karamanlioglu B. et al. The prognostic value of atrial and brain natriuretic peptides, troponin I and C-reactive protein in patients with sepsis// Exp. Clin. Cardiol. – 2008. - Vol. 13. – P. 183–188.

252. Zencir C., Akpek M., Senol S. et al. Association between hematologic parameters and in-hospital mortality in patients with infective endocarditis// Kaohsiung J. Med. Sci. – 2015. - Dec; 31(12). - P. 632-638.

253. Zhang J., Hu Z.D., Song J., Shao J. Diagnostic Value of Presepsin for Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis// Medicine (Baltimore). – 2015. -Nov;94(47) - P. 2158.

254. Zhang Y., Chen A, Song L et al. Association Between Baseline Natriuretic Peptides and Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation// Int. Heart J. – 2016. - Vol. 57(2). – P. 183-189.

Приложение А Материалы и методы исследования

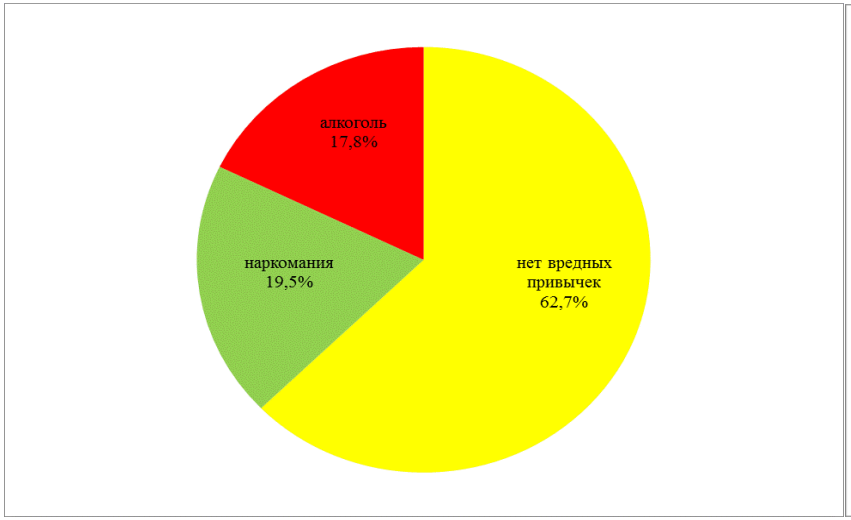


Рис. II.1.2 Доля больных, употребляющих алкоголь или наркотики

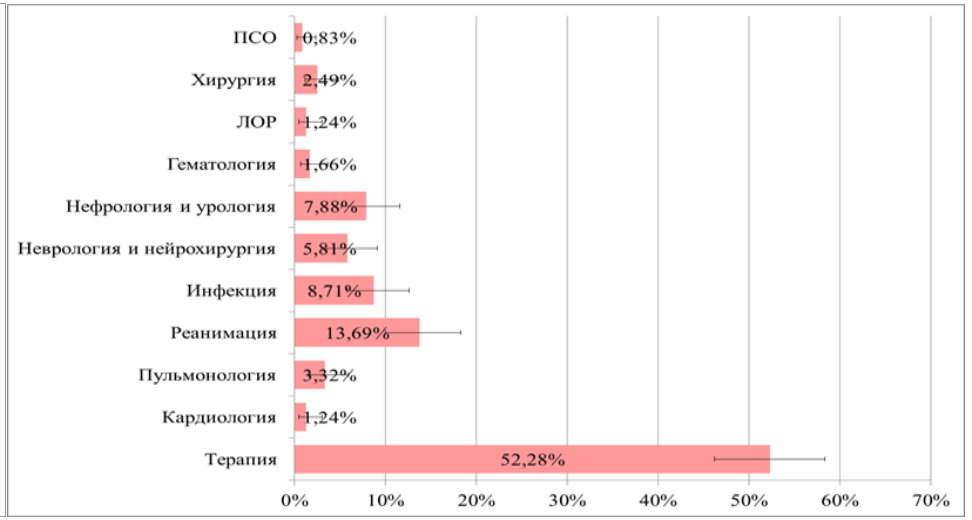


Рис. II.1.4. Отделения поступления больных ИЭ

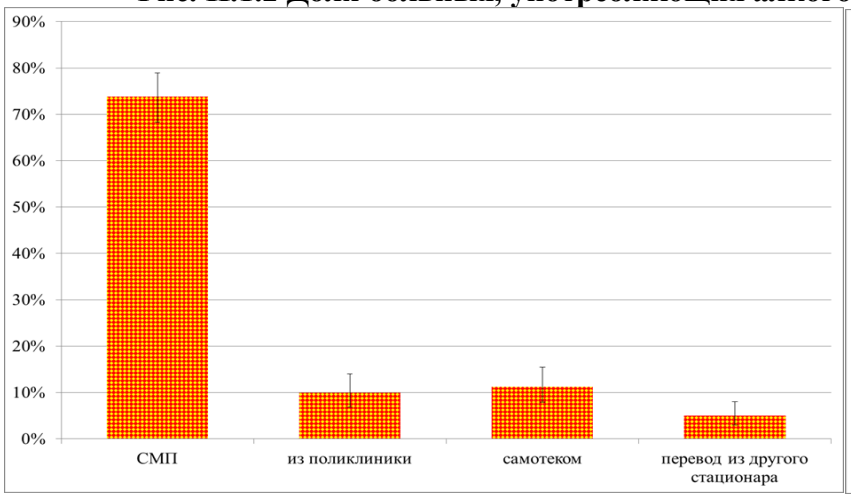


Рис. II.1.3 Канал поступления больных ИЭ

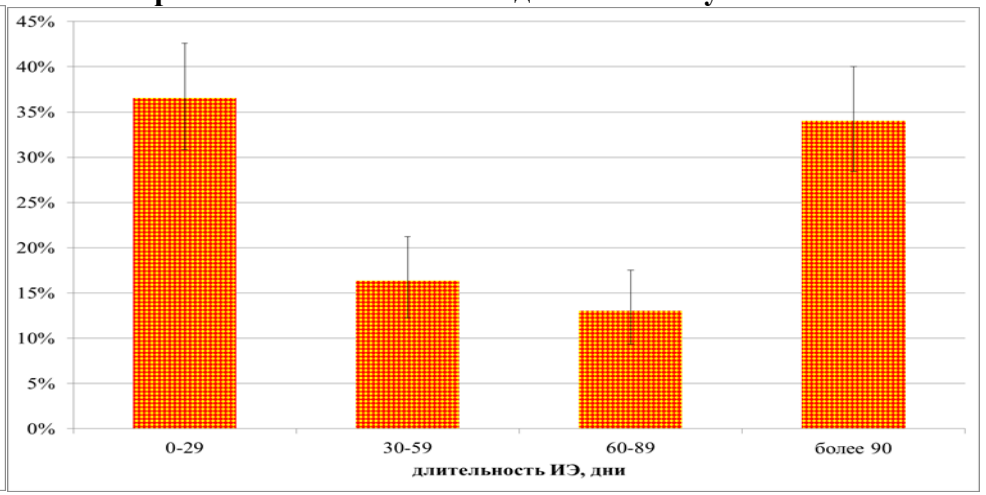


Рис. II.1.5. Длительность догоспитального периода при ИЭ

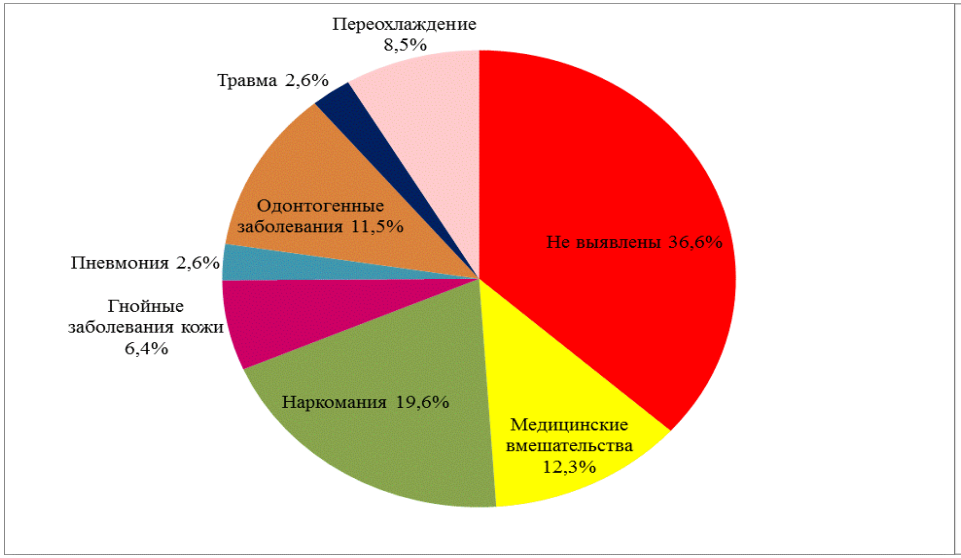


Рис. II.1.7. Источники инфекции при ИЭ

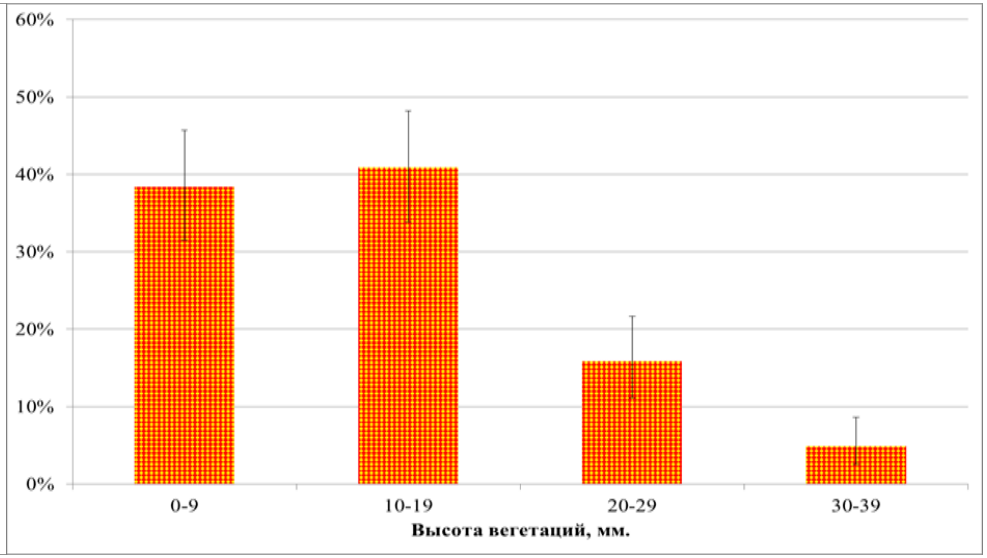


Рис. II.1.13 Размер вегетаций при поступлении в стационар

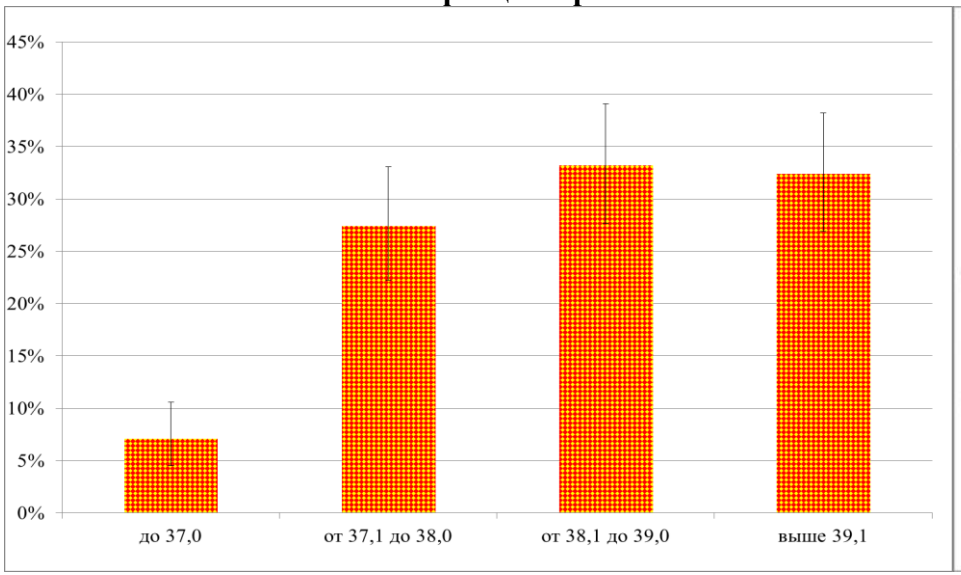


Рис. II.1.10 Лихорадка при поступлении в стационар

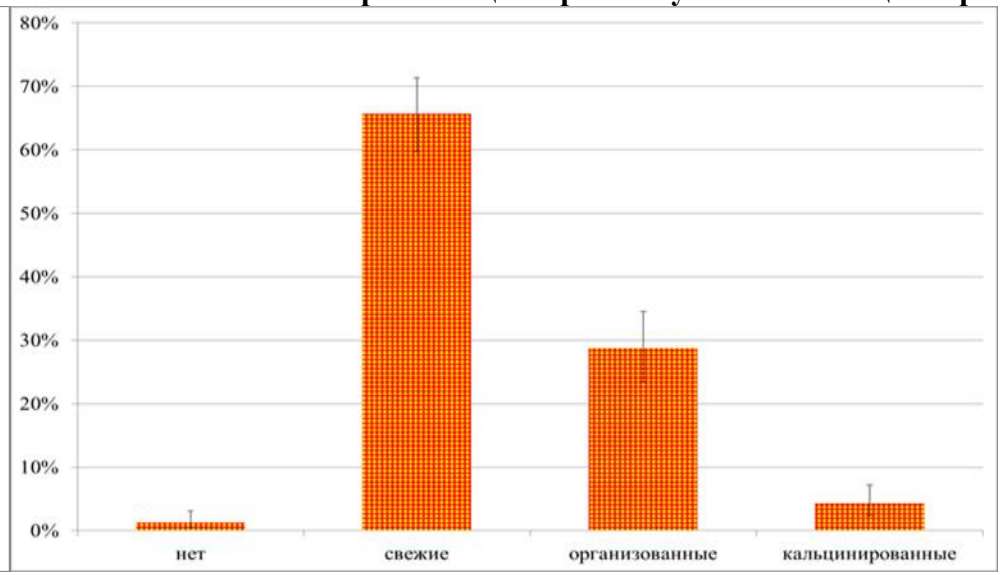


Рис. II.1.14 Характер вегетаций при поступлении в стационар

Таблица 1.

Статистические параметры больных ИЭ

	M	N	σ	m	Me	min	max	Эксцесс	Асимметрия
Возраст	46,51	241	17,27	1,11	47,00	18	87	-0,9259	0,24090991
Догоспитальный период	78,06	238	93,55	6,06	47,50	2	570	8,888729	2,6388109
Ао1	33,06	238	4,56	0,30	32,00	23	54	2,625935	1,03768272
Ао2	33,08	197	4,52	0,32	32,00	22	55	4,096203	1,18099251
Ао3	32,10	84	3,02	0,33	32,00	26	39	0,024259	0,2410799
ПЖ1	29,21	239	6,39	0,41	29,00	17	58	2,765234	1,02501902
ПЖ2	28,76	203	6,01	0,42	28,00	17	52	0,937864	0,64503351
ПЖ3	26,98	85	6,21	0,67	26,00	16	53	3,298832	1,28526677
ПП ширина1	41,05	151	10,06	0,82	40,00	22	85	2,791494	1,08442908
ПП длина1	50,81	67	7,63	0,93	50,00	32	77	1,870574	0,90006304
ПП ширина 2	40,92	130	9,77	0,86	40,00	22	78	1,913766	0,86336937
ПП длина 2	50,52	62	7,22	0,92	50,00	35	73	1,376653	0,89611921
ПП3	38,75	73	10,38	1,22	37,00	22	68	0,255107	0,75914433
ЛЖ1	55,59	238	10,39	0,67	54,50	20	85	0,47682	0,48965048
ЛЖ2	54,96	202	9,08	0,64	54,00	24	82	0,846039	0,40491255
ЛЖ3	50,12	85	6,38	0,69	49,00	37	75	1,434863	0,75630049
ЛП ширина1	44,74	239	9,07	0,59	45,00	26	79	0,936513	0,65025495
ЛП длина 1	51,36	66	8,70	1,07	52,00	33	80	0,887664	0,27247522
ЛП ширина 2	44,55	199	8,68	0,62	45,00	22	72	0,521056	0,44331165
ЛП длина 2	52,15	62	8,49	1,08	53,00	33	68	-0,40694	-0,22158103
ЛП3	45,03	86	10,17	1,10	44,00	24	72	0,069762	0,5863352

МЖП1	11,18	237	2,27	0,15	11,00	6	20	0,421789	0,40758166
МЖП 2	11,21	202	2,25	0,16	11,00	6	18	0,04363	0,2788303
МЖП3	11,72	84	1,97	0,21	12,00	7	16,2	-0,67631	-0,26914897
ЗСЛЖ1	10,96	162	1,90	0,15	11,00	7	15	-0,74861	-0,17376168
ЗСЛЖ 2	11,06	142	1,82	0,15	11,00	7	16	-0,42766	-0,14281562
ЗСЛЖ 3	10,98	84	1,71	0,19	11,00	7	14	-0,5864	-0,39994659
ЛГ1	42,45	235	15,54	1,01	42,00	10	85	-0,13426	0,22936829
ЛГ2	40,29	200	16,59	1,17	39,50	10	93	0,506613	0,6722738
ЛГ3	34,45	86	17,29	1,86	30,00	10	94	0,404269	0,75832725
ФВ1	56,01	239	9,83	0,64	56,00	35	88	-0,0789	0,14851347
ФВ 2	56,00	202	10,15	0,71	56,00	30	81	-0,3394	0,04974288
ФВ 3	57,08	86	7,88	0,85	58,00	35	72	-0,15115	-0,59297513
Высота вегетаций 1	12,93	164	8,01	0,63	12,40	0	37	0,189914	0,71388357
Ширина вегетаций 1	8,58	160	6,85	0,54	8,00	0	57	16,51197	3,01070668
Высота вегетаций 2	11,30	125	6,89	0,62	10,00	0	34	1,467277	1,16962039
Ширина вегетаций 2	7,74	123	5,72	0,52	6,00	0	38	7,797827	2,24280116
Высота вегетаций 3	5,13	32	4,96	0,88	5,00	0	19,5	2,39359	1,42043693
Ширина вегетаций 3	3,74	32	3,51	0,62	4,00	0	17	5,387519	1,73539234
АР1	1,53	237	1,20	0,08	2,00	0	4	-1,0536	0,12949458
АР2	1,64	202	1,31	0,09	2,00	0	4	-1,26575	0,09661314
АР3	1,18	83	1,03	0,11	1,00	0	4	-0,60945	0,45988513
МР1	1,86	237	1,03	0,07	2,00	0	4	-0,54821	-0,28549808
МР2	1,99	202	1,06	0,07	2,00	0	4	-0,55482	-0,28063007
МР3	1,69	86	1,14	0,12	2,00	0	4	-0,7371	0,16051234

ТР1	1,68	237	1,05	0,07	2,00	0	4	-0,61025	0,09005929
ТР2	1,78	201	1,10	0,08	2,00	0	4	-0,69979	-0,03152911
ТР3	1,58	84	1,10	0,12	1,50	0	4	-0,76794	0,22812971
ЛР1	0,74	229	0,75	0,05	1,00	0	4	0,813959	0,8487071
ЛР2	0,73	203	0,77	0,05	1,00	0	3	-0,61485	0,62848217
ЛР3	0,65	83	0,71	0,08	1,00	0	2	-0,78258	0,61718431
Лейк1	10,84	241	5,56	0,36	9,80	2	41,2	5,419084	1,81673151
Лейк2	8,46	207	3,81	0,26	8,00	1	26,6	5,897869	2,02072831
Лейк3	6,74	85	2,39	0,26	6,10	1	14,2	2,184176	1,26033923
Нейтр1	75,51	164	10,94	0,85	76,00	41	98	-0,22174	-0,29969542
Нейтр2	68,72	143	12,09	1,01	68,00	33	98	0,247929	0,26699772
Нейтр3	60,00	85	9,66	1,05	59,80	19	85	3,488853	-0,61735067
Лимф1	20,26	230	9,89	0,65	19,00	1	58	0,477651	0,52630779
Лимф2	24,33	199	10,38	0,74	25,00	1	65	0,647681	0,14177511
Лимф3	28,72	85	8,17	0,89	29,00	11	76	12,55864	2,04022446
Моноц1	4,87	180	2,78	0,21	4,00	0	16	0,978595	1,00807561
Моноц2	5,38	156	2,85	0,23	5,00	0	14	0,201424	0,60355677
Моноц3	6,84	58	2,70	0,35	7,00	1	12	-0,96307	-0,09312712
Эозин1	1,25	177	1,50	0,11	1,00	0	10	6,230034	1,92739446
Эозин2	2,27	155	2,26	0,18	2,00	0	12	4,466492	1,74692985
Эозин3	2,63	58	2,68	0,35	1,75	0	12	4,247874	2,03694851
Гем1	107,80	241	24,10	1,55	109,00	43	196	0,637069	0,10310846
Гем2	107,55	209	23,24	1,61	109,00	4	167	1,206051	-0,41802945
Гем3	114,72	85	21,08	2,29	115,00	56	176	0,207352	-0,11391037

Эритр1	3,78	178	0,74	0,06	3,87	1	6,51	1,091289	-0,15948057
Эритр2	3,74	157	0,74	0,06	3,80	2	5,8	0,059319	-0,00125559
Эритр3	3,98	58	0,83	0,11	3,97	2	6,33	0,589465	0,068521
Тромб1	213,05	237	94,34	6,13	202,00	10	582	2,205619	0,96009351
Тромб2	251,55	206	116,03	8,08	232,90	7	690	2,399869	1,17107744
Тромб3	251,88	84	71,50	7,80	253,00	18	455	2,26758	-0,42345967
СОЭ1	35,56	239	18,16	1,17	35,00	2	75	-0,85205	0,15332911
СОЭ 2	27,25	208	18,93	1,31	21,00	2	83	-0,50562	0,70665167
СОЭ 3	15,66	85	12,03	1,30	12,00	1	71	6,189568	2,2667675
IgA1	4,97	108	3,87	0,37	4,34	0	19,9	2,116521	1,3037583
IgA2	3,54	43	2,26	0,35	3,43	0	10,6	2,238562	1,2602533
IgM1	4,05	108	3,08	0,30	3,04	0	11,4	-0,40996	0,75777226
IgM 2	4,11	43	3,16	0,48	3,10	0	13,2	0,594096	1,08958818
IgG1	30,24	108	37,00	3,56	24,00	2	346,8	51,1921	6,37932507
IgG 2	20,48	43	10,09	1,54	21,60	4	46	-0,15324	0,26157876
СРБ1	72,93	183	81,86	6,05	46,03	0	756	25,97865	3,75222207
СРБ2	46,88	154	55,16	4,44	24,00	0	289	3,627944	1,89249042
СРБ3	11,64	37	17,57	2,89	6,00	0	90,2	10,88366	3,06777482
ИЛ6_1	56,10	55	89,45	12,06	23,29	0	380	7,816711	2,83659275
ИЛ6_2	46,33	38	67,84	11,01	22,66	3	380	16,06745	3,63708632
ИЛ1_1	7,10	6	7,23	2,95	4,45	2	21,6	5,317683	2,26179692
ФНО1	24,97	88	7,27	0,77	23,03	12	48,953	0,989306	1,09128641
ФНО2	24,66	58	6,91	0,91	23,18	14	41,2	-0,37861	0,62052787
ФНО3	21,81	15	5,69	1,47	22,30	12	33,6	0,210282	0,37188086

РСТ1	1,00	91	2,24	0,23	0,13	0	12,9	17,01423	3,87649594
РСТ2	0,80	59	2,55	0,33	0,08	0	12,9	17,46592	4,21901827
РСТ3	0,08	14	0,10	0,03	0,05	0	0,43	13,3801	3,63511527
ПСП1	1261,82	55	1530,25	206,34	803,00	113	6891	7,538797	2,81119088
ПСП2	1723,59	51	3986,31	558,19	685,00	110	20050	17,08297	4,17694873
ПСП3	194,0313	16	99,238512	24,81	163,5	58,5	392	-0,45711	0,71784595
РФ1	29,25714	70	126,37484	15,105	3	0	1024	57,73381	7,36903782
РФ2	11,5625	32	26,385403	4,6643	3,5	0	128	12,92631	3,50722785
АСЛ-О1	196,3729	118	174,17752	16,034	150	0	1000	6,748821	2,13746781
АСЛ-О2	201,5714	56	174,9938	23,385	150	0	1000	8,058879	2,52230064
ЦИК	103,9917	60	94,430294	12,191	71,25	10	427,5	3,117614	1,83345445
HsTnI1	117,7527	55	385,94835	52,041	17,7	3,6	2673,8	37,28352	5,84246255
HsTnI2	75,93642	53	174,92567	24,028	13	1,3	940	16,33443	3,93018121
HsTnI3	21,92857	21	51,076425	11,146	4,9	2,4	238	18,14714	4,16561042
BNP1	3075,126	93	6697,002	694,45	1245	9,02	35000	14,50253	3,79883622
BNP 2	2750,14	59	4055,4083	527,97	1314	11	18381	4,946903	2,32109861
BNP 3	1522,892	14	3781,8875	1010,8	245	43,36	14522	13,25845	3,60736975
Общ_бел1	67,47304	230	8,8082814	0,5808	67	48	98	0,198076	0,3193257
Общ_бел2	70,80816	147	9,351335	0,7713	72	44	93	-0,07844	-0,0892358
Общ_бел3	73,80488	41	10,412059	1,6261	75	25	91	11,41499	-2,52191901
Альбум1	37,40344	122	12,941655	1,1717	35	18	106	5,433533	1,62888622
Альбум2	35,26588	85	7,7994742	0,846	35	20	60	0,701308	0,52617377
Альбум3	41,58065	31	5,9876216	1,0754	42	28	51	-0,33688	-0,54803015
Мочев1	9,989708	240	9,3641477	0,6045	6,9	2,1	81	17,58094	3,520766

Мочев2	7,675316	158	6,0343991	0,4801	5,85	2	51,3	17,87512	3,44516604
Мочев3	6,007692	39	2,0891177	0,3345	5,8	3	12	1,808417	1,21361959
Креат1	134,8667	237	108,53477	7,0501	98	39,3	780	13,79109	3,4019332
Креат2	117,7881	159	84,840671	6,7283	98	50	769	26,25793	4,50953009
Креат3	100,859	39	31,395086	5,0272	97	54	218	4,786687	1,75572194
АСТ1	68,51514	185	202,74187	14,906	28,7	6	2370	93,6838	8,93132528
АСТ2	38,3109	156	55,68385	4,4583	24	10	561	55,70136	6,7111556
АСТ3	26,83333	39	25,729446	4,12	21	10	173	28,90771	5,06524974
АЛТ1	51,98913	184	108,51398	7,9998	23,5	4	952	44,05206	6,15795026
АЛТ2	33,15161	155	41,187445	3,3083	20	1	241	10,28142	3,13977123
АЛТ3	22,99487	39	18,133931	2,9038	18	4	113	15,8831	3,49454252
ГГТП1	82,31529	170	100,04568	7,6732	47,5	5	778	18,79872	3,82923119
ГГТП2	82,94626	147	109,58706	9,0386	45	5	718	14,86839	3,52947192
ГГТП3	70	35	110,55502	18,687	38	12	667	26,62862	4,92665156
ЩФ1	197,858	169	155,24368	11,942	166	44	1280	20,1276	3,7848079
ЩФ2	176,0992	129	139,58442	12,29	146	11	885	10,5615	2,91773223
Моч. кислота1	400,9467	75	203,82411	23,536	372	89	1086	0,946655	0,93828309
Моч. Кислота2	379	65	146,81845	18,211	360	133	915	2,559251	1,23930971
Моч. Кислота3	298,5517	29	94,397937	17,529	302	111	500	-0,56952	0,26945288
Хол1	4,082438	160	1,2721901	0,1006	4,1	1,17	9	0,680228	0,41894927
Хол2	4,221449	138	1,3109703	0,1116	4,2	0,9	8	-0,13087	0,05697909
Хол3	5,212857	35	0,9921592	0,1677	5,2	3,1	7,2	-0,4952	-0,11687872
Альфа1	5,131642	67	2,3643159	0,2888	5	2	13,8	3,51068	1,73497877
Альфа2	9,543284	67	2,8080093	0,3431	9	6	19	2,336803	1,35918194

Бетта	10,86597	67	2,87088	0,3507	11	4,5	20	1,097731	0,04607951
Гамма	22,24896	67	6,8640012	0,8386	22	12	48	2,924803	1,45037019
АГ	1,292667	15	0,48504	0,1252	1,33	0,69	2,5	1,386624	0,96645648
Глк1	5,455177	226	1,336047	0,0889	5,2	3,17	14,5	17,55556	3,16173799
Глк2	5,225638	149	2,098864	0,1719	5	1,9	27,4	85,7459	8,29620814
Глк3	5,028333	36	0,9451697	0,1575	4,885	2,2	7,5	1,746077	-0,26885049
Бил1	17,92759	237	19,178987	1,2458	13	5	174	37,03311	5,3928376
Бил2	15,56218	156	18,335896	1,468	11	1,8	178	44,39387	5,90477062
Бил3	15,69143	35	15,291162	2,5847	11	5	95	22,26183	4,37806426
АЧТВ1	44,75116	86	19,041223	2,0533	40	26	155	14,95654	3,32669198
АЧТВ 2	43,95797	69	19,781575	2,3814	40,7	24	155	15,65417	3,46848286
АЧТВ 3	38,8	28	8,8705088	1,6764	36,5	25	62,8	1,031367	1,08714023
ПИ1	82,93512	168	20,114803	1,5519	87,45	6	117	1,381785	-1,16269745
ПИ 2	81,07419	93	23,102347	2,3956	87	0	135	1,70149	-0,98624988
ПИ 3	76,88824	34	19,575197	3,3571	75	45	129	-0,14361	0,51192282
МНО1	1,451512	86	1,1850734	0,1278	1,2	0	10,67	44,07503	6,01121368
МНО 2	1,3675	76	1,0135694	0,1163	1,11	0,69	9,25	49,90357	6,53264984
МНО 3	1,744688	32	0,7004007	0,1238	1,6	0,7	3	-1,27714	0,35672742
ТВ1	22,59792	48	6,9265904	0,9998	22,05	12,7	39	-0,48556	0,41635291
ТВ 2	22,92105	38	10,895379	1,7675	21,6	0	63,3	4,185269	1,41366183
ТВ 3	18,22	15	5,8103602	1,5002	17,4	11,4	33,7	2,551146	1,33994101
Пр. доля печени1	161,2335	227	17,968338	1,1926	162	107	223	0,383321	0,19854704
Пр. доля печени2	154,2047	127	18,531543	1,6444	155	90	218	1,182575	0,02961721
Лев. доля печени1	98,9207	227	19,64447	1,3038	99	54	165	0,604325	0,36628737

Лев. доля печени2	98,33071	127	17,077812	1,5154	96	47	163	2,361373	0,55299959
Высота сел1	129,0253	237	24,611718	1,5987	128	83	250	1,771829	0,69790932
Высота сел2	125,6715	137	25,578055	2,1853	123	38	240	2,959549	0,67717791
Толщина сел1	55,14407	236	15,597204	1,0153	53	30	136	2,464502	1,08398061
Толщина сел2	50,86765	136	16,068745	1,3779	46	30	136	6,481642	2,00659299
CD3+%	65,52	5	9,5891605	4,2884	64	56	79,6	-0,44226	0,75118893
CD3+абс число	1,085	2	0,7000357	0,495	1,085	0,59	1,58		
CD3/CD4(Th)+%	44,65	2	11,384419	8,05	44,65	36,6	52,7		
CD3/CD4(Th)+абс число	0,68	2	0,523259	0,37	0,68	0,31	1,05		
CD3/CD8(Ts)+%	22,55	2	2,0506097	1,45	22,55	21,1	24		
CD3/CD8(Ts)+абс число	0,33	2	0,212132	0,15	0,33	0,18	0,48		
CD4/CD8%	1,394	5	0,5684452	0,2542	1,2	0,74	2,19	-0,7562	0,5270835
CD16/CD56(NK)+%	4,245	2	5,734636	4,055	4,245	0,19	8,3		
CD16/CD56(NK)+абс число	0,0365	2	0,0473762	0,0335	0,0365	0,003	0,07		
CD19(B-лф)+%	14,16667	3	2,0207259	1,1667	14,5	12	16		-0,72210865
CD19(B-лф)+абс число	0,215	2	0,106066	0,075	0,215	0,14	0,29		

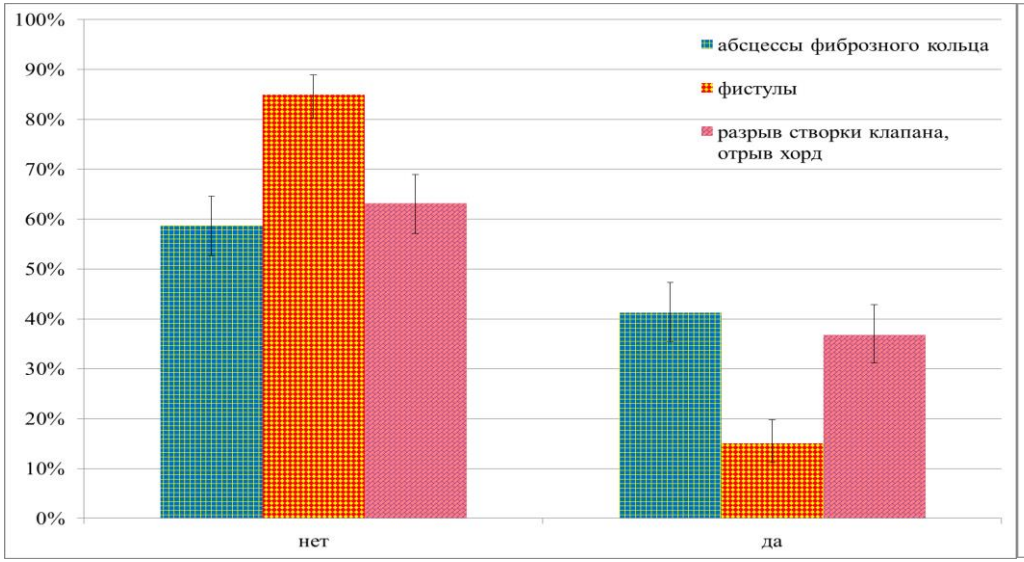


Рис. II.1.16. Частота внутрисердечных осложнений при поступлении

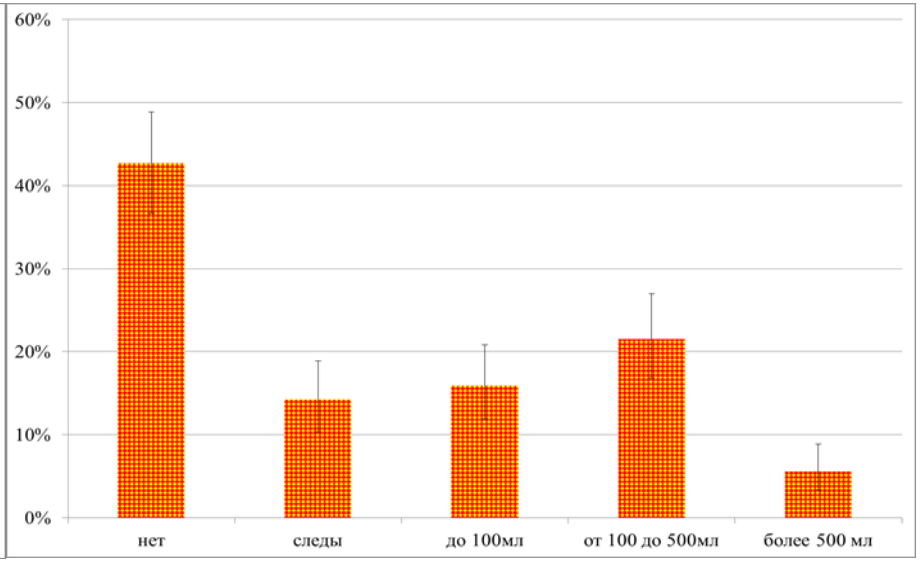


Рис. II.1.18 Выраженность гидроторакса при поступлении

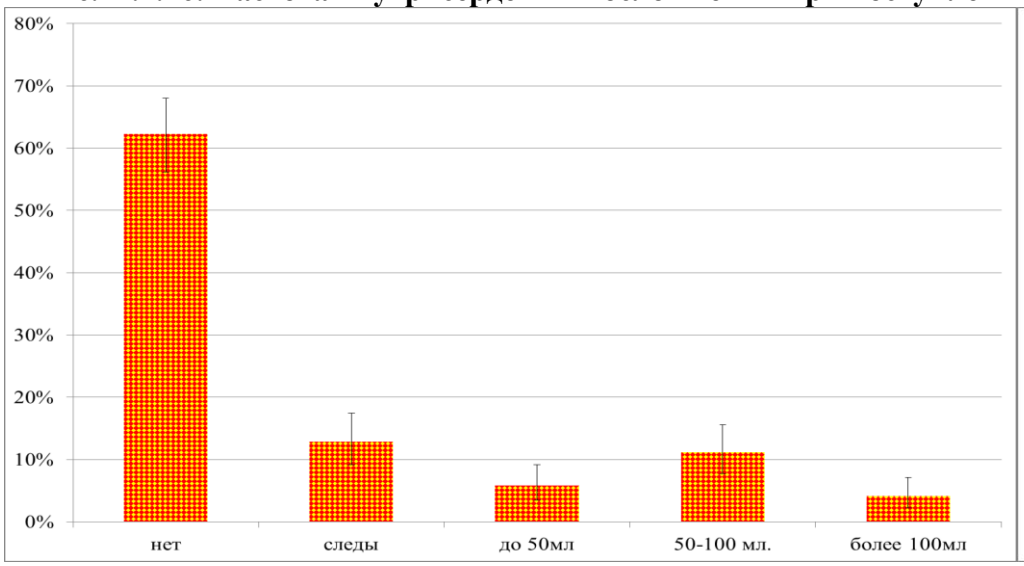


Рис. II.1.17 Выраженность гидроперикарда при поступлении

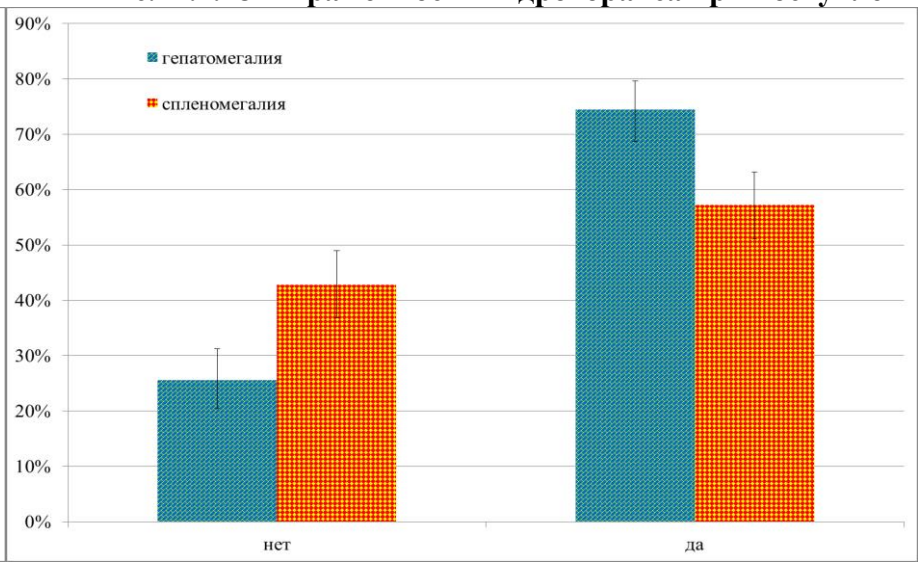


Рис. II.1.19. Исходная частота гепатомегалии и спленомегалии

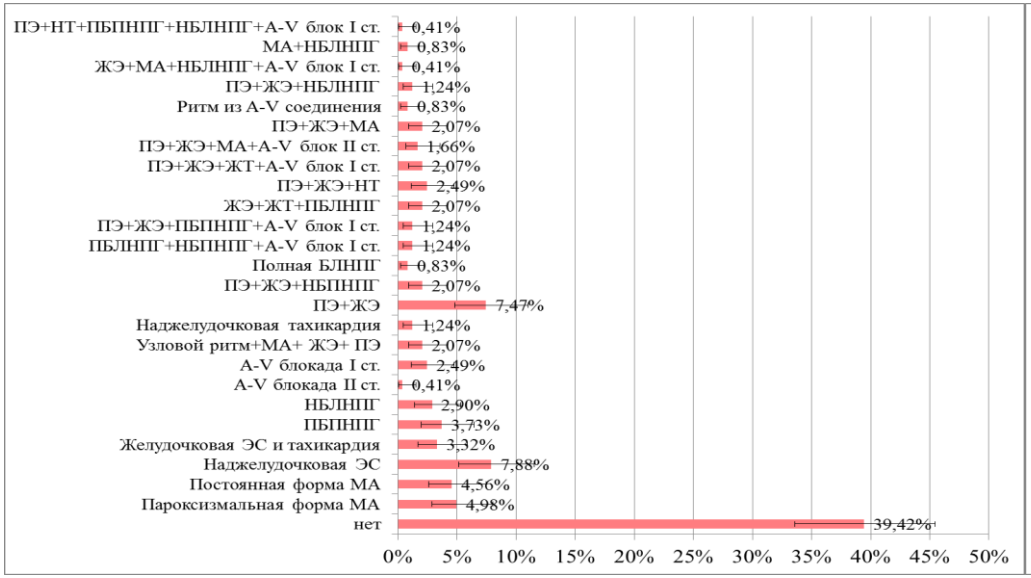


Рис. II.1.20 Частота нарушений ритма и проводимости

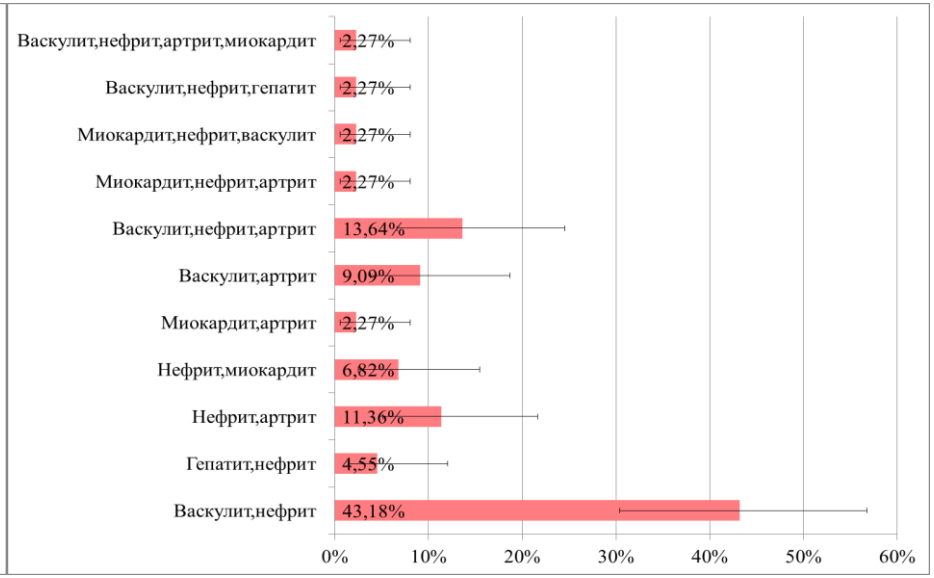


Рис. II.1.24 Структура полиорганных иммунных осложнений

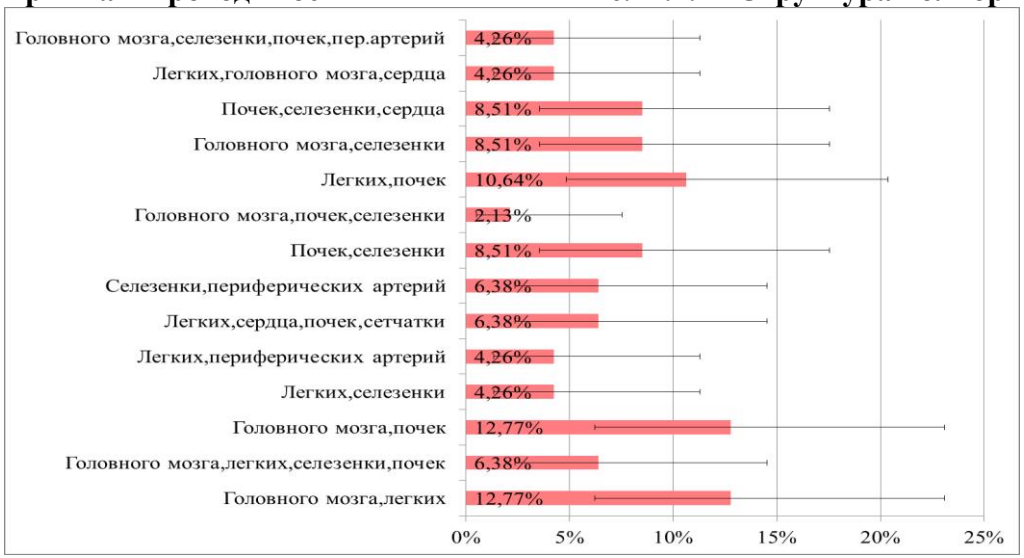


Рис. II.1.22 Структура множественных тромбоэмболий

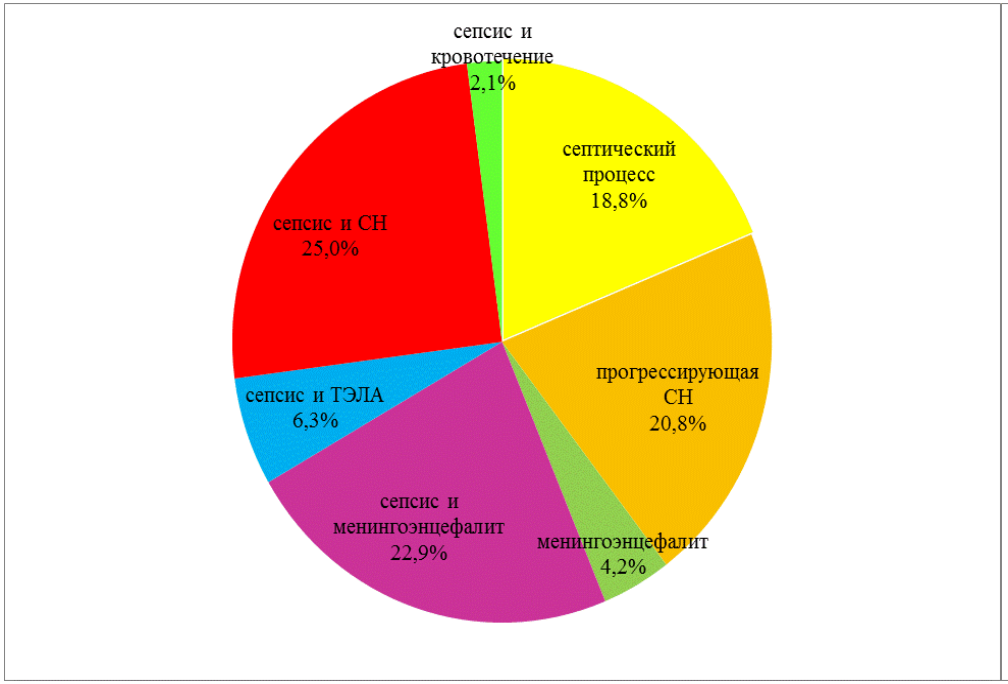


Рис. II.1.26 Структура госпитальной летальности

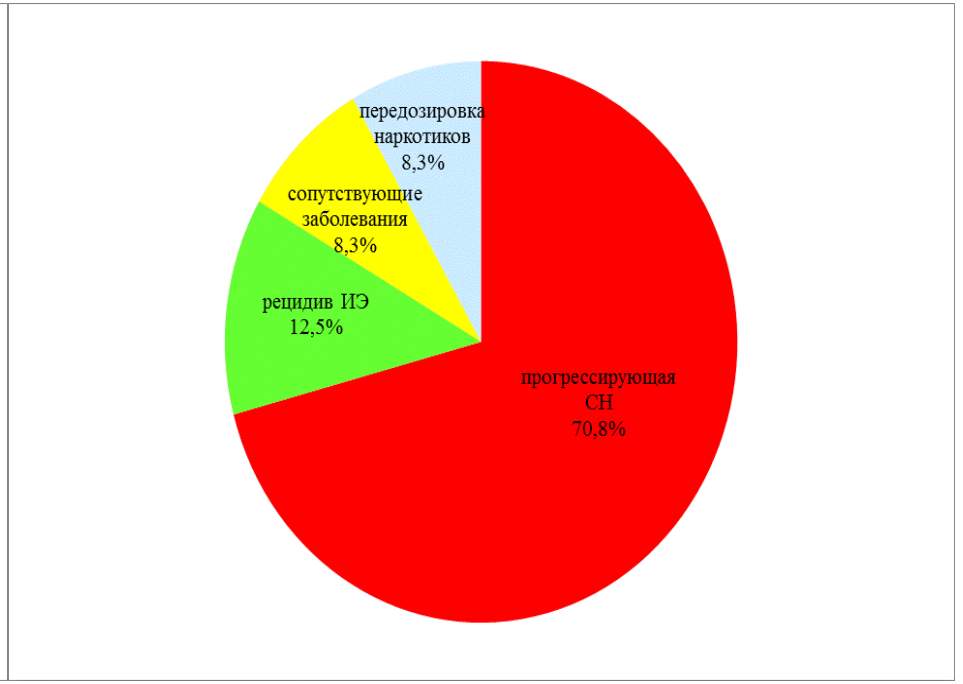


Рис. II.1.27 Структура отдаленной летальности

Приложение В Особенности течения инфекционного эндокардита в различные временные периоды

Таблица III.

1.1 Статистические параметры в группах больных, обследованных в 1997 - 2004 гг. и 2008 - 2015 годах

Группы	С 2008 года							До 2004 года										
	M	N	σ	m	Me	min	max	M	N	σ	m	Me	min	max	Асим-метрия	Эк-сцесс	p1	p2
возраст	48,21	121	18,54	1,69	49,00	18	87	44,80	120	15,78	1,44	44,00	18	79	0,24	-0,93	0,125	0,174
период до госпит.	57,02	118	69,52	6,40	30,00	2	425	98,75	120	108,65	9,92	60,00	3	570	2,64	8,89	0,001	0,000
ао1	33,31	118	3,53	0,33	33,00	26	47	32,82	120	5,39	0,49	32,00	23	54	1,04	2,63	0,402	0,031
ао2	33,53	106	3,44	0,33	33,00	27	50	32,55	91	5,49	0,58	32,00	22	55	1,18	4,10	0,130	0,003
ао3	32,69	62	3,04	0,39	33,00	26	39	30,41	22	2,24	0,48	31,00	26	35	0,24	0,02	0,002	0,001
пж1	28,13	119	7,09	0,65	27,00	17	58	30,29	120	5,42	0,49	30,50	17	45	1,03	2,77	0,008	0,000
пж2	27,64	106	5,93	0,58	27,00	18	47	29,99	97	5,88	0,60	30,00	17	52	0,65	0,94	0,005	0,000
пж3	26,25	63	6,76	0,85	25,00	16	53	29,05	22	3,67	0,78	29,00	22	34	1,29	3,30	0,069	0,003
пп.шир1	43,11	104	10,73	1,05	41,00	22	85	36,49	47	6,42	0,94	39,00	24	47	1,08	2,79	0,000	0,001
пп.дл1	50,89	66	7,65	0,94	50,00	32	77	45,00	1			45,00	45	45	0,90	1,87	0,447	0,325
пп.шир2	42,61	93	10,25	1,06	42,00	22	78	36,65	37	6,89	1,13	39,00	24	54	0,86	1,91	0,001	0,004
пп.дл2	50,52	62	7,22	0,92	50,00	35	73								0,90	1,38		
пп3	41,04	51	10,80	1,51	38,00	22	68	33,45	22	7,04	1,50	33,00	24	43	0,76	0,26	0,003	0,008
лж1	50,69	118	8,76	0,81	49,50	20	81	60,41	120	9,61	0,88	58,00	37	85	0,49	0,48	0,000	0,000
лж2	51,54	106	7,94	0,77	51,00	24	78	58,73	96	8,79	0,90	57,00	32	82	0,40	0,85	0,000	0,000
лж3	49,57	63	6,51	0,82	49,00	37	75	51,68	22	5,85	1,25	52,50	42	62	0,76	1,43	0,183	0,131
лп.шир1	45,51	119	10,16	0,93	44,00	27	79	43,97	120	7,79	0,71	45,00	26	70	0,65	0,94	0,188	0,515
лп.дл1	51,36	66	8,70	1,07	52,00	33	80								0,27	0,89		

лп.шир2	45,55	106	9,77	0,95	45,00	22	72	43,41	93	7,13	0,74	43,00	27	70	0,44	0,52	0,083	0,144
лп.дл2	52,15	62	8,49	1,08	53,00	33	68								-0,22	-0,41		
лп3	45,41	64	11,12	1,39	44,00	24	72	43,95	22	6,79	1,45	43,00	34	56	0,59	0,07	0,567	0,778
мжп1	11,61	118	2,06	0,19	12,00	7	15,8	10,76	119	2,39	0,22	11,00	6	20	0,41	0,42	0,004	0,001
мжп2	11,72	107	2,06	0,20	12,00	7	18	10,64	95	2,32	0,24	11,00	6	18	0,28	0,04	0,001	0,000
мжп3	11,75	62	2,13	0,27	12,00	7	16,2	11,64	22	1,47	0,31	12,00	9	14	-0,27	-0,68	0,812	0,598
зслж1	10,81	117	1,86	0,17	10,50	7	15	11,36	45	1,97	0,29	12,00	7	15	-0,17	-0,75	0,103	0,100
зслж2	11,00	106	1,81	0,18	11,00	7	16	11,25	36	1,84	0,31	11,50	7	14	-0,14	-0,43	0,471	0,404
зслж3	10,75	62	1,77	0,23	11,00	7	14	11,64	22	1,36	0,29	12,00	9	14	-0,40	-0,59	0,036	0,057
лг1	45,17	115	13,49	1,26	45,00	13	85	39,83	120	16,93	1,55	38,00	10	83	0,23	-0,13	0,008	0,003
лг2	46,02	104	15,47	1,52	44,00	12	93	34,07	96	15,55	1,59	31,00	10	87	0,67	0,51	0,000	0,000
лг3	35,09	64	15,45	1,93	33,00	12	73	32,59	22	22,13	4,72	28,00	10	94	0,76	0,40	0,561	0,183
фв1	53,51	119	8,04	0,74	53,00	36	76	58,49	120	10,80	0,99	59,50	35	88	0,15	-0,08	0,000	0,000
фв2	53,22	106	8,12	0,79	52,00	36	76	59,08	96	11,26	1,15	59,50	30	81	0,05	-0,34	0,000	0,000
фв3	57,16	64	8,29	1,04	58,00	35	72	56,86	22	6,68	1,42	58,00	44	65	-0,59	-0,15	0,882	0,627
l вег1	12,70	105	7,65	0,75	12,80	0	37	13,34	59	8,67	1,13	12,00	2	34	0,71	0,19	0,626	0,852
h вег1	9,55	102	7,85	0,78	8,00	0	57	6,87	58	4,12	0,54	6,00	0,8	17	3,01	16,51	0,017	0,042
l вег2	11,17	84	6,33	0,69	10,50	0	34	11,56	41	8,00	1,25	9,00	3	34	1,17	1,47	0,769	0,596
h вег2	8,62	83	6,51	0,71	7,00	0	38	5,90	40	2,87	0,45	5,00	2	12	2,24	7,80	0,013	0,032
l вег3	5,45	23	5,81	1,21	5,00	0	19,5	4,33	9	1,22	0,41	5,00	2	6	1,42	2,39	0,576	0,882
h.вег3	3,90	23	4,13	0,86	4,00	0	17	3,33	9	0,87	0,29	4,00	2	4	1,74	5,39	0,691	0,734
ар1	1,38	117	1,23	0,11	1,00	0	4	1,69	120	1,15	0,11	2,00	0	4	0,13	-1,05	0,046	0,033
ар2	1,56	106	1,39	0,13	1,00	0	4	1,74	96	1,22	0,12	2,00	0	4	0,10	-1,27	0,324	0,258
ар3	1,10	61	1,04	0,13	1,00	0	4	1,41	22	0,96	0,20	1,00	0	3	0,46	-0,61	0,225	0,175
мр1	2,02	117	1,07	0,10	2,00	0	4	1,71	120	0,97	0,09	2,00	0	4	-0,29	-0,55	0,022	0,015
мр2	2,13	106	1,09	0,11	2,00	0	4	1,83	96	1,00	0,10	2,00	0	4	-0,28	-0,55	0,041	0,045
мр3	1,69	62	1,14	0,14	2,00	0	4	1,67	24	1,17	0,24	2,00	0	4	0,16	-0,74	0,923	0,988
тр1	2,09	117	0,93	0,09	2,00	0	4	1,29	120	1,02	0,09	1,00	0	4	0,09	-0,61	0,000	0,000
тр2	2,27	106	0,89	0,09	2,00	0	4	1,23	95	1,05	0,11	1,00	0	4	-0,03	-0,70	0,000	0,000

тр3	1,69	62	1,11	0,14	2,00	0	4	1,27	22	1,03	0,22	1,00	0	3	0,23	-0,77	0,124	0,142
лр1	0,91	117	0,80	0,07	1,00	0	4	0,56	112	0,65	0,06	0,00	0	2	0,85	0,81	0,000	0,001
лр2	0,94	106	0,78	0,08	1,00	0	3	0,51	97	0,69	0,07	0,00	0	2	0,63	-0,61	0,000	0,000
лр3	0,62	61	0,69	0,09	1,00	0	2	0,73	22	0,77	0,16	1,00	0	2	0,62	-0,78	0,556	0,610
лейк1	12,50	121	6,63	0,60	11,40	1,52	41,2	9,17	120	3,51	0,32	8,85	2,3	29,2	1,82	5,42	0,000	0,000
лейк2	9,30	108	4,75	0,46	8,30	1,43	26,6	7,55	99	2,06	0,21	7,70	3,6	16	2,02	5,90	0,001	0,034
лейк3	6,63	63	2,44	0,31	6,10	1,3	14,2	7,04	22	2,28	0,49	6,40	4,1	13,7	1,26	2,18	0,501	0,391
нейтр1	77,81	120	10,73	0,98	78,50	41	98	69,25	44	8,95	1,35	69,00	48	90	-0,30	-0,22	0,000	0,000
нейтр2	70,52	107	12,96	1,25	70,40	33	98	63,36	36	6,66	1,11	62,00	55	87	0,27	0,25	0,002	0,000
нейтр3	60,72	63	10,74	1,35	61,20	19	85	57,95	22	5,20	1,11	58,00	50	72	-0,62	3,49	0,250	0,069
лимф1	16,38	121	9,20	0,84	15,90	1	56	24,57	109	8,81	0,84	25,00	4	58	0,53	0,48	0,000	0,000
лимф2	20,98	108	10,75	1,03	20,00	1	65	28,31	91	8,38	0,88	28,00	6	54	0,14	0,65	0,000	0,000
лимф3	28,89	63	8,91	1,12	28,00	11	76	28,23	22	5,68	1,21	30,50	14	34	2,04	12,56	0,746	0,615
моноц1	4,98	113	3,02	0,28	4,00	0,3	16	4,68	67	2,33	0,28	4,00	1,5	11	1,01	0,98	0,482	0,694
моноц2	5,48	100	2,88	0,29	5,00	0	14	5,19	56	2,81	0,38	5,00	0,5	13,5	0,60	0,20	0,545	0,320
моноц3	6,84	58	2,70	0,35	7,00	1	12								-0,09	-0,96		
эозин1	0,72	113	1,17	0,11	0,00	0	6	2,20	64	1,55	0,19	2,00	0,5	10	1,93	6,23	0,000	0,000
эозин2	1,99	100	2,48	0,25	1,05	0	12	2,77	55	1,70	0,23	2,00	1	8	1,75	4,47	0,038	0,000
эозин3	2,63	58	2,68	0,35	1,75	0	12								2,04	4,25		
гем1	106,32	121	24,14	2,19	105,00	54	196	109,29	120	24,06	2,20	114,00	43	160	0,10	0,64	0,340	0,099
гем2	103,62	109	23,09	2,21	104,00	60	167	111,82	100	22,75	2,28	115,50	4,05	162	-0,42	1,21	0,011	0,001
гем3	114,62	63	21,95	2,76	115,00	72	176	115,00	22	18,84	4,02	115,00	56	142	-0,11	0,21	0,942	0,775
эритр1	3,74	113	0,82	0,08	3,73	1,46	6,51	3,86	65	0,58	0,07	3,99	2,5	5,27	-0,16	1,09	0,307	0,215
эритр2	3,66	102	0,85	0,08	3,65	1,85	5,8	3,89	55	0,47	0,06	4,00	2,75	5,1	0,00	0,06	0,063	0,020
эритр3	3,98	58	0,83	0,11	3,97	2,11	6,33								0,07	0,59		
тромб1	206,77	119	109,88	10,07	197,00	10	582	219,39	118	75,46	6,95	211,00	34	538,9	0,96	2,21	0,304	0,043
тромб2	276,79	108	145,11	13,96	263,00	7	690	223,74	98	61,09	6,17	220,00	96	462	1,17	2,40	0,001	0,000
тромб3	261,18	62	73,61	9,35	265,50	18	455	225,68	22	59,10	12,60	229,50	112	404	-0,42	2,27	0,045	0,003
соэ1	38,07	119	18,65	1,71	39,00	2	75	33,08	120	17,38	1,59	32,00	2	74	0,15	-0,85	0,034	0,034

соэ2	34,60	108	20,19	1,94	32,00	2	83	19,31	100	13,63	1,36	16,00	2	65	0,71	-0,51	0,000	0,000
соэ3	16,14	63	13,15	1,66	12,00	1	71	14,27	22	8,11	1,73	11,50	8	46	2,27	6,19	0,533	0,736
iga1	5,23	45	3,92	0,58	4,39	0,15	17,14	4,79	63	3,85	0,49	4,20	0,2	19,9	1,30	2,12	0,564	0,420
iga2	3,41	20	1,92	0,43	3,43	1	10,06	3,65	23	2,56	0,53	3,50	0,1	10,6	1,26	2,24	0,734	0,836
igm1	2,31	45	1,63	0,24	2,20	0,17	7,62	5,30	63	3,28	0,41	5,60	0,2	11,4	0,76	-0,41	0,000	0,000
igm2	2,17	20	2,20	0,49	1,78	0,59	10,8	5,79	23	2,92	0,61	5,15	0,4	13,2	1,09	0,59	0,000	0,000
igg1	39,00	45	54,65	8,15	23,93	5,8	346,8	23,97	63	12,14	1,53	24,20	2,2	54,2	6,38	51,19	0,037	0,491
igg2	17,48	20	10,51	2,35	16,97	4,2	46	23,09	23	9,14	1,91	22,60	6,1	42,1	0,26	-0,15	0,069	0,062
срб1	68,17	104	57,17	5,61	48,00	0,43	274,8	79,19	79	106,06	11,93	42,00	6	756	3,75	25,98	0,368	0,412
срб2	51,27	94	58,26	6,01	25,38	0,18	289	40,00	60	49,60	6,40	17,50	6	187	1,89	3,63	0,218	0,082
срб3	11,64	37	17,57	2,89	6,00	0,46	90,2								3,07	10,88		
рф1	27,72	65	130,57	16,19	3,00	0	1024	49,20	5	46,82	20,94	38,00	15	129	7,37	57,73	0,717	0,002
рф2	7,53	30	16,10	2,94	3,00	0	67	72,00	2	79,20	56,00	72,00	16	128	3,51	12,93	0,000	0,029
асло1	129,84	64	117,03	14,63	140,00	0	600	275,22	54	197,51	26,88	200,00	125	1000	2,14	6,75	0,000	0,000
асло2	124,19	31	68,40	12,28	140,00	0	300	297,52	25	216,81	43,36	200,00	125	1000	2,52	8,06	0,000	0,000
цик	110,67	9	54,52	18,17	120,00	12	179	102,81	51	100,19	14,03	60,00	10	427,5	1,83	3,12	0,820	0,194
о. бел1	66,99	120	8,80	0,80	67,00	48	90	68,00	110	8,83	0,84	67,00	48	98	0,32	0,20	0,386	0,514
о. бел2	69,39	94	10,00	1,03	69,00	44	93	73,32	53	7,53	1,03	73,00	56	87	-0,09	-0,08	0,014	0,013
о. бел3	73,80	41	10,41	1,63	75,00	25	91								-2,52	11,41		
альб1	32,97	84	11,25	1,23	31,50	18	106	47,21	38	10,98	1,78	46,00	25	65	1,63	5,43	0,000	0,000
альб2	33,99	73	7,30	0,85	34,00	20	60	43,00	12	6,27	1,81	43,00	34	54	0,53	0,70	0,000	0,000
альб3	41,58	31	5,99	1,08	42,00	28	51								-0,55	-0,34		
мочев1	9,39	120	7,15	0,65	7,45	2,1	45,5	10,59	120	11,15	1,02	6,40	2,9	81	3,52	17,58	0,322	0,667
мочев2	7,91	95	5,64	0,58	6,00	2	27,3	7,32	63	6,62	0,83	5,50	3,5	51,3	3,45	17,88	0,551	0,887
мочев3	6,01	39	2,09	0,33	5,80	3	12								1,21	1,81		
креат1	128,78	118	85,35	7,86	98,00	39,3	542	140,90	119	127,53	11,69	100,00	50	780	3,40	13,79	0,391	0,655
креат2	116,65	95	67,43	6,92	101,00	50	435	119,48	64	106,13	13,27	91,00	55	769	4,51	26,26	0,837	0,285
креат3	100,86	39	31,40	5,03	97,00	54	218								1,76	4,79		
аст1	82,59	109	246,56	23,62	30,00	12	2370	48,33	76	112,25	12,88	26,00	6	983	8,93	93,68	0,259	0,184

аст2	42,58	94	68,57	7,07	23,65	10	561	31,84	62	25,30	3,21	25,00	10	123	6,71	55,70	0,240	0,804
аст3	26,83	39	25,73	4,12	21,00	10	173								5,07	28,91		
алт1	58,18	108	133,36	12,83	22,50	4	952	43,20	76	56,77	6,51	27,00	9	414	6,16	44,05	0,358	0,443
алт2	33,18	93	43,94	4,56	18,00	1	241	33,11	62	37,03	4,70	22,50	8	224	3,14	10,28	0,992	0,027
алт3	22,99	39	18,13	2,90	18,00	4	113								3,49	15,88		
ггтп1	89,12	95	94,43	9,69	56,00	5	530	73,69	75	106,76	12,33	44,00	10	778	3,83	18,80	0,320	0,078
ггтп2	96,39	85	114,07	12,37	54,00	5	718	64,52	62	101,14	12,84	38,50	10	678	3,53	14,87	0,082	0,002
ггтп3	70,00	35	110,56	18,69	38,00	12	667								4,93	26,63		
щф1	182,57	93	146,83	15,23	150,00	44	1070	216,57	76	164,00	18,81	180,50	69	1280	3,78	20,13	0,157	0,016
щф2	163,65	67	150,04	18,33	113,00	11	885	189,55	62	127,17	16,15	154,00	50	865	2,92	10,56	0,294	0,003
хол1	3,88	96	1,32	0,13	3,84	1,17	9	4,39	64	1,14	0,14	4,25	2,1	6,8	0,42	0,68	0,012	0,007
хол2	4,06	84	1,33	0,15	4,10	0,9	8	4,47	54	1,25	0,17	4,45	2,2	7,3	0,06	-0,13	0,078	0,087
хол3	5,21	35	0,99	0,17	5,20	3,1	7,2								-0,12	-0,50		
альфа1	5,59	25	3,24	0,65	4,00	2	13,8	4,86	42	1,63	0,25	5,00	2	10	1,73	3,51	0,225	0,947
альфа2	10,77	25	3,21	0,64	10,00	6	19	8,81	42	2,28	0,35	8,00	6	17	1,36	2,34	0,005	0,005
бетта	9,38	25	3,70	0,74	9,00	4,5	20	11,75	42	1,76	0,27	12,00	8	15	0,05	1,10	0,001	0,000
гамма	24,24	25	8,42	1,68	23,00	12	48	21,06	42	5,52	0,85	21,00	13	42	1,45	2,92	0,067	0,194
аг	1,29	15	0,49	0,13	1,33	0,69	2,5								0,97	1,39		
глк1	5,57	116	1,71	0,16	5,18	3,17	14,5	5,34	110	0,76	0,07	5,30	3,5	7,3	3,16	17,56	0,204	0,693
глк2	5,24	94	2,61	0,27	4,90	1,9	27,4	5,21	55	0,62	0,08	5,10	3,7	6,8	8,30	85,75	0,929	0,047
глк3	5,03	36	0,95	0,16	4,89	2,2	7,5								-0,27	1,75		
бил1	20,22	117	23,70	2,19	15,00	5	174	15,69	120	13,10	1,20	12,50	6	123	5,39	37,03	0,069	0,178
бил2	17,10	94	22,76	2,35	11,00	1,8	178	13,23	62	7,43	0,94	11,00	5	45	5,90	44,39	0,197	0,815
бил3	15,69	35	15,29	2,58	11,00	5	95								4,38	22,26		
ачтв1	44,75	86	19,04	2,05	40,00	26	155								3,33	14,96		
ачтв2	43,96	69	19,78	2,38	40,70	24	155								3,47	15,65		
ачтв3	38,80	28	8,87	1,68	36,50	25	62,8								1,09	1,03		
пи1	77,79	98	22,05	2,23	81,50	6	117	90,14	70	14,32	1,71	92,50	42	106	-1,16	1,38	0,000	0,000
пи2	80,35	82	23,75	2,62	85,50	0	135	86,45	11	17,52	5,28	92,00	50	103	-0,99	1,70	0,414	0,359

пи3	76,89	34	19,58	3,36	75,00	45	129								0,51	-0,14		
мно1	1,45	86	1,19	0,13	1,20	0	10,67								6,01	44,08		
мно2	1,37	76	1,01	0,12	1,11	0,69	9,25								6,53	49,90		
мно3	1,74	32	0,70	0,12	1,60	0,7	3								0,36	-1,28		
пв1	22,60	48	6,93	1,00	22,05	12,7	39								0,42	-0,49		
пв2	22,92	38	10,90	1,77	21,60	0	63,3								1,41	4,19		
пв3	18,22	15	5,81	1,50	17,40	11,4	33,7								1,34	2,55		
по1	1,12	32	0,28	0,05	1,02	0,89	1,91								1,95	3,37		
по2	1,51	25	1,99	0,40	1,09	0,74	11								4,87	24,06		
по3	1,26	12	0,42	0,12	1,10	0,77	2,2								1,35	1,28		
ркфм1	19,33	29	8,26	1,53	21,00	1,17	28								-0,86	-0,57		
ркфм2	14,26	16	8,18	2,05	9,50	4,5	28								0,46	-1,55		
печ.пр1	163,31	118	19,84	1,83	164,00	107	223	158,98	109	15,47	1,48	161,00	120	186	0,20	0,38	0,069	0,179
печ.пр2	159,40	75	18,80	2,17	160,00	108	218	146,71	52	15,45	2,14	145,00	90	180	0,03	1,18	0,000	0,000
печ.лев1	101,51	118	20,74	1,91	102,50	58	165	96,12	109	18,06	1,73	94,00	54	152	0,37	0,60	0,039	0,069
печ.лев2	100,37	75	18,72	2,16	100,00	47	163	95,38	52	14,03	1,95	93,50	54	125	0,55	2,36	0,106	0,117
l_сел1	131,28	117	28,08	2,60	130,00	83	250	126,83	120	20,56	1,88	125,00	90	178	0,70	1,77	0,164	0,269
l_сел2	127,37	75	30,17	3,48	125,00	38	240	123,61	62	18,62	2,37	120,00	90	178	0,68	2,96	0,394	0,437
h_сел1	58,57	116	16,40	1,52	55,50	34	136	51,83	120	14,07	1,28	52,00	30	83	1,08	2,46	0,001	0,001
h_сел2	57,43	74	17,37	2,02	53,00	36	136	43,03	62	9,78	1,24	40,00	30	80	2,01	6,48	0,000	0,000

а. Группирующая переменная: группа

р1-дисперсионный анализ

Р2-критерии Мана-Уитни

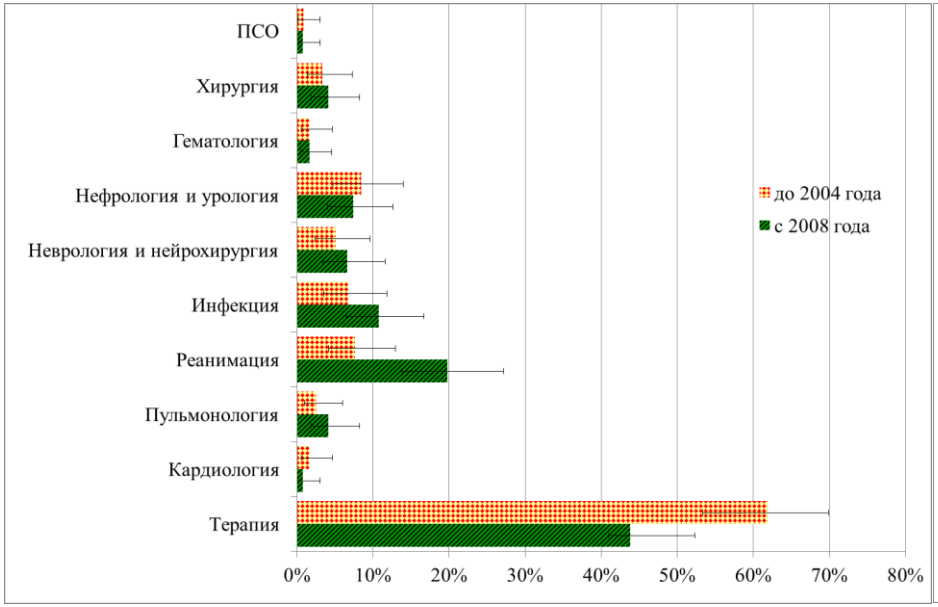


Рисунок III.1.2 Отделения для поступления

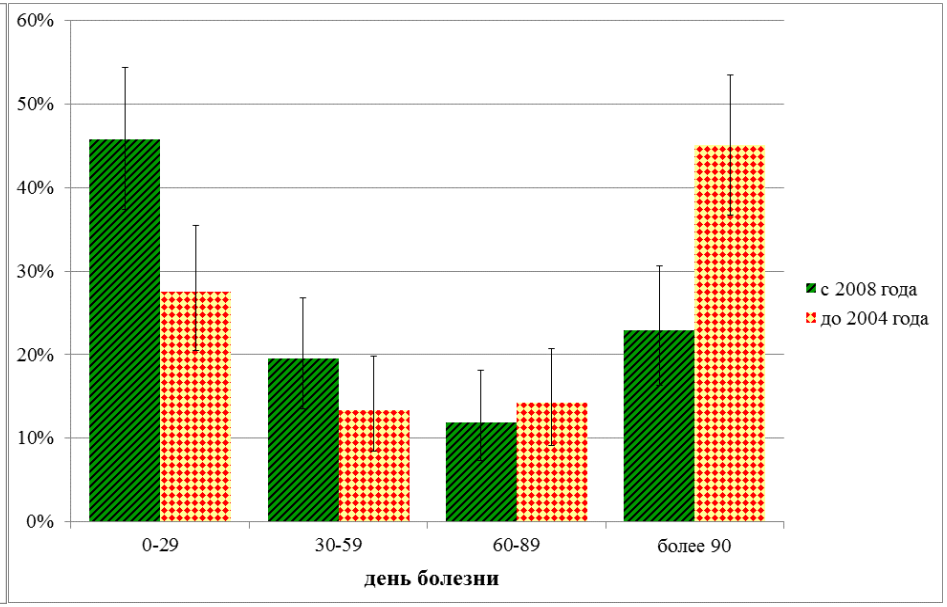


Рисунок III.1.3 Длительность догоспитального периода

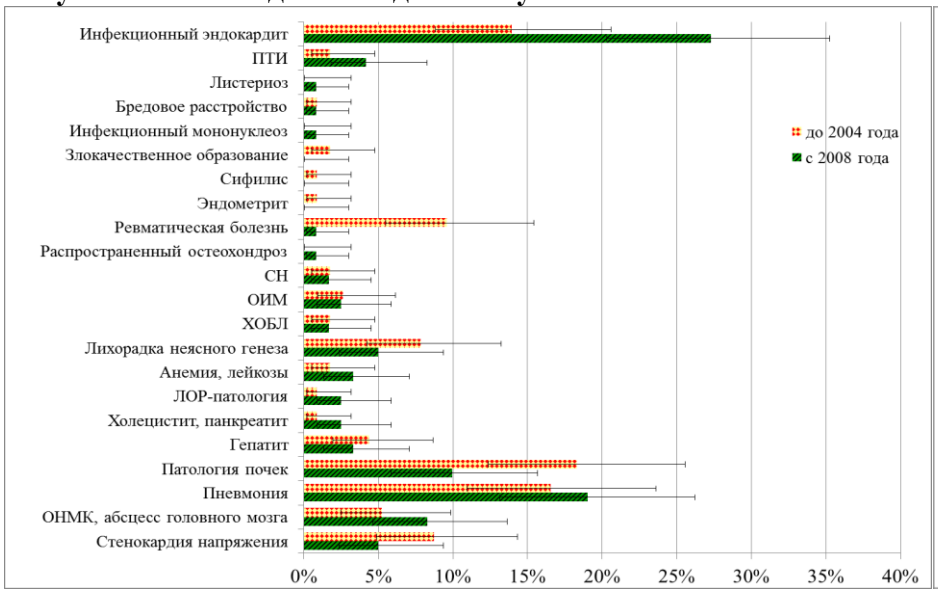


Рисунок III.1.4 Сравнительный анализ направительных диагнозов

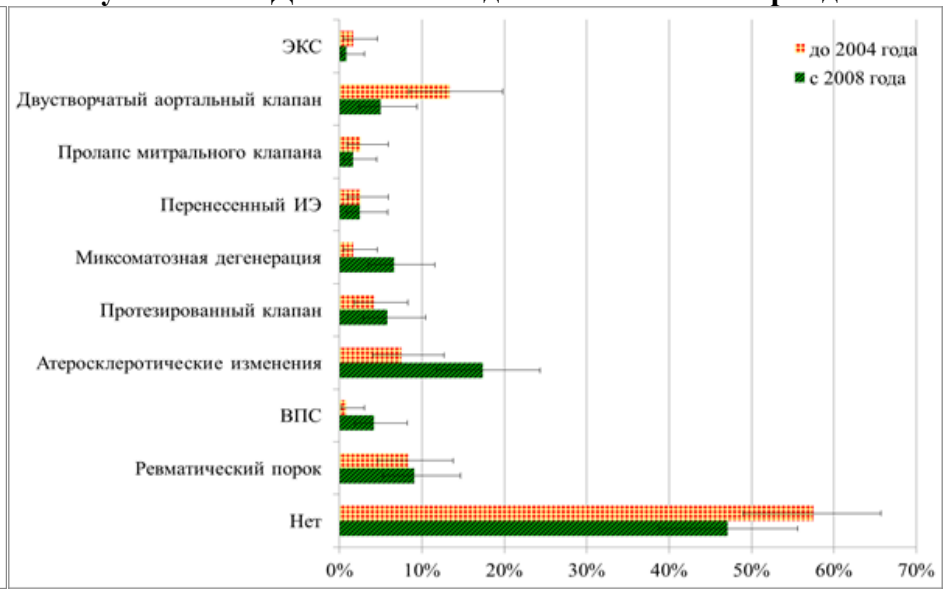


Рисунок III.1.6 Фоновые состояния клапанного аппарата при ВИЭ

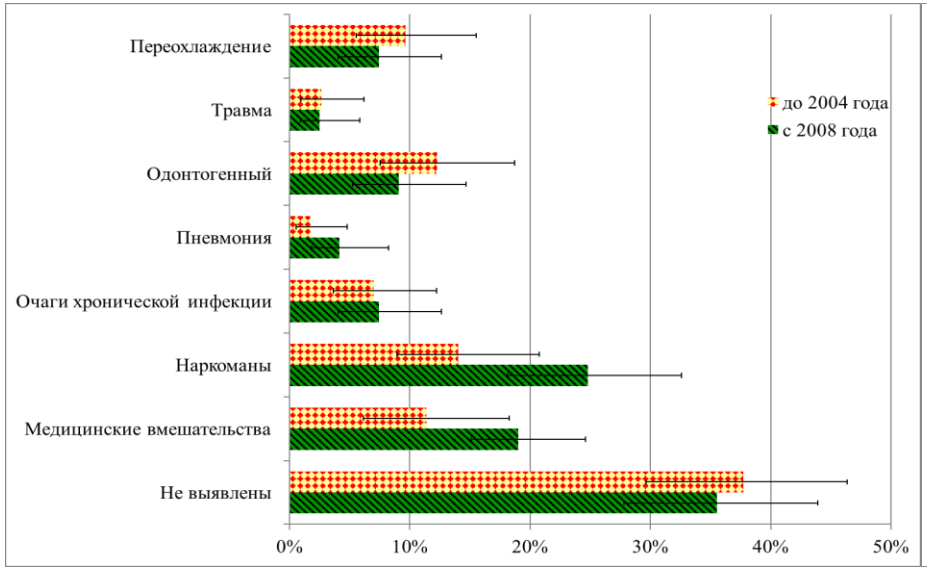


Рисунок III.1.7 Сравнительный анализ источников инфекции

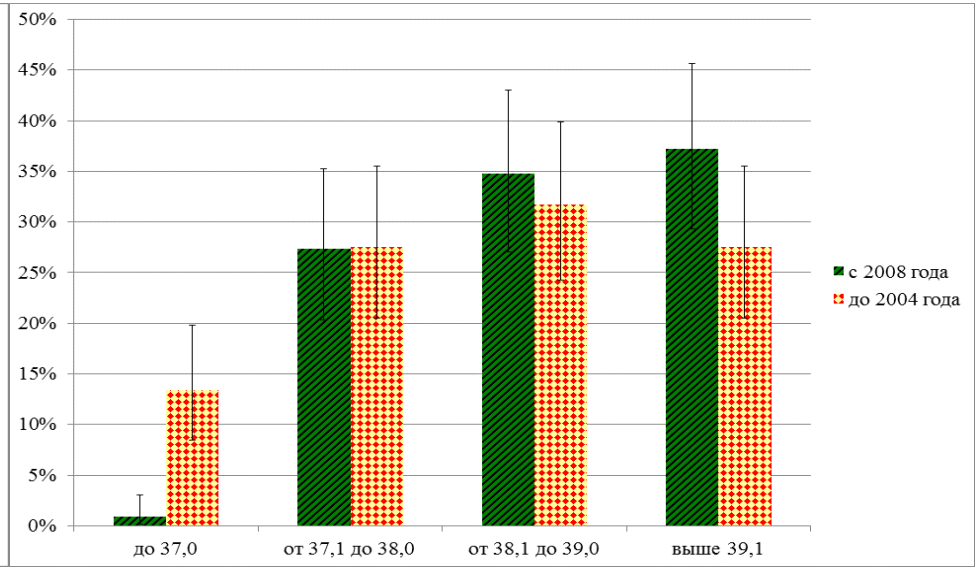


Рисунок III.1.8 Распределение выраженности лихорадки

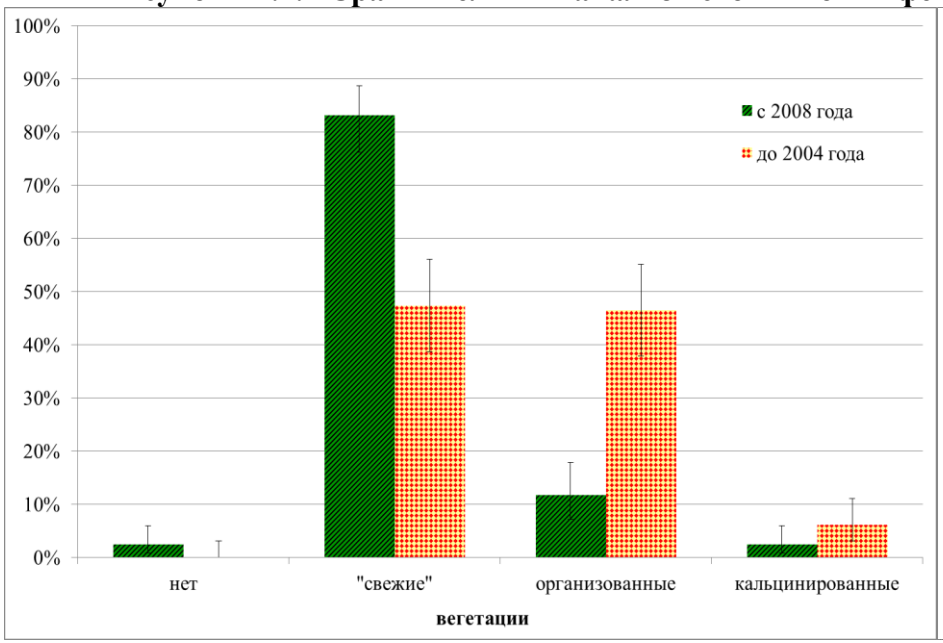


Рисунок III.1.9 Характер вегетаций в разные периоды наблюдения

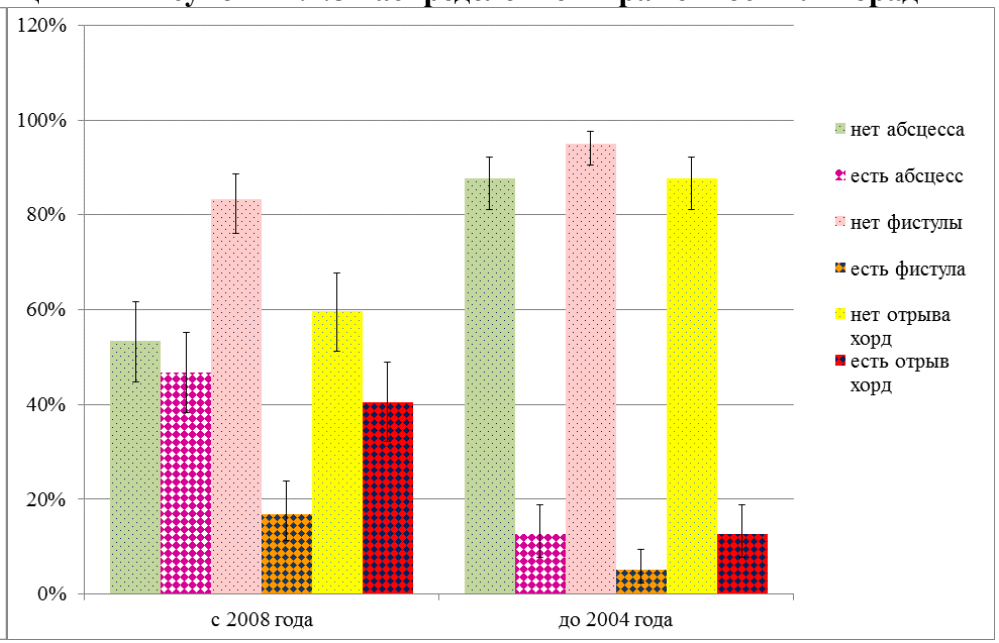


Рисунок III.1.12 Частота внутрисердечных осложнений

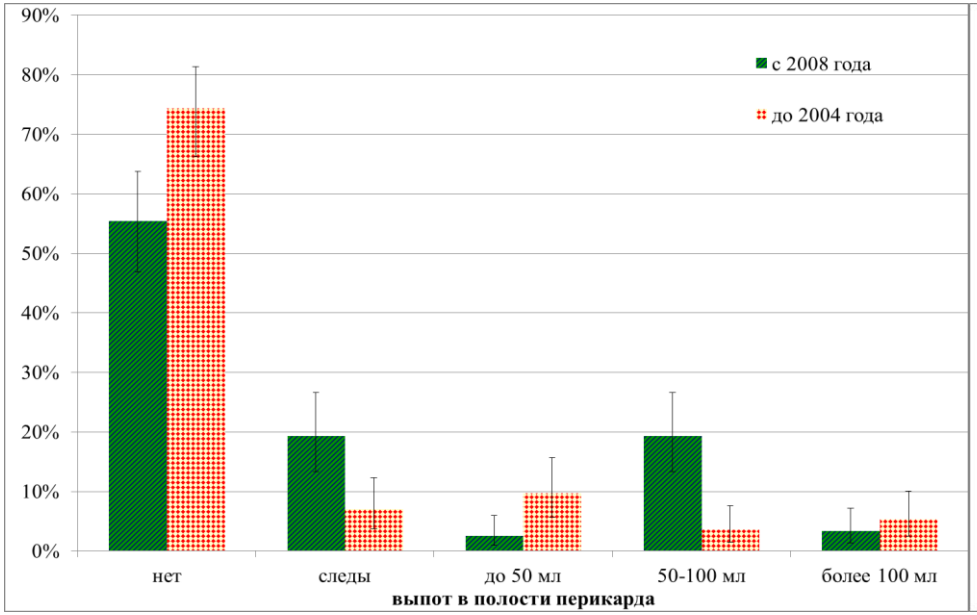


Рисунок III.1.13 Выраженность гидроперикарда

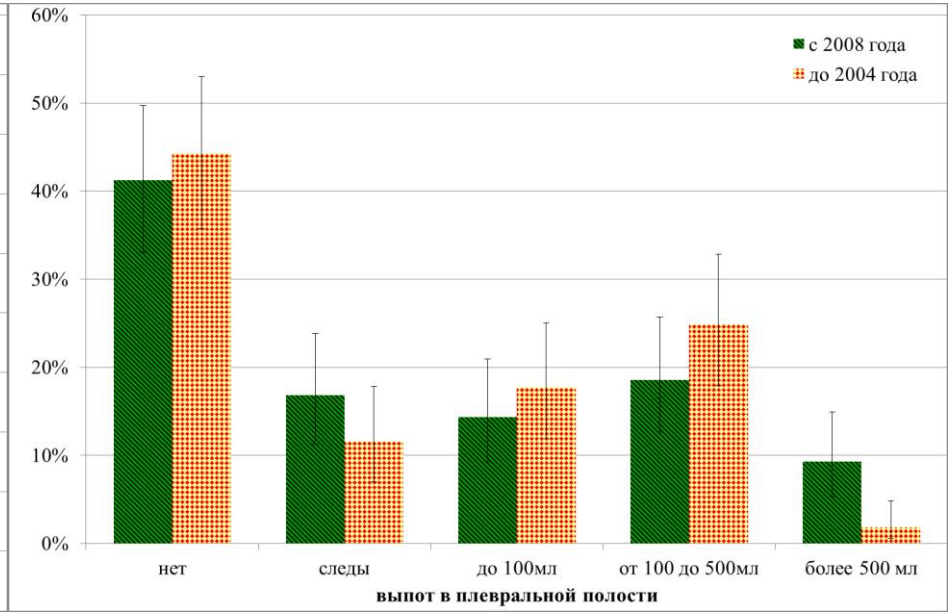


Рисунок III.1.14 Выраженность выпотного плеврита

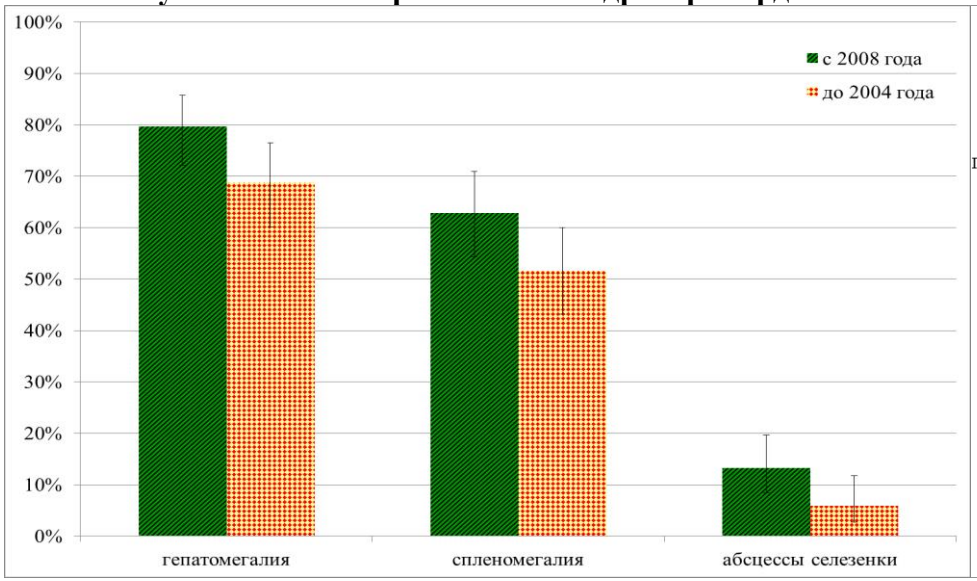


Рисунок III.1.15 Частота гепатомегалии, поражения селезенки

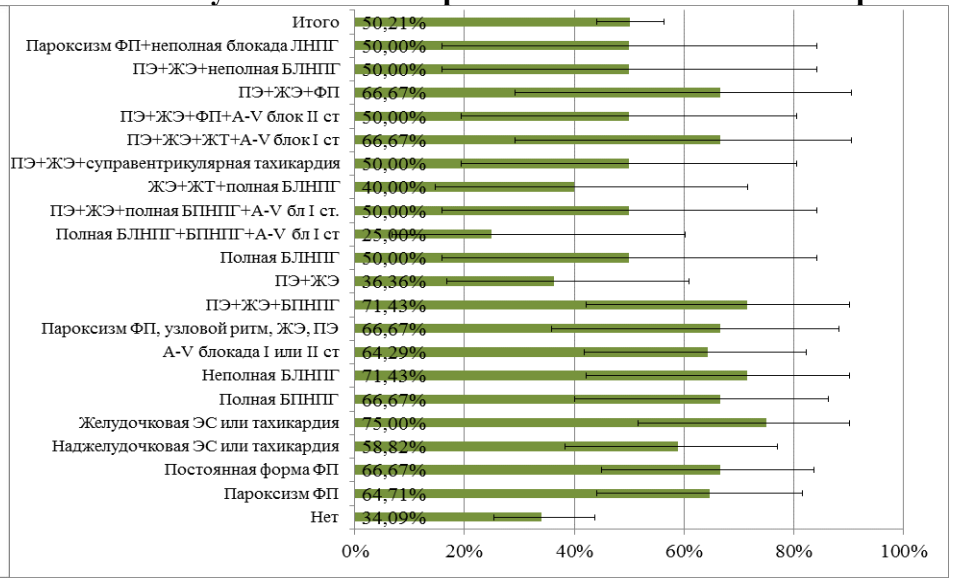


Рисунок III.1.16 Доля аритмии при современном ИЭ

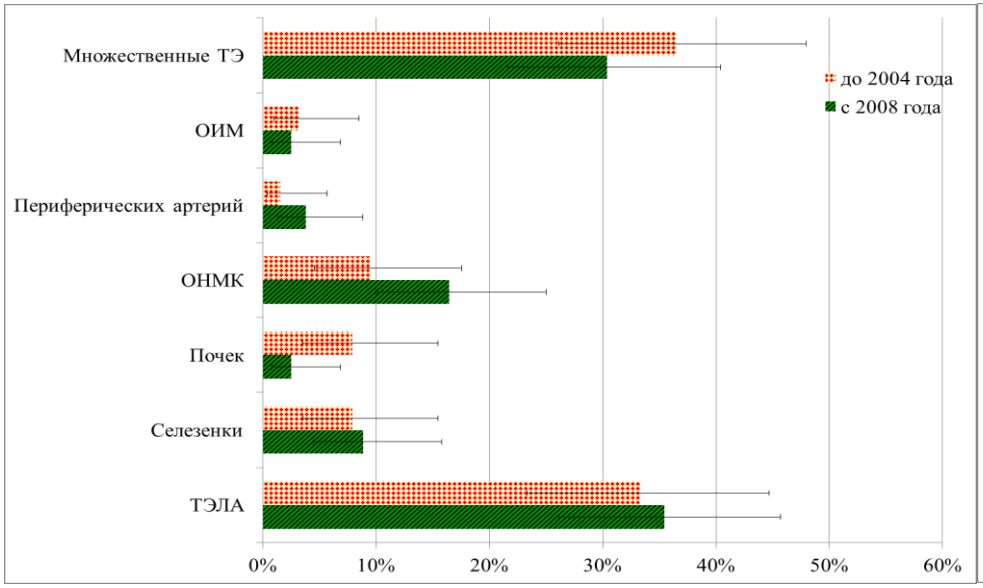


Рисунок III.1.18 Структура эмболических осложнений

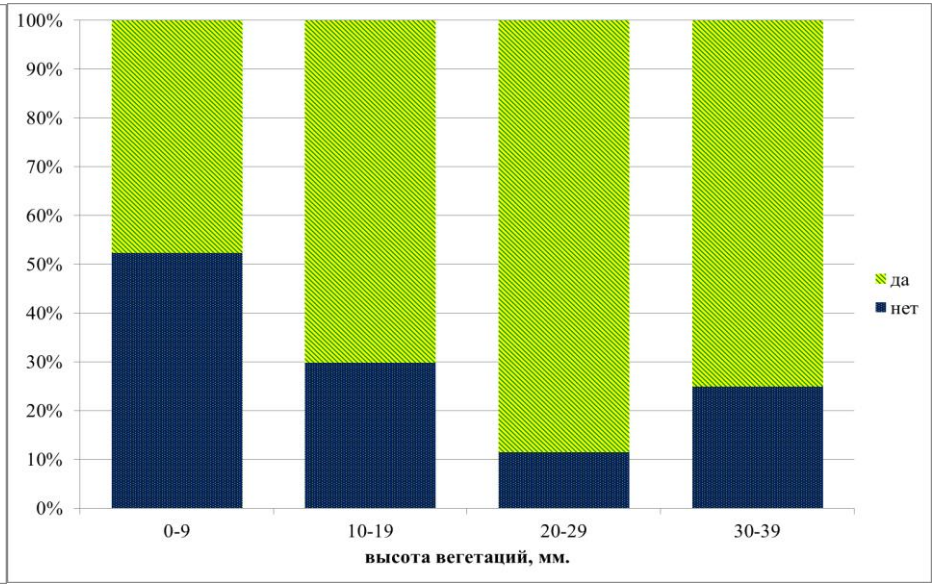


Рисунок III.1.19 Связь высоты вегетаций и эмболии

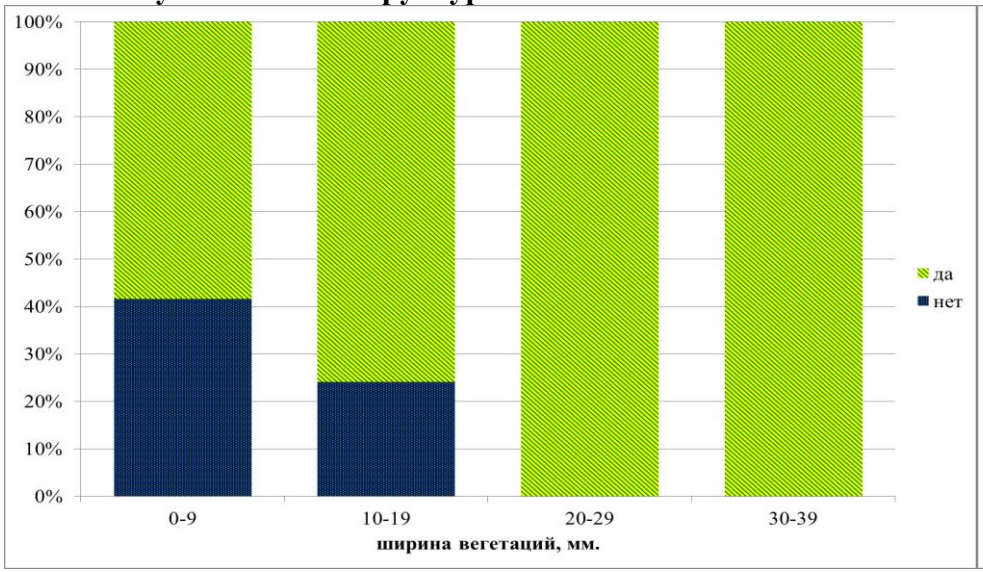


Рисунок III.1.20 Распределение по ширине вегетаций

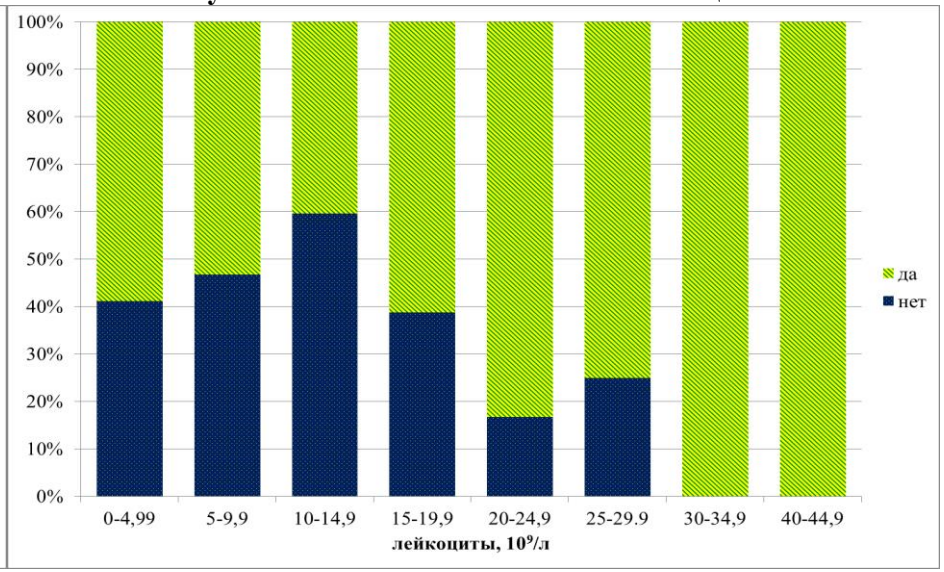


Рисунок III.1.21 Связь уровня лейкоцитов и эмболии

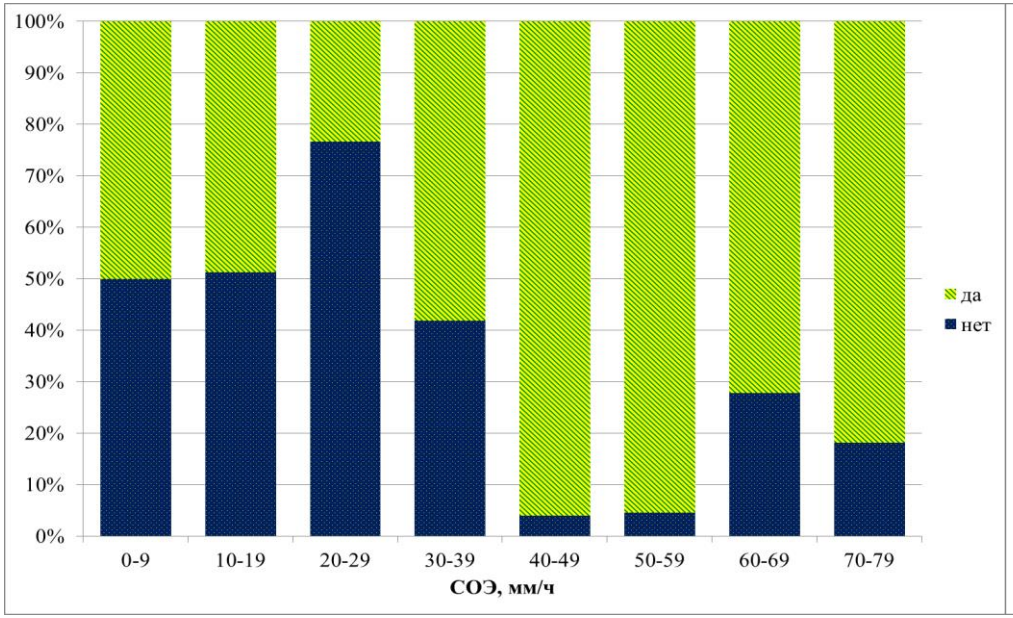


Рисунок III.1.22 Связь уровня СОЭ с тромбоэмболией

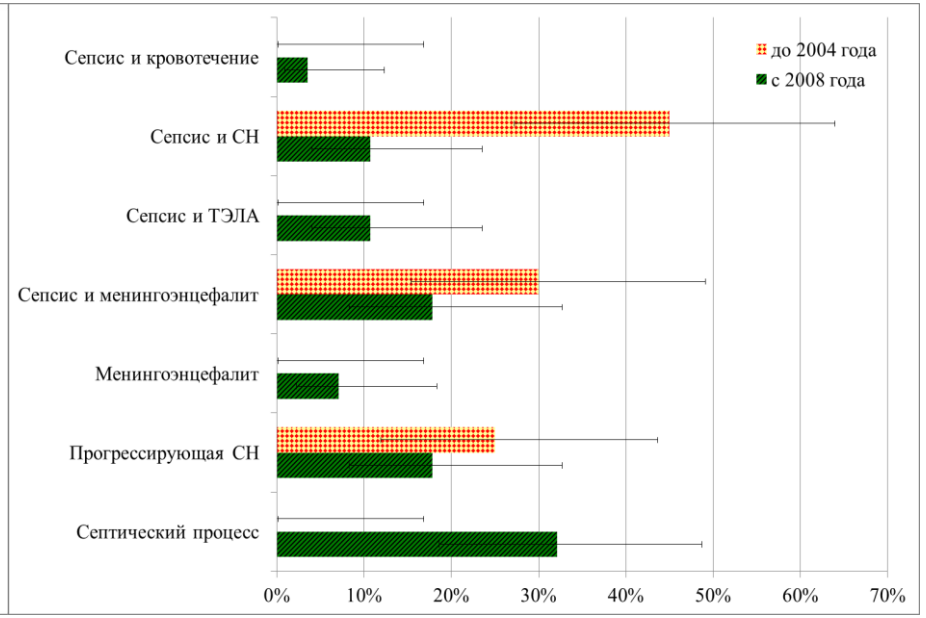


Рисунок III.1.26 Структура причин госпитальной летальности

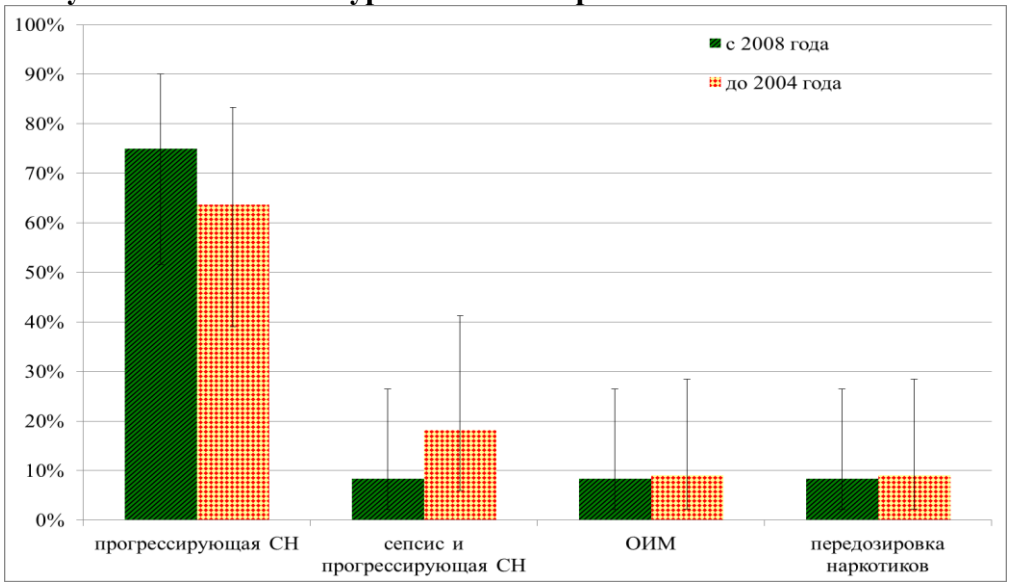


Рисунок III.1.27 Структура причин смерти через полгода после выписки

Приложение С Сравнительная характеристика больных с ПИЭ и ВИЭ

Таблица III.

2.1 Статистические параметры в группах больных с ПИЭ и ВИЭ (переменные с небольшим коэффициентом эксцесса)

Вариант	ПИЭ				ВИЭ						Итого		
	M	N	σ	m	M	N	σ	m	Среднее	Me	Асимметрия	Эксцесс	p1
Возраст	41,57	126	14,51	1,29	51,87	115	18,56	1,73	46,49	47	0,23	-0,91	0
Ao1	32,05	123	4,07	0,37	34,15	115	4,81	0,45	33,06	32	1,04	2,63	0
Ao2	31,99	97	4,02	0,41	34,13	100	4,74	0,47	33,08	32	1,18	4,1	0,001
Ao3	31,3	40	3,08	0,49	32,82	44	2,8	0,42	32,1	32	0,24	0,02	0,02
ПЖ1	29,87	124	6,74	0,6	28,5	115	5,93	0,55	29,21	29	1,03	2,77	0,098
ПЖ2	29,32	103	6,28	0,62	28,19	100	5,7	0,57	28,76	28	0,65	0,94	0,181
ПЖ3	27,6	40	7,29	1,15	26,42	45	5,09	0,76	26,98	26	1,29	3,3	0,386
ПП ширина1	41,88	73	10,2	1,19	40,27	78	9,92	1,12	41,05	40	1,08	2,79	0,328
ПП длина1	51,07	29	8,53	1,58	50,61	38	6,97	1,13	50,81	50	0,9	1,87	0,807
ПП ширина2	41,43	60	9,27	1,2	40,47	70	10,23	1,22	40,92	40	0,86	1,91	0,578
ПП длина2	50,85	27	7,88	1,52	50,26	35	6,78	1,15	50,52	50	0,9	1,38	0,751
ПП3	37,42	36	10,25	1,71	40,05	37	10,49	1,72	38,75	37	0,76	0,26	0,281
ЛЖ1	54,44	123	10,17	0,92	56,83	115	10,53	0,98	55,59	54,5	0,49	0,48	0,077
ЛЖ2	54	102	8,97	0,89	55,93	100	9,13	0,91	54,96	54	0,4	0,85	0,131
ЛП длина1	46,96	28	7,05	1,33	54,61	38	8,44	1,37	51,36	52	0,27	0,89	0
ЛП ширина2	42,25	99	7,55	0,76	46,82	100	9,16	0,92	44,55	45	0,44	0,52	0
ЛП длина2	48,56	27	8,39	1,61	54,91	35	7,57	1,28	52,15	53	-0,22	-0,41	0,003
ЛП3	41,12	41	7,92	1,24	48,6	45	10,75	1,6	45,03	44	0,59	0,07	0
МЖП1	10,55	122	2,34	0,21	11,73	115	2,2	0,21	11,13	11	0,12	1,28	0

МЖП2	10,6	101	2,47	0,25	11,7	101	2,08	0,21	11,15	11	-0,05	1,13	0,001
МЖП3	11,48	39	2,15	0,34	11,94	45	1,79	0,27	11,72	12	-0,27	-0,68	0,289
ЗСЛЖ1	10,41	75	2,08	0,24	11,28	87	1,88	0,2	10,88	11	-0,72	1,68	0,006
ЗСЛЖ2	10,51	63	2,17	0,27	11,33	79	1,69	0,19	10,97	11	-0,86	2,8	0,013
ЗСЛЖ3	10,62	39	1,85	0,3	11,29	45	1,54	0,23	10,98	11	-0,4	-0,59	0,075
ЛГ1	39,9	121	16,14	1,47	45,06	114	14,67	1,37	42,4	42	0,2	-0,1	0,011
ЛГ2	37,99	101	16,8	1,67	42,53	99	16,32	1,64	40,24	39,5	0,64	0,51	0,054
ЛГ3	31,54	41	15,3	2,39	37,11	45	18,7	2,79	34,45	30	0,76	0,4	0,136
ФВ1	58,92	124	9,32	0,84	52,88	115	9,43	0,88	56,01	56	0,15	-0,08	0
ФВ2	58,05	102	10,37	1,03	53,92	100	9,52	0,95	56	56	0,05	-0,34	0,004
ФВ3	59,63	41	7,61	1,19	54,76	45	7,46	1,11	57,08	58	-0,59	-0,15	0,004
Высота вег1	14,81	83	7,77	0,85	11	81	7,83	0,87	12,93	12,4	0,71	0,19	0,002
Высота вег2	12,73	64	7,02	0,88	9,8	61	6,48	0,83	11,3	10	1,17	1,47	0,017
Высота вег3	4,63	16	5,2	1,3	5,64	16	4,83	1,21	5,13	5	1,42	2,39	0,57
Ширина вег3	3,68	16	4,4	1,1	3,8	16	2,48	0,62	3,74	4	1,74	5,39	0,922
АР1	1,3	122	1,26	0,11	1,79	115	1,08	0,1	1,53	2	0,13	-1,05	0,001
АР2	1,43	102	1,42	0,14	1,86	100	1,16	0,12	1,64	2	0,1	-1,27	0,02
АР3	0,92	39	1,04	0,17	1,41	44	0,97	0,15	1,18	1	0,46	-0,61	0,03
МР1	1,54	122	1,04	0,09	2,21	115	0,9	0,08	1,86	2	-0,29	-0,55	0
МР2	1,69	102	1,08	0,11	2,3	100	0,94	0,09	1,99	2	-0,28	-0,55	0
МР3	1,33	42	1,03	0,16	2,02	44	1,15	0,17	1,69	2	0,16	-0,74	0,004
ТР1	1,66	122	1,15	0,1	1,7	115	0,94	0,09	1,68	2	0,09	-0,61	0,768
ТР2	1,83	101	1,2	0,12	1,74	100	0,99	0,1	1,78	2	-0,03	-0,7	0,556
ТР3	1,65	40	1,21	0,19	1,52	44	1	0,15	1,58	1,5	0,23	-0,77	0,599

ЛР1	0,57	117	0,62	0,06	0,91	112	0,83	0,08	0,74	1	0,85	0,81	0,001
ЛР2	0,55	104	0,64	0,06	0,93	99	0,85	0,09	0,73	1	0,63	-0,61	0
ЛР3	0,49	39	0,6	0,1	0,8	44	0,76	0,12	0,65	1	0,62	-0,78	0,046
Лейк1	11,54	126	5,96	0,53	10,08	115	5	0,47	10,84	9,8	1,82	5,42	0,041
Лейк2	8,74	105	4,21	0,41	8,18	102	3,33	0,33	8,46	8	2,02	5,9	0,293
Лейк3	7,13	42	2,75	0,42	6,35	43	1,94	0,3	6,74	6,1	1,26	2,18	0,133
Нейтр1	76,93	78	11,6	1,31	74,23	86	10,21	1,1	75,51	76	-0,3	-0,22	0,116
Нейтр2	69,49	65	12,63	1,57	68,08	78	11,65	1,32	68,72	68	0,27	0,25	0,489
Нейтр3	59,16	42	11,33	1,75	60,83	43	7,75	1,18	60	59,8	-0,62	3,49	0,429
Лимф1	19,55	121	10,16	0,92	21,04	109	9,56	0,92	20,26	19	0,53	0,48	0,254
Лимф2	24,78	102	10,89	1,08	23,86	97	9,84	1	24,33	25	0,14	0,65	0,533
Моноц1	4,56	100	2,73	0,27	5,25	80	2,82	0,32	4,87	4	1,01	0,98	0,099
Моноц2	5,18	83	2,81	0,31	5,6	73	2,89	0,34	5,38	5	0,6	0,2	0,362
Моноц3	7,23	28	2,64	0,5	6,48	30	2,75	0,5	6,84	7	-0,09	-0,96	0,3
Эозин1	1,33	98	1,67	0,17	1,15	79	1,26	0,14	1,25	1	1,93	6,23	0,427
Эозин2	2,36	82	2,44	0,27	2,16	73	2,04	0,24	2,27	2	1,75	4,47	0,573
Эозин3	3,03	28	2,99	0,56	2,26	30	2,36	0,43	2,63	1,75	2,04	4,25	0,282
Гем1	107,02	126	21,33	1,9	108,65	115	26,87	2,51	107,8	109	0,1	0,64	0,601
Гем2	106,95	107	24,09	2,33	108,17	102	22,41	2,22	107,55	109	-0,42	1,21	0,707
Гем3	115,95	42	18,95	2,92	113,51	43	23,12	3,53	114,72	115	-0,11	0,21	0,596
Эритр1	3,7	97	0,68	0,07	3,88	81	0,8	0,09	3,78	3,87	-0,16	1,09	0,109
Эритр2	3,63	83	0,75	0,08	3,86	74	0,73	0,08	3,74	3,8	0	0,06	0,057
Эритр3	3,85	28	0,87	0,16	4,09	30	0,78	0,14	3,98	3,97	0,07	0,59	0,281
Тромб1	211,34	124	100,05	8,98	214,94	113	88,05	8,28	213,05	202	0,96	2,21	0,77
Тромб2	254,24	105	121,12	11,82	248,76	101	111,01	11,05	251,55	232,9	1,17	2,4	0,736
Тромб3	255,12	41	80,59	12,59	248,79	43	62,42	9,52	251,88	253	-0,42	2,27	0,688

СОЭ1	37,29	124	18,5	1,66	33,7	115	17,67	1,65	35,56	35	0,15	-0,85	0,127
СОЭ2	29	106	19,71	1,91	25,43	102	17,99	1,78	27,25	21	0,71	-0,51	0,175
СОЭ3	17,83	42	14,04	2,17	13,53	43	9,37	1,43	15,66	12	2,27	6,19	0,1
IgA1	4,92	57	3,99	0,53	5,02	51	3,76	0,52	4,97	4,34	1,3	2,12	0,897
IgA2	3,36	21	2,35	0,51	3,71	22	2,22	0,47	3,54	3,43	1,26	2,24	0,624
IgM1	4,09	57	3,06	0,41	4,01	51	3,14	0,44	4,05	3,04	0,76	-0,41	0,896
IgM 2	5,21	21	3,57	0,78	3,05	22	2,34	0,5	4,1	3,1	1,09	0,59	0,023
IgG2	145,31	21	83,09	18,13	67,32	22	72,11	15,37	20,48	21,6	0,26	-0,15	0,227
СРБ2	51,15	84	57,99	6,33	41,76	70	51,5	6,16	46,88	24	1,89	3,63	0,294
ИЛ1_1	8,43	4	8,94	4,47	4,45	2	0,49	0,35	7,1	4,45	2,26	5,32	0,585
ФНО1	26,23	44	7,95	1,2	23,7	44	6,36	0,96	24,97	23,03	1,09	0,99	0,103
ФНО2	24,86	31	7,89	1,42	24,44	27	5,72	1,1	24,66	23,18	0,62	-0,38	0,821
ФНО3	20,91	8	6,56	2,32	22,84	7	4,8	1,81	21,81	22,3	0,37	0,21	0,531
ПСП3	222,57	7	110,07	41,6	171,83	9	90,06	30,02	194,03	163,5	0,72	-0,46	0,327
АСЛ-О1	223,29	65	199,86	24,79	163,36	53	130,69	17,95	196,37	150	2,14	6,75	0,063
ЦИК	116,33	39	106,37	17,03	81,07	21	62,93	13,73	103,99	71,25	1,83	3,12	0,17
BNP2	2466,28	31	3613,02	648,92	3064,42	28	4542,01	858,36	2750,14	1314	2,32	4,95	0,576
Общ.бел1	67,94	120	8,69	0,79	66,97	110	8,95	0,85	67,47	67	0,32	0,2	0,406
Общ.бел2	71,52	78	9,24	1,05	70	69	9,48	1,14	70,81	72	-0,09	-0,08	0,329
Альбум1	38,09	69	14,87	1,79	36,51	53	9,96	1,37	37,4	35	1,63	5,43	0,507
Альбум2	35,31	42	7,1	1,1	35,22	43	8,51	1,3	35,27	35	0,53	0,7	0,96
Альбум3	39,54	13	6,13	1,7	43,06	18	5,59	1,32	41,58	42	-0,55	-0,34	0,108
Мочев3	6,33	20	2,05	0,46	5,67	19	2,13	0,49	6,01	5,8	1,21	1,81	0,329

Креат3	99	20	35,44	7,92	102,82	19	27,33	6,27	100,86	97	1,76	4,79	0,71
Моч.кис1	432,1	40	224,48	35,49	365,34	35	173,7	29,36	400,95	372	0,94	0,95	0,158
Моч.кис2	358,32	34	120,12	20,6	401,68	31	170,58	30,64	379	360	1,24	2,56	0,237
Моч.кис3	288,93	15	112,8	29,13	308,86	14	72,58	19,4	298,55	302	0,27	-0,57	0,579
Хол1	4,13	90	1,27	0,13	4,02	70	1,28	0,15	4,08	4,1	0,42	0,68	0,593
Хол2	4,24	76	1,32	0,15	4,2	62	1,31	0,17	4,22	4,2	0,06	-0,13	0,873
Хол3	4,84	18	0,95	0,22	5,61	17	0,9	0,22	5,21	5,2	-0,12	-0,5	0,02
Альфа1	5,32	41	2,42	0,38	4,84	26	2,3	0,45	5,13	5	1,73	3,51	0,429
Альфа2	9,64	41	3,24	0,51	9,38	26	1,99	0,39	9,54	9	1,36	2,34	0,716
Бетта	10,87	41	2,89	0,45	10,86	26	2,9	0,57	10,87	11	0,05	1,1	0,985
Гамма	22,85	41	7,41	1,16	21,31	26	5,92	1,16	22,25	22	1,45	2,92	0,375
АГ	1,27	8	0,4	0,14	1,32	7	0,6	0,23	1,29	1,33	0,97	1,39	0,863
Глк3	5,04	19	0,8	0,18	5,02	17	1,11	0,27	5,03	4,89	-0,27	1,75	0,944
АЧТВ3	37,43	16	8,62	2,15	40,63	12	9,25	2,67	38,8	36,5	1,09	1,03	0,355
ПИ1	82,93	90	19,32	2,04	82,94	78	21,12	2,39	82,94	87,45	-1,16	1,38	0,998
ПИ2	80,61	46	22,72	3,35	81,53	47	23,7	3,46	81,07	87	-0,99	1,7	0,848
ПИ3	80,94	17	15,57	3,78	72,84	17	22,65	5,49	76,89	75	0,51	-0,14	0,233
МНО3	1,47	16	0,55	0,14	2,02	16	0,74	0,19	1,74	1,6	0,36	-1,28	0,026
ТВ1	21,34	21	7,05	1,54	23,57	27	6,8	1,31	22,6	22,05	0,42	-0,49	0,273
ТВ2	24,04	17	13,19	3,2	22,01	21	8,86	1,93	22,92	21,6	1,41	4,19	0,576
ТВ3	16,25	8	2,37	0,84	20,47	7	7,82	2,95	18,22	17,4	1,34	2,55	0,168
Пр. доля печени1	161,46	117	17,93	1,66	160,99	110	18,08	1,72	161,23	162	0,2	0,38	0,844
Пр. доля печени2	152,48	66	18,92	2,33	156,07	61	18,07	2,31	154,2	155	0,03	1,18	0,278

Лев. доля печени1	98,52	117	18,8	1,74	99,35	110	20,58	1,96	98,92	99	0,37	0,6	0,753
Лев. доля печени2	95,41	66	16,23	2	101,49	61	17,54	2,25	98,33	96	0,55	2,36	0,044
Высота сел1	130,89	123	22,02	1,99	127,01	114	27,08	2,54	129,03	128	0,7	1,77	0,225
Высота сел2	124,21	72	19,73	2,33	127,29	65	30,88	3,83	125,67	123	0,68	2,96	0,483
Толщина сел1	55,43	123	15,16	1,37	54,83	113	16,12	1,52	55,14	53	1,08	2,46	0,769
Толщина сел2	47,81	72	11,77	1,39	54,31	64	19,35	2,42	50,87	46	2,01	6,48	0,018
CD3+%	63,33	3	7,02	4,06	68,8	2	15,27	10,8	65,52	64	0,75	-0,44	0,609
CD3+абс число	0,59	1			1,58	1			1,09	1,09			
CD3/CD4(Th)+%	36,6	1			52,7	1			44,65	44,65			
CD3/CD4(Th)+абс число	0,31	1			1,05	1			0,68	0,68			
CD3/CD8(Ts)+%	21,1	1			24	1			22,55	22,55			
CD3/CD8(Ts)+абс число	0,18	1			0,48	1			0,33	0,33			
CD4/CD8 %	1,19	3	0,5	0,29	1,7	2	0,7	0,5	1,39	1,2	0,53	-0,76	0,409
CD16/CD56(NK)+%	8,3	1			0,19	1			4,25	4,25			
CD16/CD56(NK)+абс число	0,07	1			0	1			0,04	0,04			

CD19(B-лф)+%	14	2	2,83	2	14,5	1			14,17	14,5	-0,72		0,909
CD19(B-лф)+абс число	0,14	1			0,29	1			0,22	0,22			
CD3/CD4/CD8+%					0,15	1			0,15	0,15			

Таблица III.

2.2 Статистические параметры в группах больных с ПИЭ и ВИЭ (переменные с большим коэффициентом эксцесса)

Вариант	ПИЭ				ВИЭ						Итого			
	N	Me	min	max	N	Me	min	max	Среднее	Me	Асим-метрия	Эксцесс	p2	p3
Догосп. период	124		2	540	114		2	570	78,06		2,64	8,89	0,905	0,977
ЛЖ3	40	46,5	37	62	45	51	12	75	49,76	49	-0,95	7,25	0,078	0,054
ЛПшир1	124	42	26	120	115	47	29	79	44,95	45	2,06	12,11	0	0
Высота вег1	80	8	0,8	57	80	6,8	0	34	8,58	8	3,01	16,51	0,028	0,082
Ширина вег2	63	7	2	38	60	6	0	30	7,74	6	2,24	7,8	0,14	0,316
Лимф3	42	29	11	76	43	29	14	43	28,72	29	2,04	12,56	0,503	0,911
IgG1	57	24	3,3	346,8	51	24,2	2,2	133	30,24	24	6,38	51,19		
СРБ1	101	65	0,43	756	82	36	4,66	300	72,93	46,03	3,75	25,98	0,004	0,013
СРБ3	17	6	0,46	45	20	6,1	0,77	90,2	11,64	6	3,07	10,88	0,939	0,844
ИЛ6_1	26	34,24	3,5844	380	29	17,34	0,001	380	56,1	23,29	2,84	7,82	0,023	0,021
ИЛ6_2	17	32,01	3,3604	380	21	21,69	3,5844	189	46,33	22,66	3,64	16,07	0,918	0,953
РСТ1	45	0,34	0,0353	12,9	46	0,09	0,0206	12,9	1	0,13	3,88	17,01	0,005	0,019

РСТ2	32	0,12	0,0206	12,9	27	0,06	0,0206	12,9	0,8	0,08	4,22	17,47	0,142	0,353
РСТ3	7	0,05	0,0451	0,1	7	0,05	0,05	0,43	0,08	0,05	3,64	13,38	0,534	1
ПСП1	26	836	149	6891	29	687	113	6317	1261,82	803	2,81	7,54	0,511	0,56
ПСП2	23	685	150	10363	28	687,5	110	20050	1723,59	685	4,18	17,08	0,985	0,673
РФ1	34	4	0	1024	36	3	0	128	29,26	3	7,37	57,73	0,066	0,545
РФ2	16	4	0	128	16	3	0	67	11,56	3,5	3,51	12,93	0,744	1
АСЛ-О2	30	150	0	1000	26	150	0	600	201,57	150	2,52	8,06	0,815	0,86
HsTnI1	26	7,7	3,6	219,6	29	34,9	4,4	2673,8	117,75	17,7	5,84	37,28	0,001	0,008
HsTnI2	25	7,7	1,3	342	28	38,05	3,2	940	75,94	13	3,93	16,33	0,003	0,005
HsTnI3	9	4,1	2,4	12,1	12	10,55	2,7	238	21,93	4,9	4,17	18,15	0,088	0,153
BNP1	46	927,25	9,02	35000	47	1396	12,12	35000	3075,13	1245	3,8	14,5	0,429	0,436
BNP3	7	189	43,36	1521	7	700	62,33	14522	1522,89	245	3,61	13,26	0,085	0,203
Общ.бел 3	21	73	25	87	20	76	60	91	73,8	75	-2,52	11,41	0,774	0,924
Мочев.1	125	7	2,1	45,6	115	6,4	2,2	81	9,99	6,9	3,52	17,58	0,905	0,913
Мочев.2	83	5,8	2	27,3	75	5,9	2,1	51,3	7,68	5,85	3,45	17,88	0,623	0,963
Креат.1	123	100	50	780	114	97,5	39,3	730	134,87	98	3,4	13,79	0,633	0,774
Креат.2	83	95	50	514	76	100,5	50	769	117,79	98	4,51	26,26	0,17	0,252
АСТ1	100	30,5	6	983	85	26	9	2370	68,52	28,7	8,93	93,68	0,042	0,094
АСТ2	82	24,05	10	347	74	22	10	561	38,31	24	6,71	55,7	0,318	0,409
АСТ3	20	22,5	10	173	19	20	10	42	26,83	21	5,07	28,91	0,298	0,434
АЛТ1	100	25,5	5,5	952	84	23	4	871	51,99	23,5	6,16	44,05	0,258	0,405
АЛТ2	81	20	3	188	74	19,5	1	241	33,15	20	3,14	10,28	0,404	0,869
АЛТ3	20	18	4	113	19	18	10	47	22,99	18	3,49	15,88	0,866	0,987
ГГТП1	92	50,5	10	778	78	45,5	5	483	82,32	47,5	3,83	18,8	0,279	0,324
ГГТП2	77	45	10	678	70	42,5	5	718	82,95	45	3,53	14,87	0,958	0,967

ГГТП3	17	45	22	667	18	33	12	87	70	38	4,93	26,63	0,099	0,573
ЩФ1	92	188	49	1280	77	150	44	729	197,86	166	3,78	20,13	0,032	0,043
ЩФ2	69	150	14	865	60	140,5	11	885	176,1	146	2,92	10,56	0,642	0,848
Глк1	119	5,2	3,17	9,5	107	5,3	3,91	14,5	5,46	5,2	3,16	17,56	0,175	0,569
Глк2	80	5	3,2	12,5	69	5	1,9	27,4	5,23	5	8,3	85,75	0,712	0,961
Бил1	123	13	5	123	114	14	5	174	17,93	13	5,39	37,03	0,508	0,827
Бил2	82	11	1,8	108	74	11,75	4	178	15,56	11	5,9	44,39	0,398	0,308
Бил3	19	11	5	34	16	14,5	7	95	15,69	11	4,38	22,26	0,081	0,181
АЧТВ1	43	40	26	155	43	39,3	26,1	74	44,75	40	3,33	14,96	0,976	0,446
АЧТВ2	35	42	28	155	34	37,5	24	106,2	43,96	40,7	3,47	15,65	0,544	0,392
МНО1	44	1,25	0,88	4,6	42	1,14	0	10,67	1,45	1,2	6,01	44,08	0,187	0,261
МНО2	34	1,12	0,69	9,25	42	1,09	0,73	2,87	1,37	1,11	6,53	49,9	0,569	0,943
ПО2	13	1,1	0,93	11	12	1,07	0,74	1,36	1,51	1,09	4,87	24,06	0,806	0,782

а. Группирующая переменная: вариант

р1-дисперсионный анализ

р2-критерии Мана-Уитни

р3-критерий Колмогорова-Смирнова

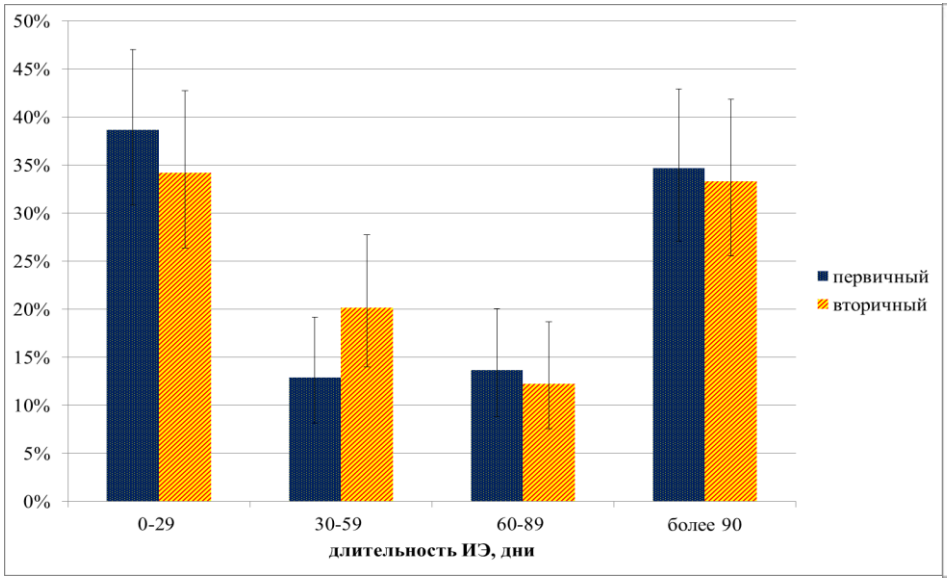


Рисунок III.2.2 Длительность догоспитального периода

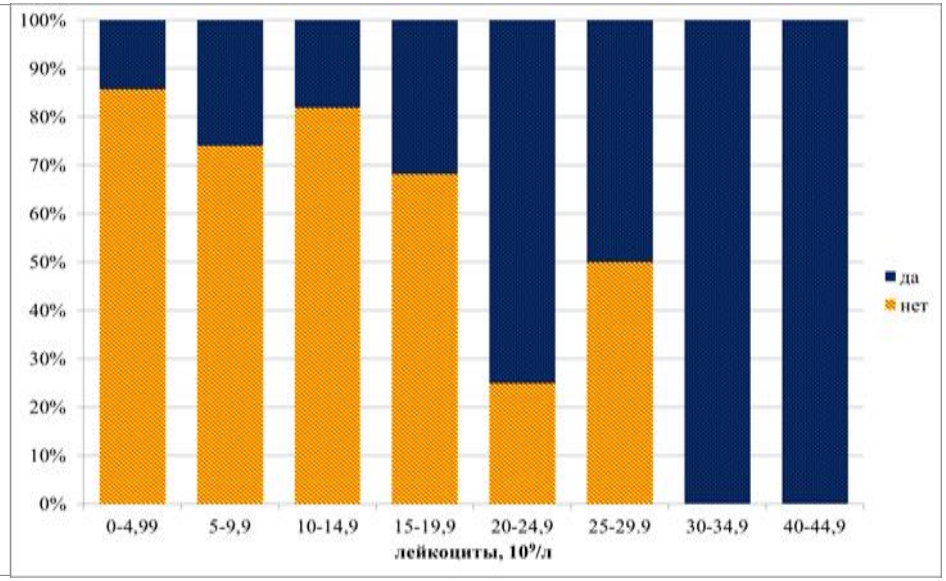
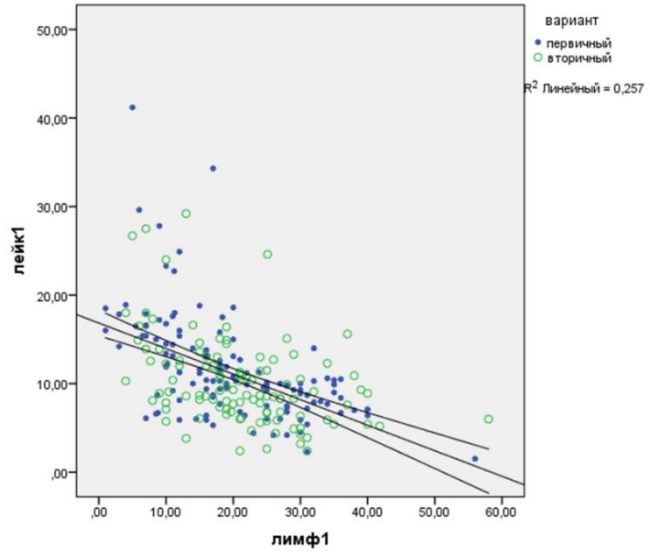
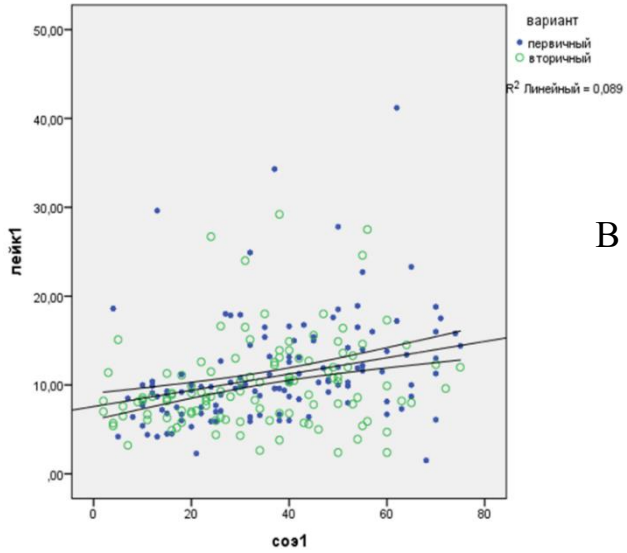


Рисунок III.2.4 Взаимосвязь уровня лейкоцитов и введения наркотиков

A

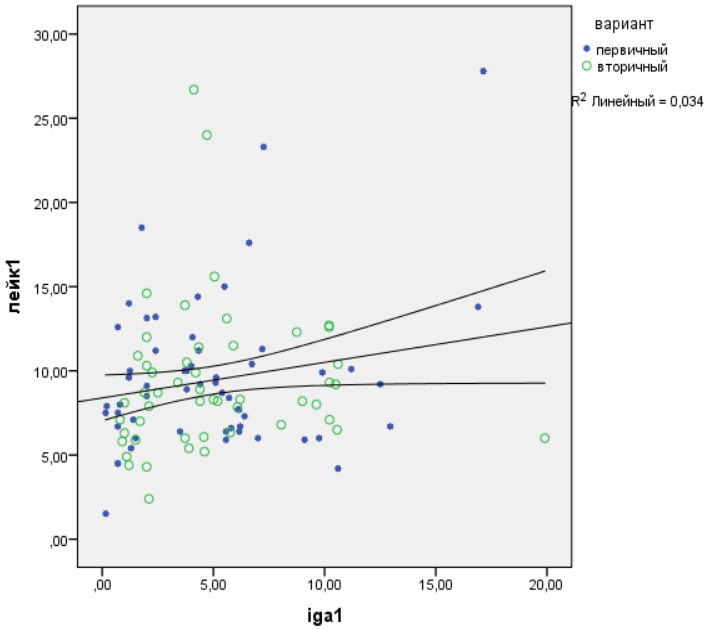


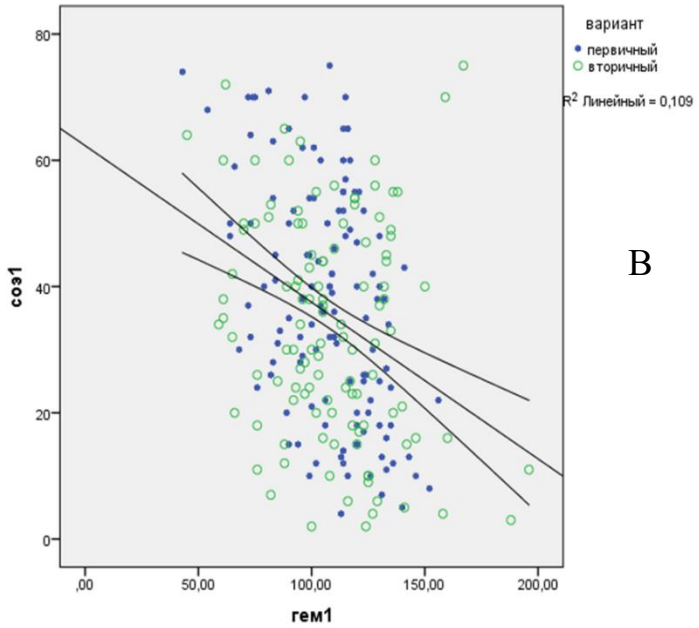


B

Рисунок III.2.5 Взаимосвязь уровня лейкоцитов с показателями лимфоцитов (A) и СОЭ (B)

A





B

Рисунок III.2.6 Взаимосвязь уровня лейкоцитов и IgA (A); СОЭ и гемоглобина (B)

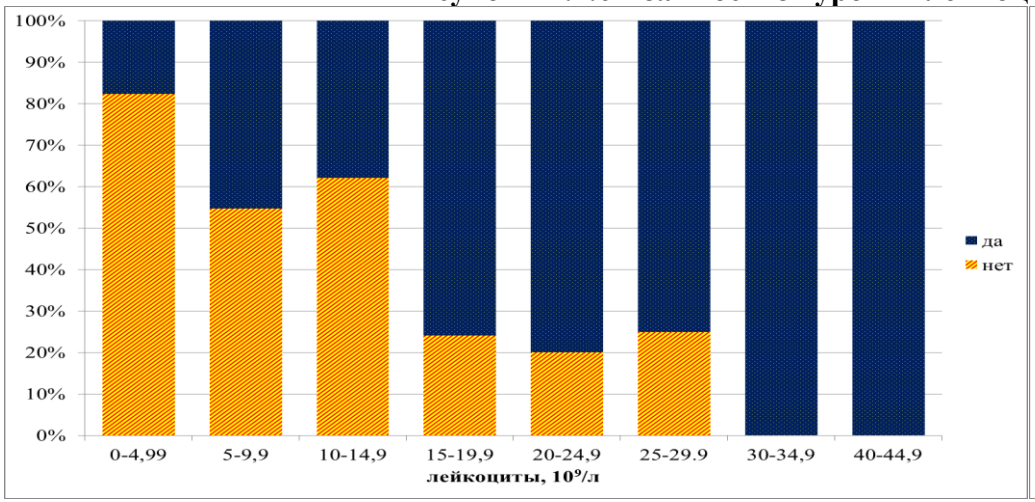


Рисунок III.2.7 Взаимосвязь уровня лейкоцитов и положительной гемокультуры

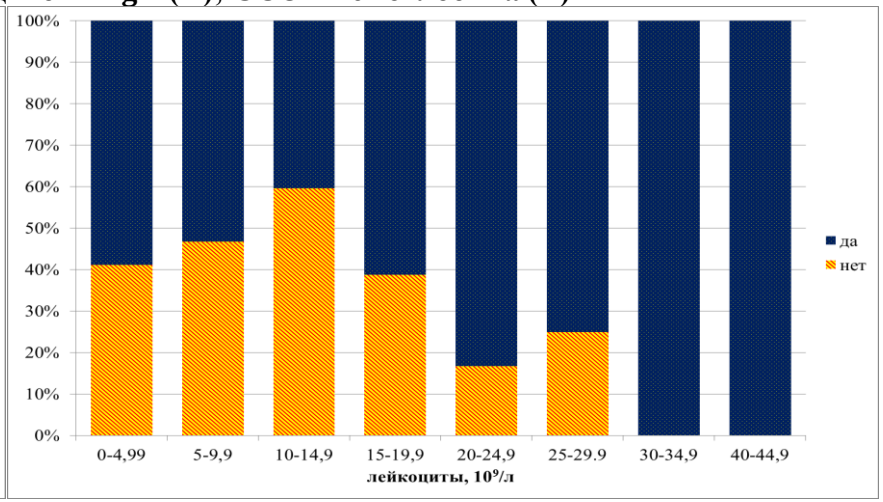


Рисунок III.2.8 Взаимосвязь лейкоцитов и эмболии

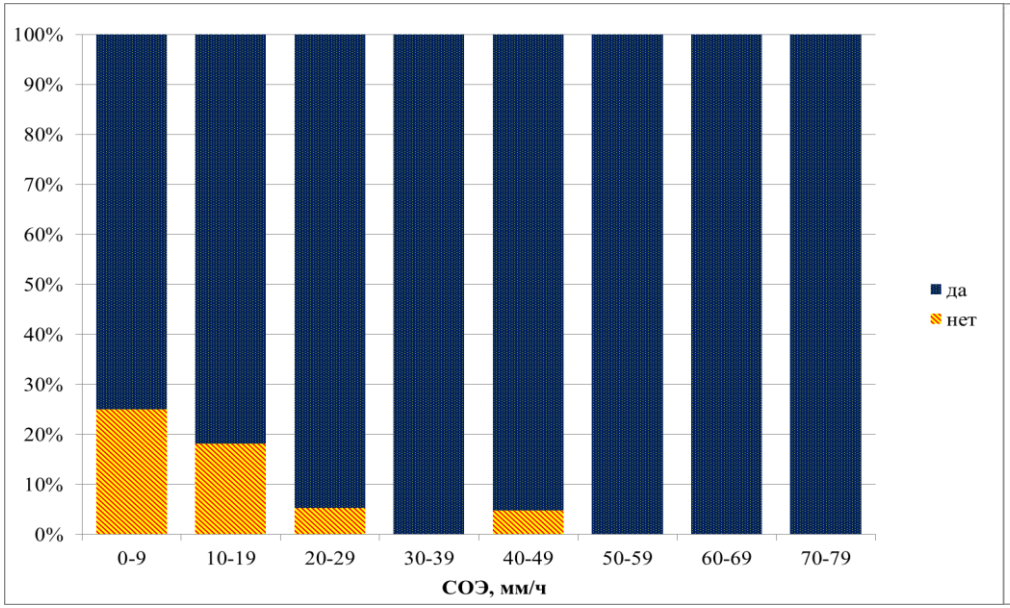


Рисунок III.2.9 Взаимосвязь уровня СОЭ и лихорадки

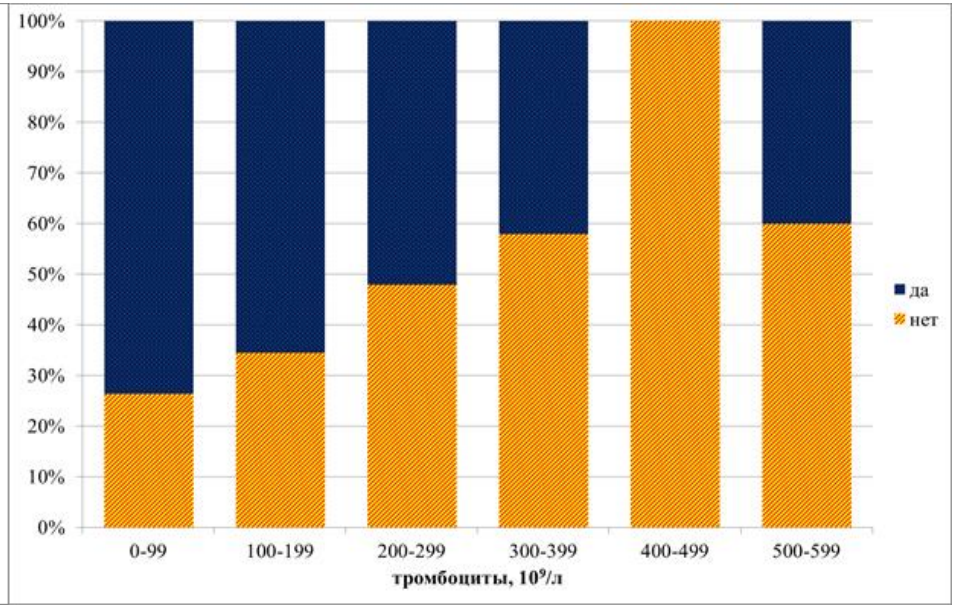


Рисунок III.2.11 Взаимосвязь уровня тромбоцитов и спленомегалии

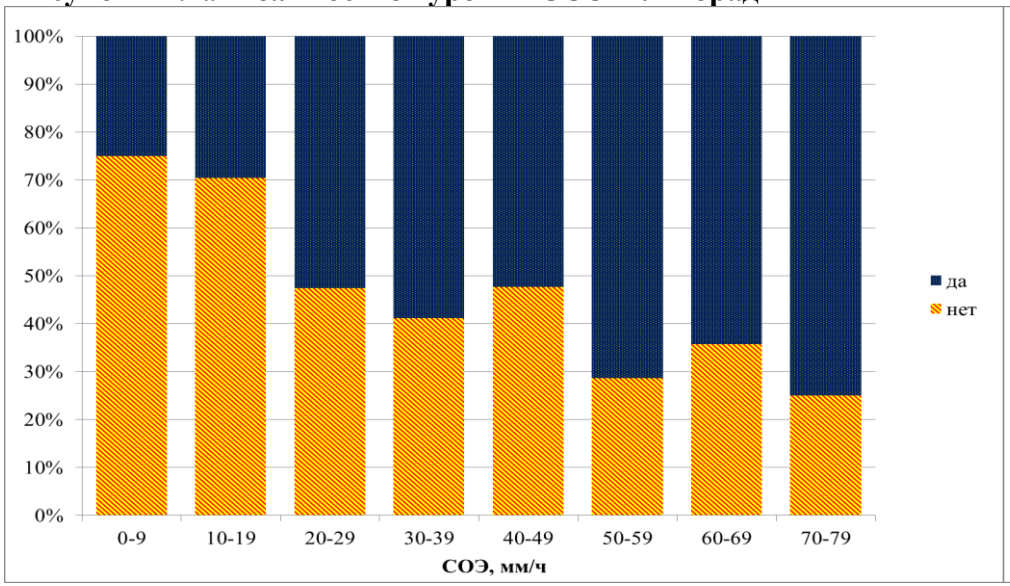


Рисунок III.2.10 Взаимосвязь уровня СОЭ и иммунных осложнений

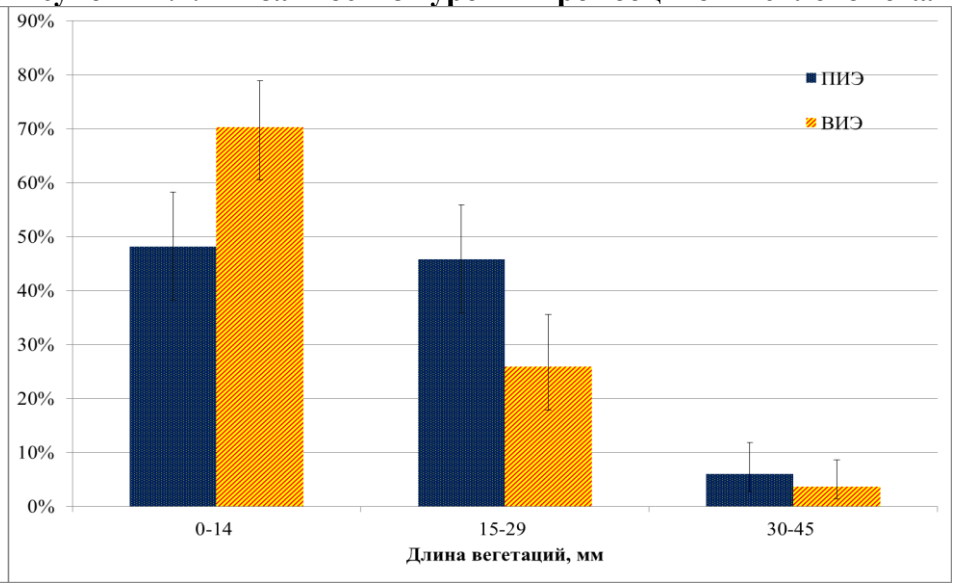


Рисунок III.2.13 Длина вегетаций при ПИЭ и ВИЭ



Рисунок III.2.16 Доля тромбоэмболических осложнений при ПИЭ

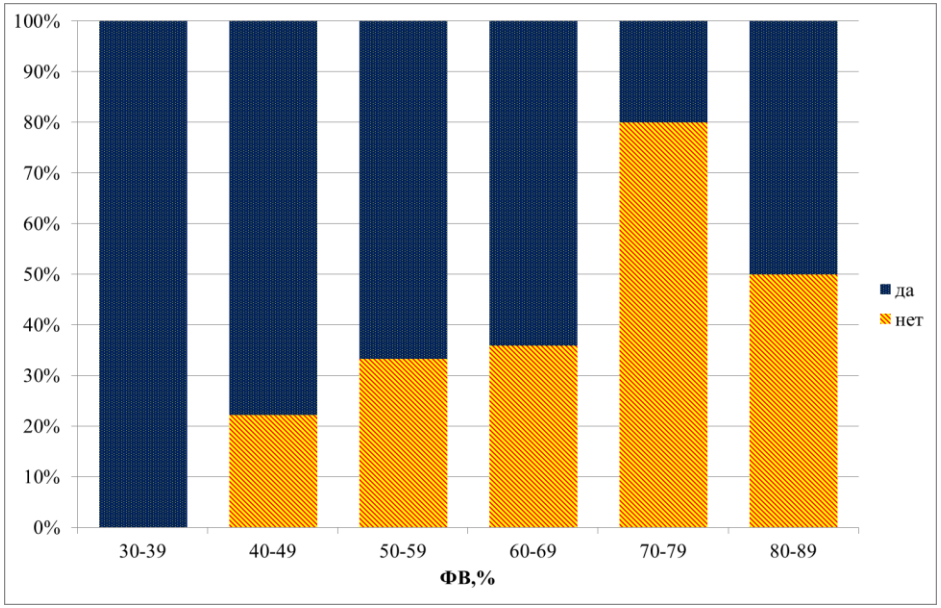


Рисунок III.2.19 Взаимосвязь ФВ и эмболии

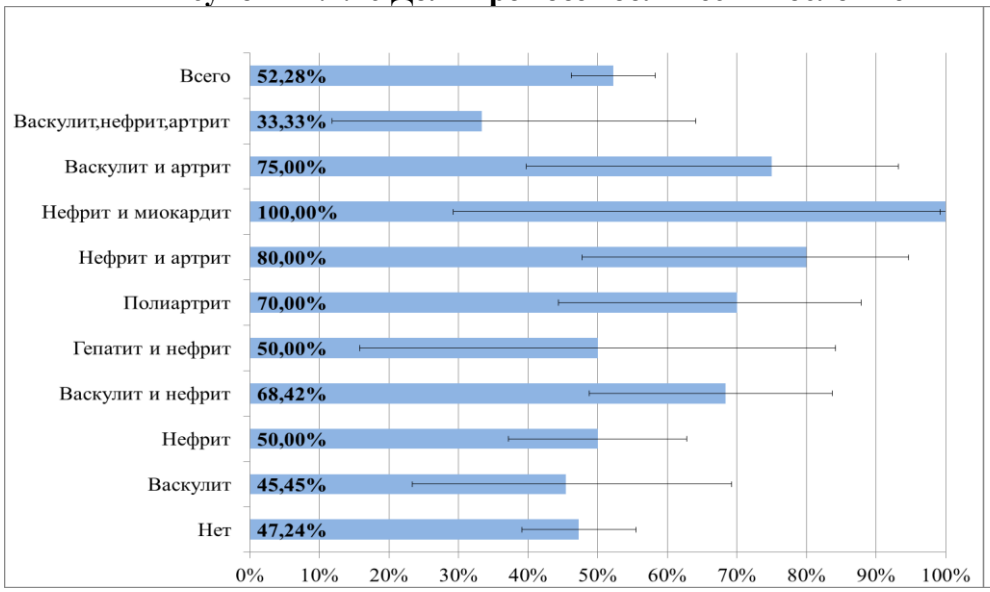


Рисунок III.2.18 Доля иммунокомплексных осложнений при ПИЭ

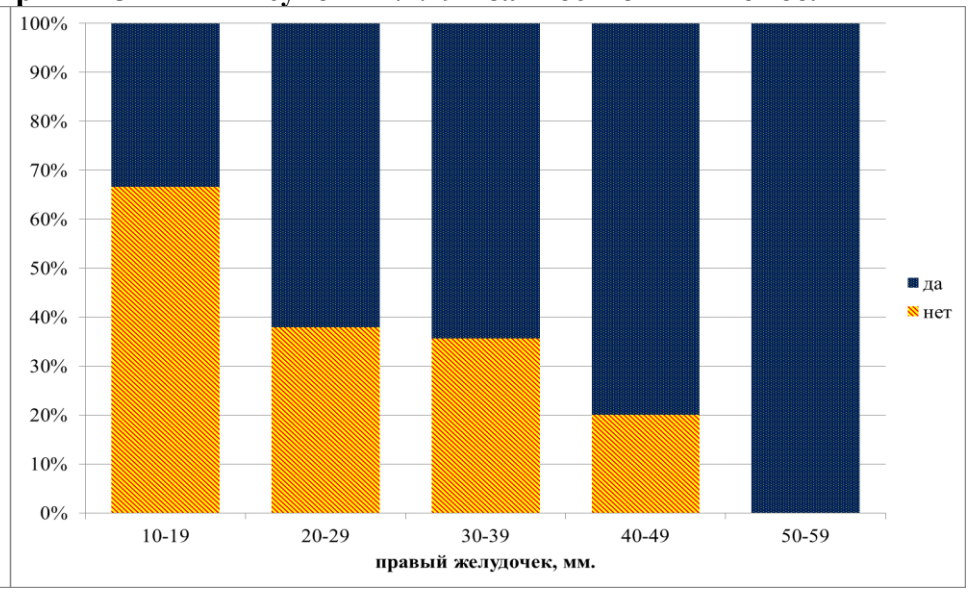


Рисунок III.2.20 Взаимосвязь КСР правого желудочка и эмболии

Таблица III.

2.3 Факторы, взаимосвязанные с тромбоэмболическими осложнениями (p<0,05)

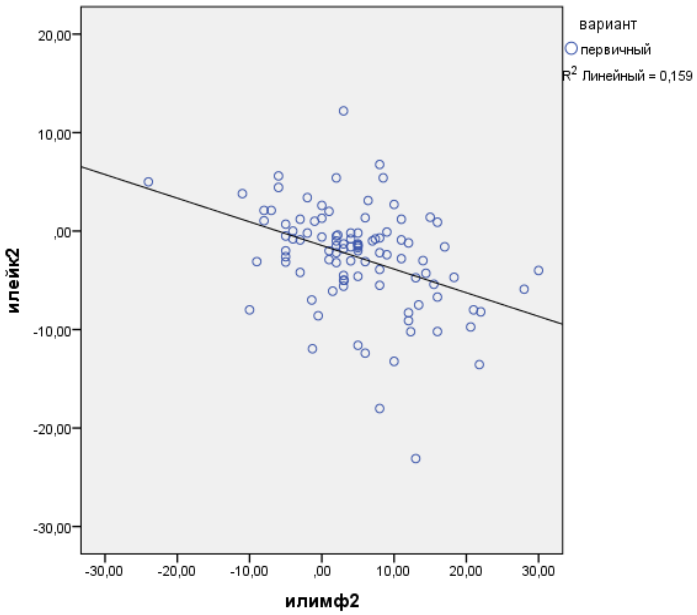
Фактор	Количество	Имели ТЭ	Частота ТЭ	ДИ для ТЭ	
				от	до
Наркомания	123	81	65,85%	0,58	0,73
Положительная гемокультура	119	77	64,71%	0,56	0,72
Абсцесс клапана и/или подклапанных структур	125	80	64,00%	0,56	0,72
Гепатомегалия	117	77	65,81%	0,57	0,74
Спленомегалия	123	79	64,23%	0,56	0,72
Нефропатия	116	75	64,66%	0,56	0,73
Ванкомицин	126	66	52,38%	0,44	0,61
Оксациллин	126	81	64,29%	0,56	0,72
Лазикс	124	79	63,71%	0,55	0,71
Вазопрессоры	123	78	63,41%	0,55	0,71
Реанимационные мероприятия	123	81	65,85%	0,58	0,73
Неблагоприятный исход заболевания	126	81	64,29%	0,56	0,72

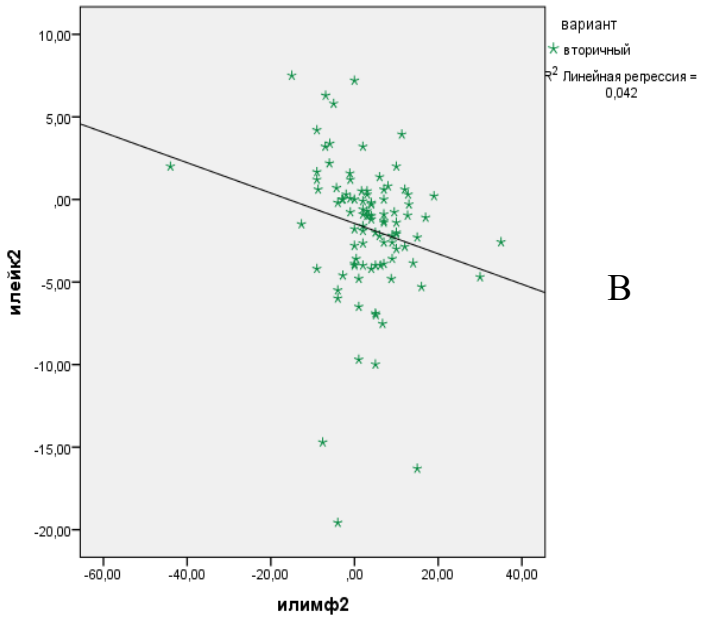
Таблица III.

2.4 Факторы, взаимосвязанные с иммунокомплексными осложнениями (p<0,05)

Фактор	Количество	Имели осложнения	Частота осложнений	ДИ для осложнений	
				от	до
Наркомания	123	64	52,03%	0,44	0,60
Гнойная сыпь	78	38	48,72%	0,38	0,59
Рецидивы лихорадки	123	64	52,03%	0,44	0,60
Похудение	124	64	51,61%	0,43	0,60
Положительная гемокультура	119	62	52,10%	0,44	0,61
Гепатомегалия	117	59	50,43%	0,42	0,59
Нефропатия	116	59	50,86%	0,42	0,59
Реанимационные мероприятия	123	64	52,03%	0,44	0,60
3-х компонентные схемы антибактериальной терапии	126	66	52,38%	0,44	0,61

A





B

Рисунок III.2.28 Взаимосвязь динамики уровней лейкоцитов и лимфоцитов при ПИЭ (А) и ВИЭ (В)

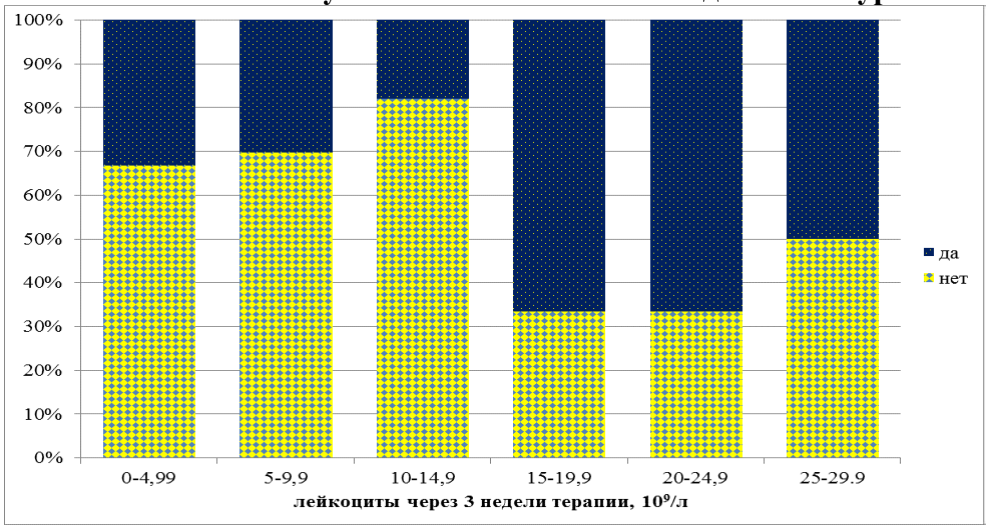


Рисунок III.2.29 Взаимосвязь лейкоцитов и S.aureus в динамике

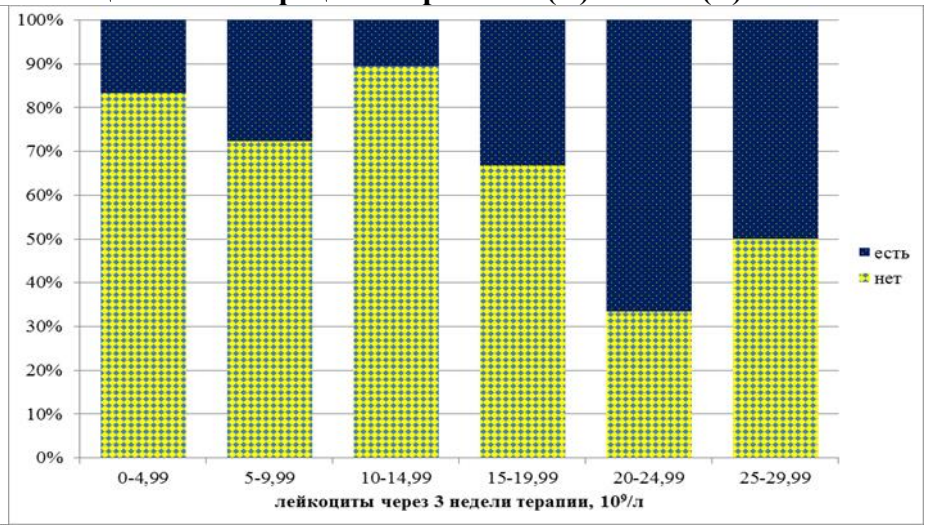


Рисунок III.2.30 Взаимосвязь лейкоцитов и лихорадки в динамике

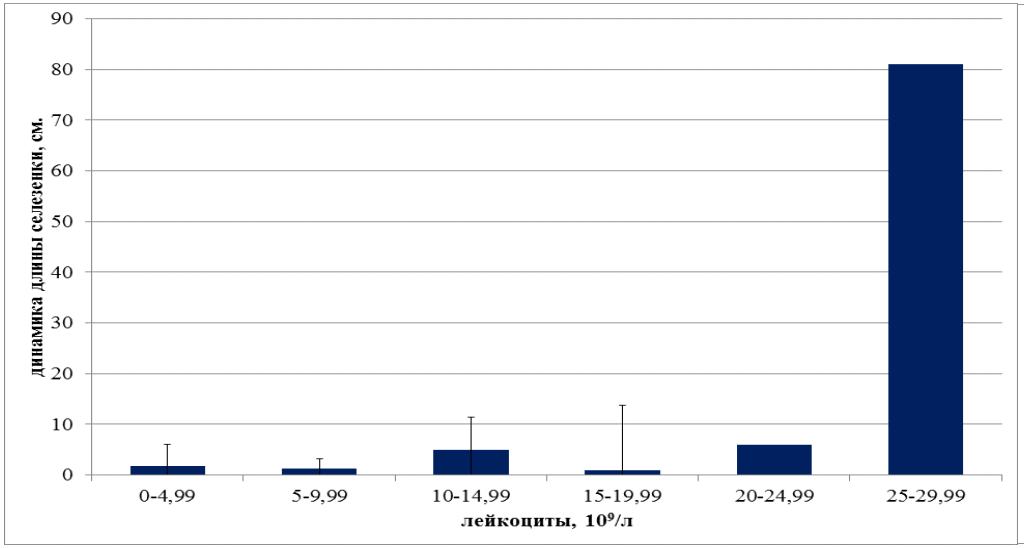


Рисунок III.2.31 Связь лейкоцитов и длины селезенки в динамике

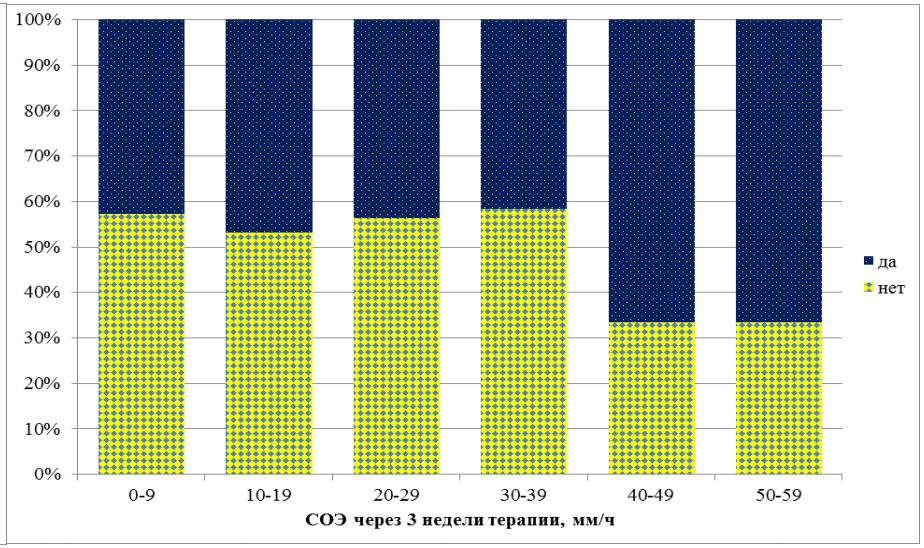


Рисунок III.2.33 Связь СОЭ и иммунных осложнений в динамике

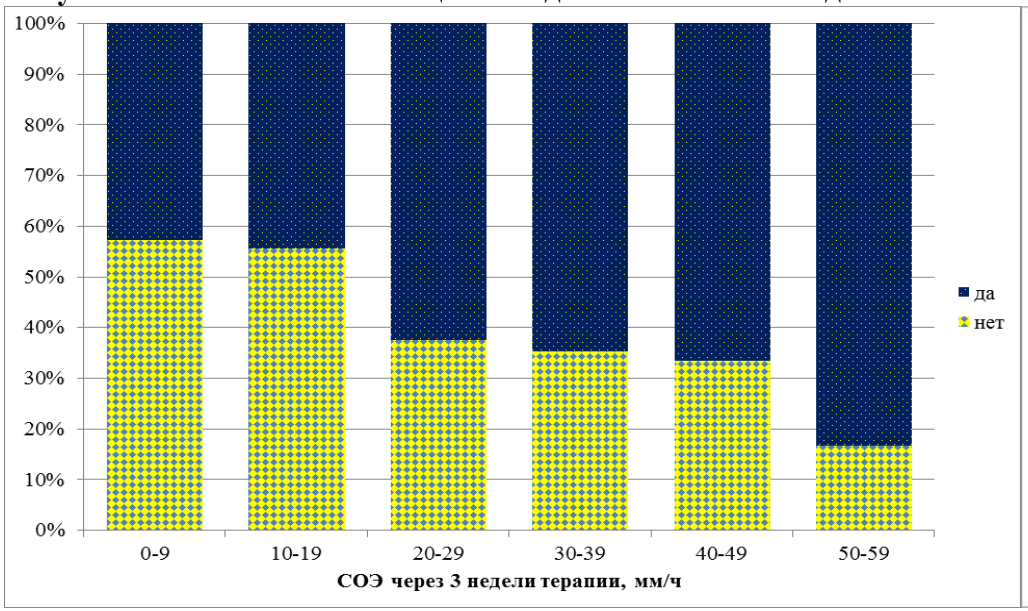


Рисунок III.2.32 Взаимосвязь СОЭ и эмболии через 3 недели

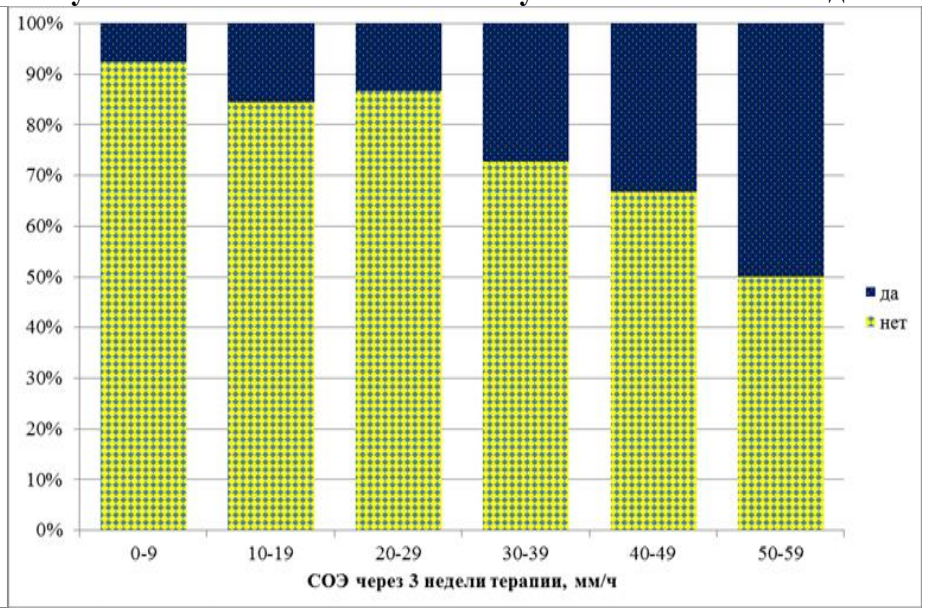


Рисунок III.2.34 Взаимосвязь СОЭ в динамике и тяжелого течения ИЭ

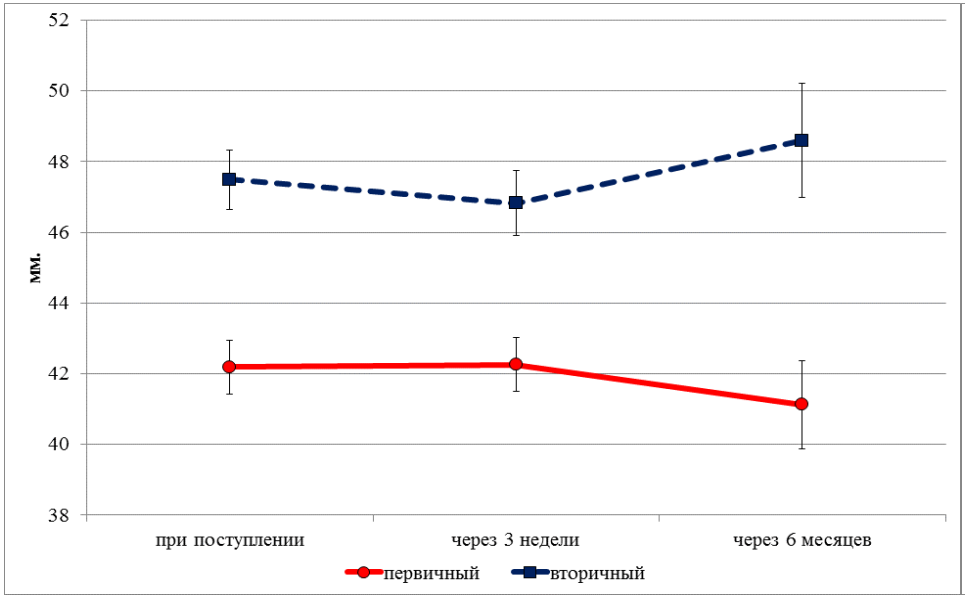


Рисунок III.2.36 Динамика ширины левого предсердия

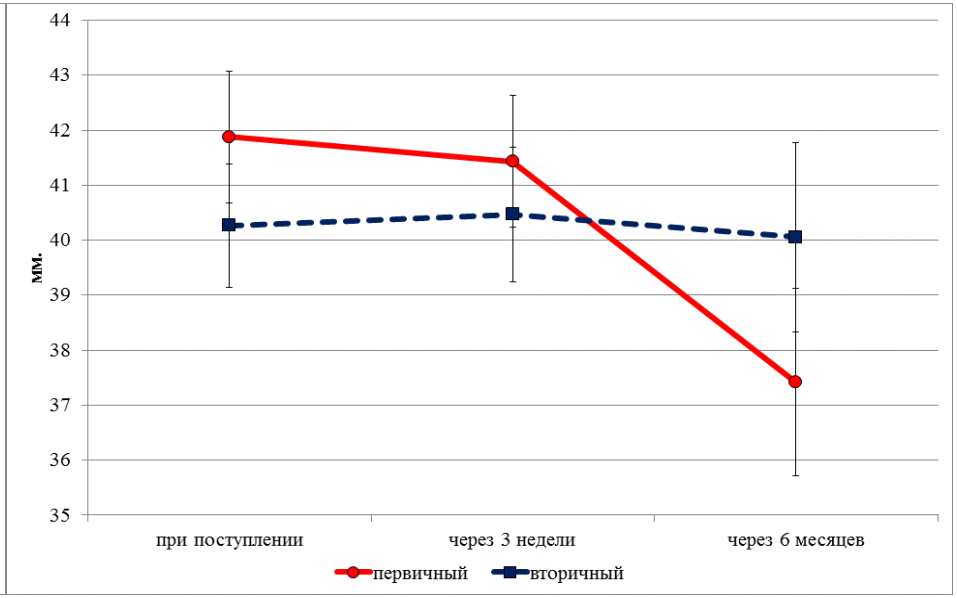


Рисунок III.2.38. Динамика ширины правого предсердия

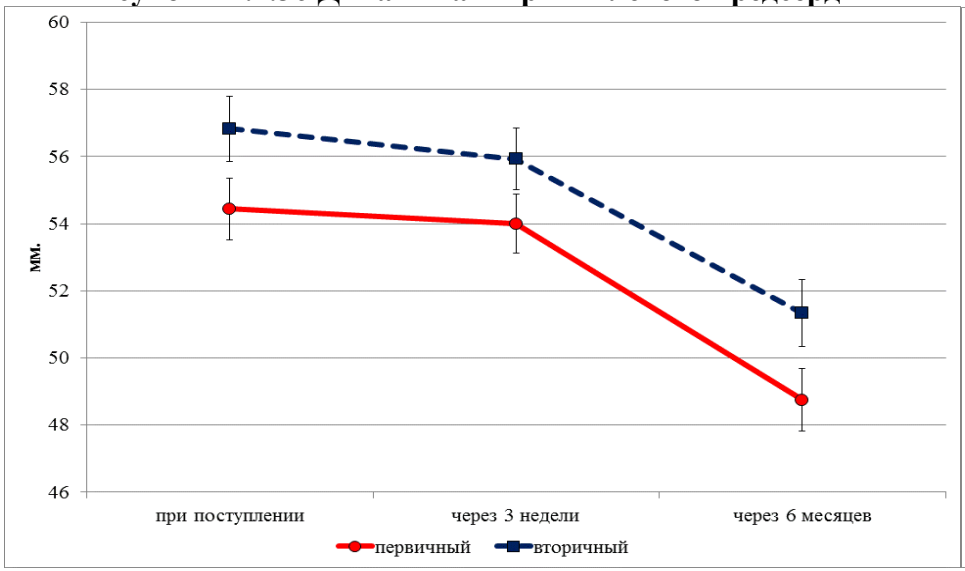


Рисунок III.2.37 Динамика КСР левого желудочка

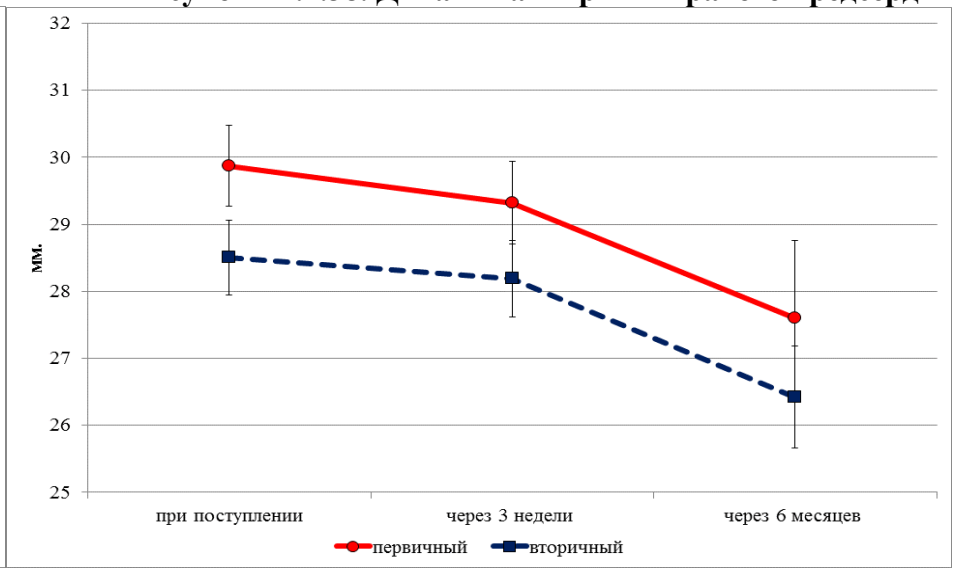


Рисунок III.2.39 Динамика КСР правого желудочка

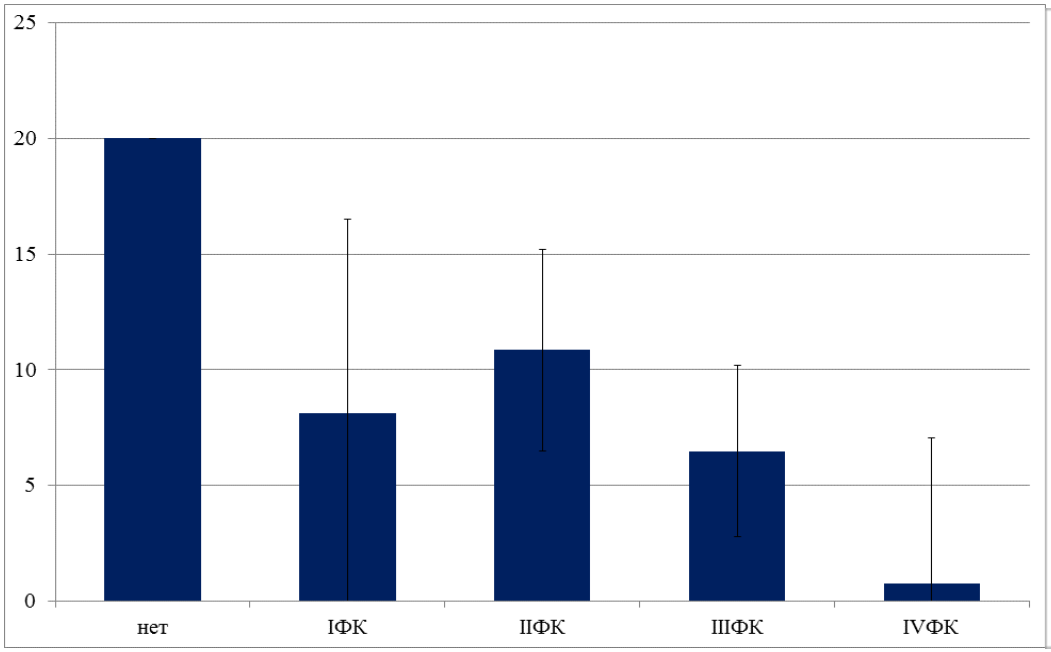


Рисунок III.2.40 Связь динамики уровня нейтрофилов и ФК СН

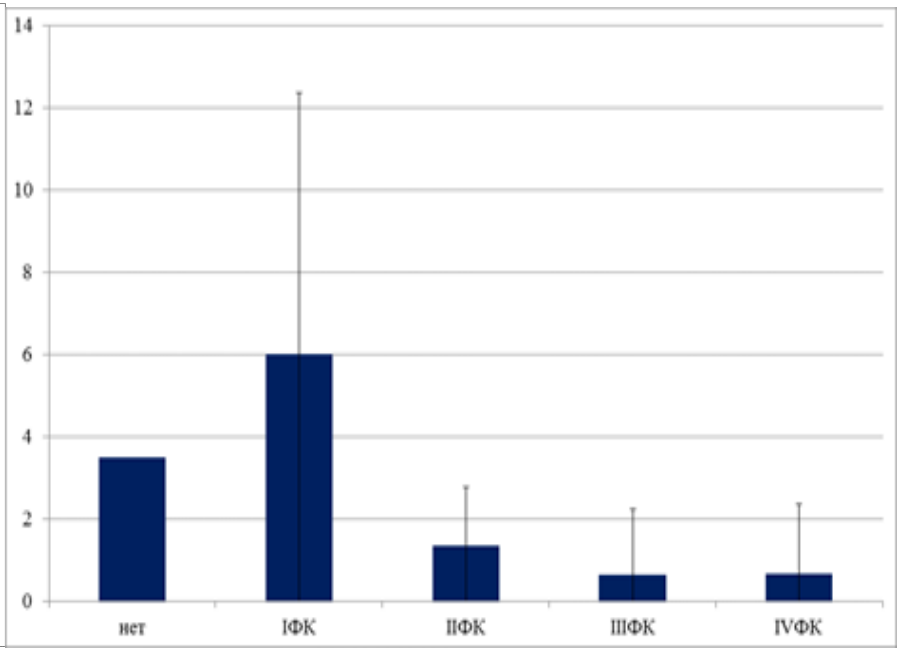
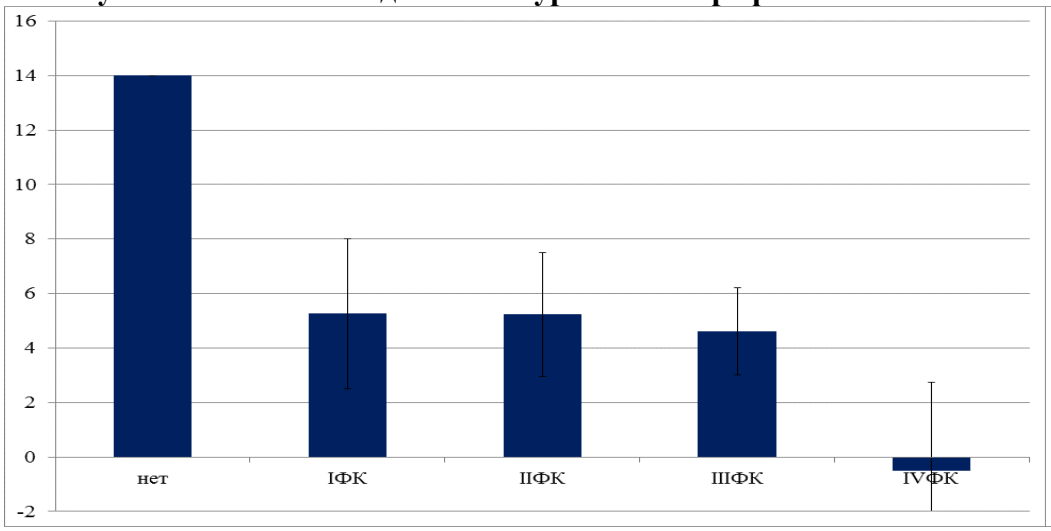


Рисунок III.2.42 Связь динамики размеров вегетаций и ФК СН



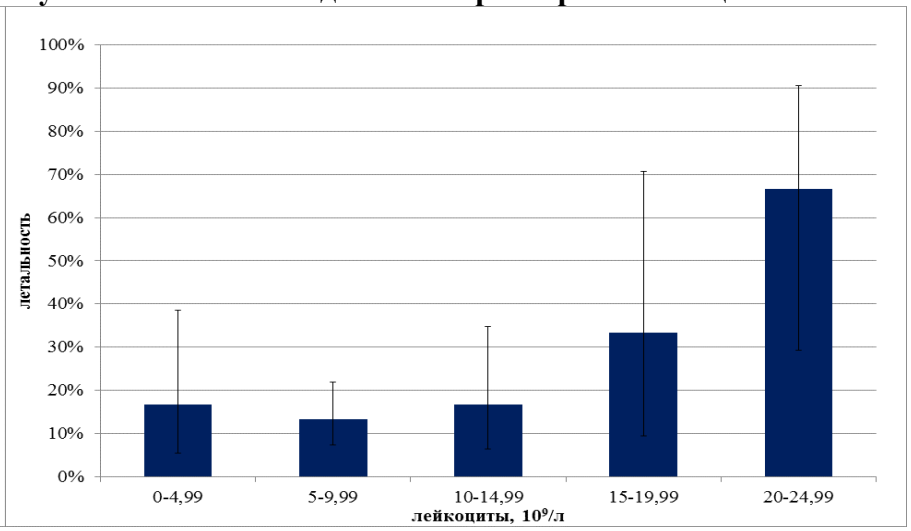


Рисунок III.2.41 Взаимосвязь динамики уровня лимфоцитов и ФК СН

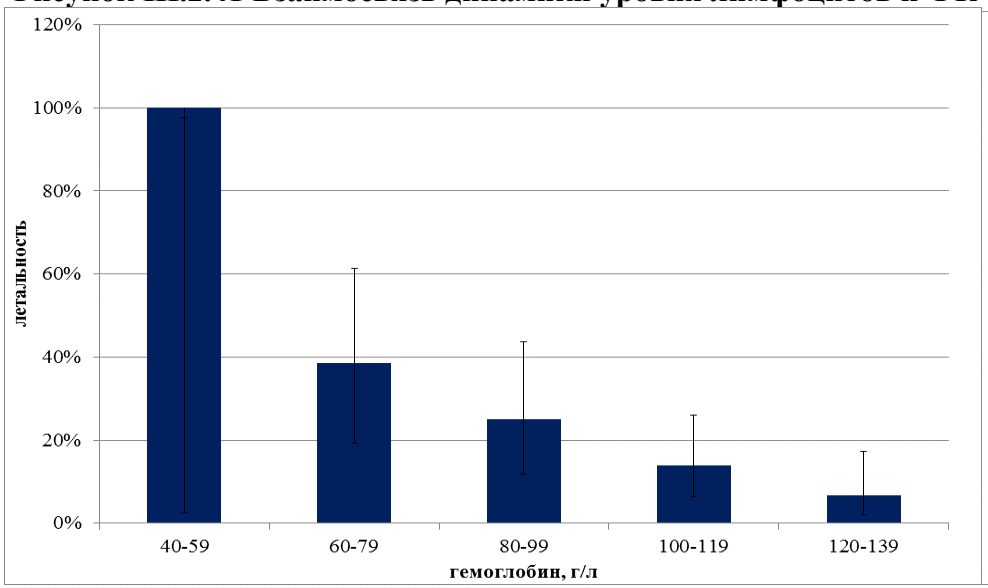


Рисунок III.2.43 Уровень лейкоцитов через 3 недели у погибших

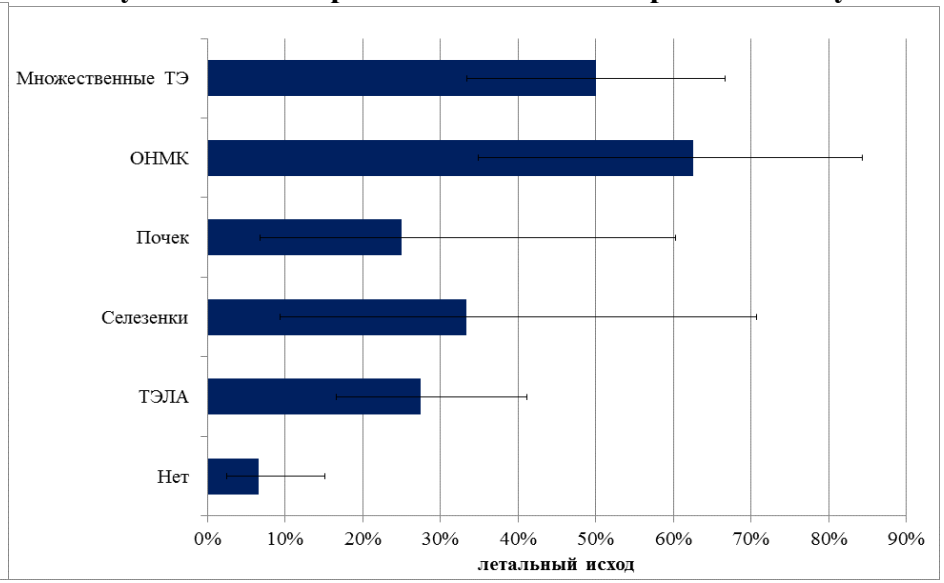


Рисунок III.2.44 Уровень гемоглобина через 3 недели у погибших больных

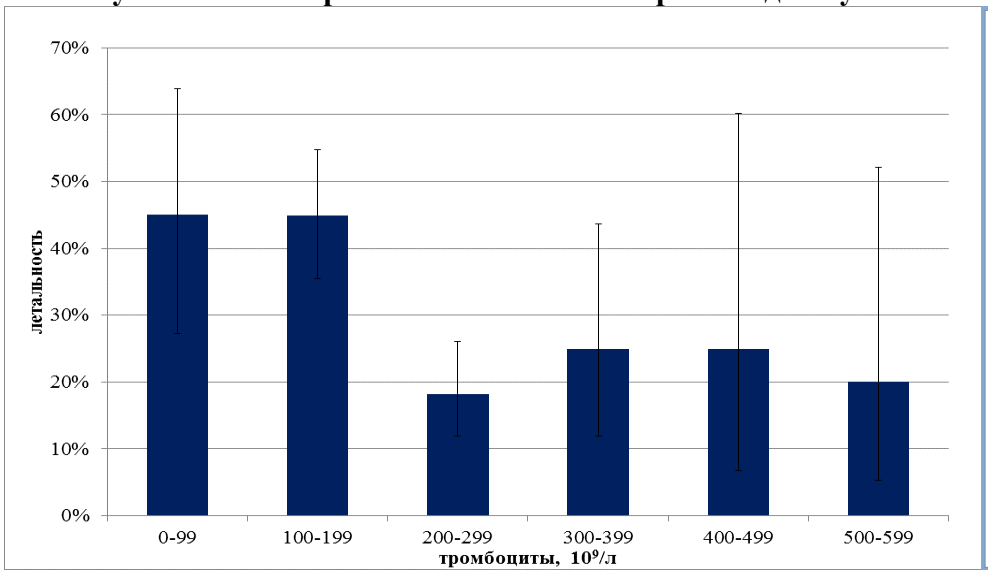


Рисунок III.2.45 Уровень тромбоцитов через 3 недели у погибших больных

Рисунок III.2.46 Влияние эмболии на исход ПИЭ

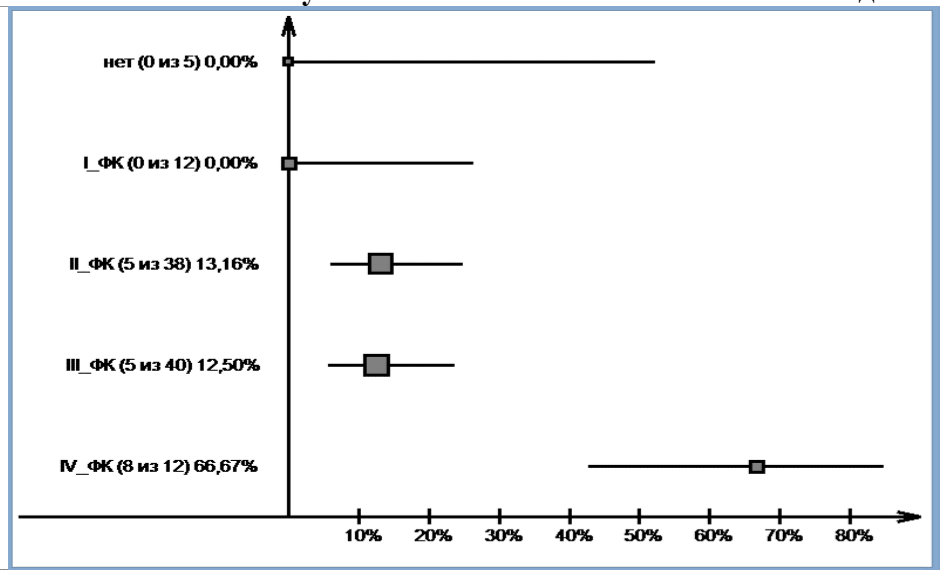


Рисунок III.2.47 Влияние ФК СН на исход ПИЭ

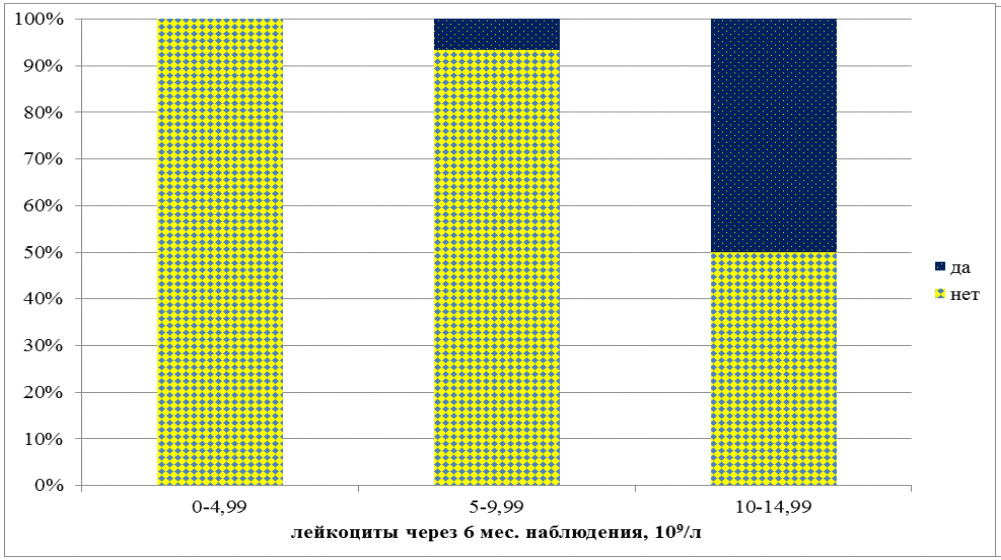


Рисунок III.2.48 Взаимосвязь лейкоцитов в динамике и энтерококков

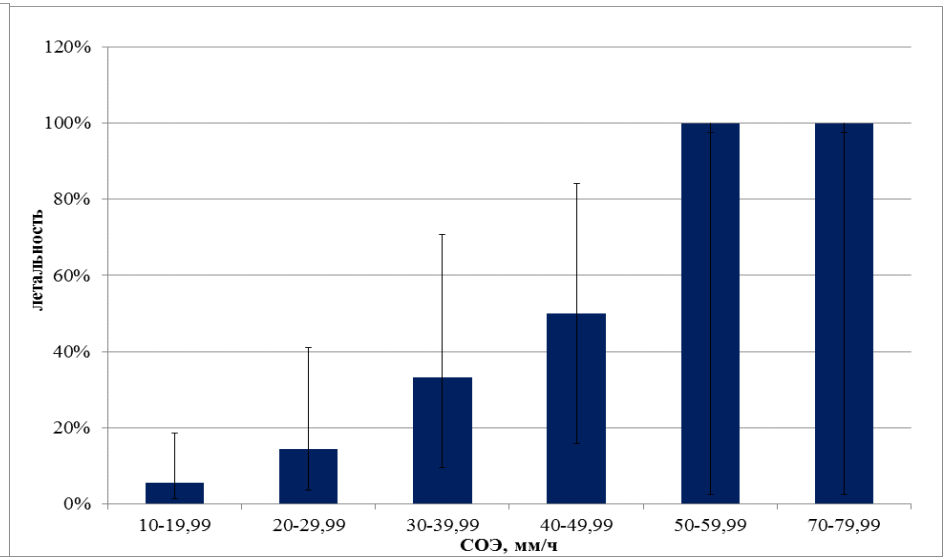


Рисунок III.2.50 Распределение по уровню СОЭ у умерших

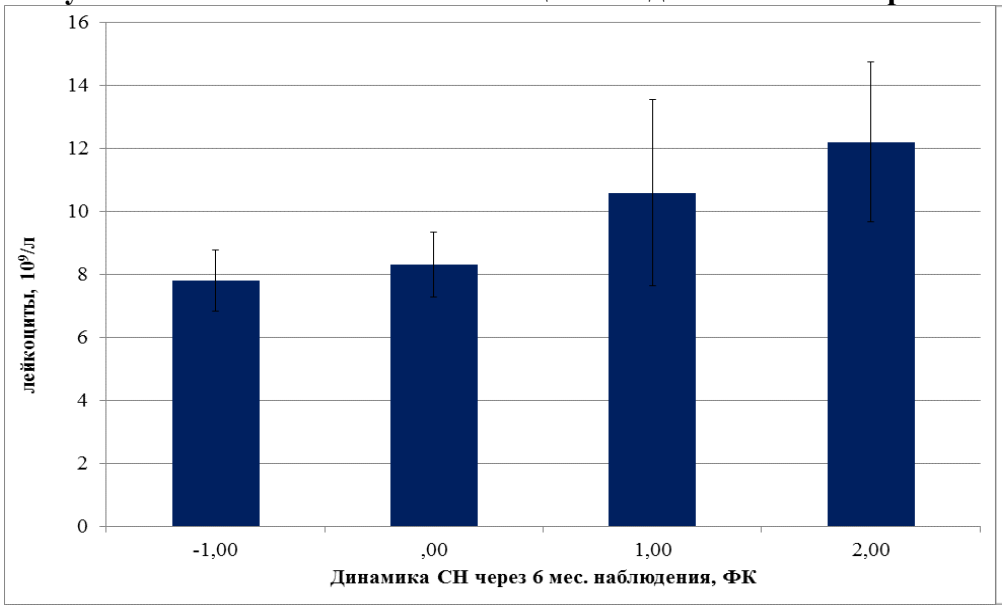


Рисунок III.2.49 Связь уровня лейкоцитов и динамики СН

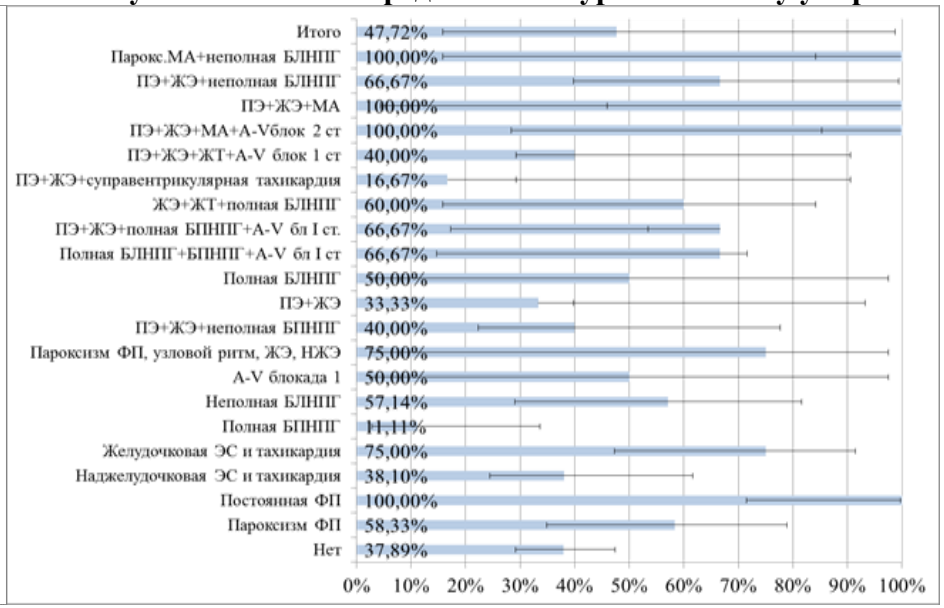


Рисунок III.2.52 Доля нарушений ритма и проводимости при ВИЭ

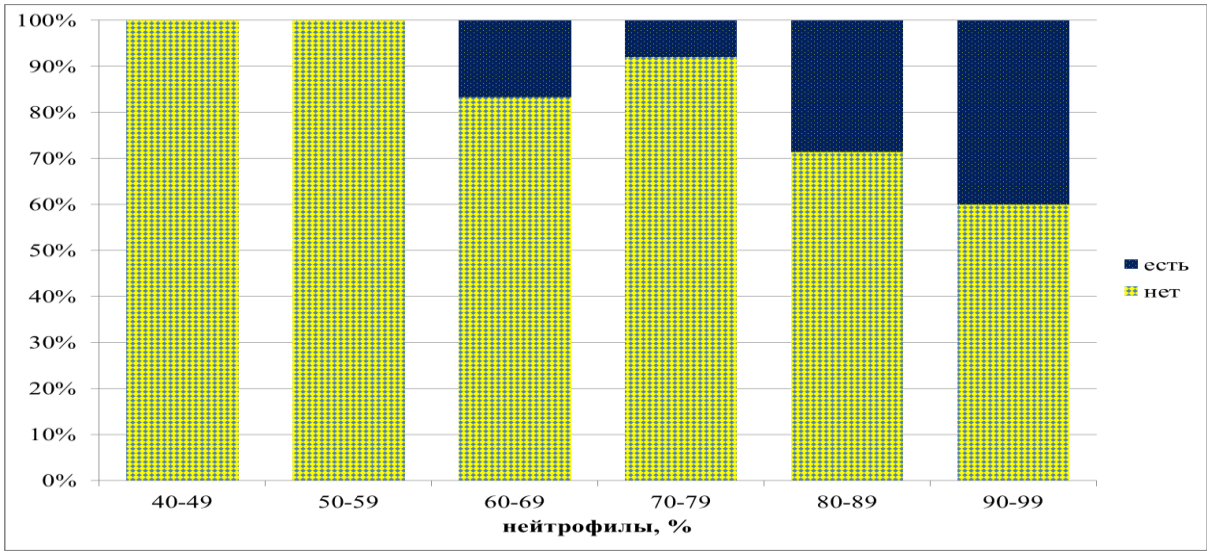


Рисунок III.2.53 Взаимосвязь уровня нейтрофилов и зон акинезии

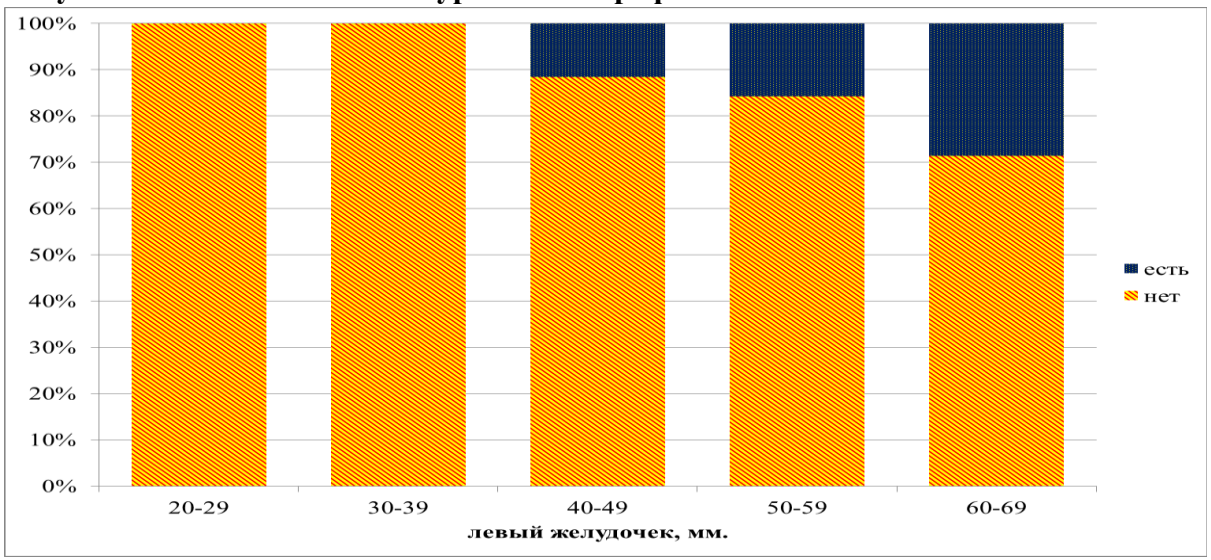
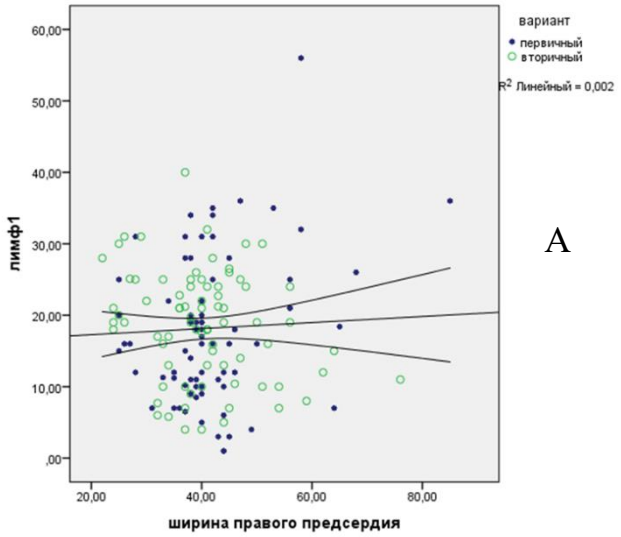
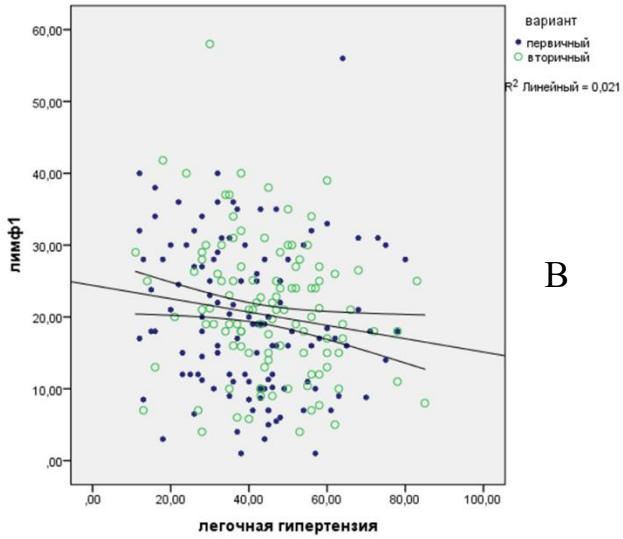


Рисунок III.2.54 Взаимосвязь КСР левого желудочка и зон акинезии



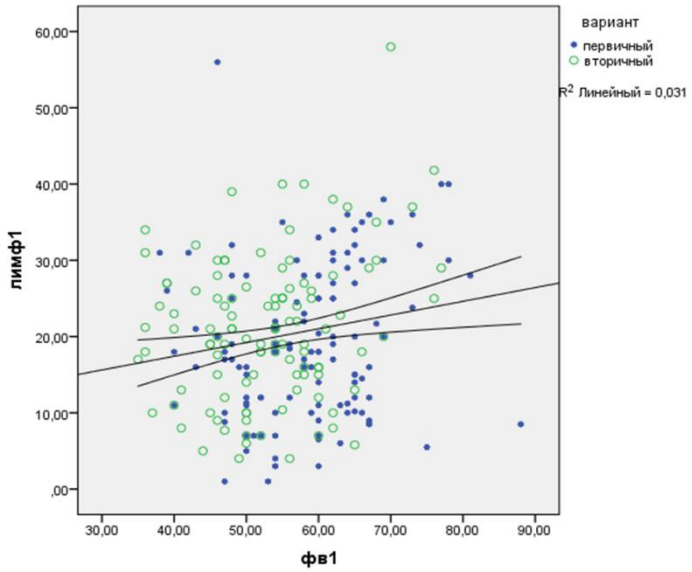
A

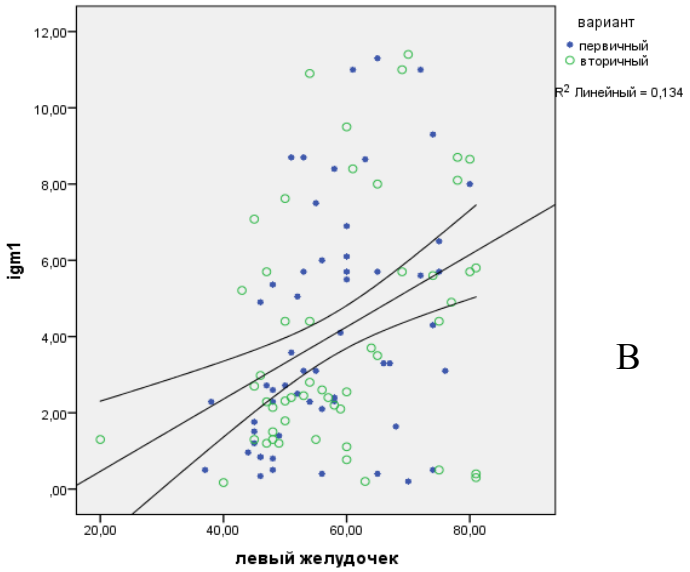


B

Рисунок III.2.55 Взаимосвязь уровня лимфоцитов с шириной правого предсердия (A) и легочной гипертензией (B)

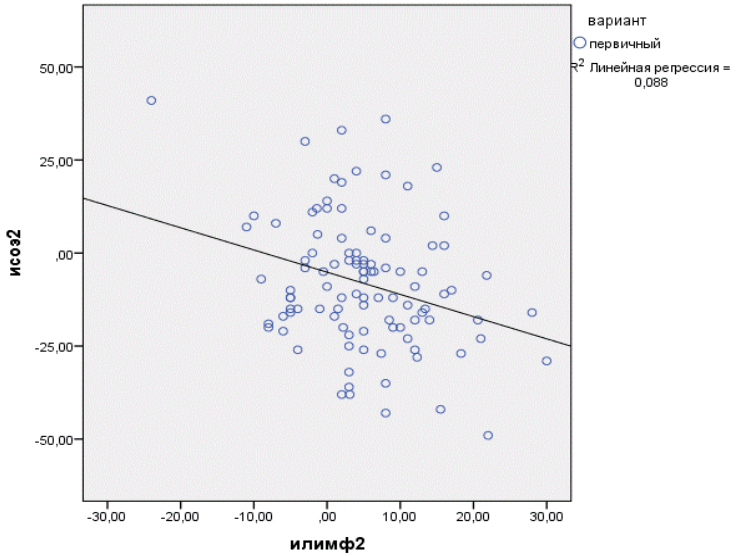
A





B

Рисунок III.2.56 Взаимосвязь уровня лимфоцитов с ФВ левого желудочка (А); величины IgM с КСР левого желудочка (В)



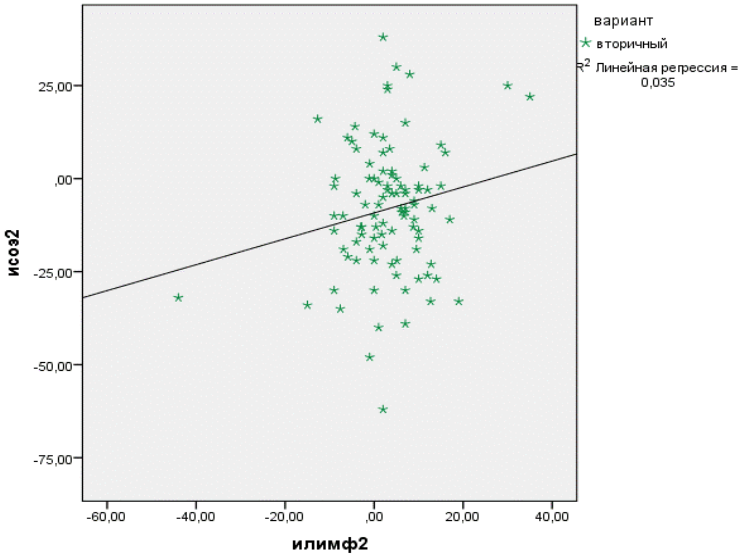


Рисунок III.2.58 Взаимосвязь динамики уровня лимфоцитов с динамикой уровня СОЭ при ПИЭ (А) и ВИЭ (В)

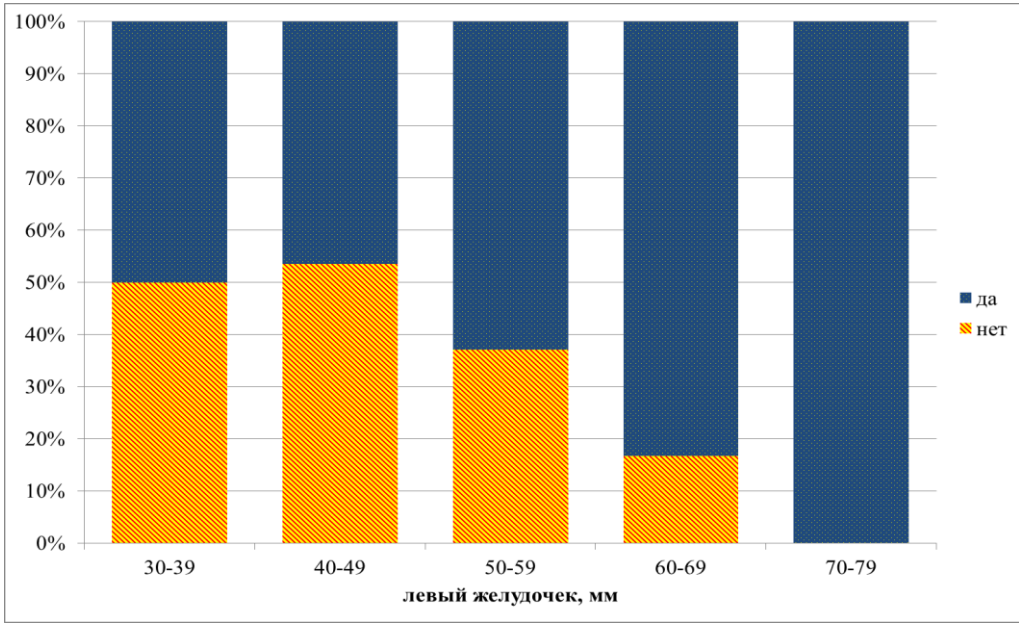


Рисунок III.2.57 Связь КСР левого желудочка и спленомегалии

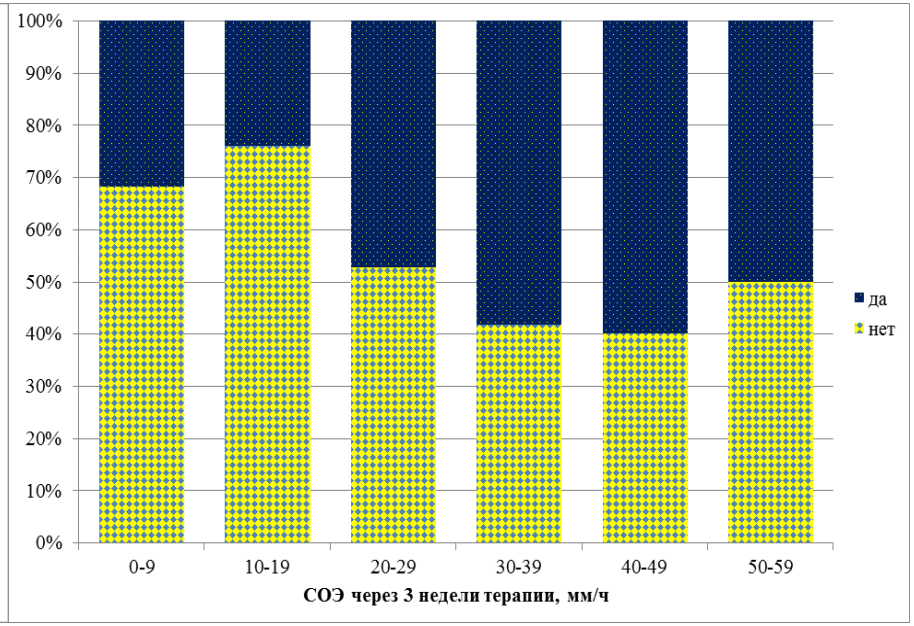


Рисунок III.2.60 Связь СОЭ в динамике и иммунных осложнений

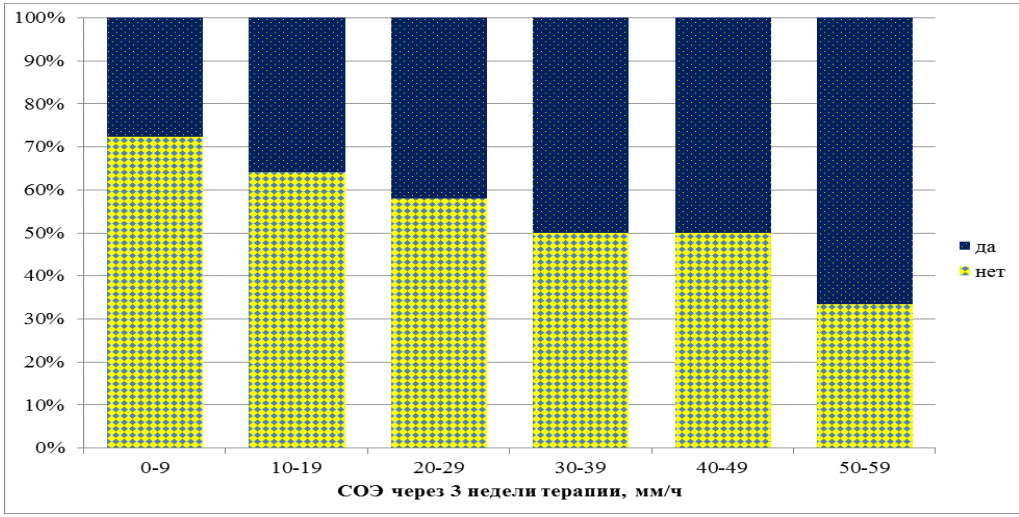


Рисунок III.2.59 Связь уровня СОЭ в динамике и эмболии

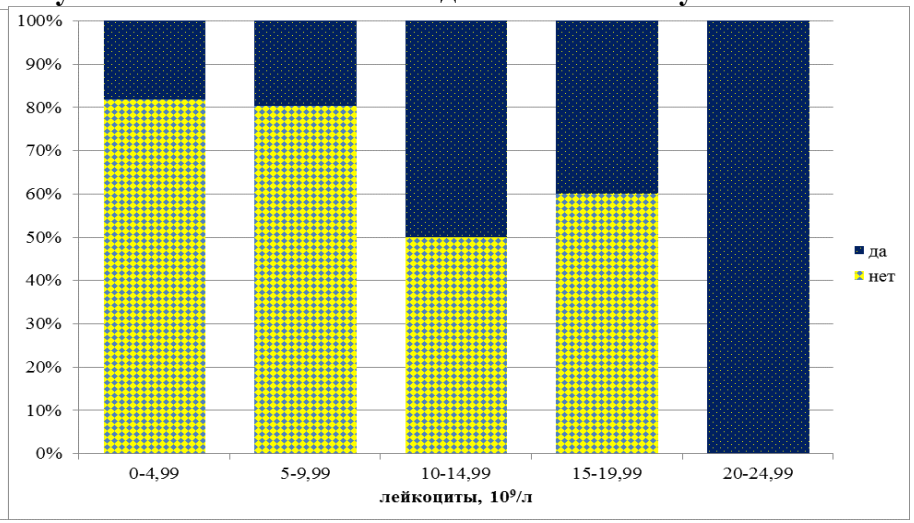


Рисунок III.2.61 Связь лейкоцитов в динамике и тяжелого течения ИЭ

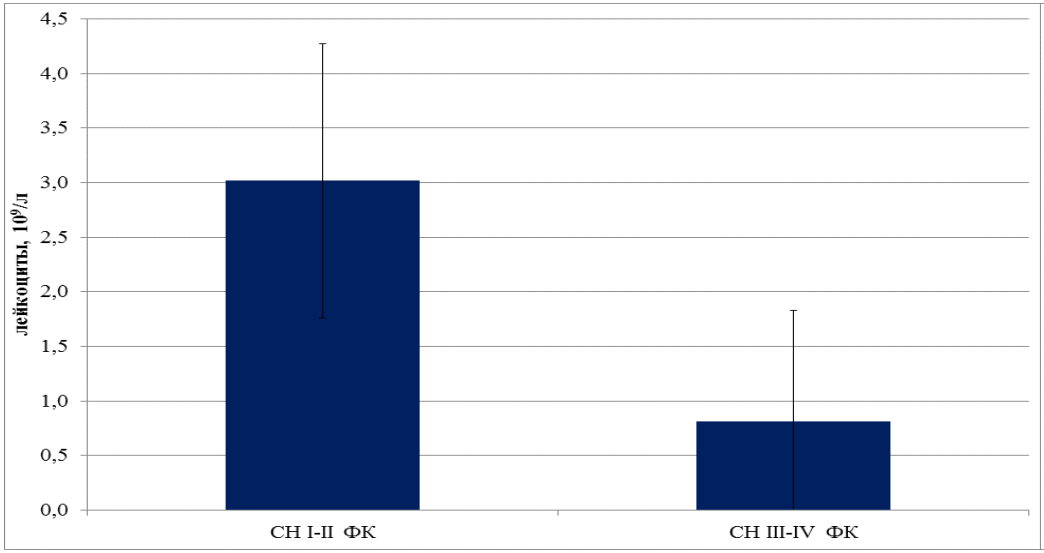


Рисунок III.2.62 Динамика лейкоцитов в зависимости от тяжести СН

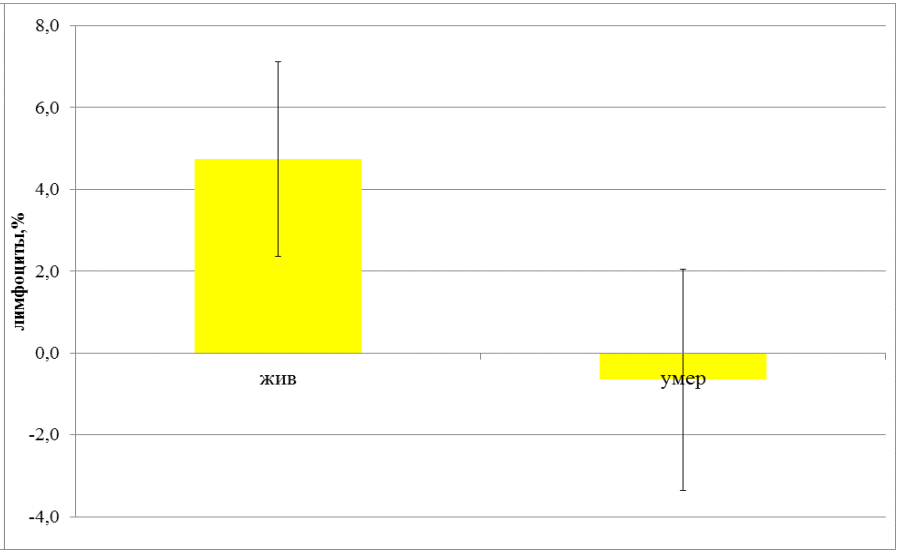


Рисунок III.2.64 Связь динамики лимфоцитов с исходом ВИЭ

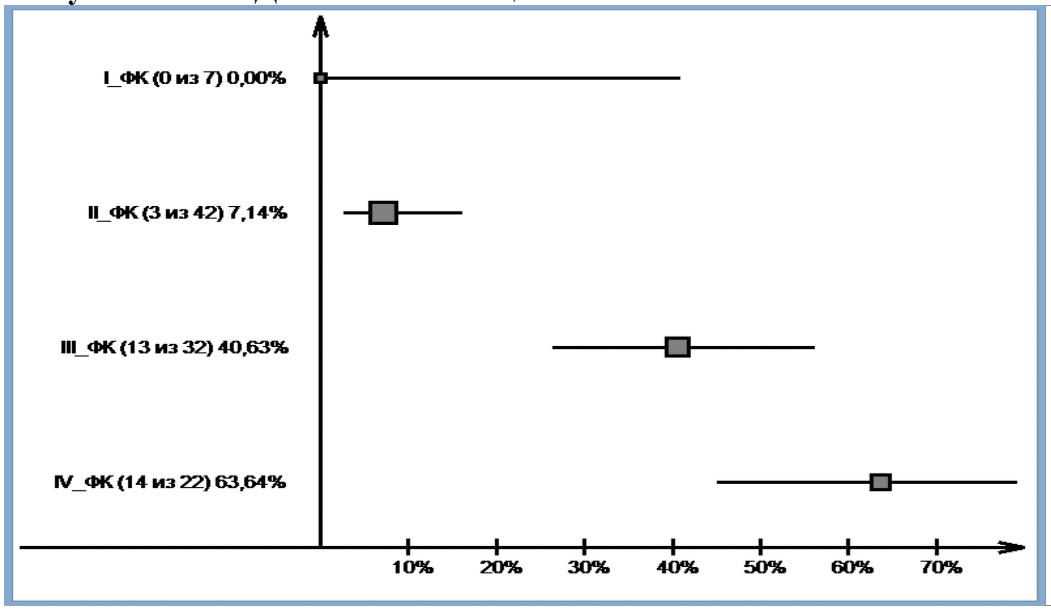


Рисунок III.2.63 Влияние ФК СН на исход ВИЭ

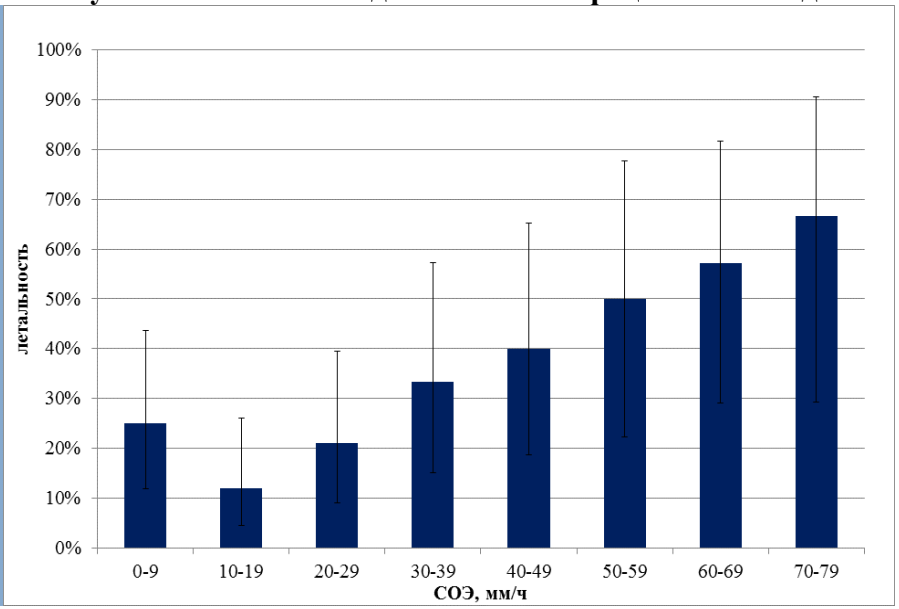


Рисунок III.2.65 Связь уровня СОЭ через 3 недели терапии у погибших больных

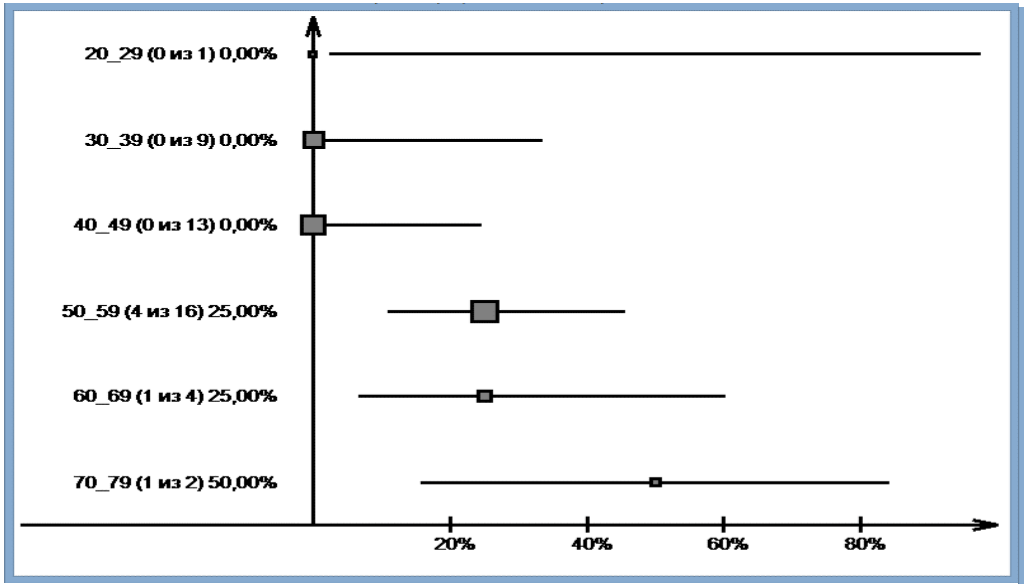


Рисунок III.2.66 Влияние ширины левого предсердия на исход ВИЭ

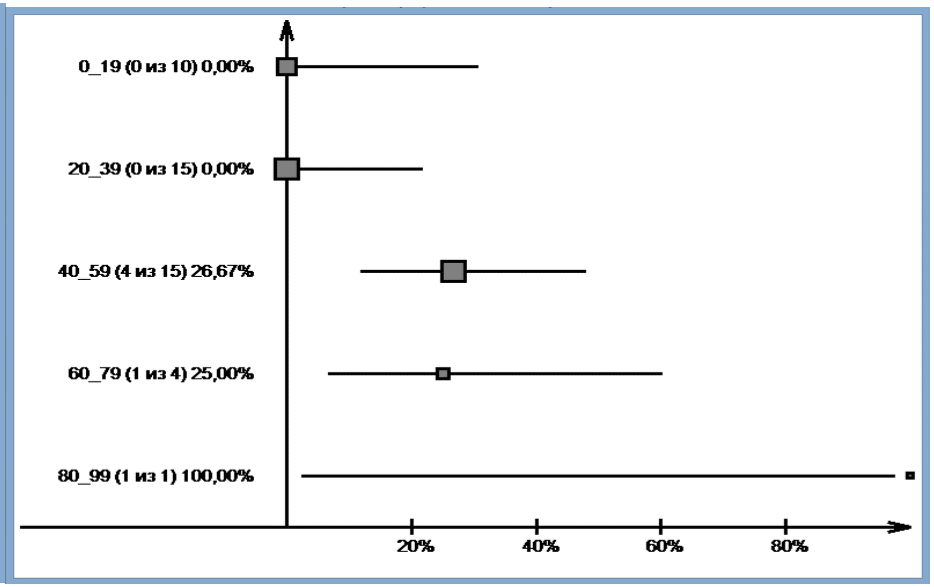


Рисунок III.2.67 Влияние ширины правого предсердия на исход ВИЭ

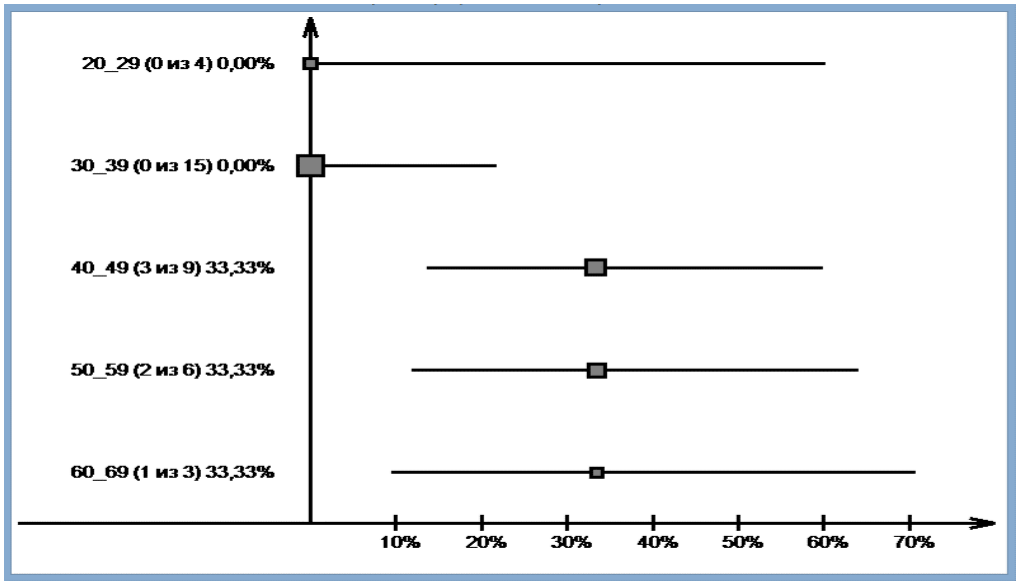


Рисунок III.2.68 Влияние легочной гипертензии на исход ВИЭ через 6 месяцев наблюдения

Приложение D Исследование маркеров воспаления, бактериальной инфекции и повреждения миокарда при ПИЭ и ВИЭ

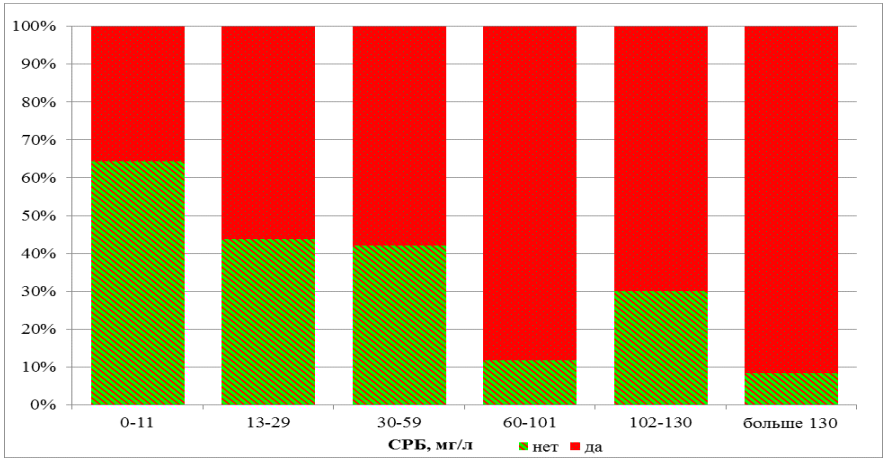
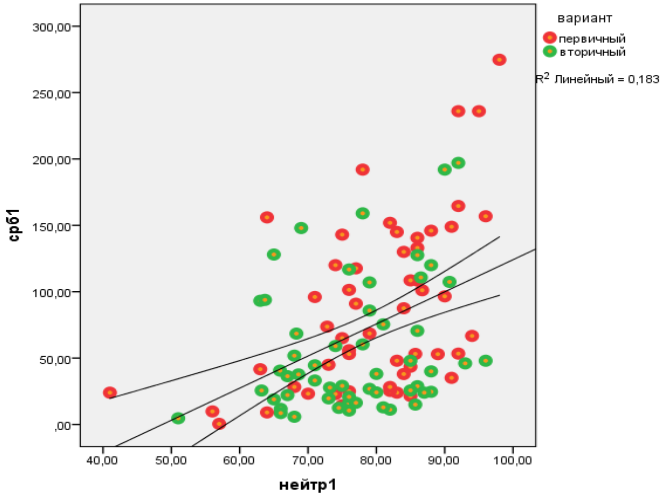
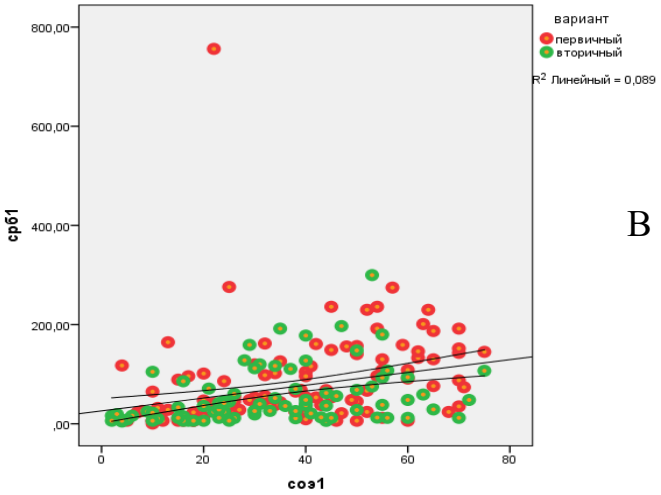


Рисунок III.3.1.1.2 Взаимосвязь уровня СРБ с лихорадкой при ПИЭ

A

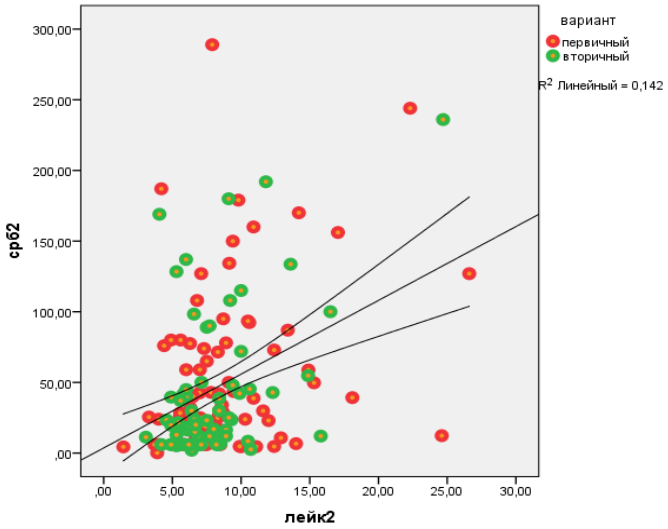


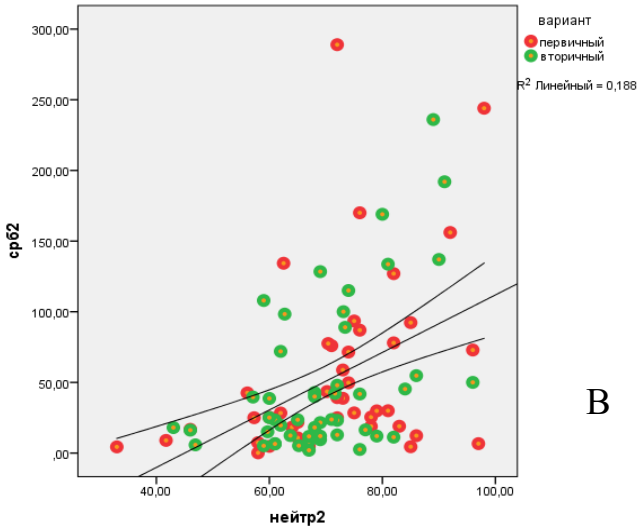


B

Рисунок III.3.1.1.3 Взаимосвязь СРБ и уровня нейтрофилов (A); СРБ и СОЭ (B) при поступлении при ПИЭ и ВИЭ

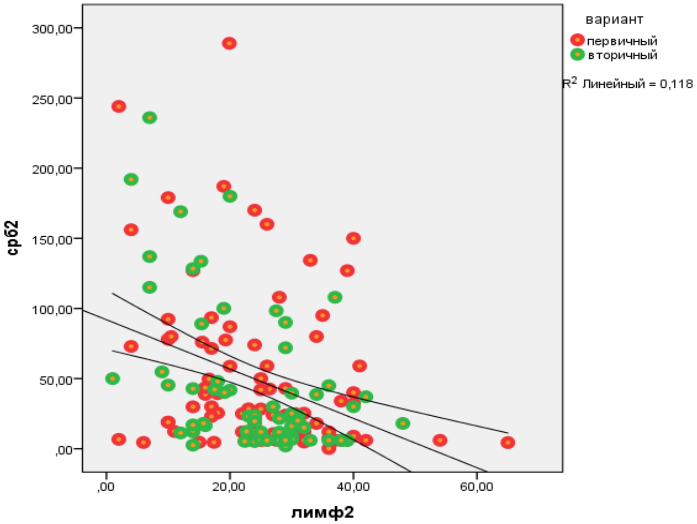
A





B

Рисунок III.3.1.1.4 Взаимосвязь СРБ и уровня лейкоцитов (А); СРБ и нейтрофилов (В) через 3 недели терапии



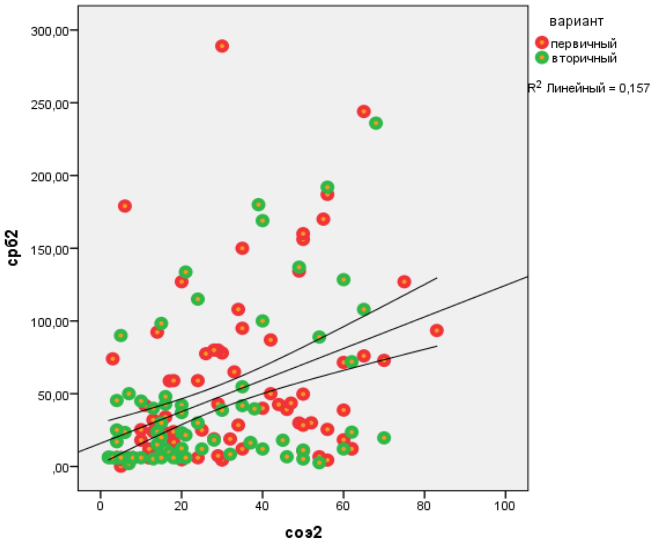


Рисунок III.3.1.1.5 Взаимосвязь СРБ и уровня лимфоцитов (А); СРБ и СОЭ (В) через 3 недели терапии

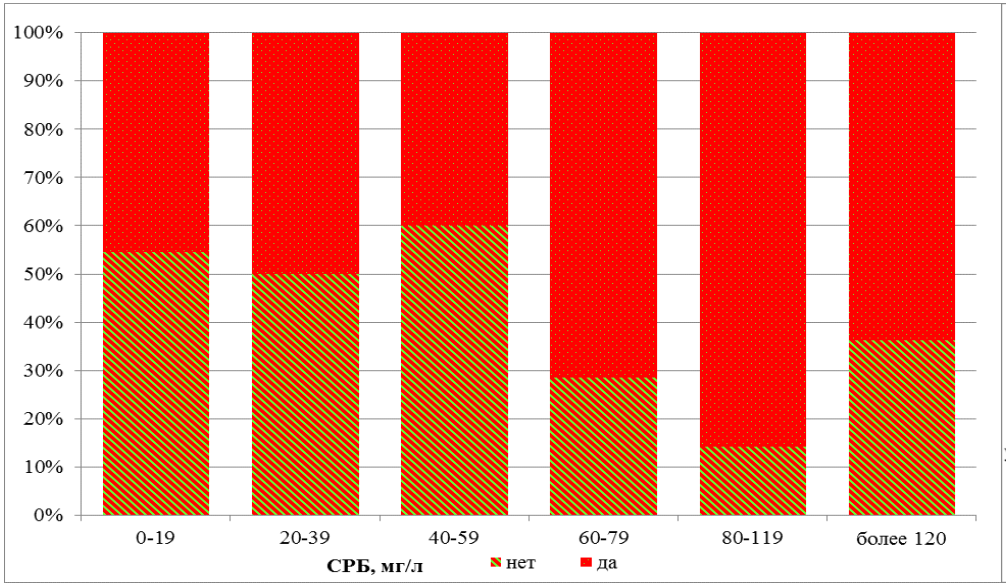


Рисунок III.3.1.1.6 Связь уровня СРБ в динамике и аритмии при ПИЭ

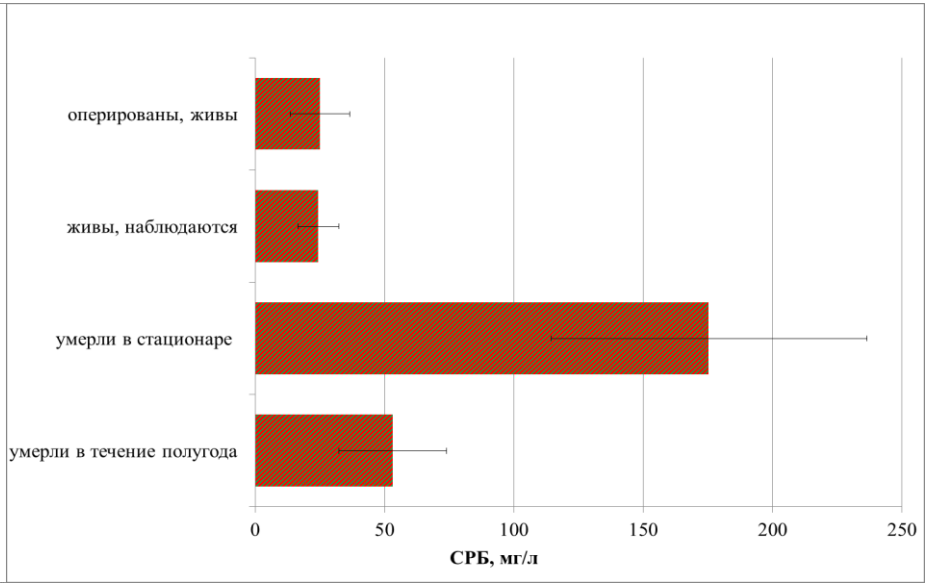


Рисунок III.3.1.1.8 Связь СРБ в динамике с исходом при ПИЭ

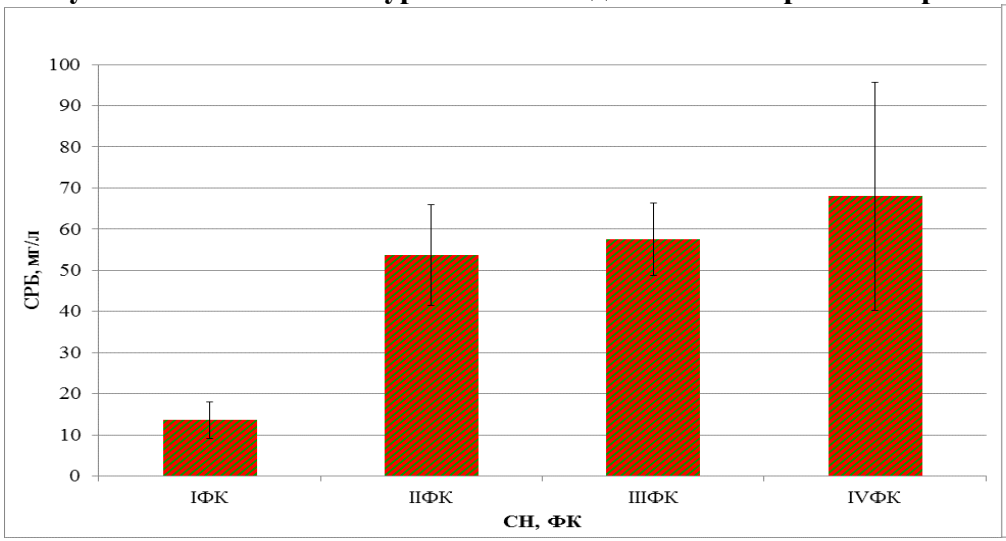


Рисунок III.3.1.1.7 Связь СРБ и СН при ПИЭ через 3 недели

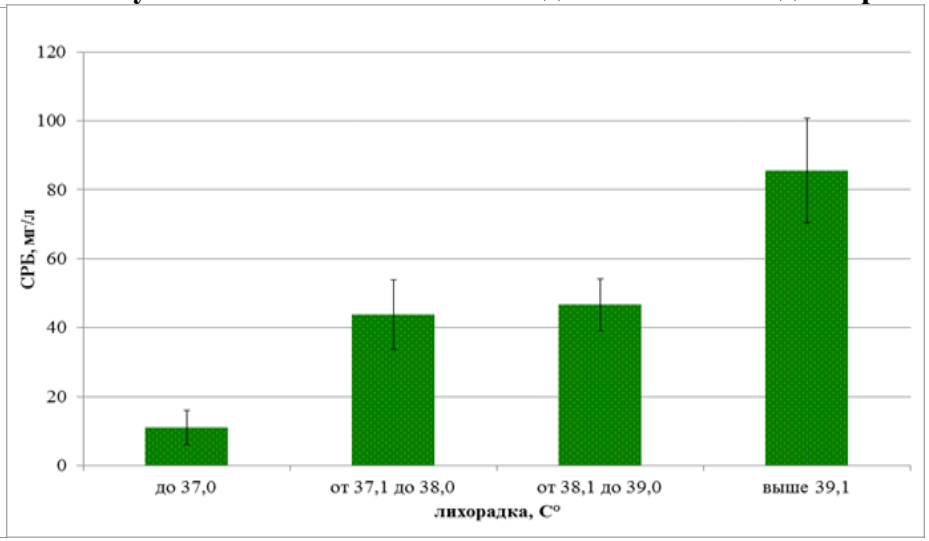
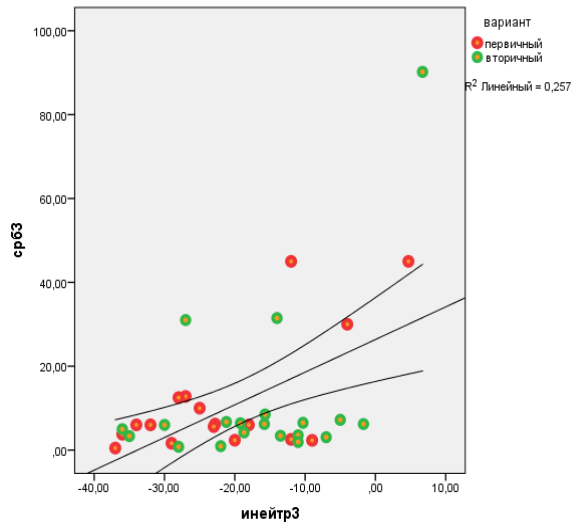
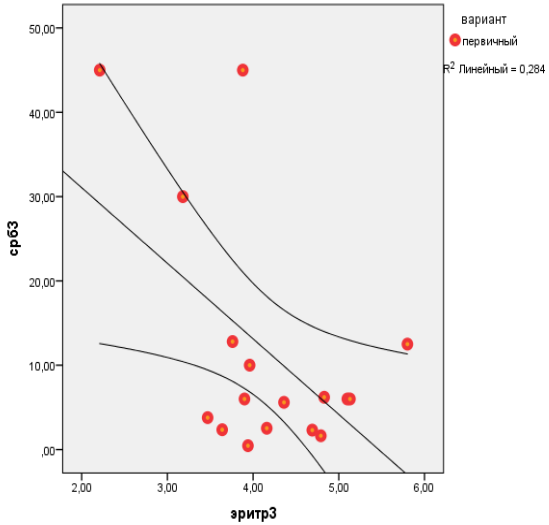


Рисунок III.3.1.1.11 Связь СРБ и лихорадки при поступлении при ВИЭ

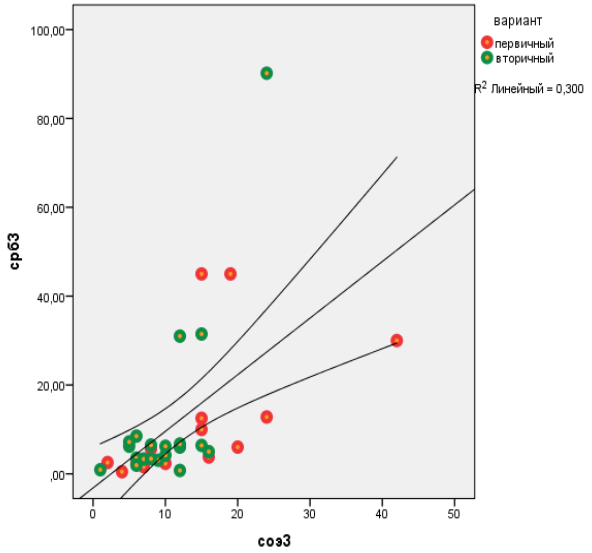
A





B

Рисунок III.3.1.1.9 Взаимосвязь СРБ и динамики нейтрофилов при ПИЭ и ВИЭ (А); СРБ и эритроцитов при ПИЭ через 6 месяцев (В)



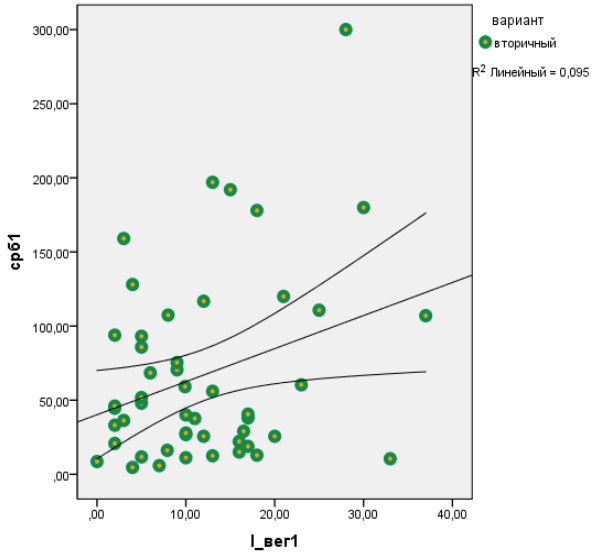


Рисунок III.3.1.1.10 Взаимосвязь СРБ и СОЭ через 6 месяцев при ПИЭ и ВИЭ (А); СРБ и длины вегетаций при поступлении при ВИЭ (В)

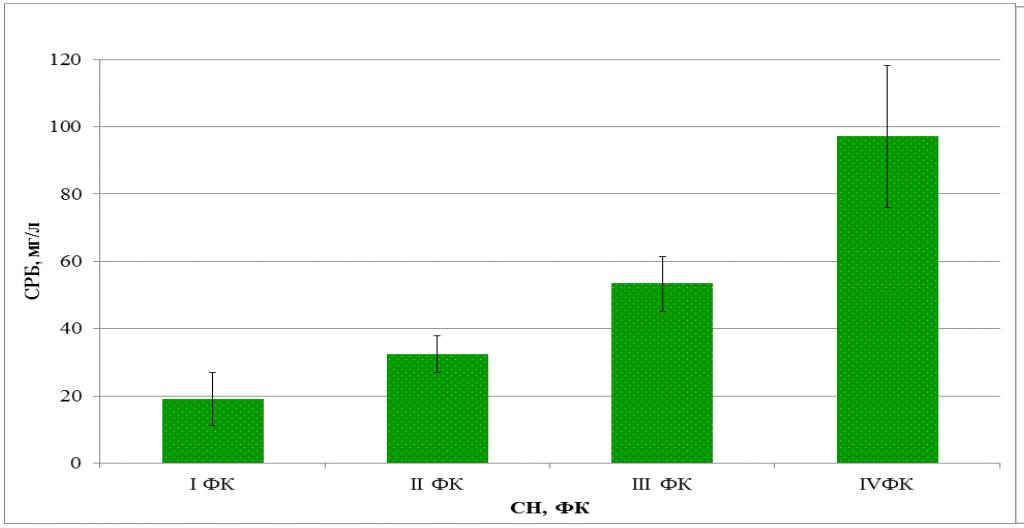


Рисунок III.3.1.1.12 Связь СРБ и СН при ВИЭ при поступлении

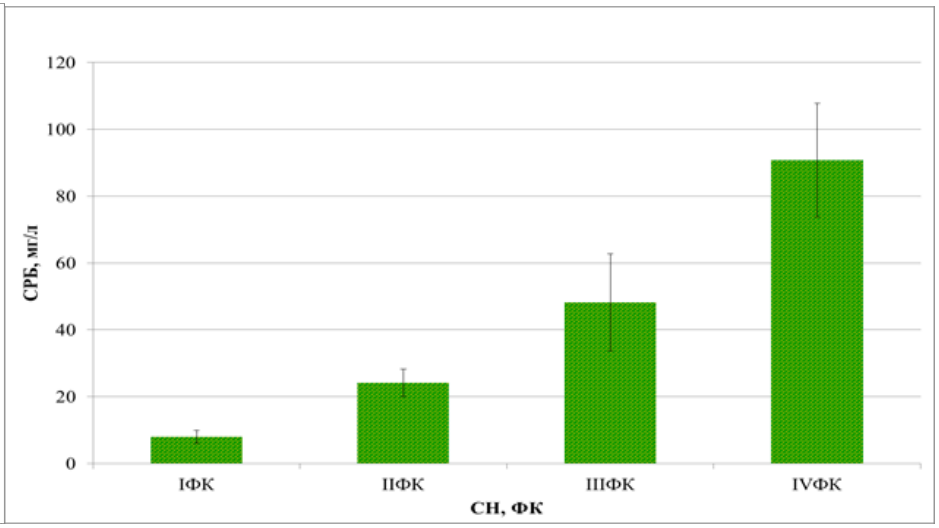


Рисунок III.3.1.1.14 Связь СРБ и СН при ВИЭ через 3 недели

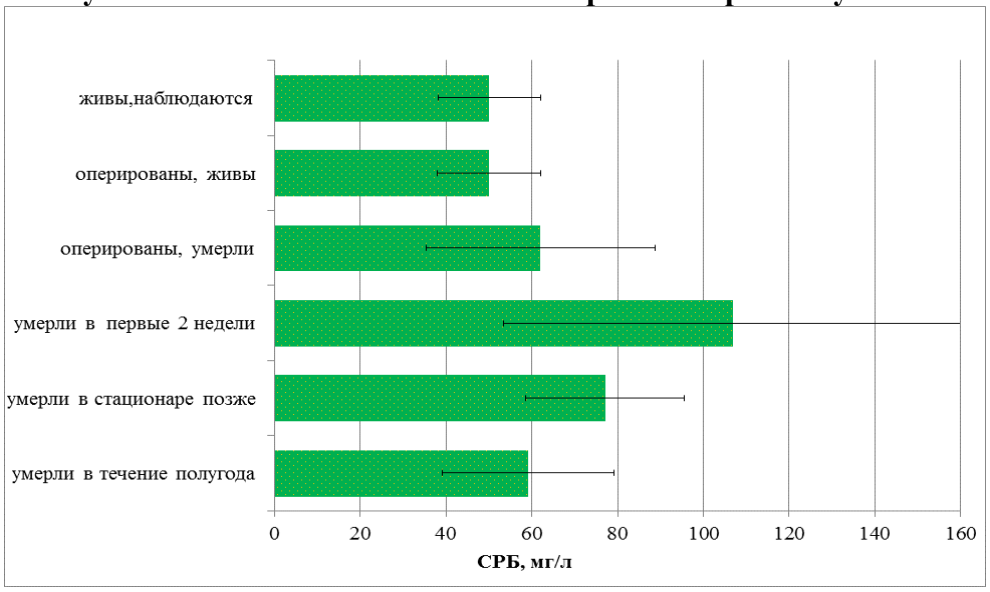


Рисунок III.3.1.1.13 Связь уровня СРБ при поступлении с исходом при ВИЭ

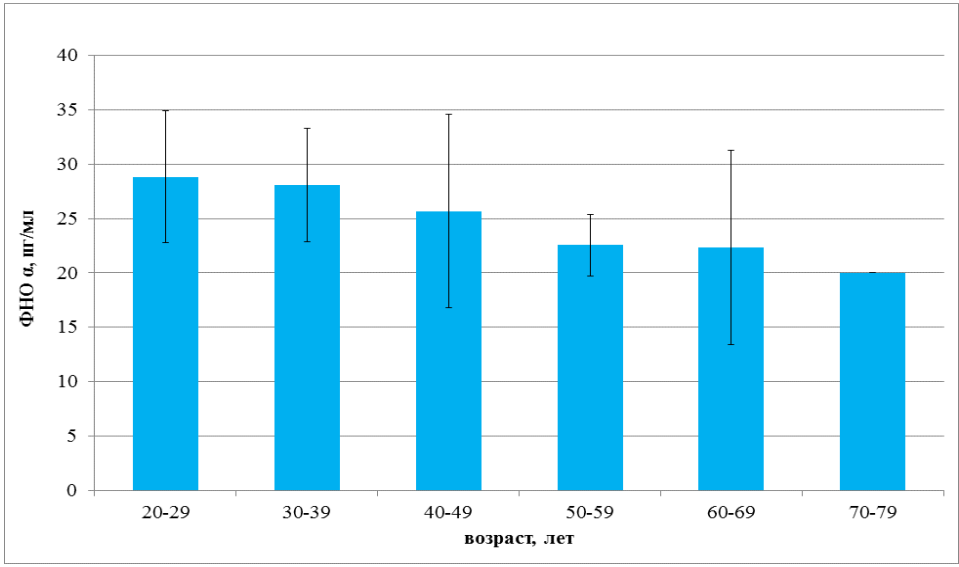


Рисунок III.3.1.2.2 Связь исходного уровня ФНОα и возраста при ПИЭ

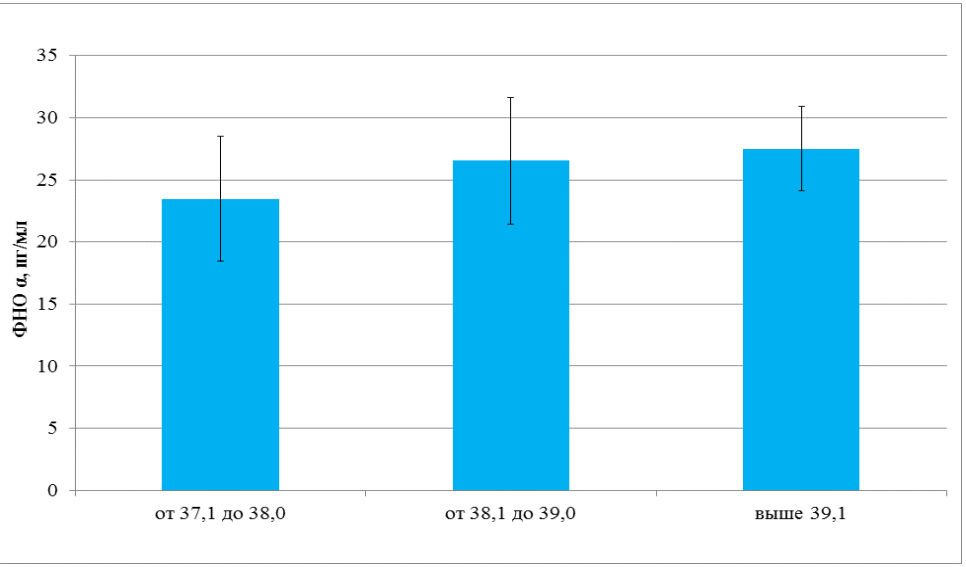
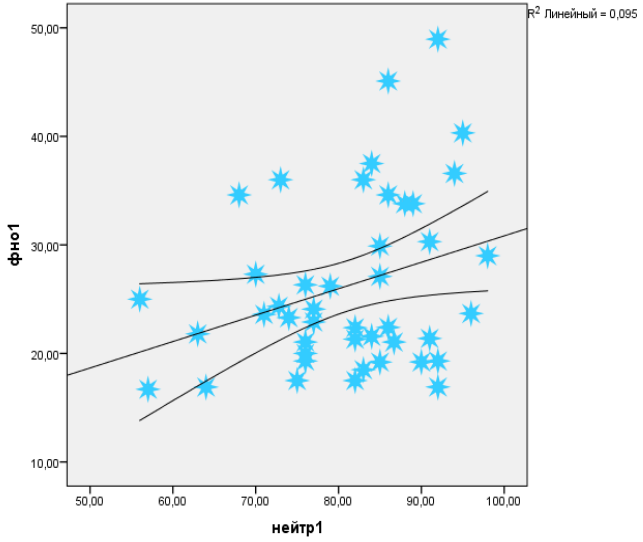
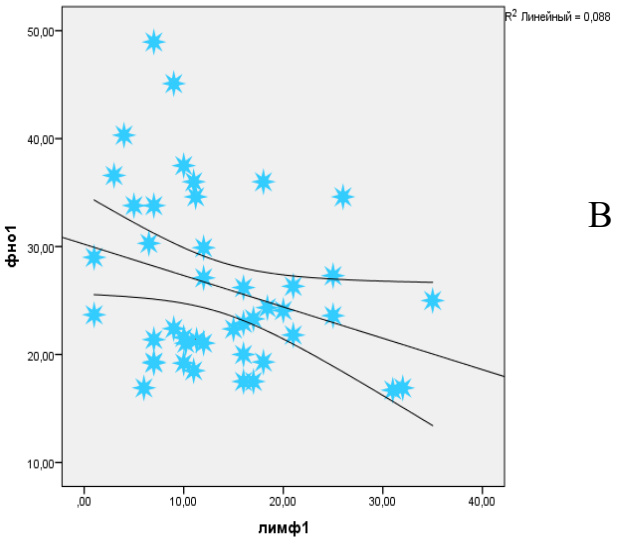


Рисунок III.3.1.2.4 Уровень ФНОα и лихорадка при ПИЭ

A





B

Рисунок III.3.1.2.3 Взаимосвязь ФНО α и уровня нейтрофилов (А); ФНО α и уровня лимфоцитов (В) при поступлении при ПИЭ

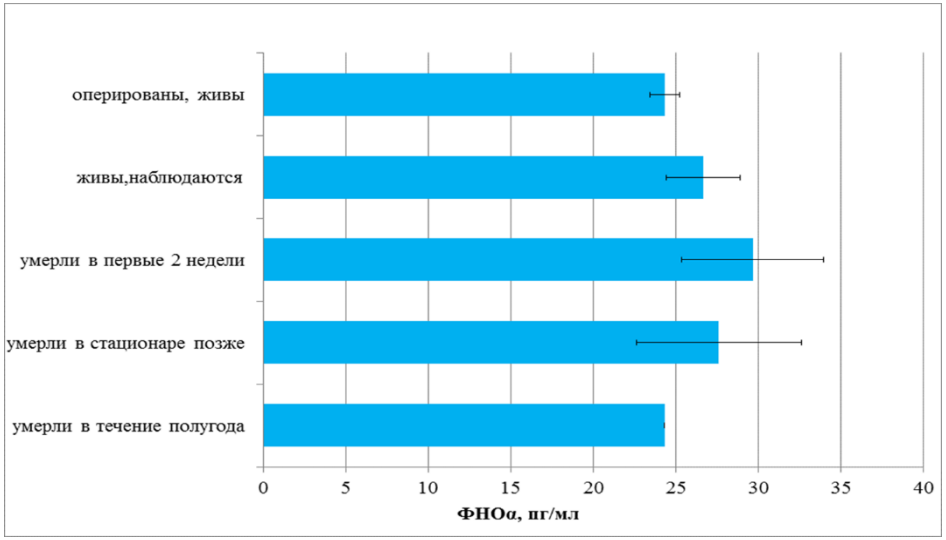
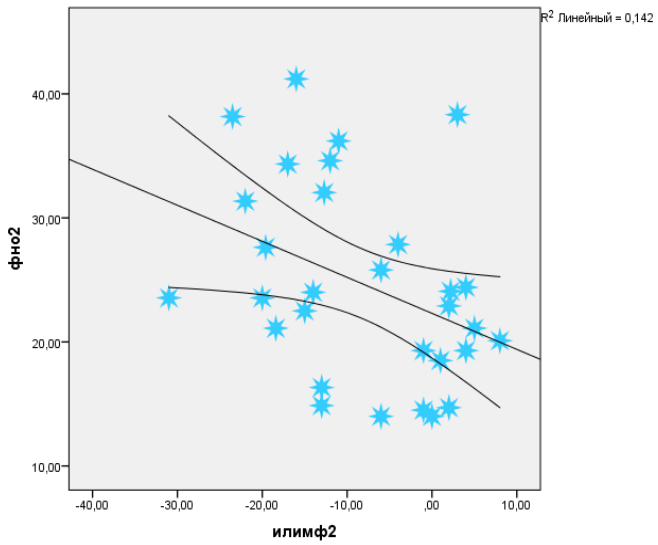
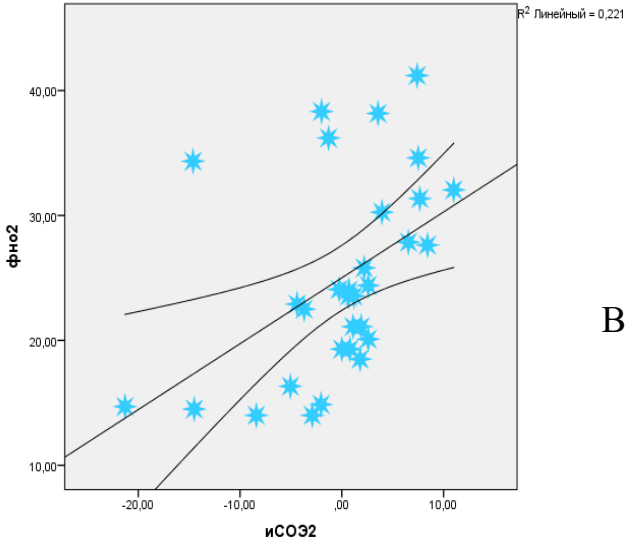


Рисунок III.3.1.2.5 Связь уровня ФНОα при поступлении с исходом при ПИЭ

A





B

Рисунок III.3.1.2.6 Взаимосвязь ФНО α и динамики лимфоцитов (А); ФНО α и динамики СОЭ (В) через 3 недели терапии при ПИЭ

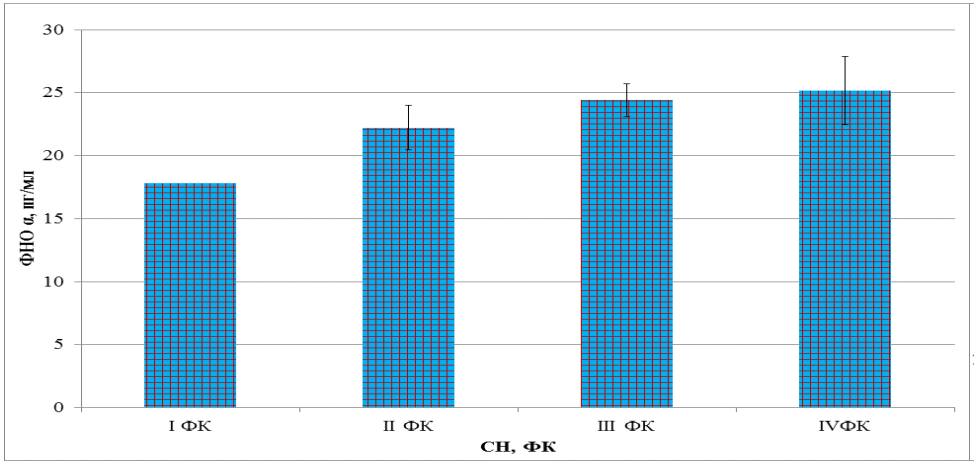


Рисунок III.3.1.2.7 Уровень ФНО α и СН при поступлении при ВИЭ

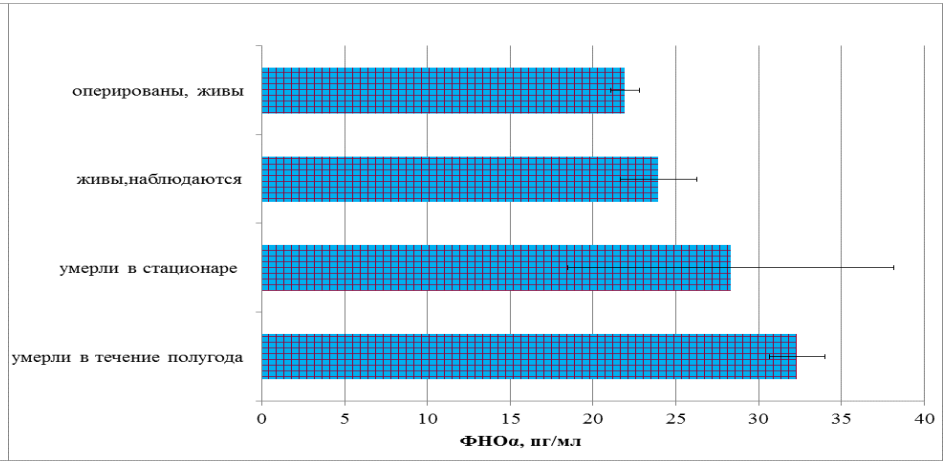
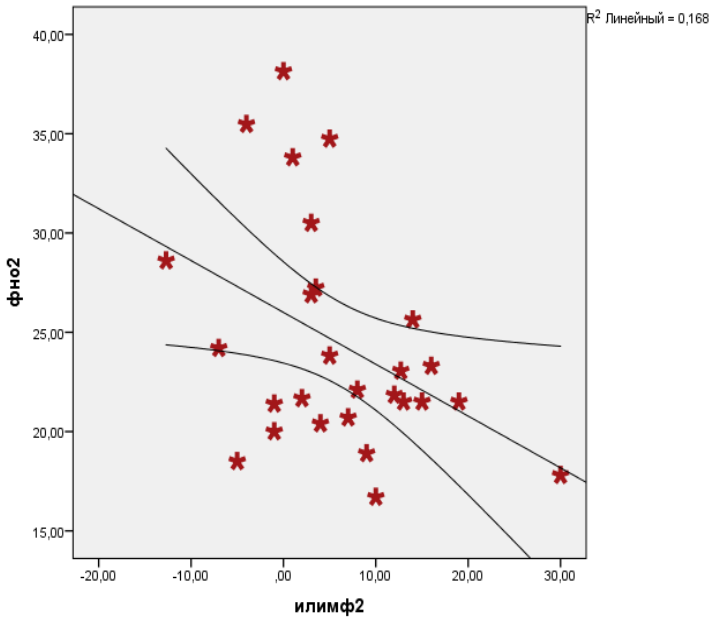
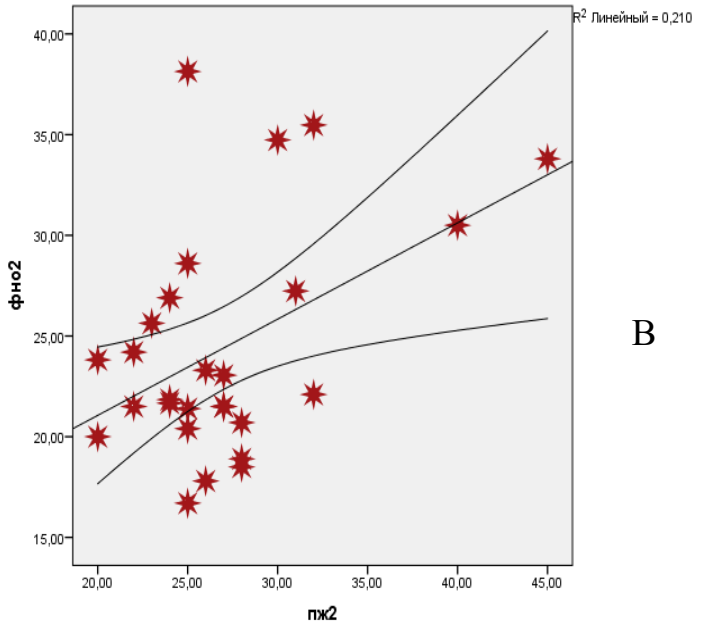


Рисунок III.3.1.2.9 Связь ФНОα через 3 недели с исходом при ВИЭ

A





B

Рисунок III.3.1.2.8 Взаимосвязь ФНО α и динамики лимфоцитов (А); ФНО α и КСР правого желудочка (В) через 3 недели терапии при ВИЭ

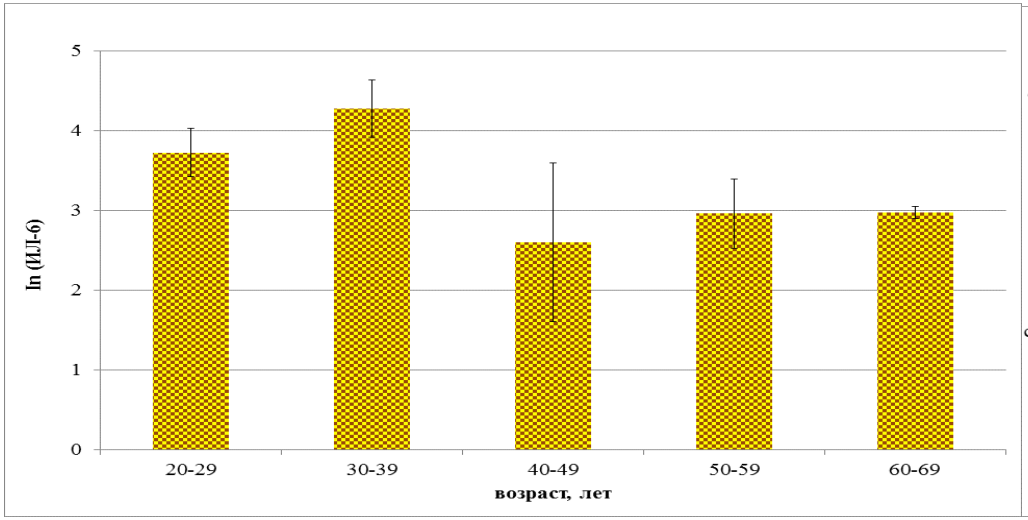


Рисунок III.3.1.3.2 Связь ln (ИЛ-6) с возрастом при ПИЭ

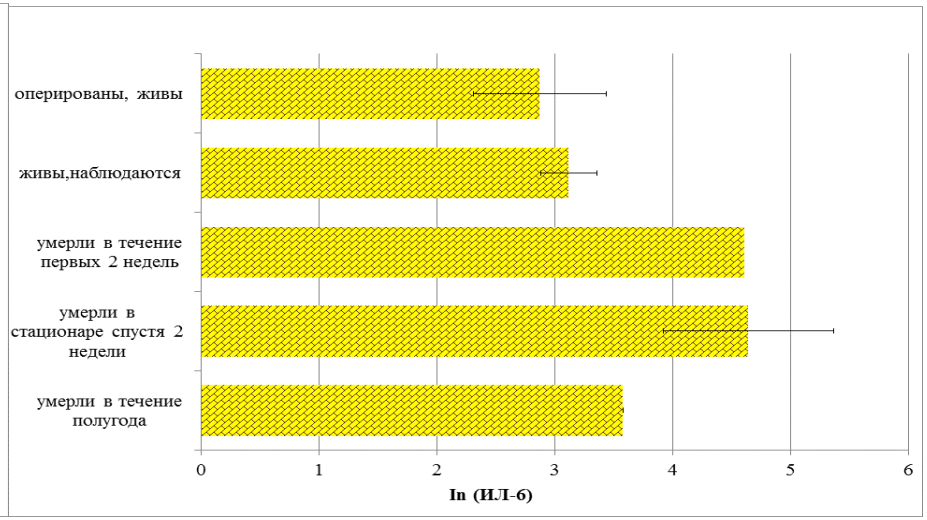


Рисунок III.3.1.3.4 Связь ln (ИЛ-6) при поступлении с исходом при ПИЭ

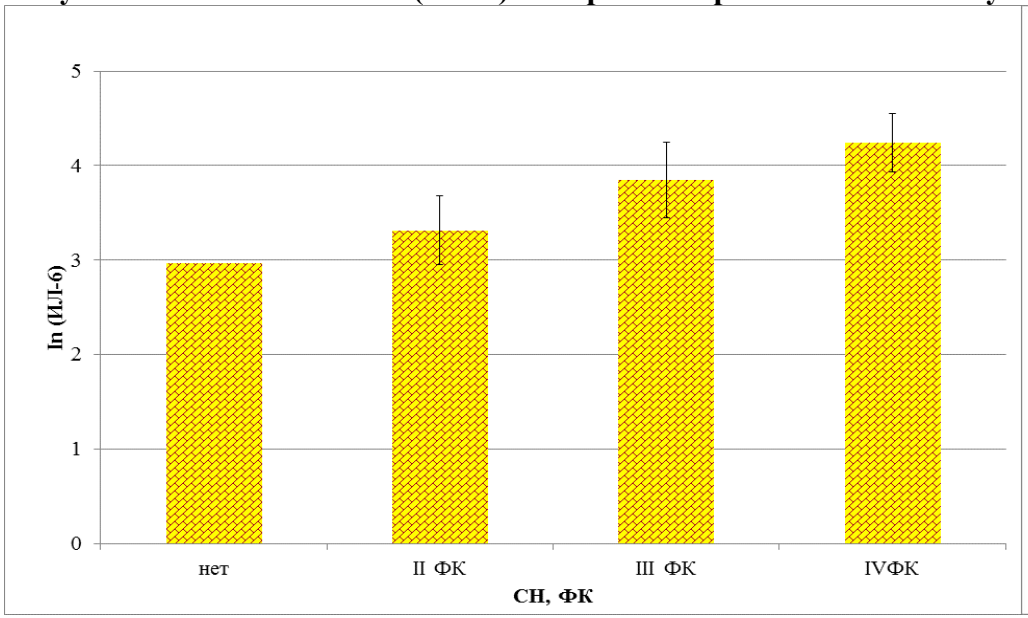


Рисунок III.3.1.3.3 Связь ln (ИЛ-6) и СН у пациентов ПИЭ

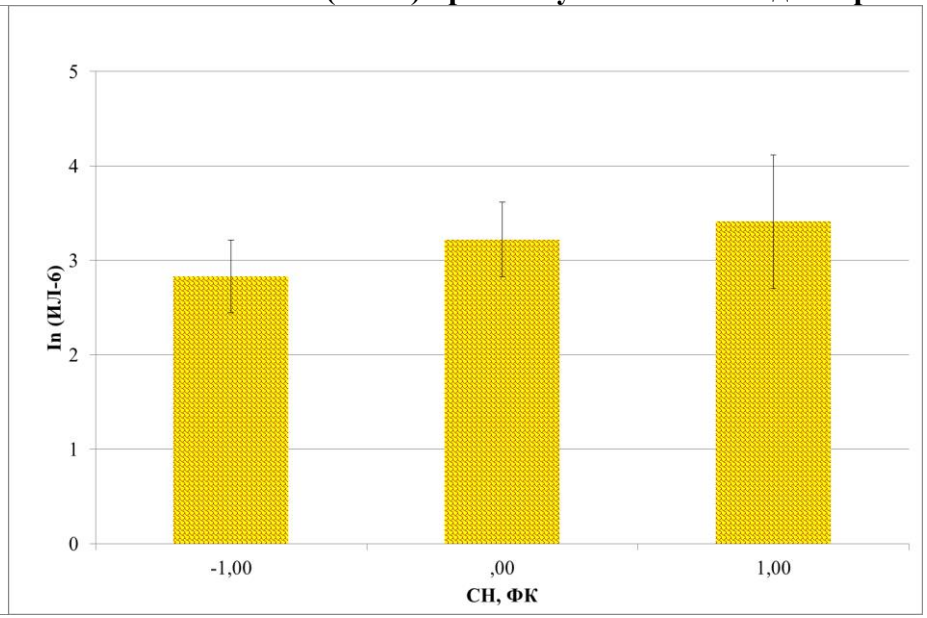


Рисунок III.3.1.3.5 Уровень ln (ИЛ-6) в зависимости от динамики СН

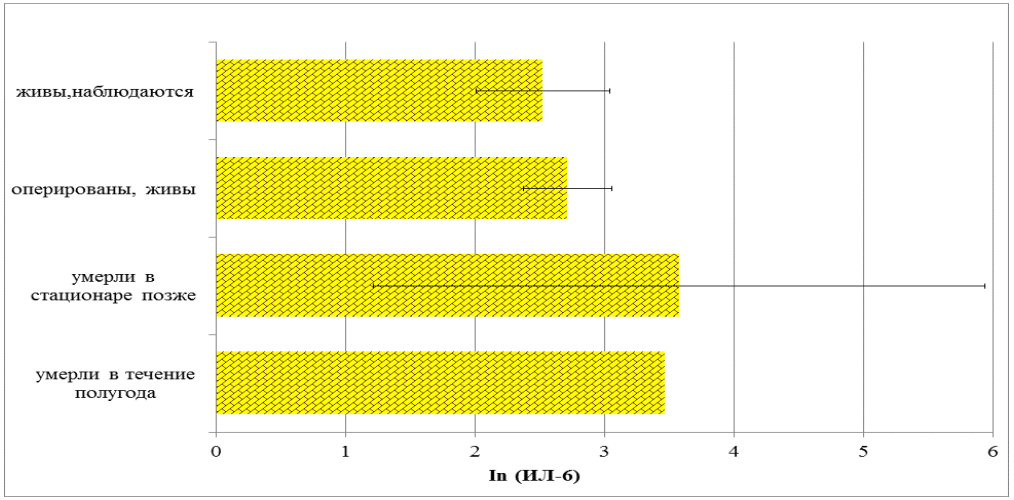
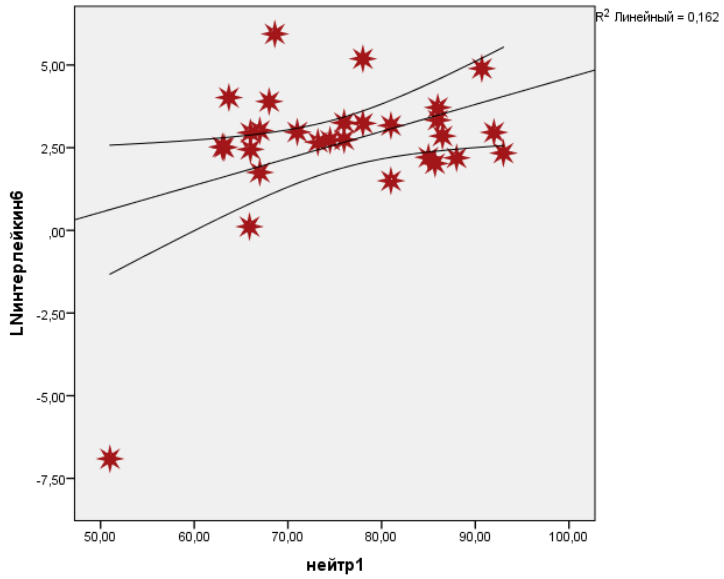
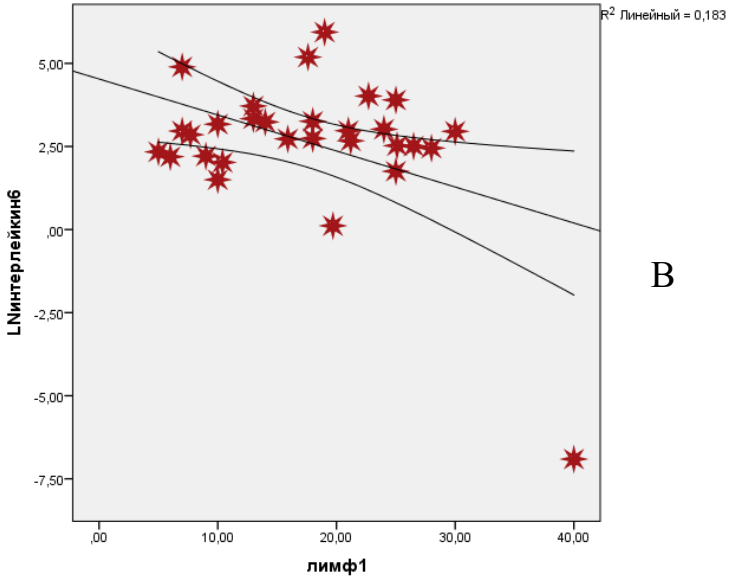


Рисунок III.3.1.3.6 Связь уровня ln (ИЛ-6) через 3 недели терапии с исходом при ПИЭ

A

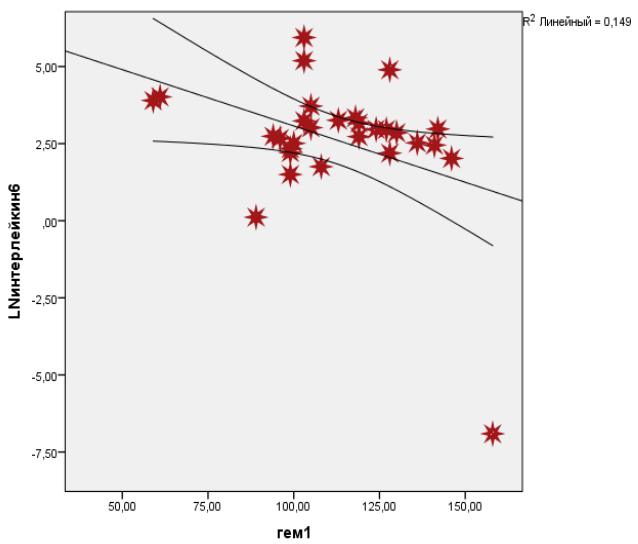


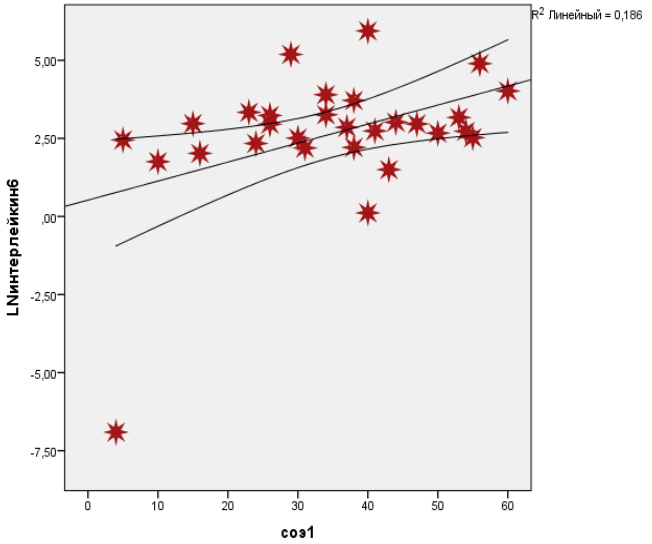


B

Рисунок III.3.1.3.7 Взаимосвязь ln (ИЛ-6) и уровня нейтрофилов (A); ln (ИЛ-6) и уровня лимфоцитов (B) при ВИЭ при поступлении

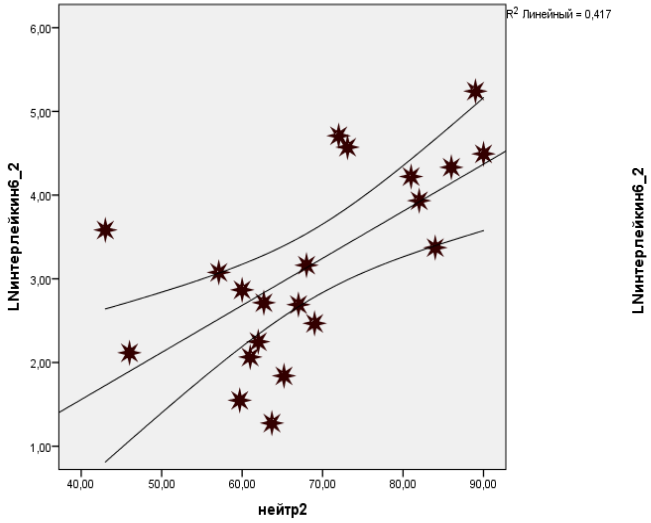
A





B

Рисунок III.3.1.3.8 Взаимосвязь In (ИЛ-6) и уровня гемоглобина (А); In (ИЛ-6) и уровня СОЭ (В) при ВИЭ при поступлении



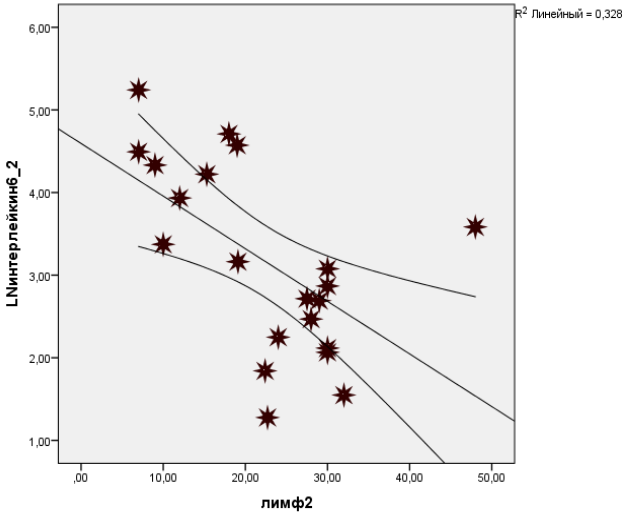


Рисунок III.3.1.3.10 Взаимосвязь In (ИЛ-6) и уровня нейтрофилов (А); In (ИЛ-6) и уровня лимфоцитов (В) при ВИЭ через 3 недели

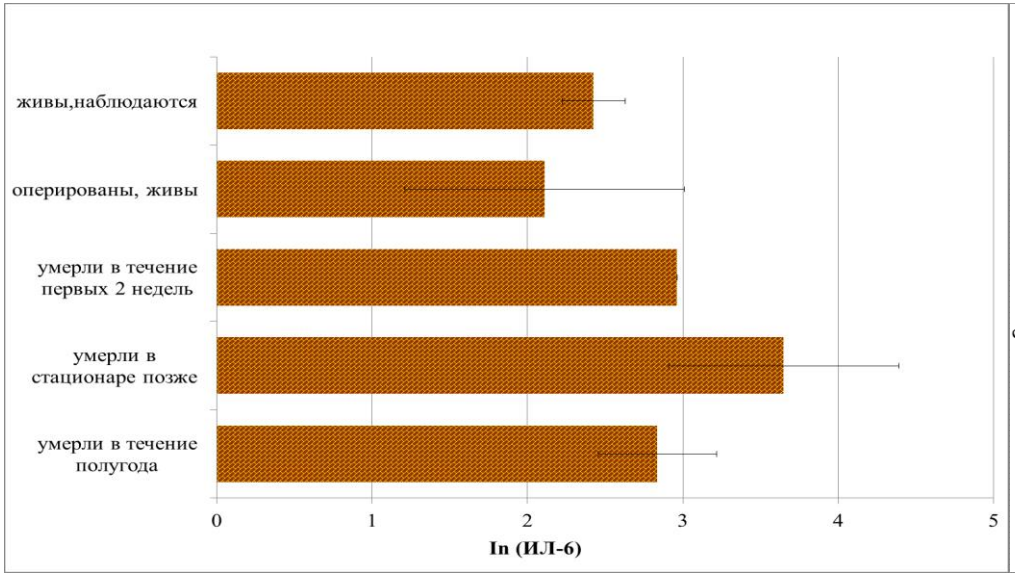


Рисунок III.3.1.3.9 Связь ln (ИЛ-6) при поступлении с исходом

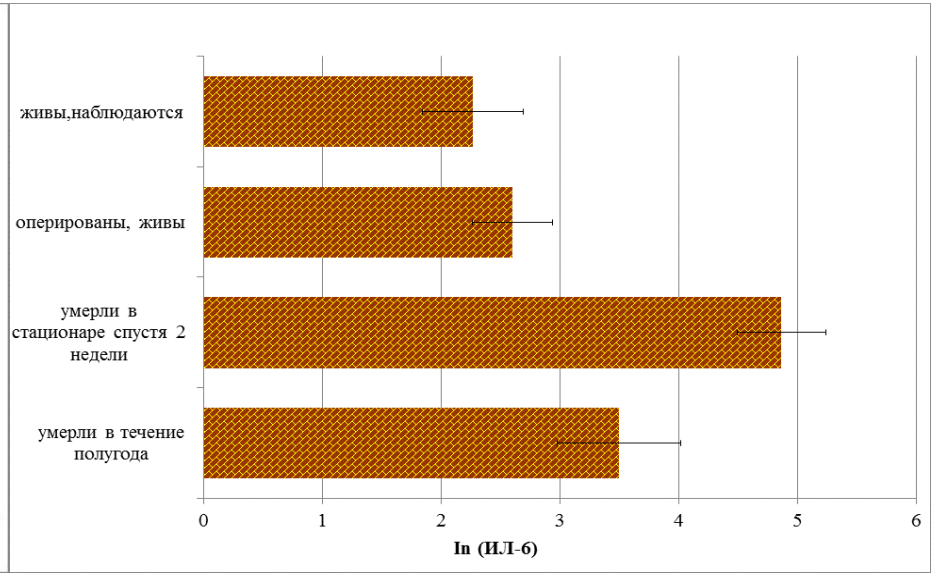


Рисунок III.3.1.3.12 Связь ln (ИЛ-6) через 3 недели с исходом при ВИЭ

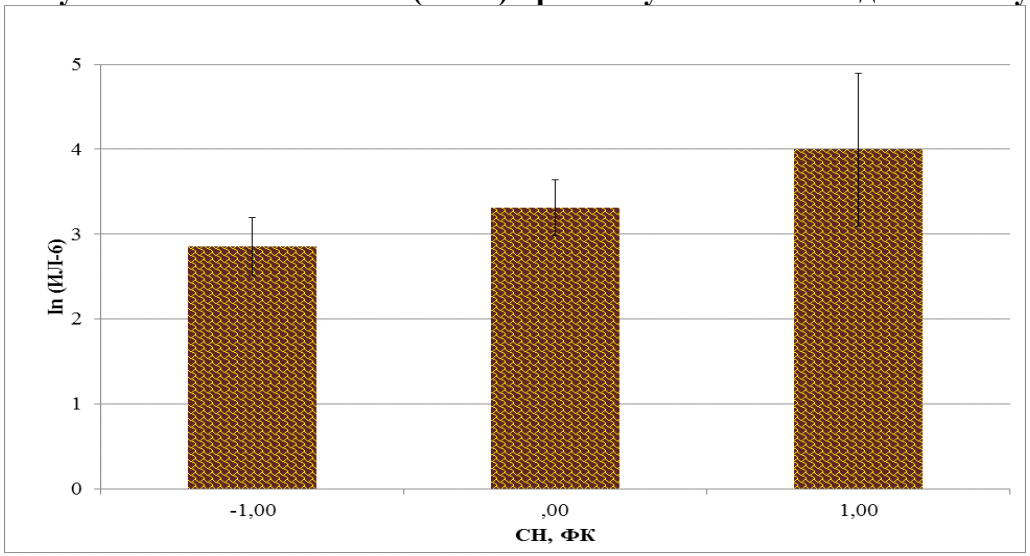


Рисунок III.3.1.3.11 Уровень ln (ИЛ-6) в зависимости от динамики СН через 3 недели терапии при ВИЭ

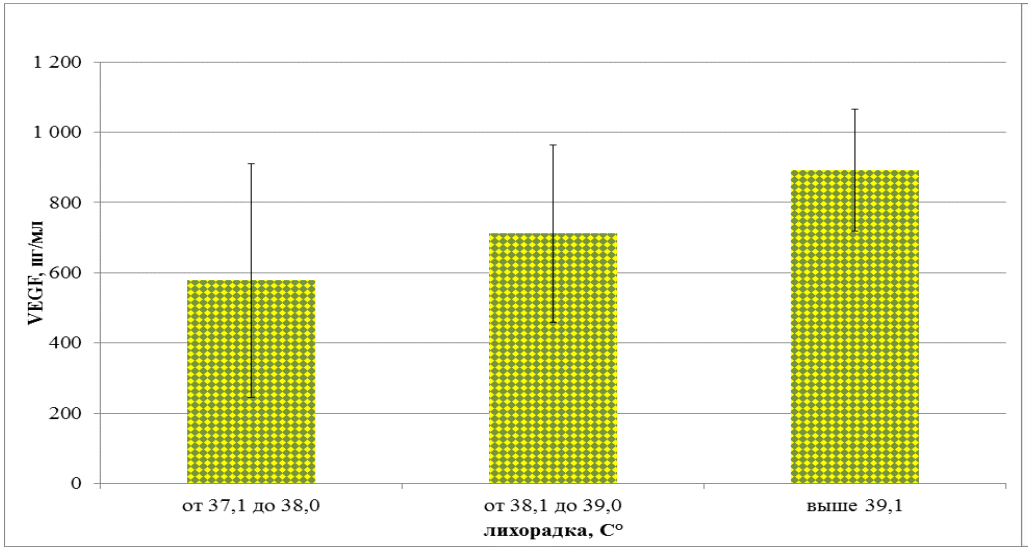


Рисунок III.3.2.2 Уровень VEGF при лихорадке у пациентов ПИЭ

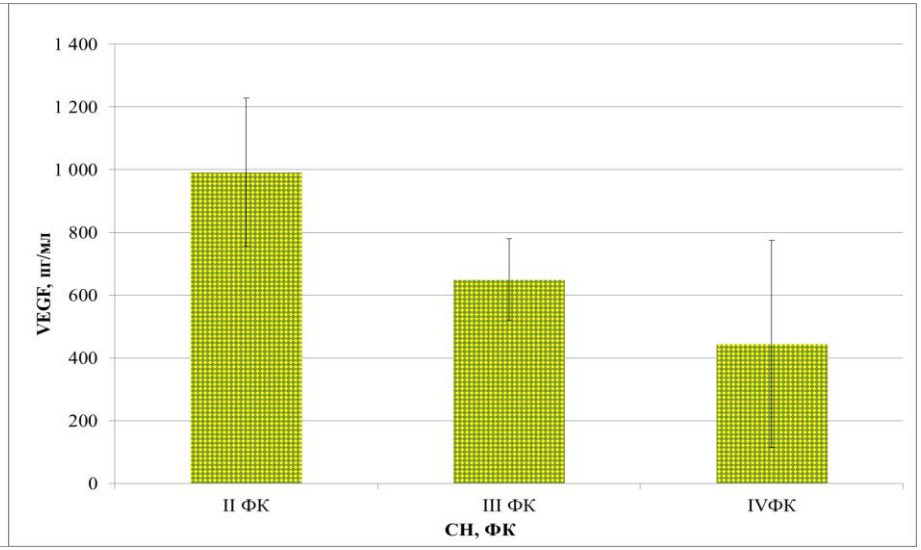


Рисунок III.3.2.4 Уровень VEGF при СН у пациентов ПИЭ

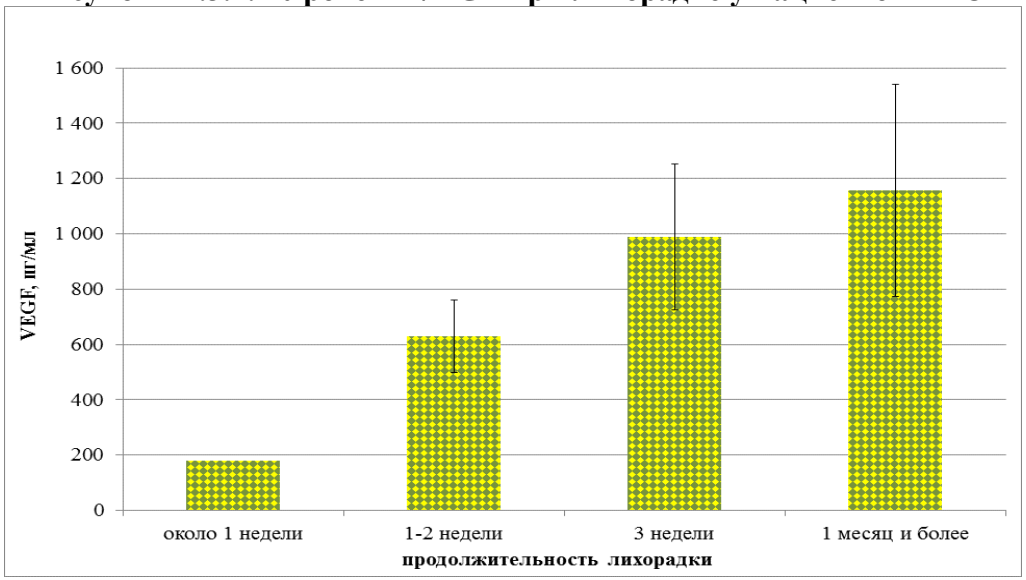
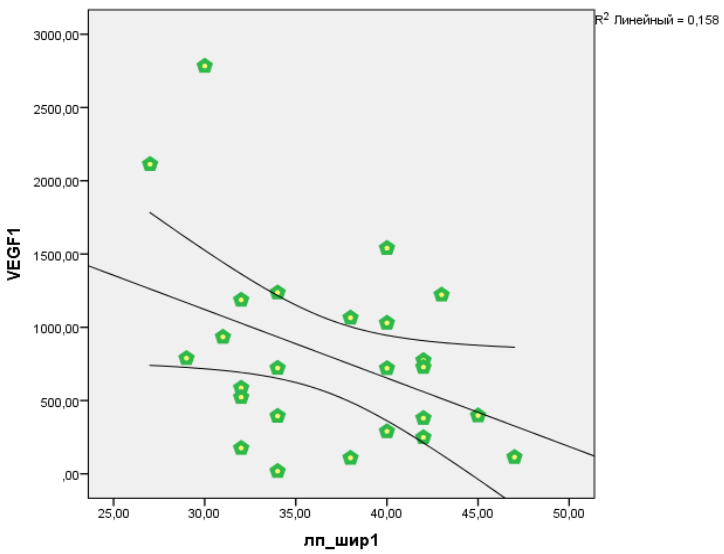
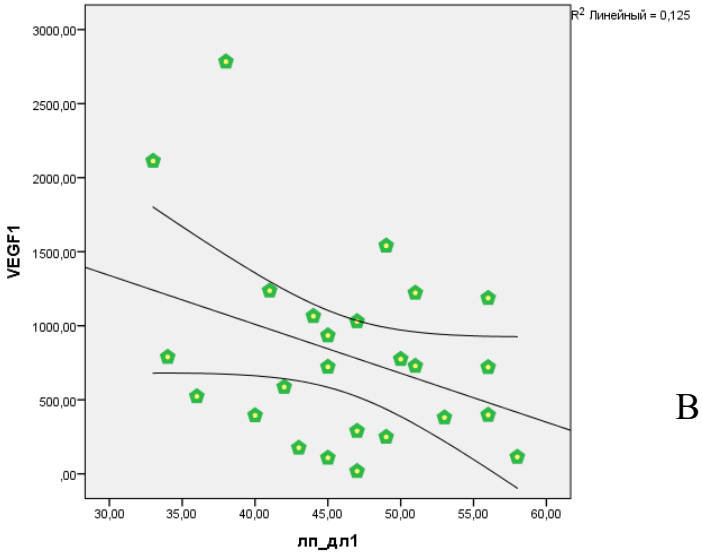


Рисунок III.3.2.3 Уровень VEGF при различной продолжительности лихорадки у пациентов ПИЭ при поступлении

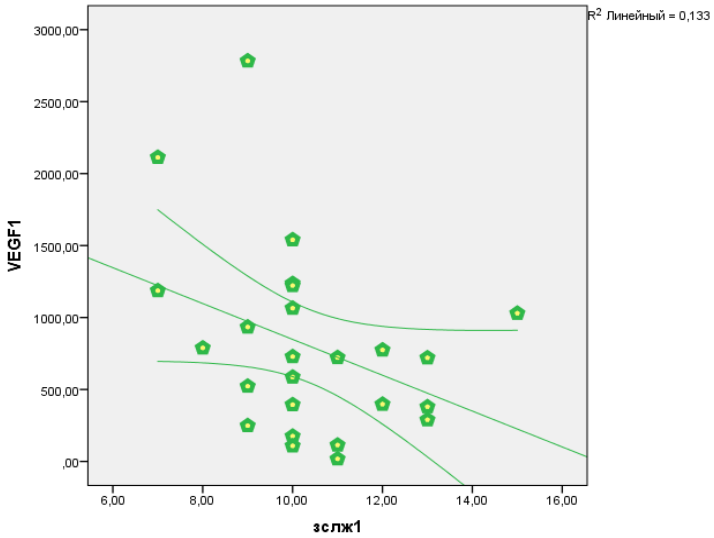
A





B

Рисунок III.3.2.5 Взаимосвязь уровня VEGF и ширины ЛП (A); уровня VEGF и длины ЛП (B) при ПИЭ при поступлении



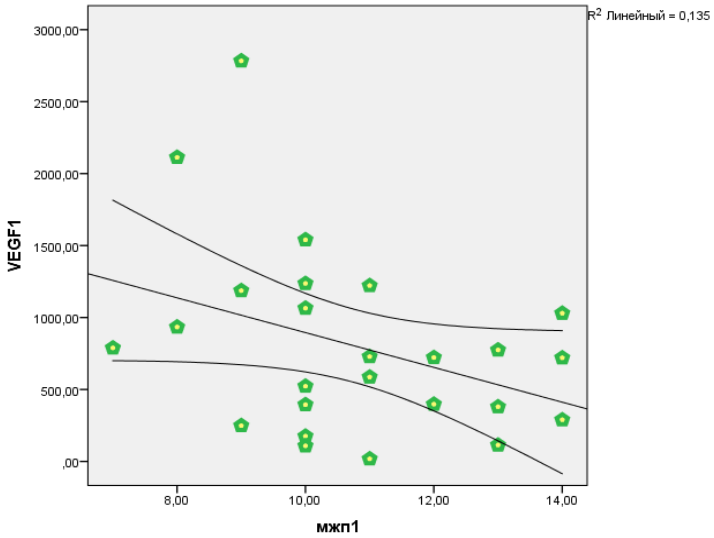


Рисунок III.3.2.6 Взаимосвязь уровня VEGF и толщины ЗСЛЖ (A); уровня VEGF и толщины МЖП (B) при ПИЭ при поступлении

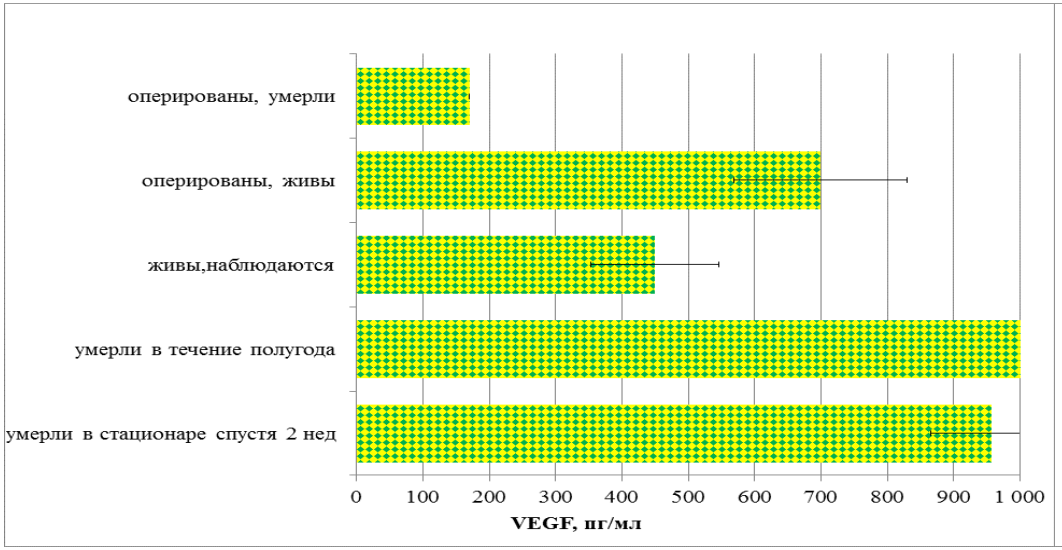


Рисунок III.3.2.7 Связь уровня VEGF при поступлении с исходом при ПИЭ

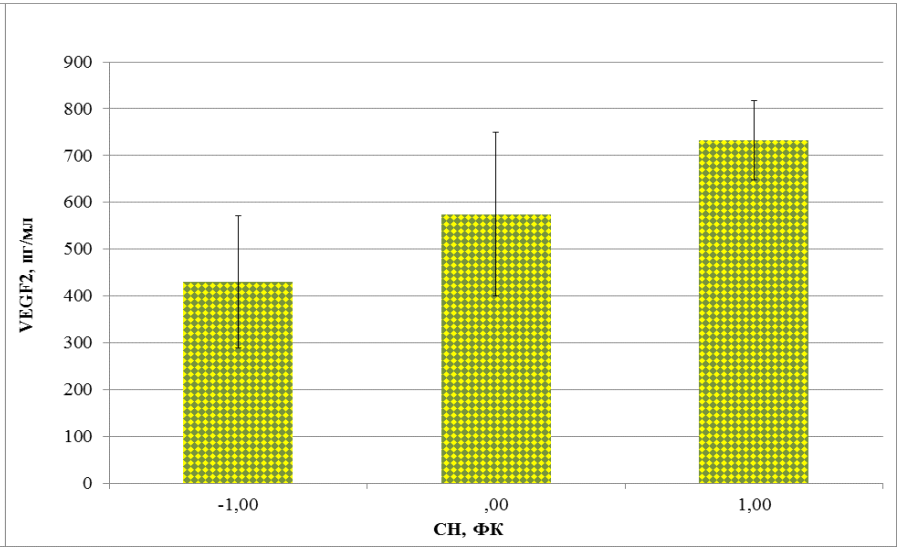


Рисунок III.3.2.9 Связь VEGF и динамики СН при ПИЭ

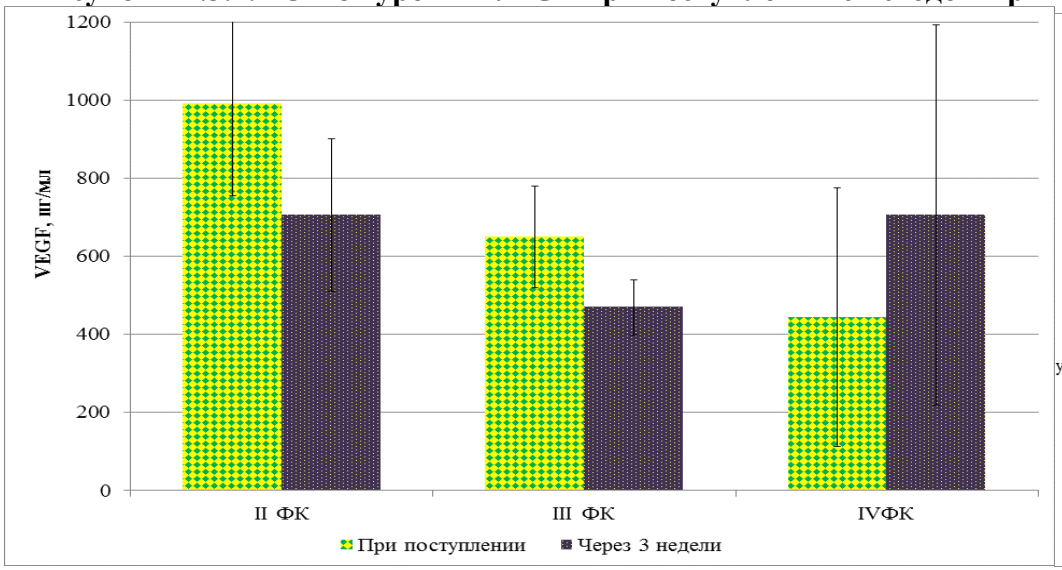


Рисунок III.3.2.8 Связь уровня VEGF с СН при ПИЭ

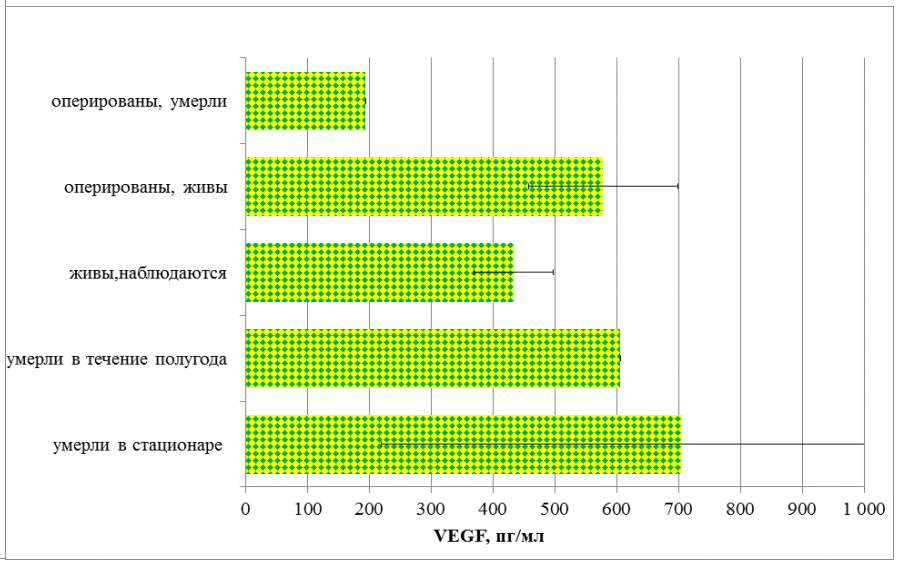


Рисунок III.3.2.10 Связь уровня VEGF через 3 недели с исходом при ПИЭ

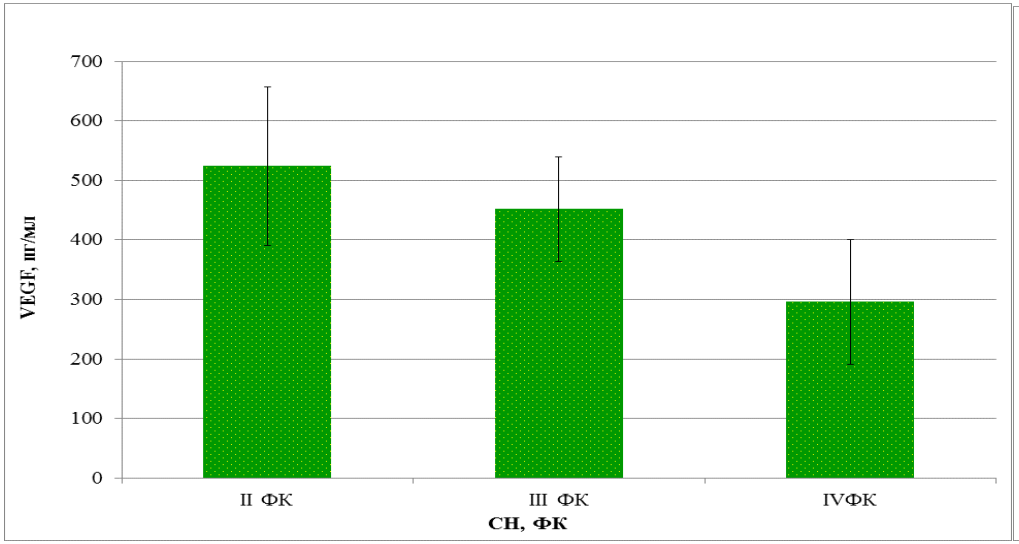


Рисунок III.3.2.11 Связь исходного уровня VEGF и СН при ВИЭ

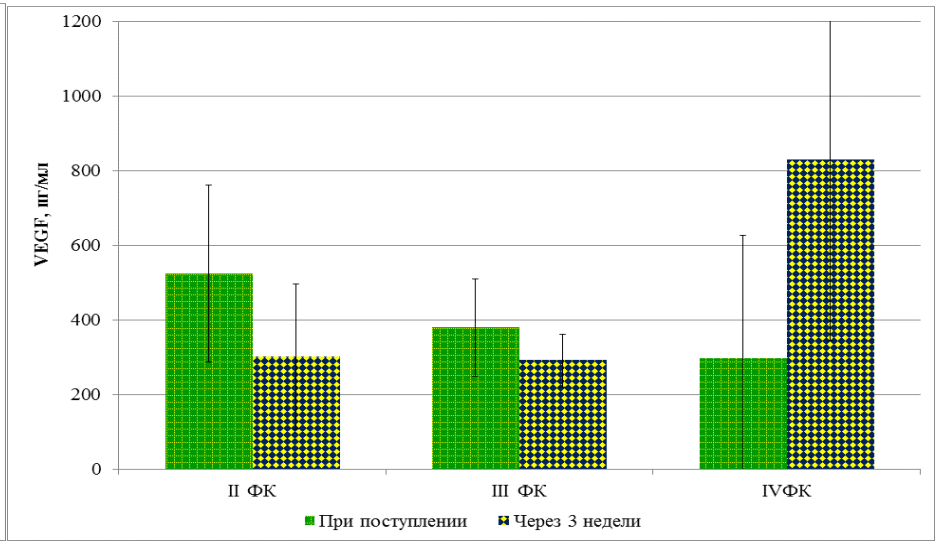


Рисунок III.3.2.13 Связь уровня VEGF и СН через 3 недели при ВИЭ

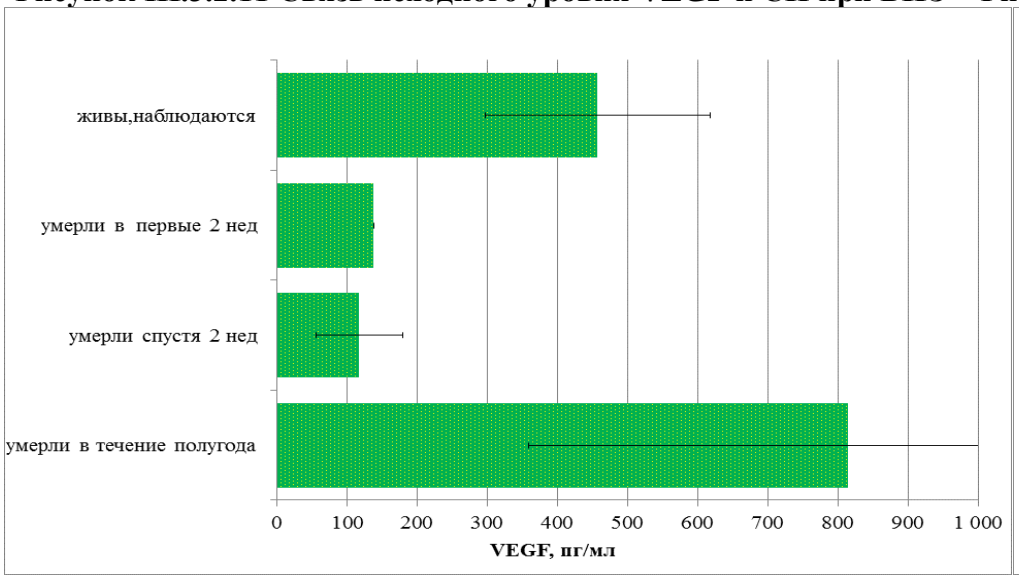


Рисунок III.3.2.12 Связь уровня VEGF при поступлении с исходом при ВИЭ

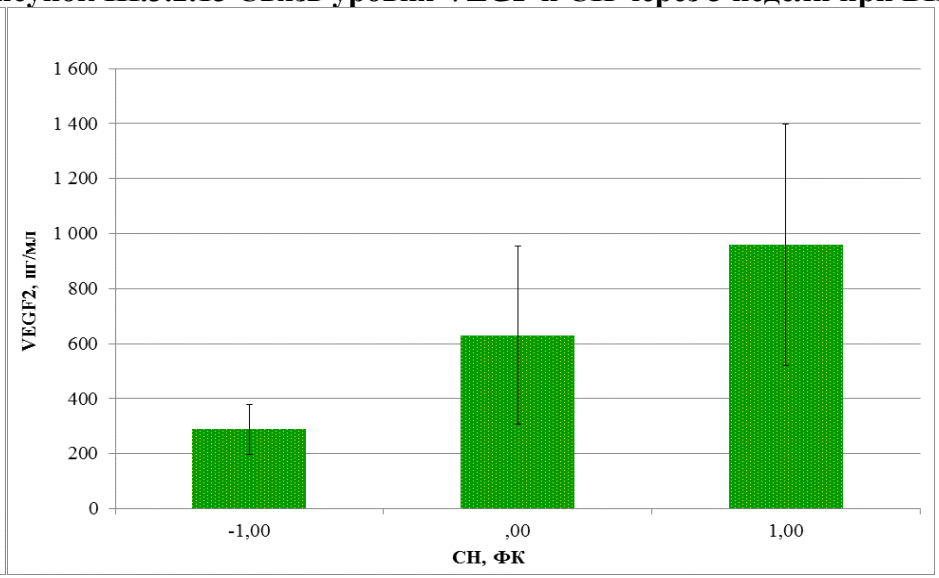


Рисунок III.3.2.14 Связь VEGF и динамики СН при ВИЭ

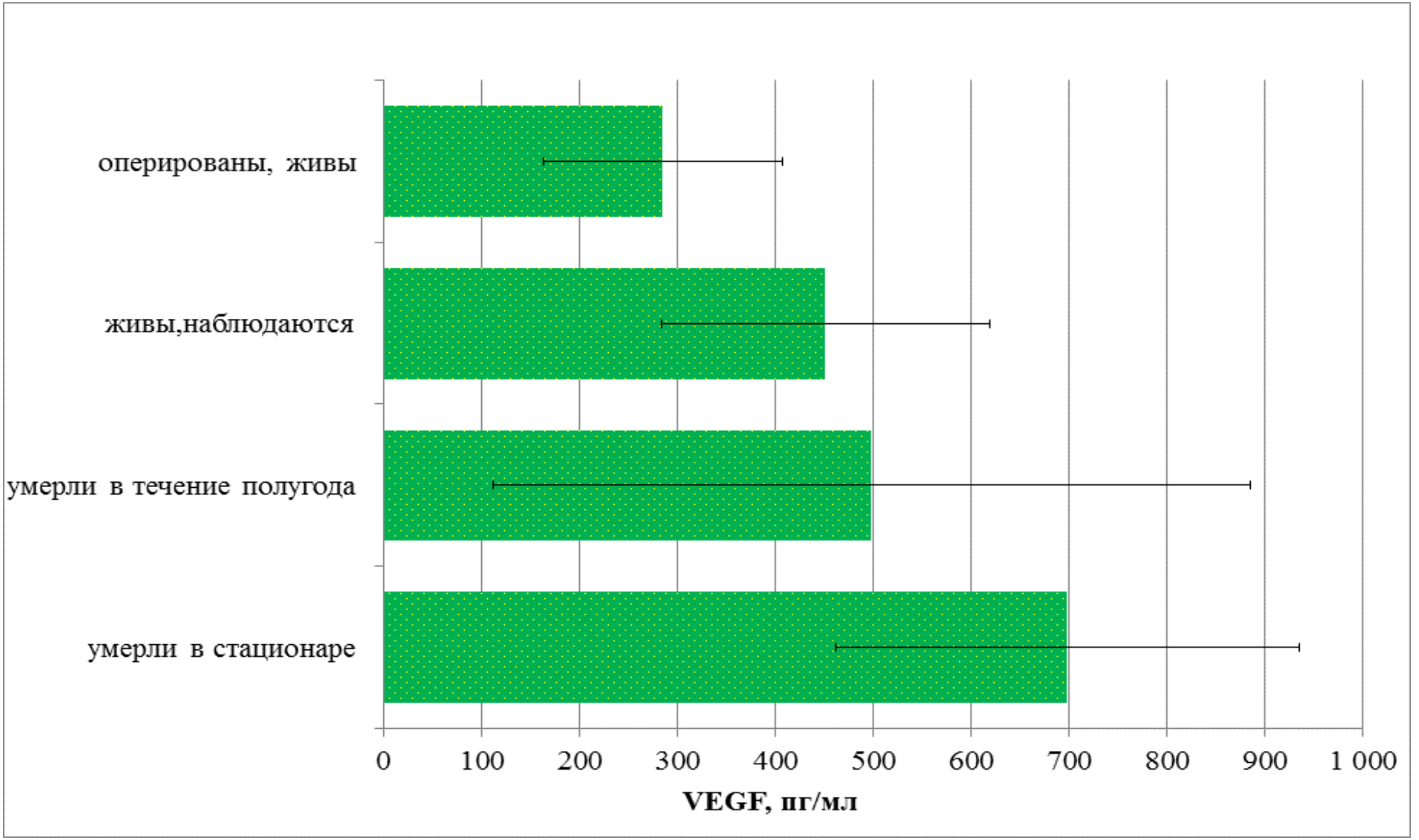
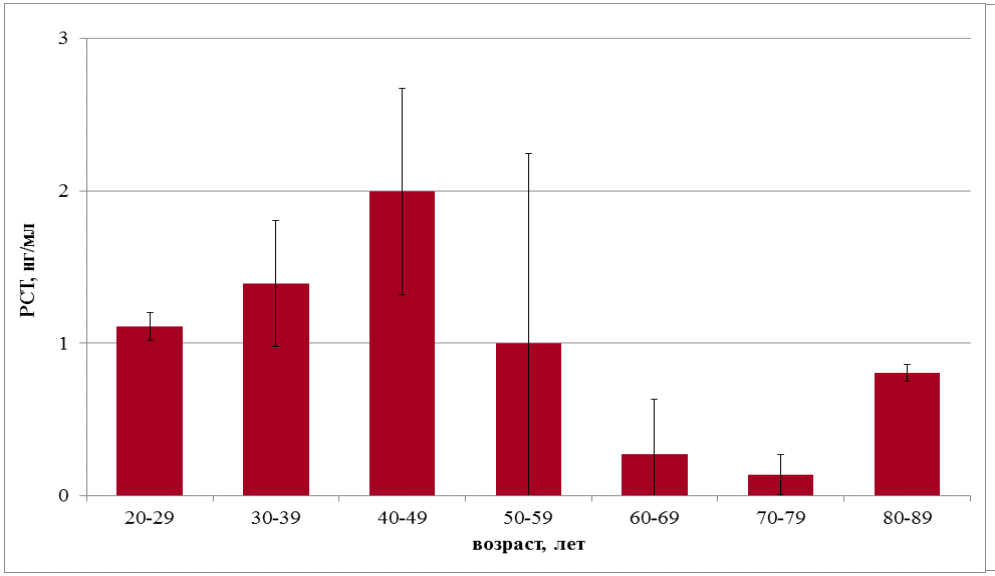


Рисунок III.3.2.15 Связь уровня VEGF через 3 недели терапии с исходом заболевания при ВИЭ



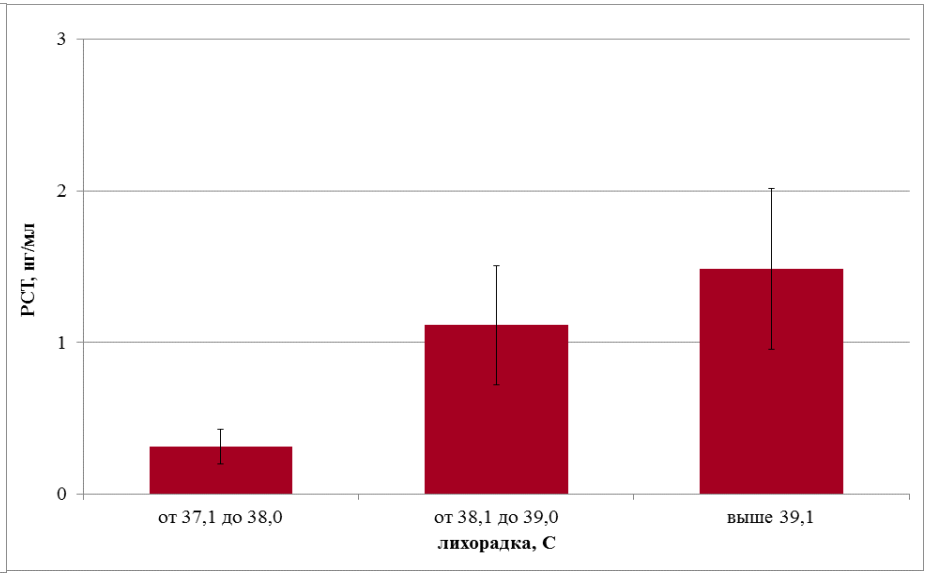
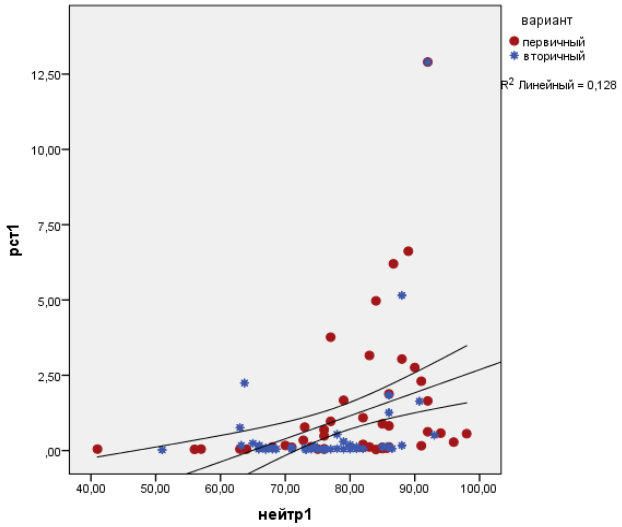
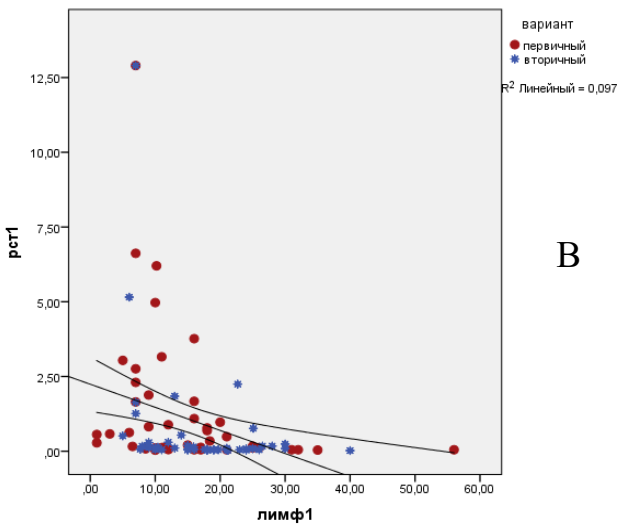


Рисунок III.3.3.1.2 Уровень PCT в разных возрастных группах при ПИЭ **Рисунок III.3.3.1.3 Связь уровня PCT и лихорадки при ПИЭ**

A

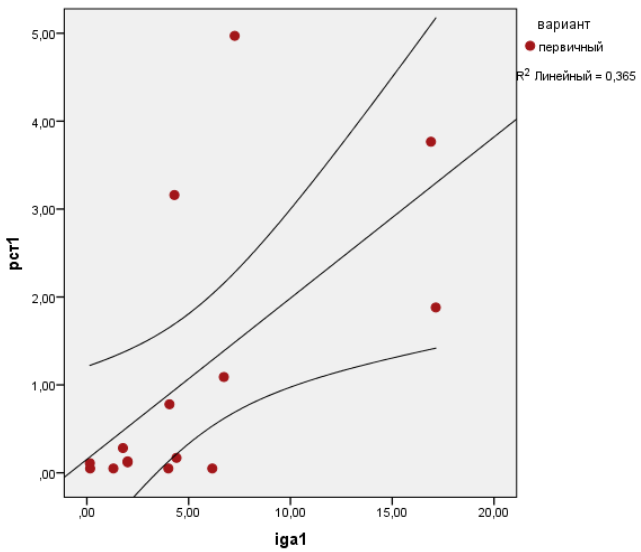


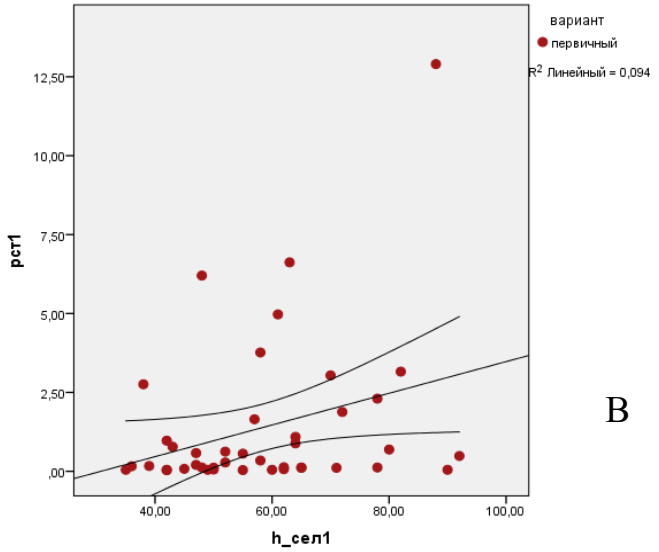


B

Рисунок III.3.3.1.4 Взаимосвязь PCT и уровня нейтрофилов (A); PCT и уровня лимфоцитов (B) при ПИЭ и ВИЭ

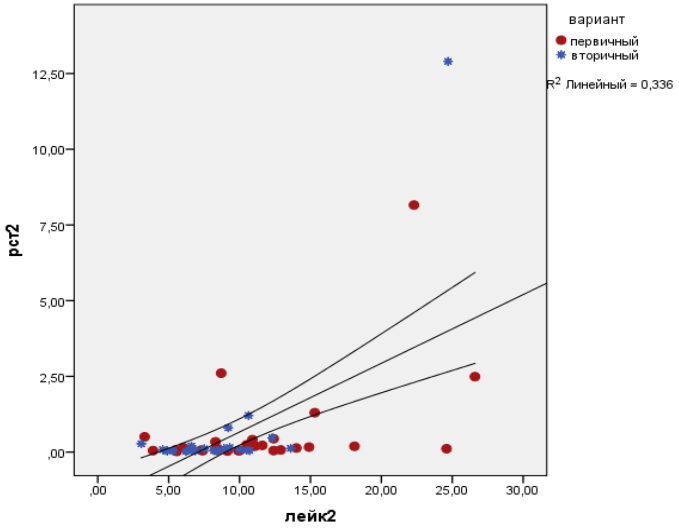
A





B

Рисунок III.3.3.1.5 Взаимосвязь PCT и уровня IgA (A); PCT и толщины селезенки (B) при ПИЭ



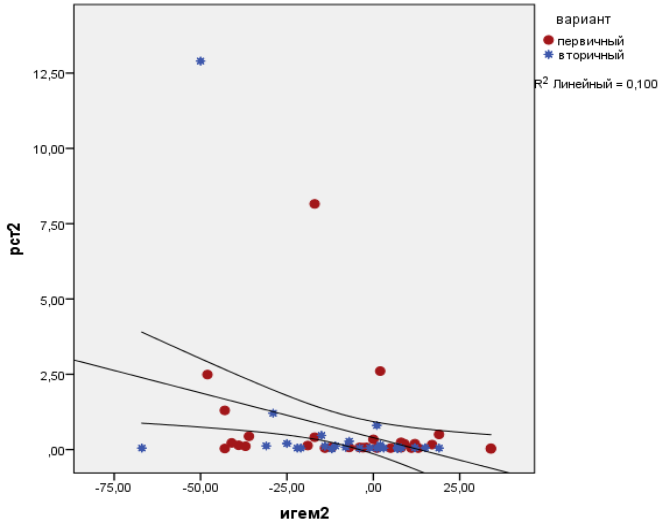


Рисунок III.3.3.1.7 Связь PCT и уровня лейкоцитов (A); PCT и динамики гемоглобина (B) через 3 недели терапии при ПИЭ и ВИЭ

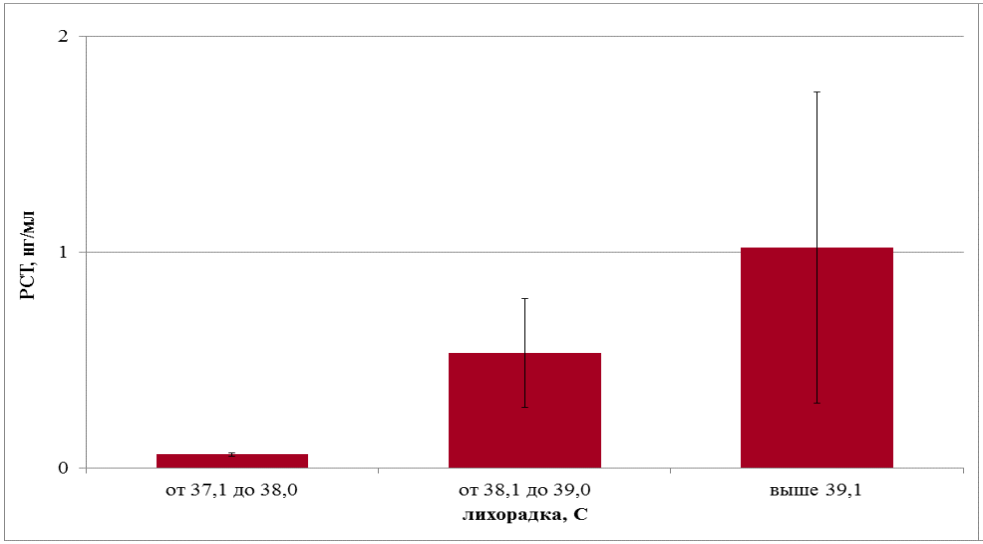


Рисунок III.3.3.1.6 Связь уровня PCT и лихорадки через 3 недели

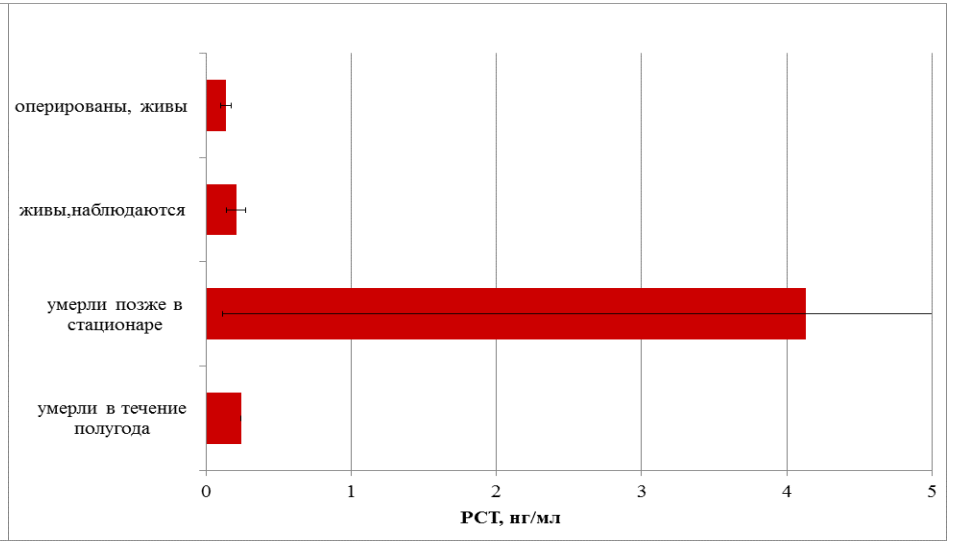


Рисунок III.3.3.1.9 Связь PCT через 3 недели с исходом при ПИЭ

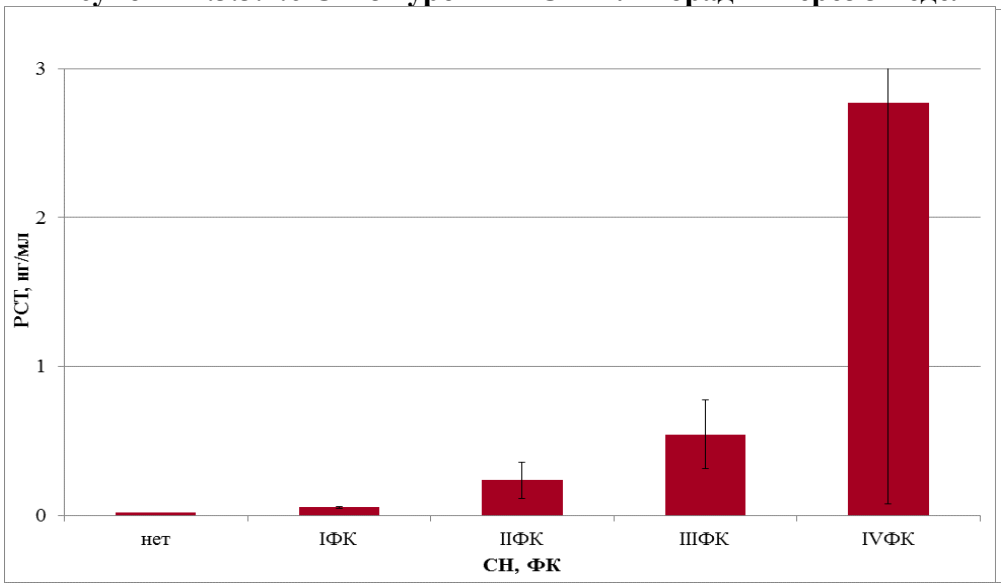


Рисунок III.3.3.1.8 Уровень PCT при СН у пациентов ПИЭ через 3 недели

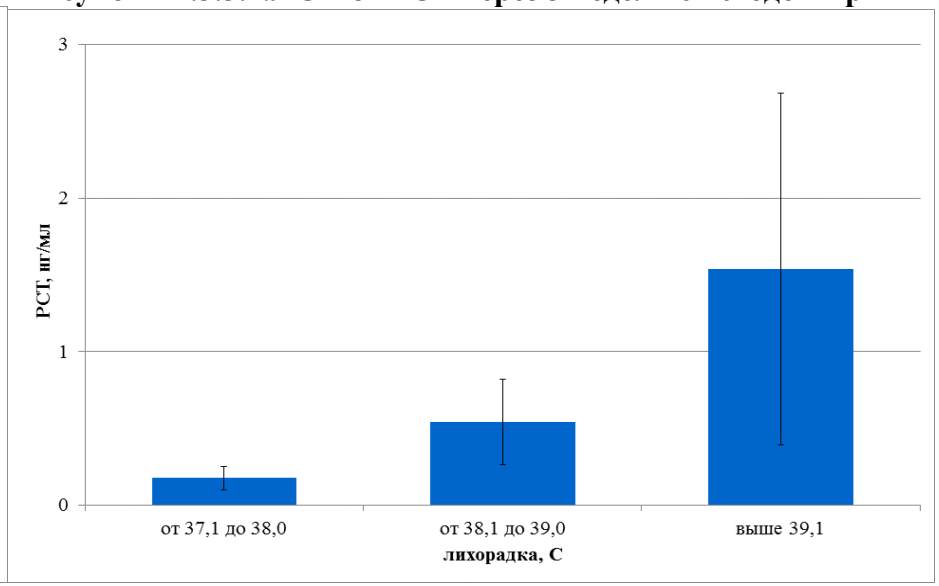
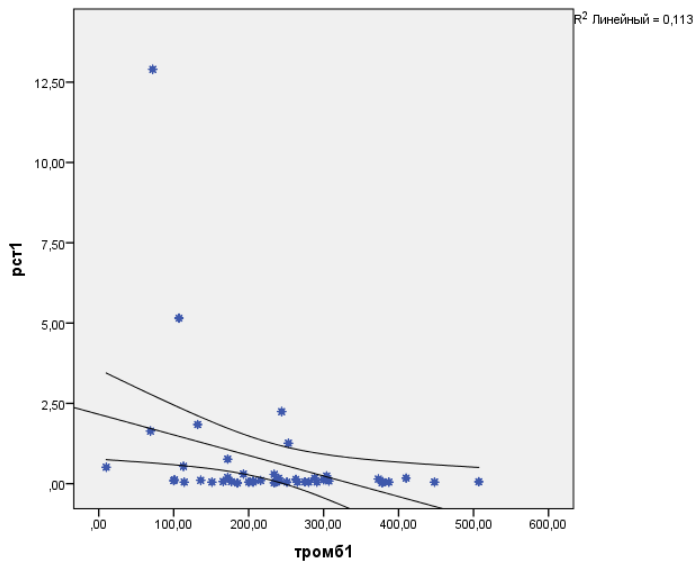
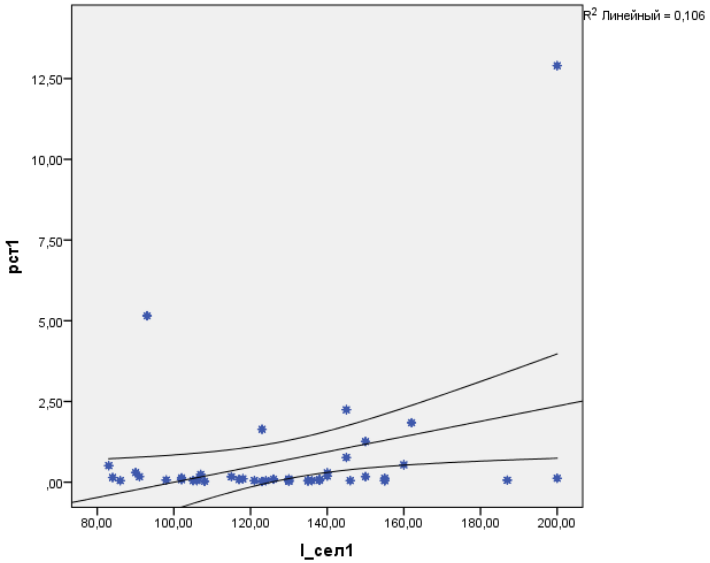


Рисунок III.3.3.1.10 Связь PCT и лихорадки при ВИЭ

A





B

Рисунок III.3.3.1.11 Взаимосвязь PCT и уровня тромбоцитов (A); PCT и длины селезенки (B) при ВИЭ

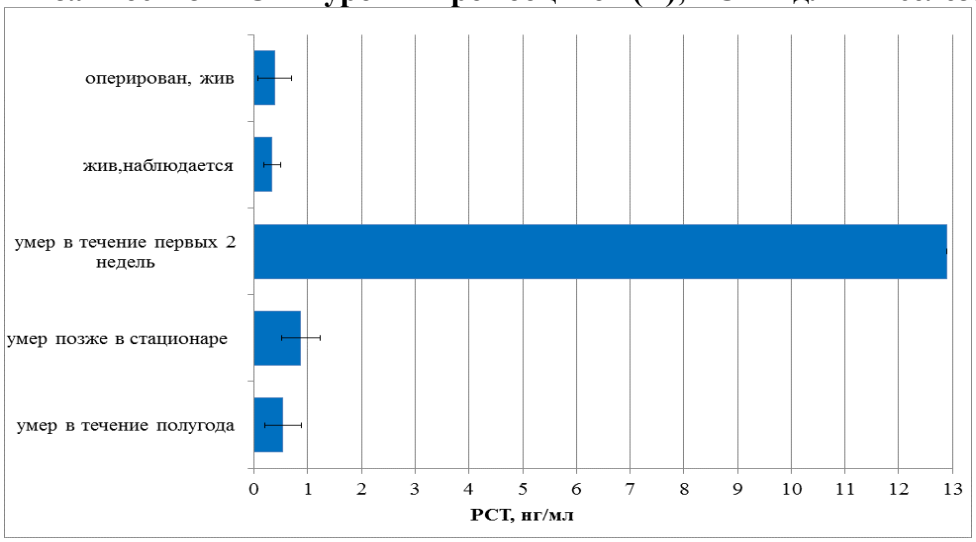


Рисунок III.3.3.1.12 Связь уровня PCT при поступлении с исходом при ВИЭ

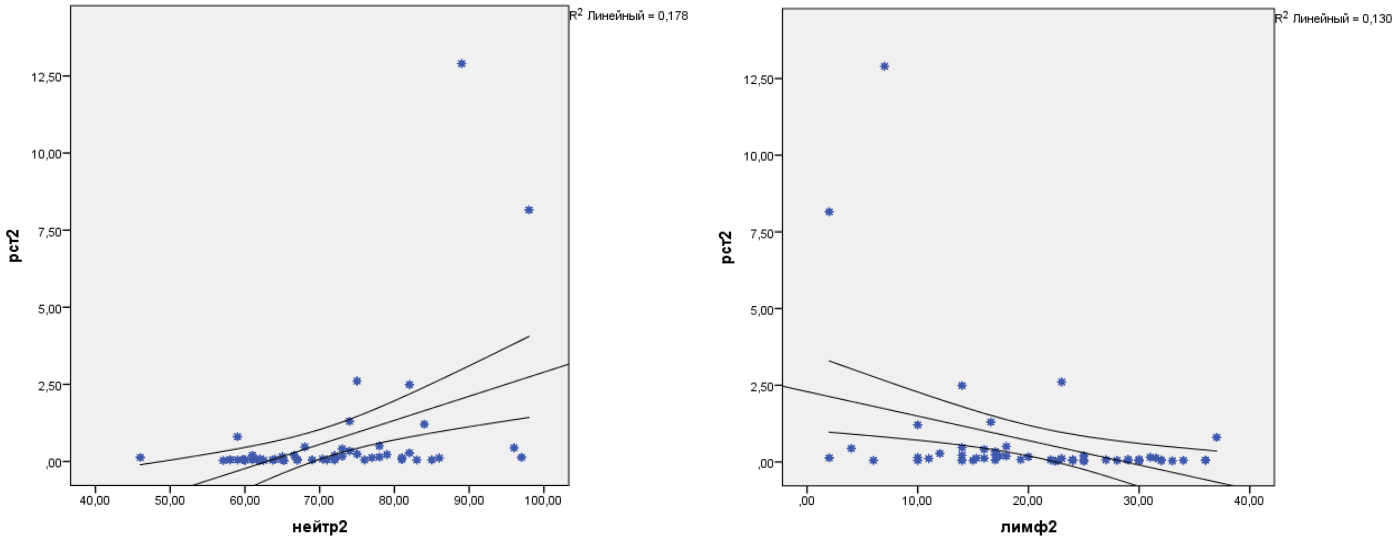


Рисунок III.3.3.1.13 Взаимосвязь PCT и уровня нейтрофилов (A); PCT и уровня лимфоцитов (B) через 3 недели терапии при ВИЭ

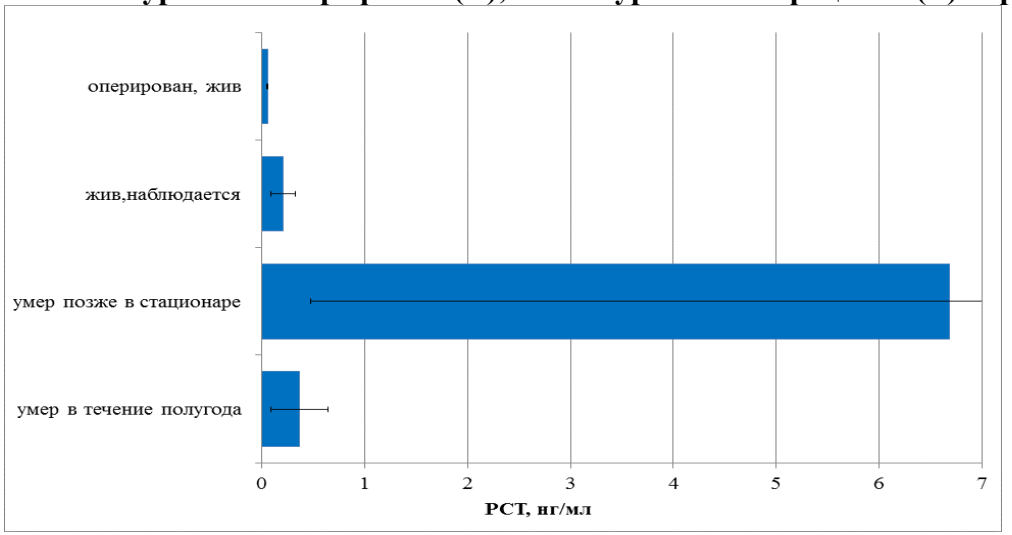
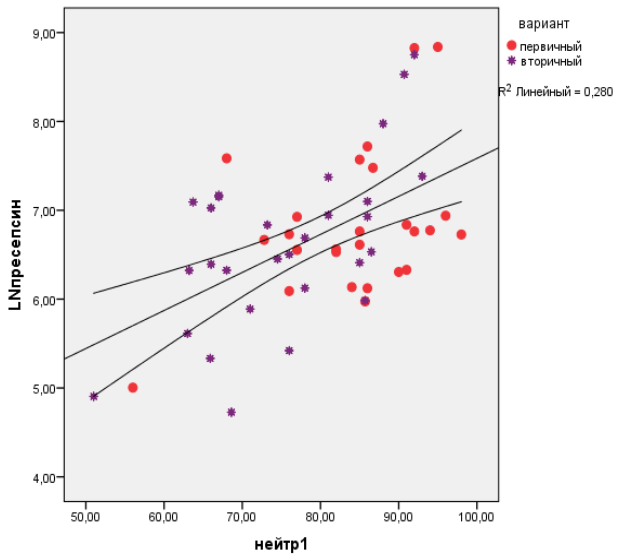
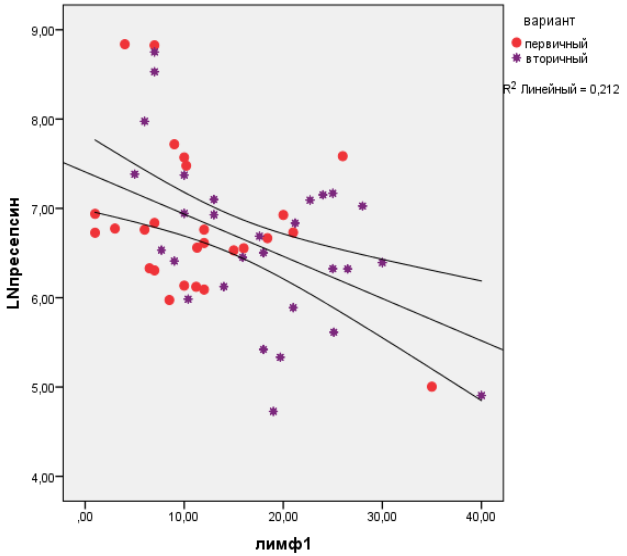


Рисунок III.3.3.1.14 Связь уровня PCT через 3 недели терапии с исходом при ВИЭ

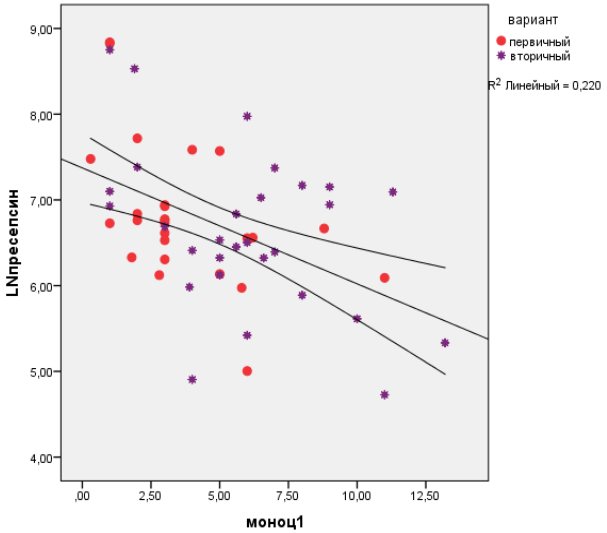
A





B

Рисунок III.3.3.2.2 Взаимосвязь ln(PSP) и уровня нейтрофилов (A); ln(PSP) и уровня лимфоцитов (B) при ПИЭ и ВИЭ



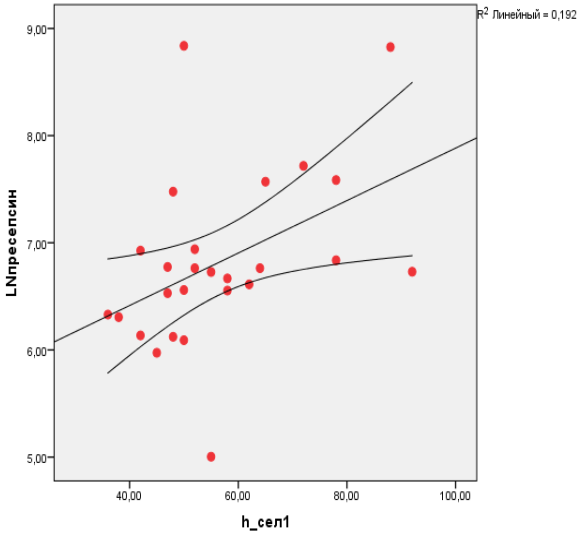


Рисунок III.3.3.2.3 Взаимосвязь ln(PSP) и уровня моноцитов при ПИЭ и ВИЭ (A); ln(PSP) и толщины селезенки при ПИЭ (B)

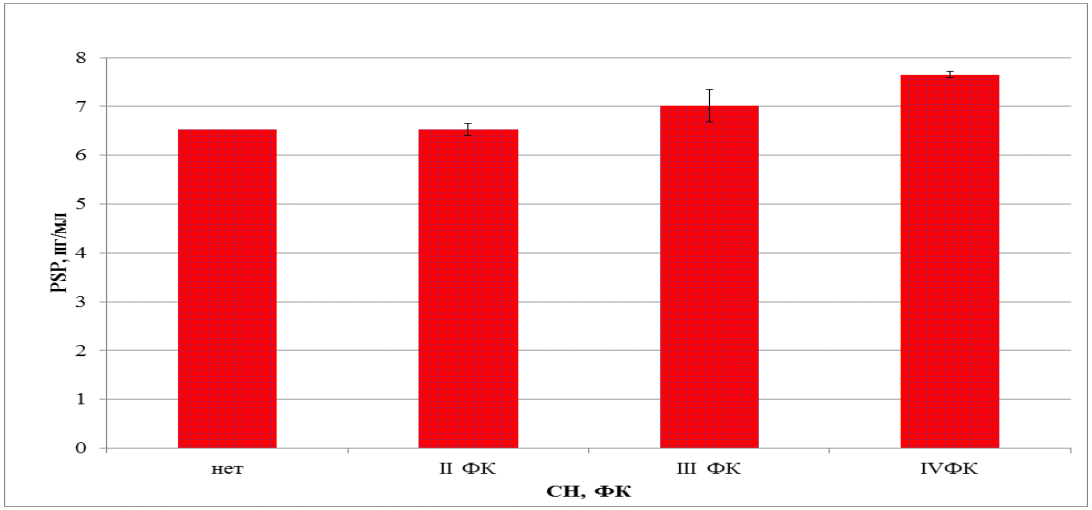
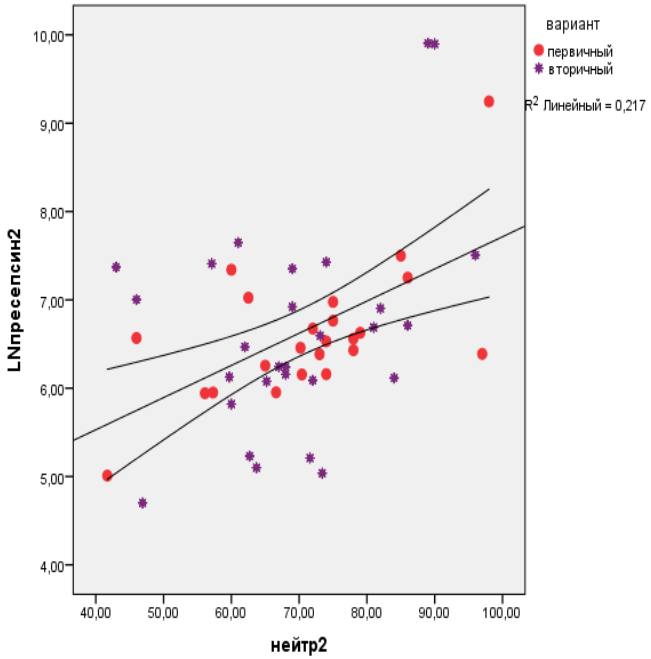
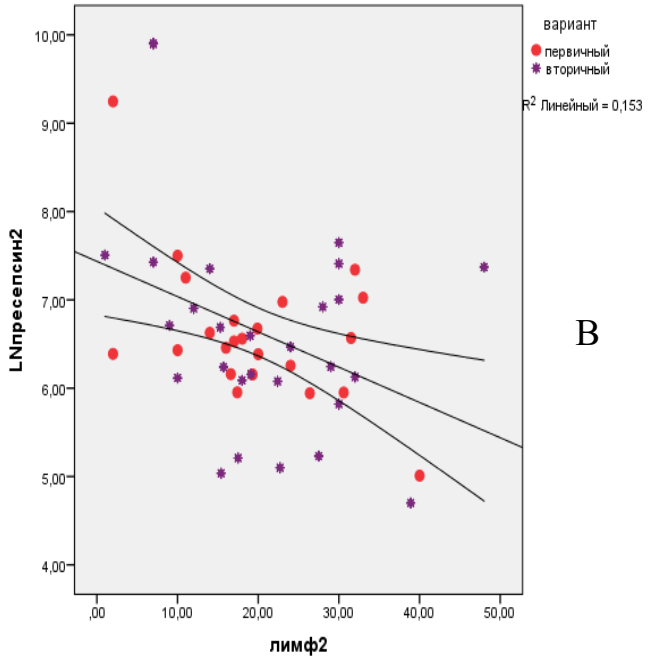


Рисунок III.3.3.2.4 Уровень PSP при СН у больных ПИЭ при поступлении

A

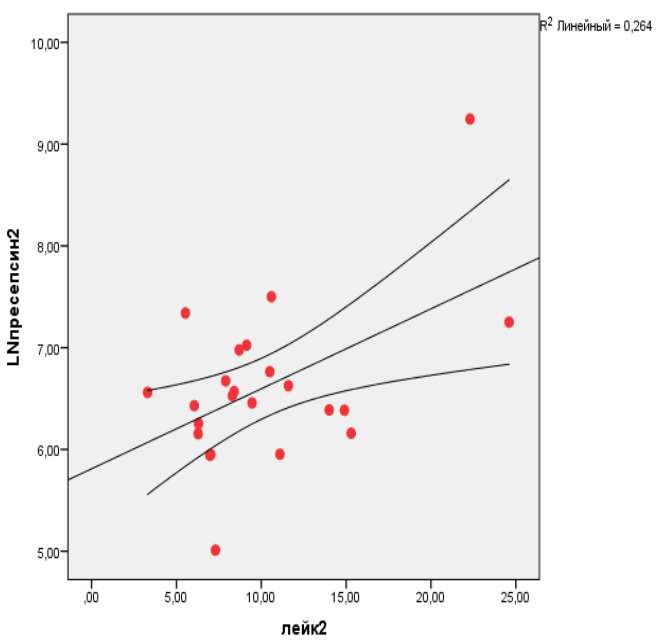


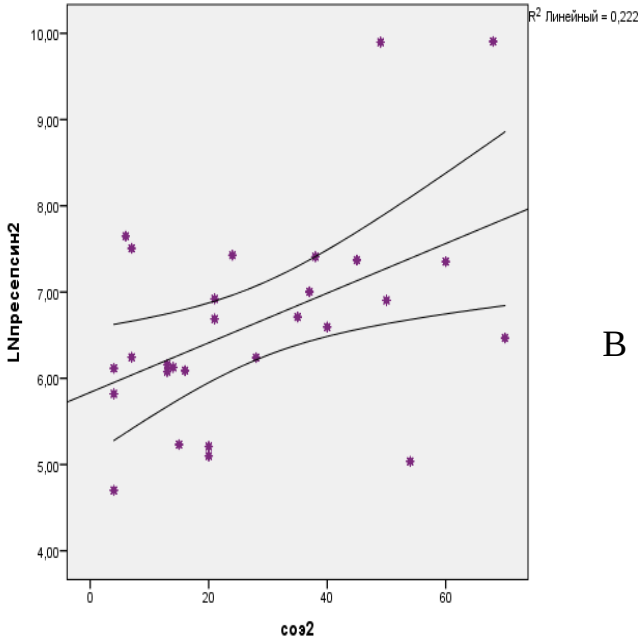


B

Рисунок III.3.3.2.5 Взаимосвязь ln(PSP) и уровня нейтрофилов (A); ln(PSP) и лимфоцитов (B) через 3 недели терапии

A





B

Рисунок III.3.3.2.6 Взаимосвязь ln(PSP) и уровня лейкоцитов при ПИЭ (А); ln(PSP) и СОЭ при ВИЭ (В) через 3 недели терапии

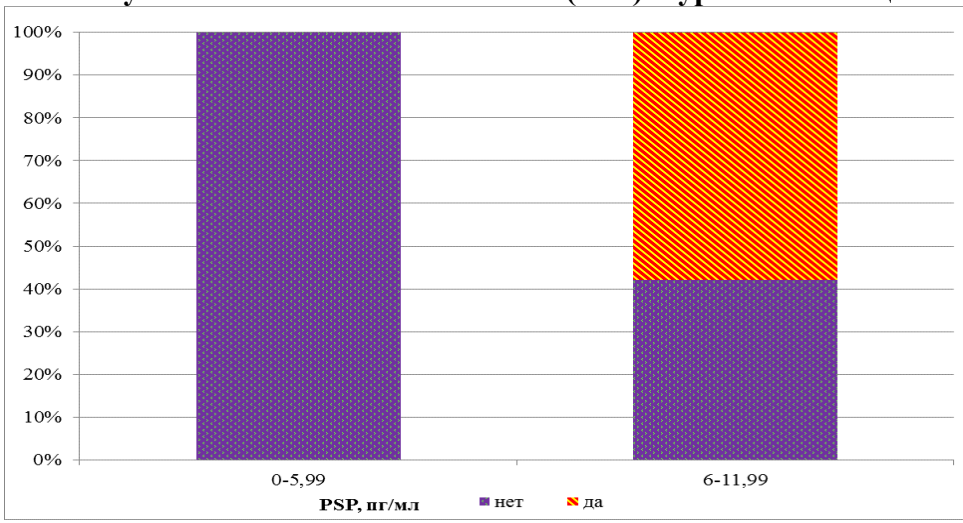


Рисунок III.3.3.2.7 Связь уровня ln(PSP) и аритмии через 3 недели

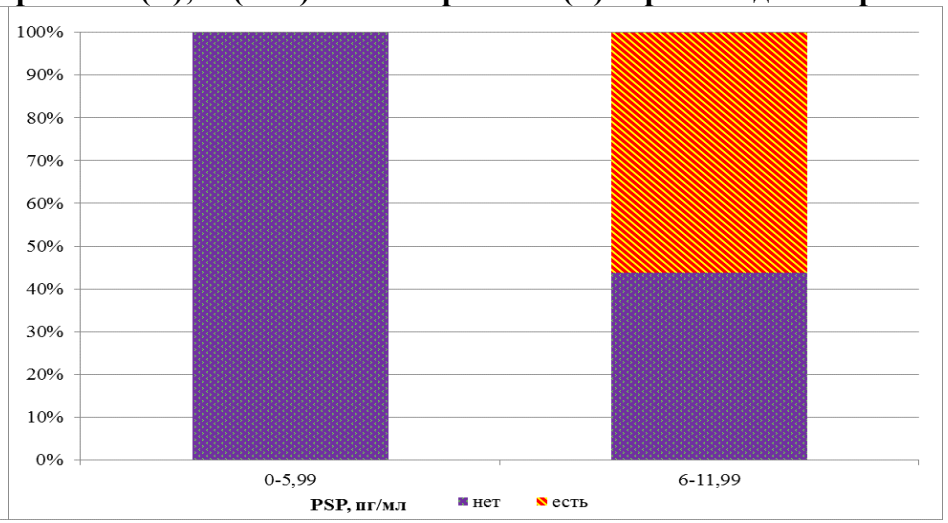


Рисунок III.3.3.2.8 Связь ln(PSP) и изменений ST-T через 3 недели

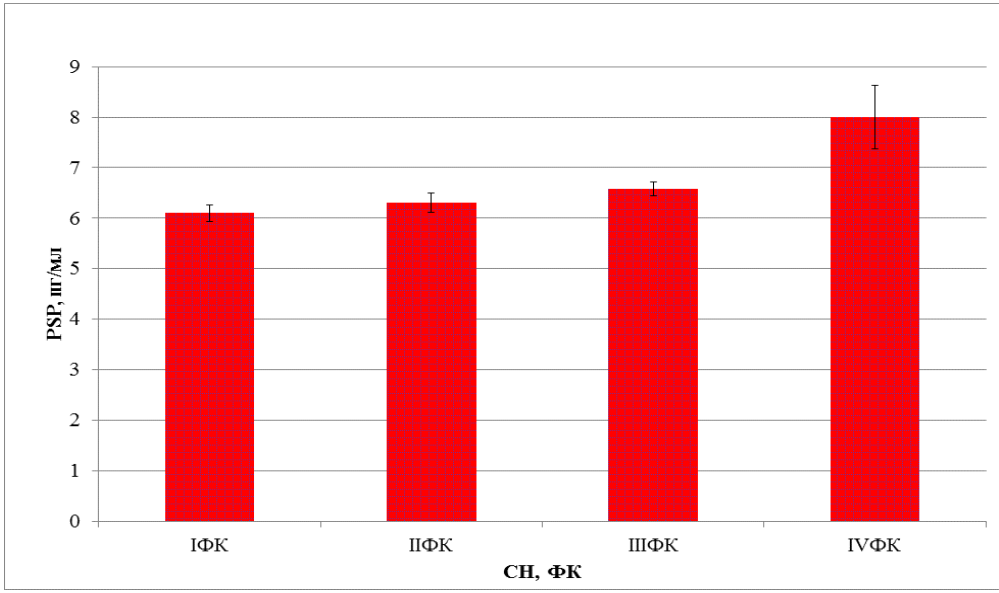


Рисунок III.3.3.2.9 Связь ln(PSP) и СН при ПИЭ через 3 недели

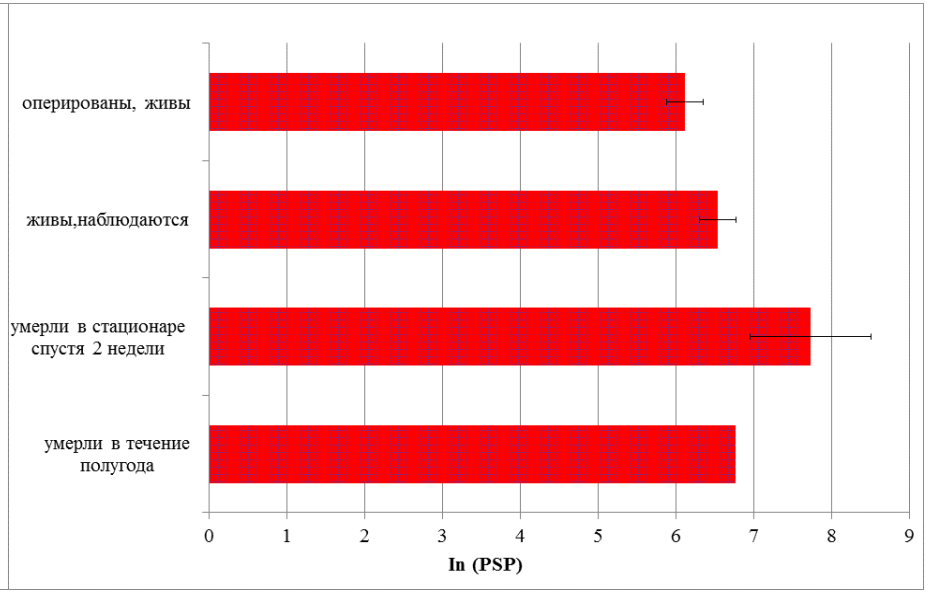


Рисунок III.3.3.2.11 Связь ln(PSP) через 3 недели с исходом при ПИЭ

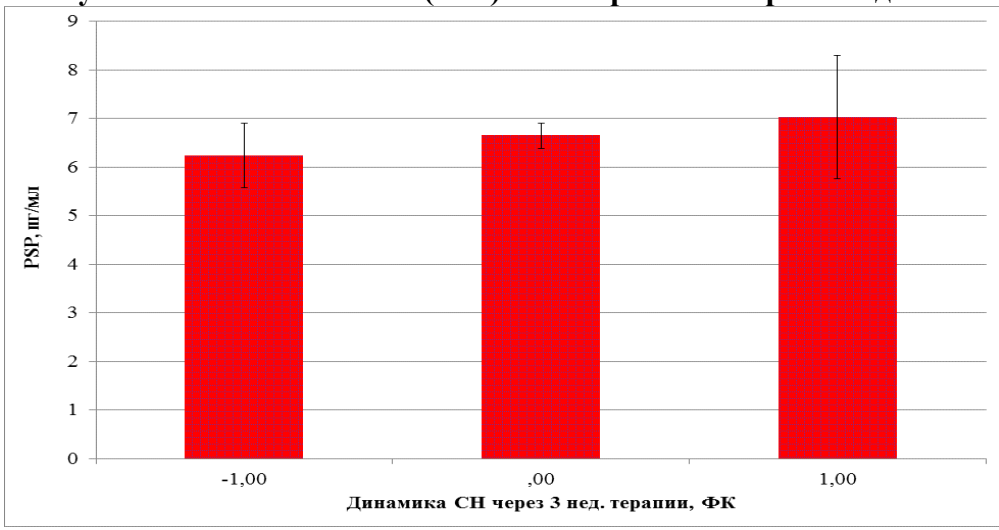


Рисунок III.3.3.2.10 Связь ln(PSP) и динамики СН при ПИЭ

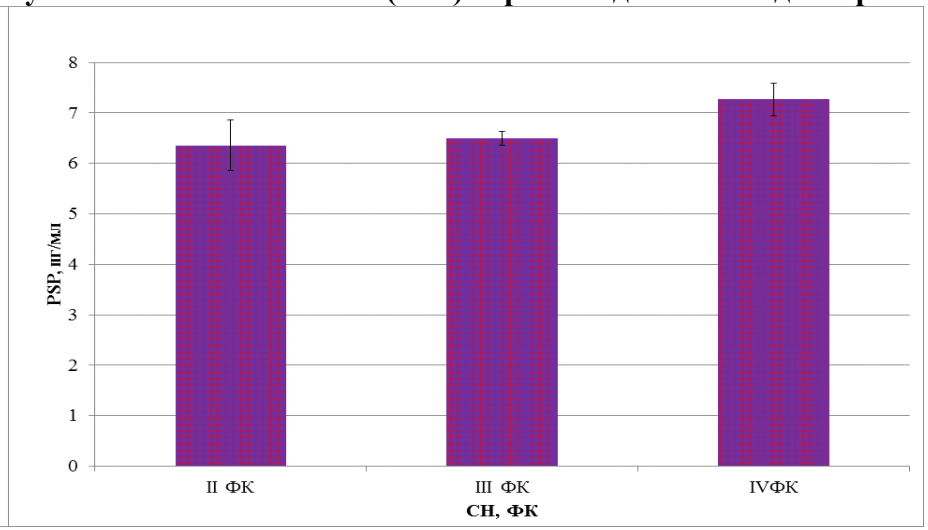


Рисунок III.3.3.2.12 Связь ln(PSP) и СН при ВИЭ при поступлении

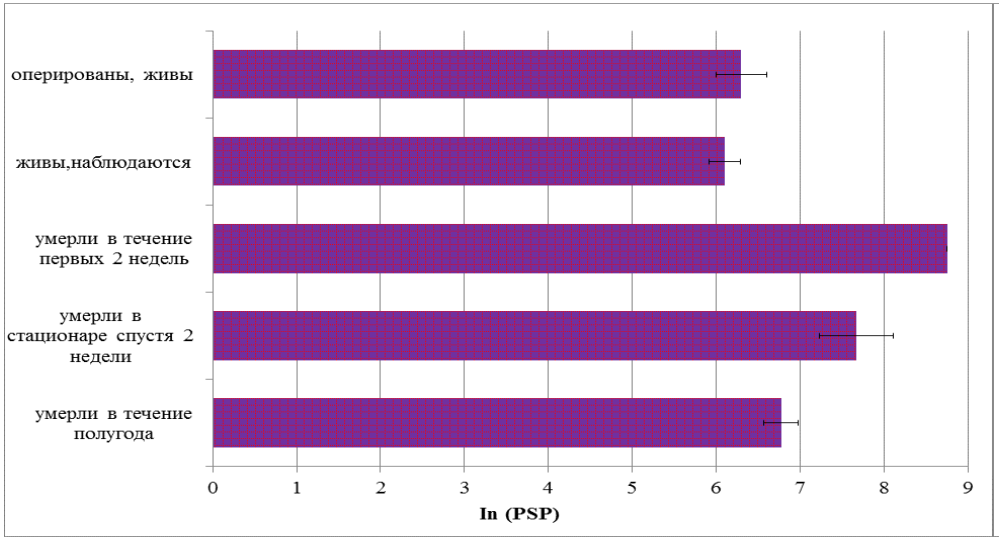


Рисунок III.3.3.2.13 Связь ln(PSP) при поступлении с исходом при ВИЭ

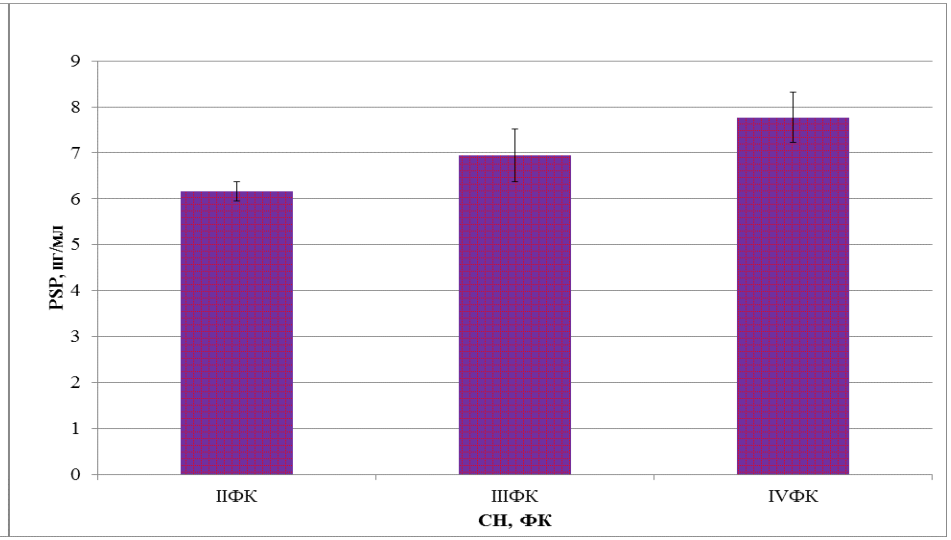


Рисунок III.3.3.2.15 ln(PSP) и СН при ВИЭ через 3 недели

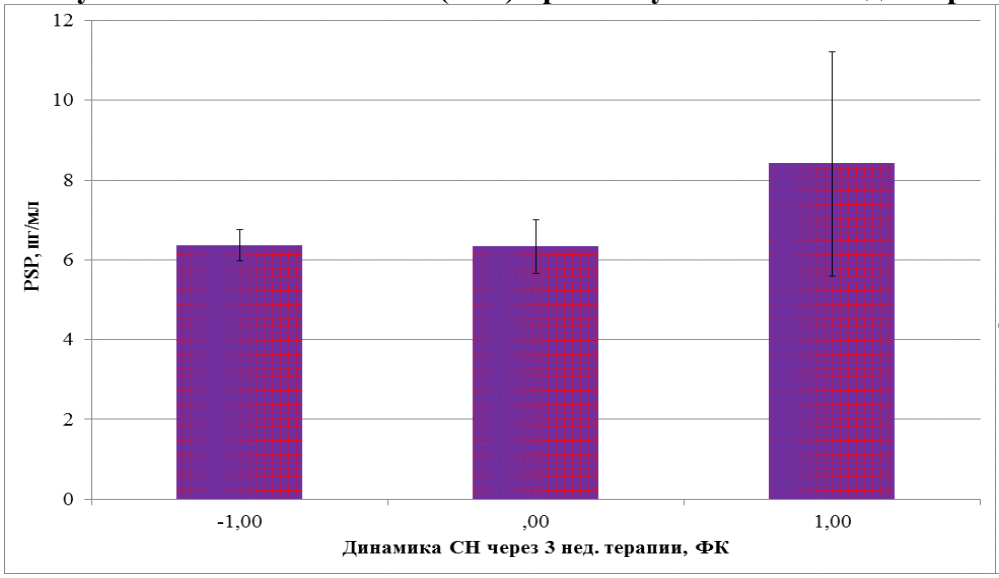


Рисунок III.3.3.2.14 ln(PSP) в зависимости от динамики СН

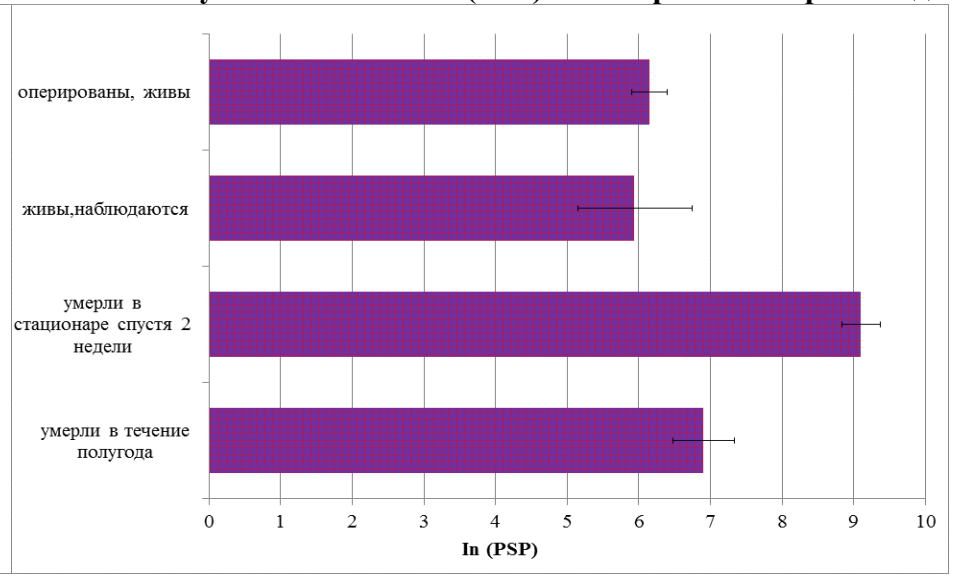


Рисунок III.3.3.2.16 Связь ln(PSP) через 3 недели с исходом при ВИЭ

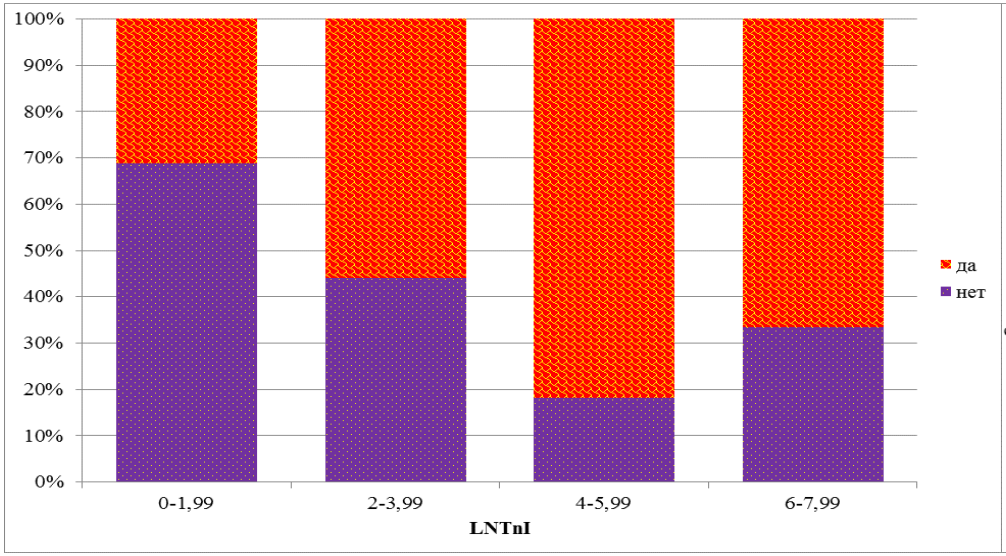


Рисунок III.3.4.2 Связь уровня ln(hsTnI) и частоты аритмии при ПИЭ

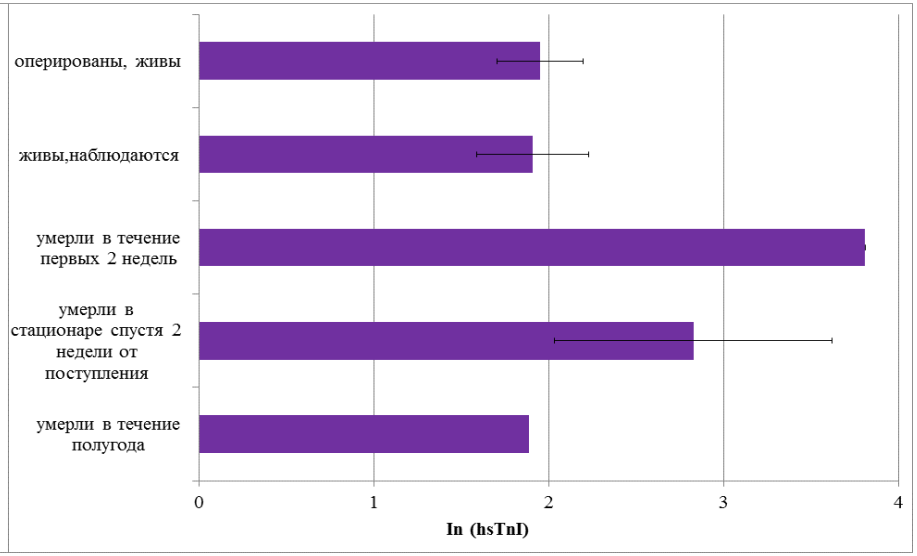


Рисунок III.3.4.4 Связь ln(hsTnI) при поступлении с исходом при ПИЭ

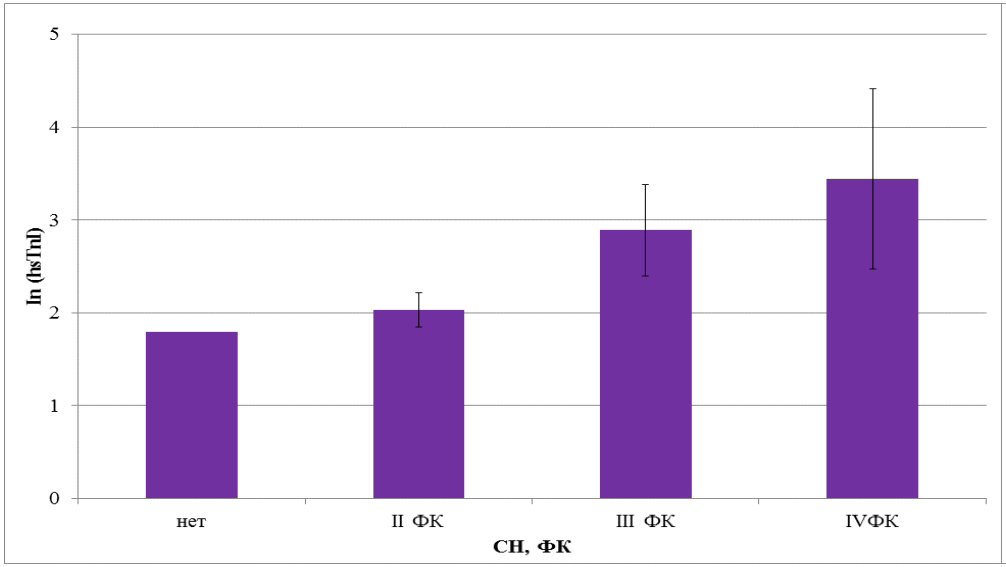


Рисунок III.3.4.3 Связь ln(hsTnI) и СН при ПИЭ при поступлении

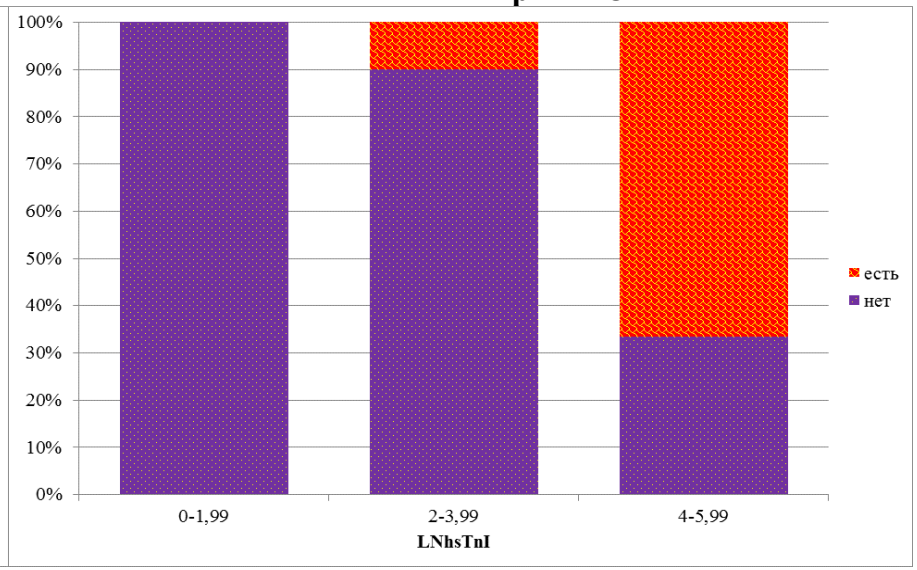
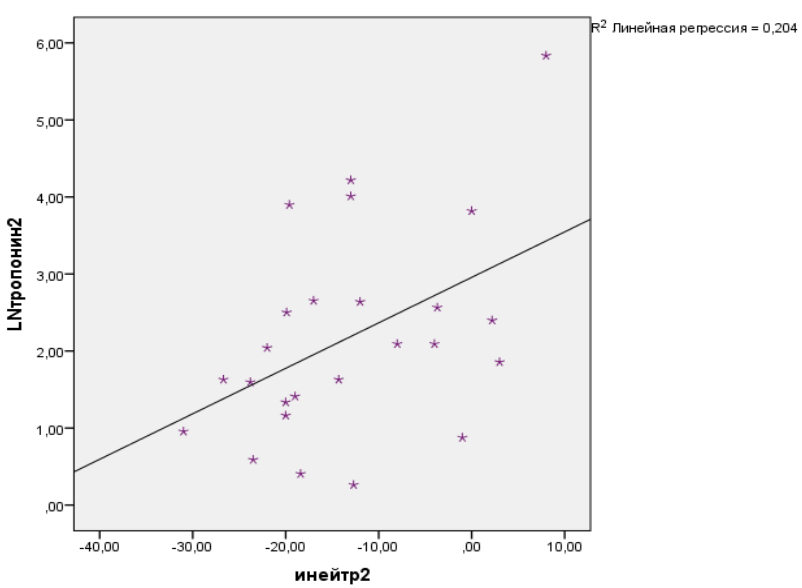
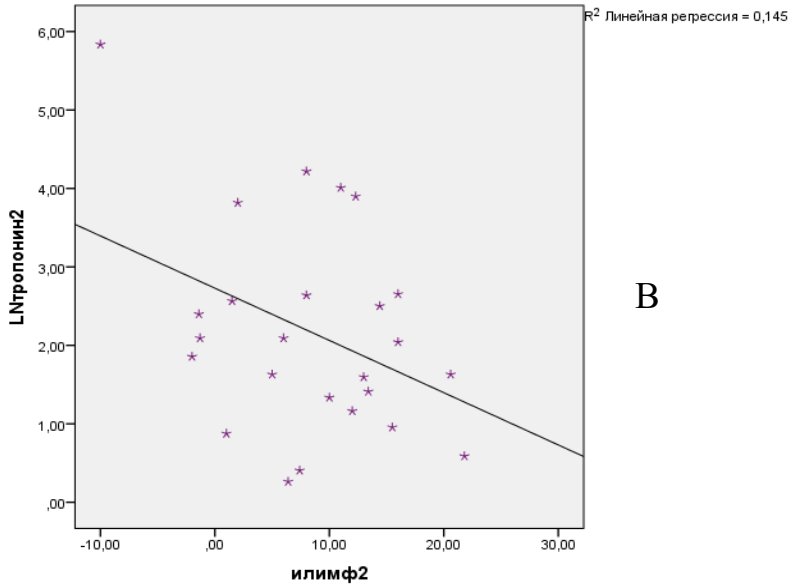


Рисунок III.3.4.6 Связь ln(hsTnI) через 3 недели и абсцессов миокарда

A





B

Рисунок III.3.4.5 Взаимосвязь ln(hsTnI) и динамики нейтрофилов (A); ln(hsTnI) и динамики лимфоцитов через 3 недели терапии при ПИЭ (B)

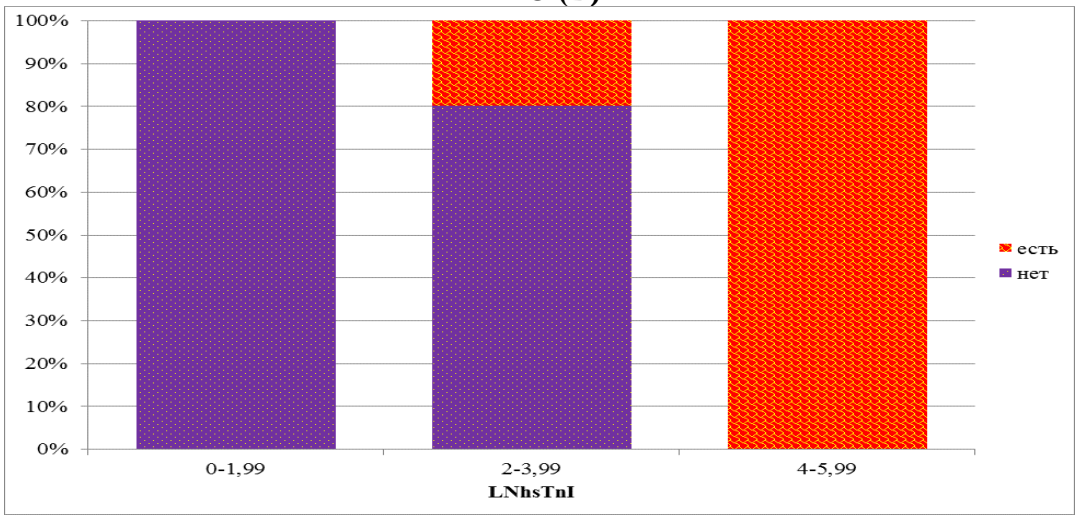
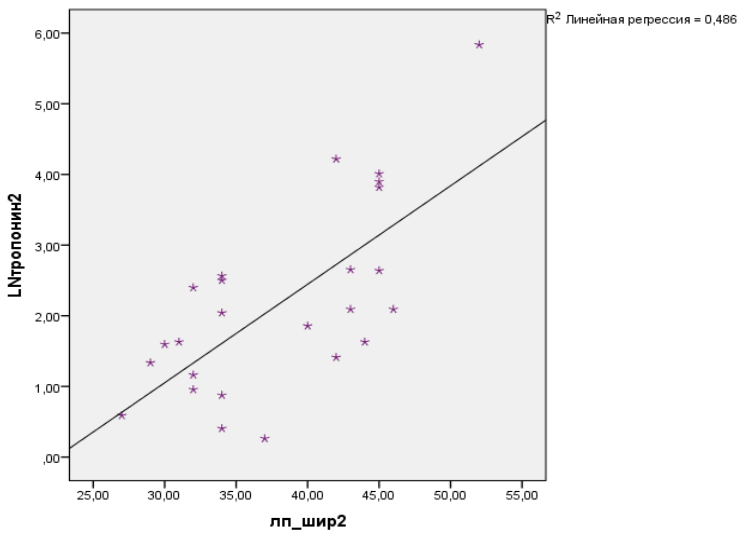
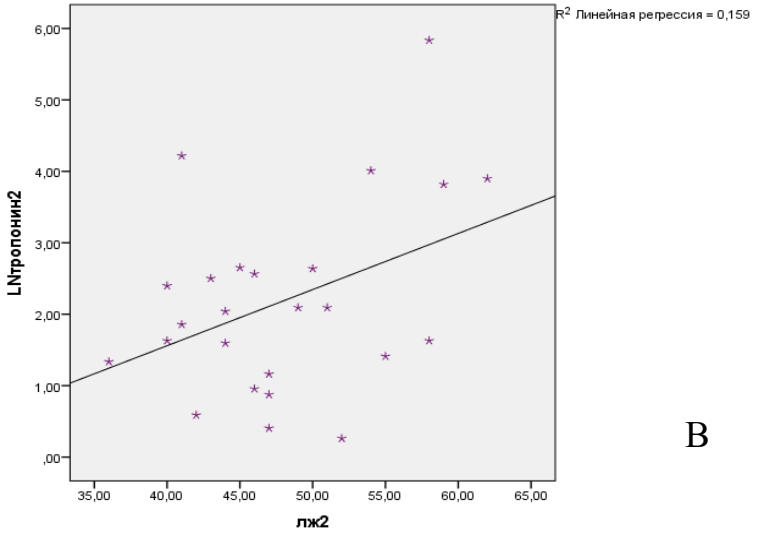


Рисунок III.3.4.7 Распределение по уровню ln(hsTnI) через 3 недели терапии в зависимости от наличия интракардиальных фистул

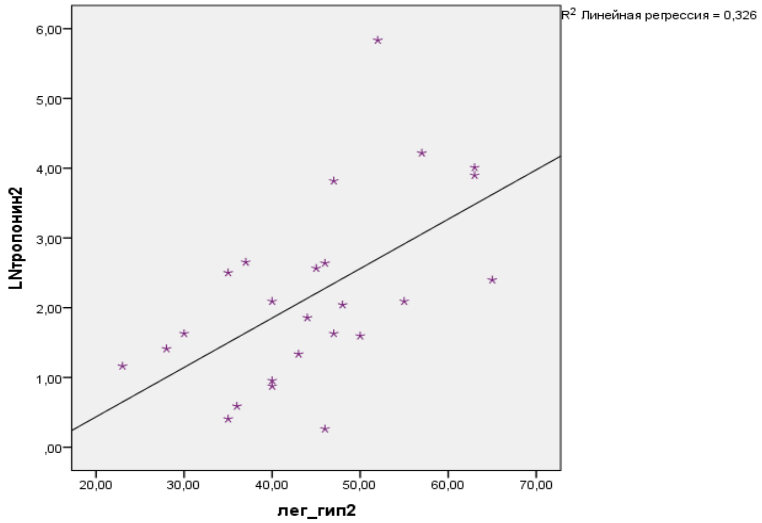
A





B

Рисунок III.3.4.8 Связь ln(hsTnI) и размеров левого предсердия (A); ln(hsTnI) и КДР левого желудочка через 3 недели при ПИЭ (B)



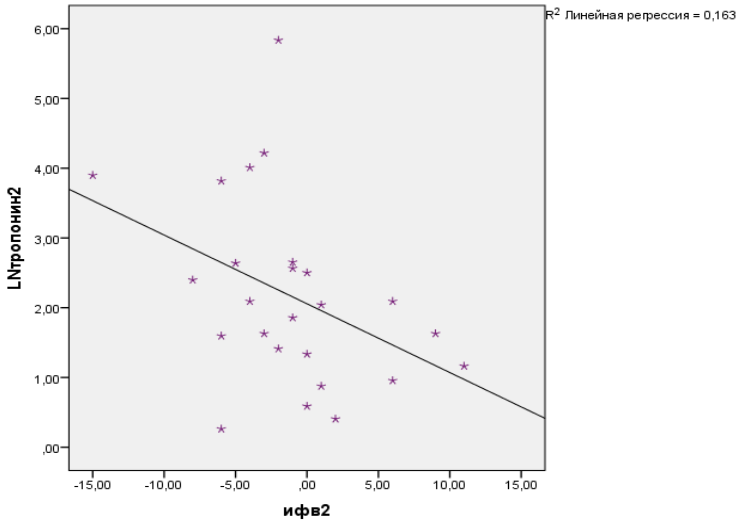


Рисунок III.3.4.9 Связь ln(hsTnI) и величины легочной гипертензии (A); ln(hsTnI) и динамики ФВ через 3 недели терапии при ПИЭ (B)

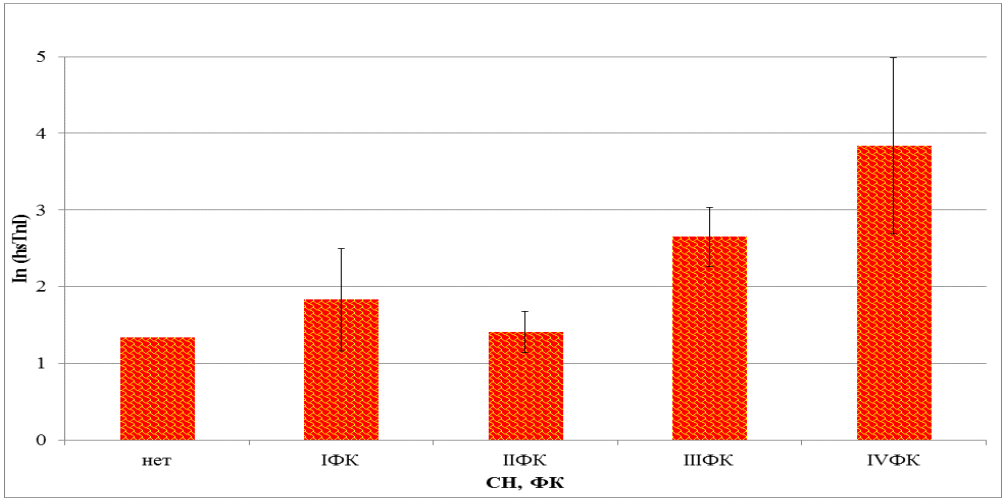
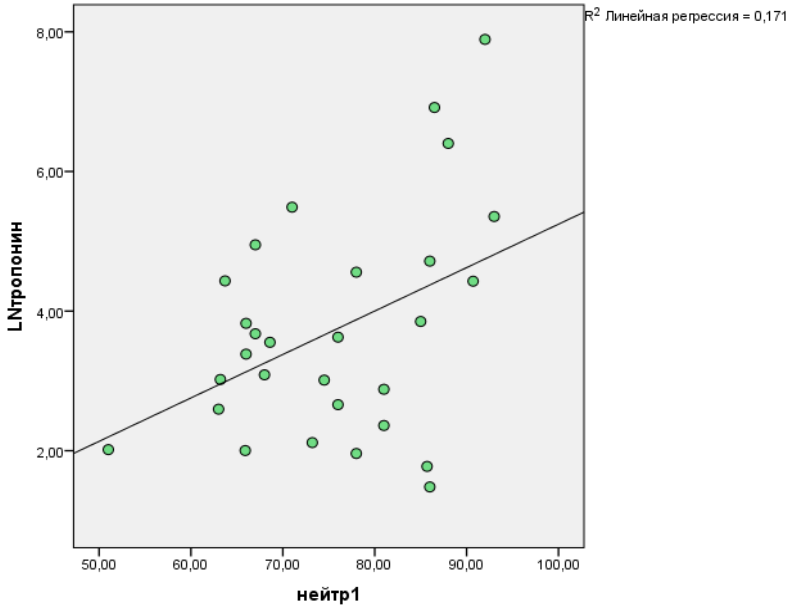
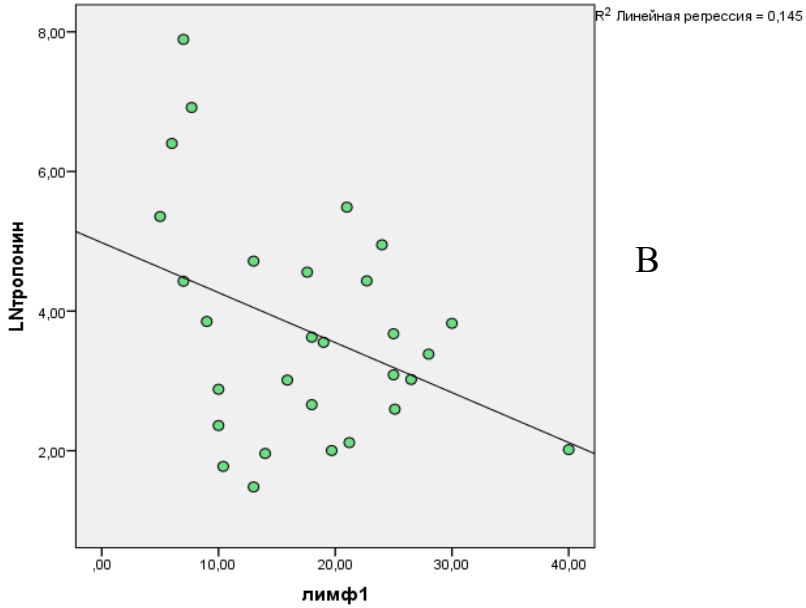


Рисунок III.3.4.10 Уровень ln(hsTnI) при СН у пациентов ПИЭ через 3 недели

A

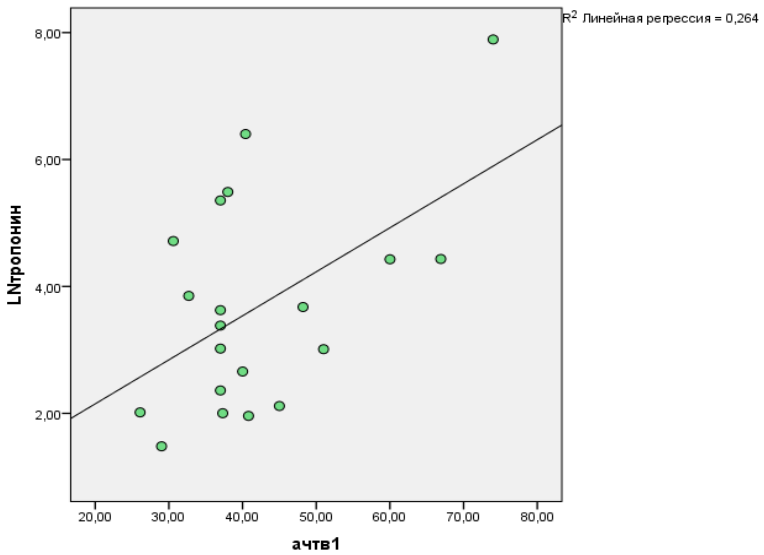


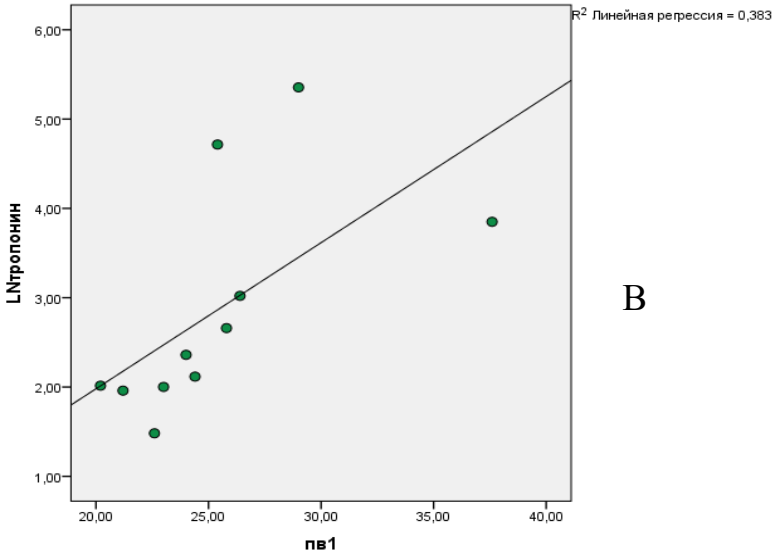


B

Рисунок III.3.4.11 Взаимосвязь ln(hsTnI) и величины нейтрофилов (A); ln(hsTnI) и величины лимфоцитов (B) при ВИЭ

A





B

Рисунок III.3.4.12 Взаимосвязь ln(hsTnI) и величины АЧТВ (А); ln(hsTnI) и величины ПВ (В) при ВИЭ

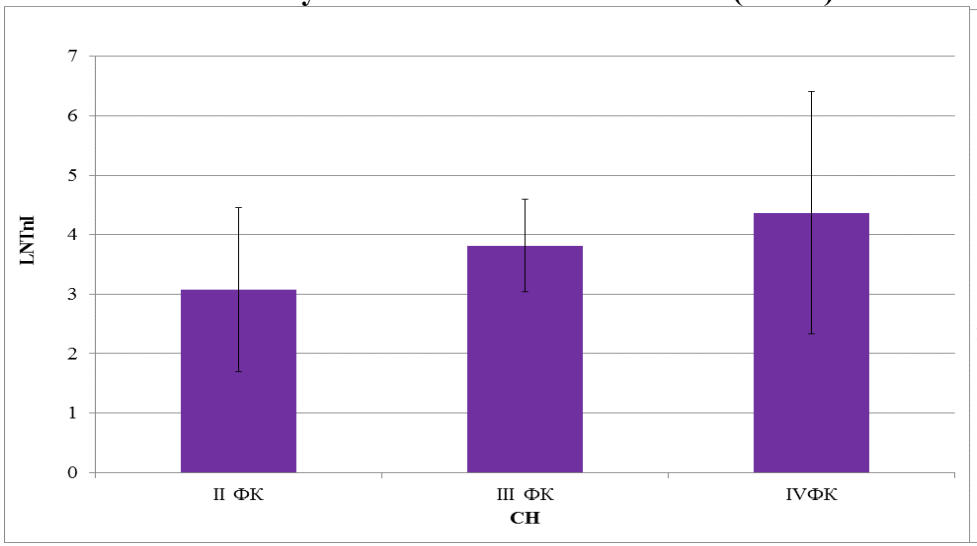


Рисунок III.3.4.13 Связь ln(hsTnI) и СН при поступлении

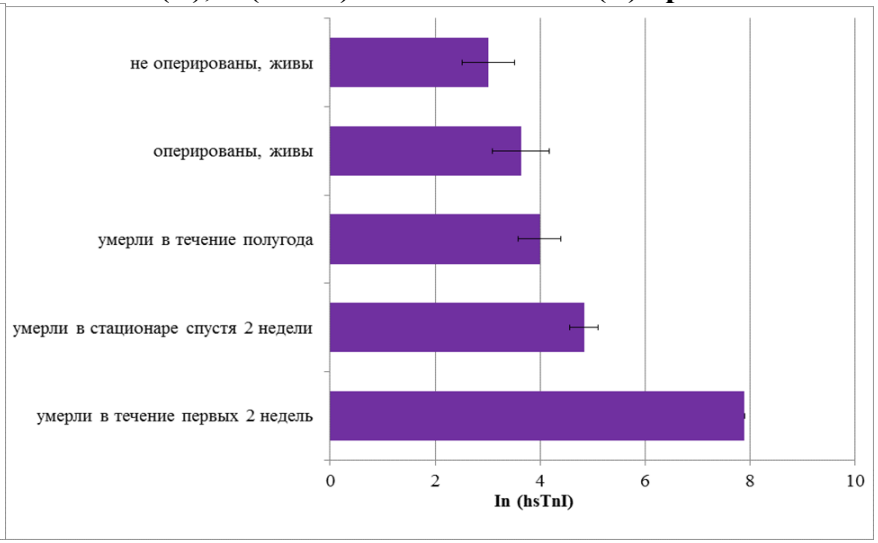
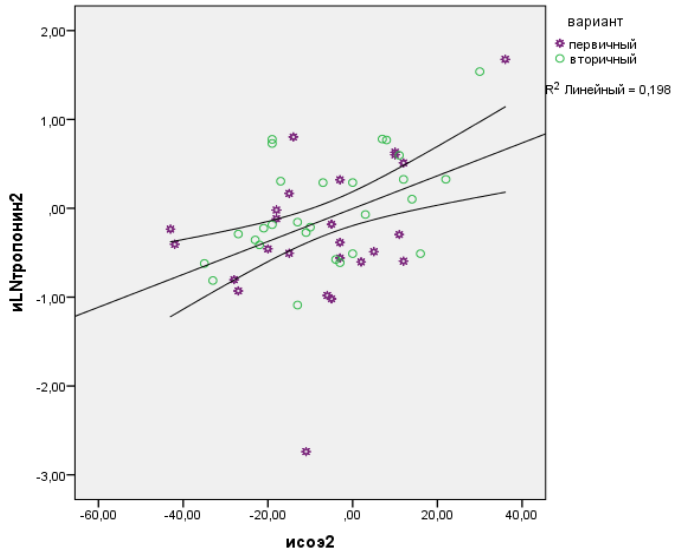
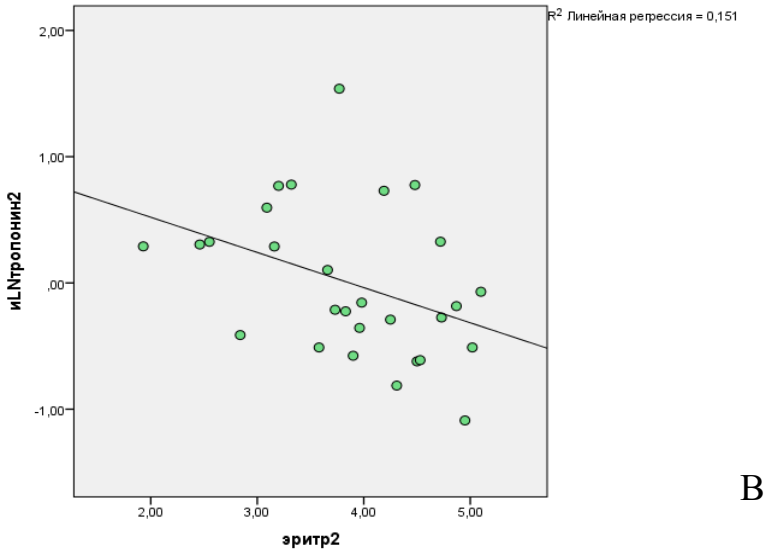


Рисунок III.3.4.14 Связь In(hsTnI) при поступлении с исходом при ВИЭ

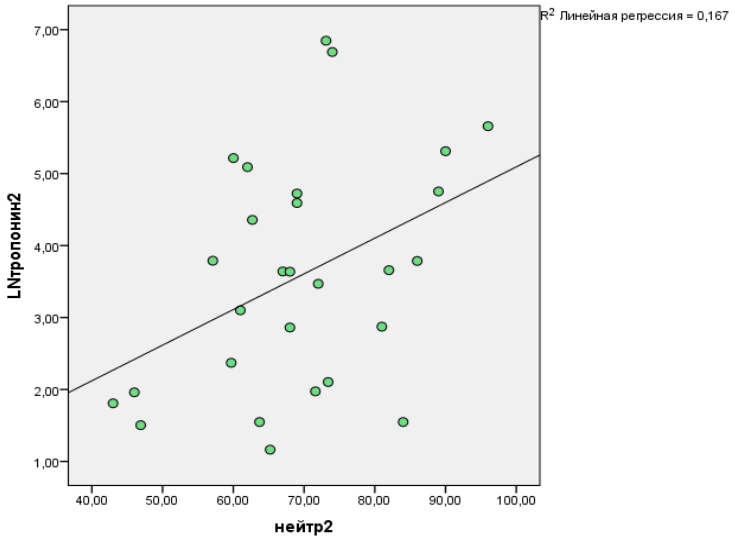
A





B

Рисунок III.3.4.15 Связь динамики ln(hsTnI) и СОЭ при ПИЭ и ВИЭ (А); динамики ln(hsTnI) и эритроцитов при ВИЭ через 3 недели (В)



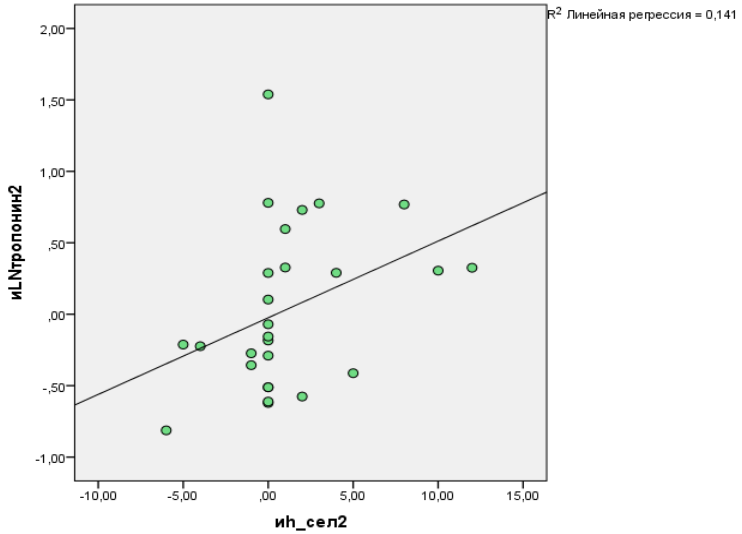


Рисунок III.3.4.16 Связь ln(hsTnI) и нейтрофилов (А); динамики ln(hsTnI) и толщины селезенки через 3 недели терапии при ВИЭ (В)

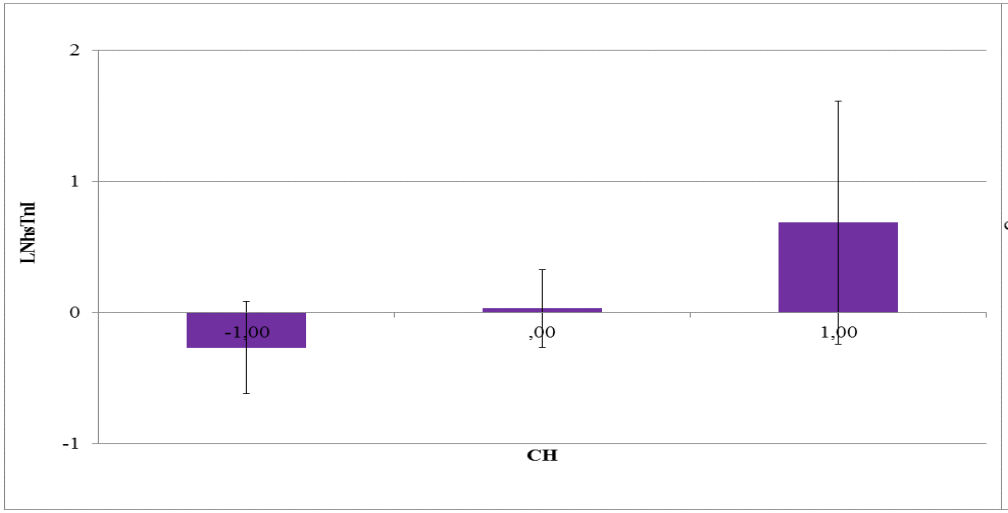


Рисунок III.3.4.17 Связь динамики ln(hsTnI) и динамики СН

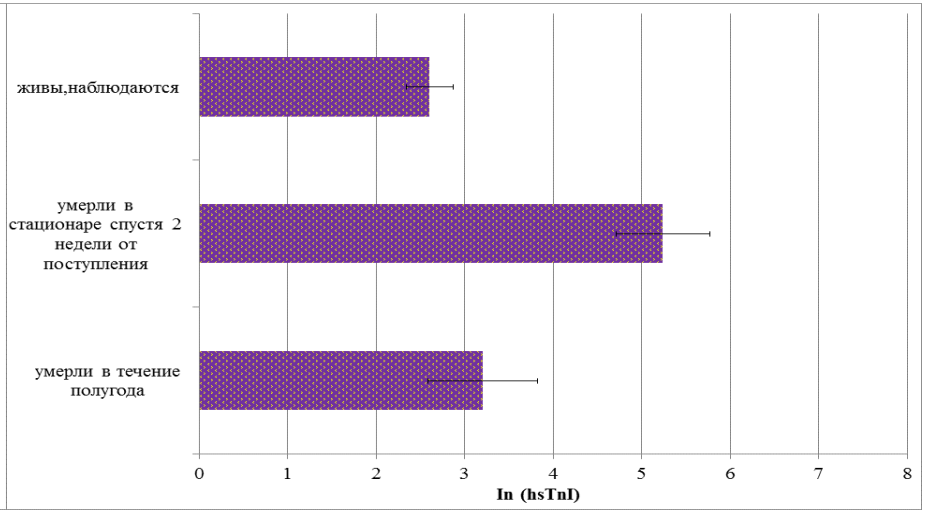


Рисунок III.3.4.19 Связь ln(hsTnI) через 3 недели с исходом при ВИЭ

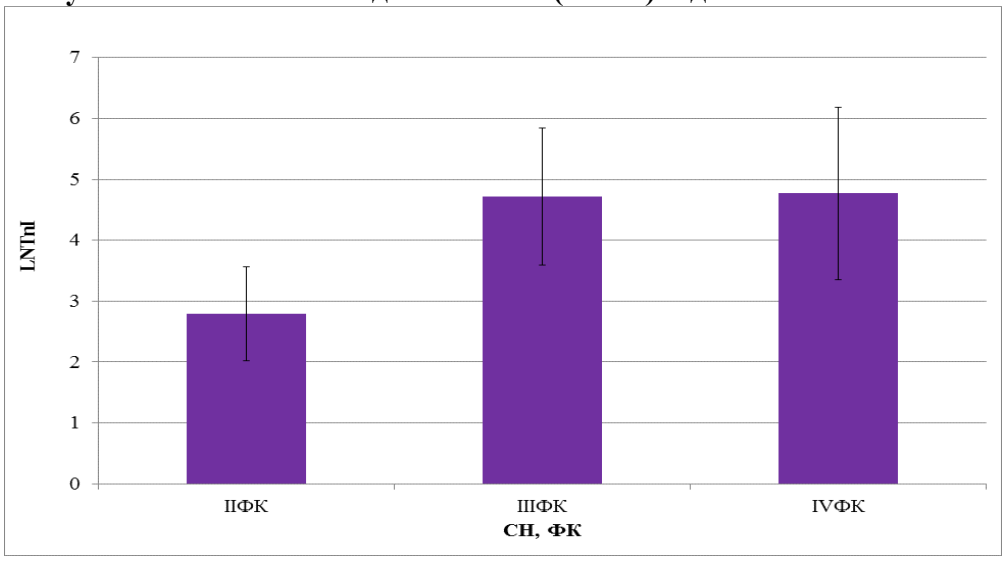


Рисунок III.3.4.18 Уровень ln(hsTnI) при СН у пациентов ВИЭ через 3 недели терапии

Приложение I Инфекционный эндокардит у больных с различным уровнем NT-pro-BNP

Таблица IV.

1.1 Статистические параметры в группах больных с различным уровнем NT-pro-BNP

Группы	до 250 пг/мл							больше 250 пг/мл							Итого			
	M	N	σ	m	Me	min	max	M	N	σ	m	Me	min	max	Асим-метрия	Экс-цесс	p2	p3
длит. догосп. периода	43,79	19	54,25	12,45	22,00	5	210	67,12	74	79,94	9,29	34,38	2	425	2,38	7,12	0,177	0,300
ао1	32,37	19	4,07	0,93	32,17	27	42	33,32	73	3,34	0,39	33,46	26	47	0,74	2,28	0,149	0,525
ао2	32,63	19	3,99	0,92	32,50	27	42	33,65	66	3,03	0,37	33,52	27	50	1,53	7,31	0,138	0,401
ао3	32,60	15	3,62	0,94	32,50	27	39	32,87	38	2,90	0,47	33,00	26	39	-0,07	0,14	0,654	0,986
пж1	27,47	19	7,31	1,68	25,33	19	46	28,40	73	7,53	0,88	26,70	18	58	1,87	4,63	0,285	0,552
пж2	27,21	19	7,84	1,80	25,00	18	47	27,67	66	5,62	0,69	26,83	18	45	1,00	1,04	0,281	0,506
пж3	24,60	15	4,66	1,20	24,40	17	32	26,32	38	7,28	1,18	25,00	16	53	1,89	5,23	0,620	0,874
пп шир1	39,63	16	5,92	1,48	38,67	27	53	45,86	64	10,11	1,26	43,86	28	76	0,86	0,58	0,021	0,127
пп.дл1	49,29	14	6,46	1,73	49,00	40	62	51,56	43	8,40	1,28	50,29	32	77	0,88	1,70	0,393	0,564
пп шир2	38,73	15	5,78	1,49	37,75	27	53	46,03	59	10,28	1,34	44,75	28	78	1,04	1,52	0,006	0,019
пп дл2	48,07	14	6,29	1,68	46,67	40	62	51,45	40	7,80	1,23	50,67	35	73	0,89	1,22	0,077	0,282
пп3	37,00	11	5,71	1,72	36,00	31	50	44,13	31	11,68	2,10	42,00	27	68	0,73	-0,58	0,103	0,163
лж1	48,37	19	8,51	1,95	46,67	34	74	50,00	73	8,18	0,96	48,89	20	75	0,31	2,56	0,161	0,485
лж2	48,53	19	7,48	1,72	47,25	36	70	50,97	66	7,11	0,88	50,88	24	75	0,13	2,60	0,084	0,188
лж3	46,67	15	5,49	1,42	46,33	37	60	49,76	38	6,45	1,05	48,50	42	75	1,51	4,47	0,140	0,396
лп шир1	39,68	19	8,78	2,01	38,00	27	56	46,51	73	10,45	1,22	45,50	30	79	0,77	0,70	0,012	0,030

лп дл1	47,14	14	8,93	2,39	45,75	33	68	52,51	43	8,92	1,36	53,00	34	80	0,31	0,70	0,039	0,037
лп шир2	38,26	19	8,44	1,94	38,00	22	55	47,39	66	9,93	1,22	45,91	30	72	0,34	-0,08	0,001	0,008
лп дл2	46,43	14	7,77	2,08	45,67	33	64	53,90	40	8,51	1,35	54,67	36	68	-0,18	-0,57	0,004	0,006
лп3	37,87	15	8,86	2,29	35,00	24	56	47,16	38	11,64	1,89	44,33	30	72	0,62	-0,34	0,007	0,060
мжп1	10,87	19	2,01	0,46	10,88	7	14	12,06	73	2,00	0,23	12,45	8	15,8	-0,34	-0,94	0,030	0,131
мжп2	10,79	19	2,07	0,47	10,75	7	14	12,23	67	1,94	0,24	12,57	8	18	-0,19	-0,19	0,009	0,171
мжп3	11,10	15	2,33	0,60	11,00	7	14,5	12,25	37	1,99	0,33	12,69	8	16,2	-0,49	-0,58	0,111	0,515
зслж1	10,23	19	1,57	0,36	10,30	7	13	11,15	73	1,93	0,23	11,35	7	15	-0,20	-0,80	0,060	0,110
зслж2	10,21	19	1,69	0,39	10,38	7	13	11,41	67	1,82	0,22	11,67	7	16	-0,22	-0,21	0,012	0,098
зслж3	10,53	15	1,73	0,45	10,67	8	13	11,09	37	1,83	0,30	11,92	7	14	-0,52	-0,68	0,268	0,749
лг1	37,32	19	10,39	2,38	38,00	16	57	48,75	72	13,40	1,58	47,00	13	85	0,12	0,15	0,001	0,004
лг2	37,68	19	7,60	1,74	37,00	22	50	50,44	66	16,37	2,01	49,50	20	93	0,79	0,56	0,001	0,002
лг3	28,33	15	13,15	3,39	27,00	14	53	37,89	38	16,66	2,70	39,00	12	73	0,31	-0,92	0,071	0,165
фв1	58,21	19	6,63	1,52	58,00	47	67	51,15	73	6,69	0,78	50,55	37	67	0,18	-0,58	0,000	0,000
фв2	58,53	19	6,89	1,58	61,40	47	67	50,39	66	6,53	0,80	48,75	38	67	0,41	-0,71	0,000	0,000
фв3	61,20	15	5,12	1,32	61,33	53	70	55,29	38	8,56	1,39	55,75	37	72	-0,32	-0,56	0,022	0,044
l вег1	9,69	18	6,93	1,63	7,50	2	30	14,09	66	7,93	0,98	14,30	0	37	0,80	0,84	0,021	0,038
h вег1	7,44	16	7,39	1,85	4,75	2	32	10,80	66	8,59	1,06	9,13	0	57	2,73	11,70	0,027	0,085
l вег2	7,88	13	4,02	1,12	7,33	3	14	12,76	54	6,80	0,93	12,33	0	34	0,81	0,97	0,011	0,039
h вег2	5,62	13	3,31	0,92	5,00	2	12	10,03	54	7,27	0,99	8,00	0	38	1,85	4,78	0,015	0,037
l вег3	1,60	5	2,30	1,03	1,50	0	5	6,33	16	6,44	1,61	5,67	0	19,5	1,23	0,90	0,098	0,179
h вег3	2,00	5	2,83	1,26	2,00	0	6	4,41	16	4,58	1,15	4,40	0	17	1,45	3,02	0,218	0,699
ар1	0,84	19	1,12	0,26	0,60	0	3	1,52	71	1,32	0,16	1,42	0	4	0,48	-1,00	0,043	0,183
ар2	0,89	19	1,20	0,27	0,60	0	3	1,71	66	1,44	0,18	1,59	0	4	0,43	-1,17	0,026	0,098
ар3	0,64	14	0,74	0,20	0,58	0	2	1,18	38	1,11	0,18	1,05	0	4	0,77	-0,09	0,124	0,675
мр1	1,58	19	0,96	0,22	1,62	0	3	2,11	71	1,01	0,12	2,21	0	4	-0,39	-0,18	0,034	0,440
мр2	1,68	19	1,06	0,24	1,73	0	3	2,20	66	1,11	0,14	2,26	0	4	-0,22	-0,52	0,088	0,637

мр3	1,27	15	1,10	0,28	1,13	0	3	1,76	38	1,13	0,18	1,71	0	4	0,31	-0,62	0,147	0,535
тр1	1,95	19	0,85	0,19	2,00	0	3	2,27	71	0,97	0,12	2,34	0	4	-0,41	-0,02	0,158	0,758
тр2	2,16	19	0,90	0,21	2,20	0	4	2,45	66	0,83	0,10	2,48	0	4	-0,36	0,39	0,173	0,699
тр3	1,27	15	0,88	0,23	1,18	0	3	1,84	38	1,17	0,19	1,89	0	4	0,17	-0,94	0,088	0,170
лр1	0,63	19	0,68	0,16	0,59	0	2	0,96	71	0,85	0,10	0,88	0	4	0,94	1,37	0,136	0,816
лр2	0,53	19	0,70	0,16	0,47	0	2	1,05	66	0,77	0,10	1,02	0	3	0,43	-0,42	0,009	0,071
лр3	0,27	15	0,59	0,15	0,21	0	2	0,71	38	0,65	0,11	0,68	0	2	0,70	-0,52	0,015	0,058
лейк1	11,90	19	5,77	1,32	9,08	5,4	24,6	12,52	74	6,83	0,79	11,93	1,52	41,2	1,40	3,35	0,753	0,744
лейк2	7,58	19	2,50	0,57	6,98	3,9	15,3	9,73	67	5,01	0,61	8,58	1,43	26,6	1,78	3,89	0,068	0,072
лейк3	6,44	15	1,56	0,40	6,00	4,3	9,46	6,48	38	2,29	0,37	6,03	1,3	12,6	0,80	1,48	0,859	0,992
нейтр1	74,66	19	12,35	2,83	76,00	51	96	79,17	74	9,87	1,15	79,20	41	98	-0,69	0,83	0,173	0,467
нейтр2	62,48	19	10,71	2,46	62,17	41,7	82	71,85	67	12,41	1,52	70,86	33	98	-0,08	0,52	0,004	0,015
нейтр3	60,80	15	6,28	1,62	60,00	50	69,7	60,46	38	12,28	1,99	61,47	19	85	-0,99	3,58	0,913	0,801
лимф1	17,58	19	10,07	2,31	15,00	1	40	15,38	74	8,77	1,02	15,00	1	56	1,28	3,27	0,326	0,642
лимф2	26,47	19	9,69	2,22	24,50	10	48	19,81	67	10,81	1,32	18,50	1	65	0,75	2,01	0,013	0,055
лимф3	29,35	15	5,29	1,37	27,75	21	38	29,64	38	10,51	1,71	29,29	11	76	2,24	11,39	0,859	0,859
мон1	6,42	19	3,90	0,89	5,80	0,3	13,2	4,71	74	2,76	0,32	4,37	1	16	0,99	0,99	0,112	0,165
мон2	5,43	19	2,55	0,58	5,50	0	10	5,63	67	2,96	0,36	5,06	0	14	0,35	0,09	0,954	0,954
мон3	7,22	15	2,74	0,71	7,50	2	11	6,67	38	2,77	0,45	6,50	1	12	-0,09	-0,97	0,487	0,960
эозин1	1,27	19	1,34	0,31	0,98	0	5	0,52	74	0,91	0,11	0,06	0	5	2,04	4,92	0,006	0,022
эозин2	2,77	19	1,94	0,45	2,80	0	7	1,86	67	2,70	0,33	0,98	0	12	2,05	5,10	0,014	0,034
эозин3	2,15	15	1,40	0,36	1,63	1	5	2,74	38	3,08	0,50	1,61	0	12	2,17	4,79	0,793	0,951
гем1	114,00	19	24,48	5,62	117,00	72	158	108,49	74	24,61	2,86	105,75	54	196	0,65	1,88	0,241	0,484
гем2	108,74	19	22,63	5,19	110,00	71	144	105,18	67	23,86	2,91	104,20	60	167	0,37	-0,01	0,447	0,833
гем3	125,40	15	13,77	3,56	124,00	100	149	113,89	38	23,92	3,88	113,33	72	176	0,00	-0,11	0,074	0,089
эритр1	4,03	19	0,71	0,16	4,26	2,71	4,97	3,73	74	0,83	0,10	3,73	1,46	6,51	-0,09	1,25	0,099	0,037
эритр2	3,94	19	0,77	0,18	3,83	2,65	5,02	3,67	67	0,88	0,11	3,67	1,85	5,8	0,11	-0,31	0,227	0,197
эритр3	4,33	15	0,46	0,12	4,30	3,67	5,13	3,95	38	0,89	0,14	3,95	2,11	6,33	0,02	0,86	0,049	0,057
тромб1	274,68	19	137,69	31,59	242,00	86	582	200,08	74	100,32	11,66	196,50	10	507	0,96	1,26	0,033	0,135

тромб2	321,37	19	148,47	34,06	260,00	171	690	274,18	67	139,75	17,07	275,00	7	631	0,60	0,58	0,505	0,538
тромб3	277,00	15	57,89	14,95	284,00	176	407	257,82	38	85,86	13,93	269,50	18	455	-0,85	2,56	0,580	0,689
соэ1	35,00	19	19,71	4,52	40,67	4	70	37,81	74	19,21	2,23	38,25	2	75	-0,03	-0,89	0,678	0,809
соэ2	35,05	19	20,00	4,59	44,00	4	70	34,06	67	20,86	2,55	30,00	2	83	0,28	-1,02	0,942	0,797
соэ3	10,07	15	5,70	1,47	8,00	5	24	16,50	38	12,52	2,03	13,20	1	56	1,78	3,29	0,042	0,288
iga1	4,21	7	3,13	1,18	3,72	1,3	10,2	5,37	28	4,29	0,81	4,36	0,15	17,14	1,53	2,52	0,445	0,875
iga2	3,43	1			3,43	3,43	3,43	3,25	15	2,16	0,56	2,80	1	10,06	2,44	7,87	0,828	
igm1	2,79	7	2,47	0,93	1,76	0,77	7,62	2,22	28	1,50	0,28	1,72	0,34	7,08	1,72	2,80	0,869	0,959
igm2	2,00	1			2,00	2	2	1,57	15	0,66	0,17	1,77	0,59	2,72	-0,04	-0,99	0,514	
igg1	41,01	7	44,35	16,76	23,90	8,8	133	45,49	28	64,92	12,27	26,25	6,5	346,8	3,97	18,49	0,741	0,875
igg2	6,00	1			6,00	6	6	16,88	15	8,14	2,10	17,73	6	28,07	0,09	-1,84	0,128	
рф1	7,17	12	11,73	3,39	3,33	0	32	36,49	45	156,44	23,32	3,33	0	1024	6,80	48,46	0,841	0,989
рф2	2,57	7	1,81	0,69	3,20	0	4	6,55	20	13,97	3,12	3,44	0	64	4,68	23,08	0,513	0,739
асло1	84,17	12	74,40	21,48	108,89	0	150	151,33	45	124,62	18,58	145,71	0	600	1,42	3,64	0,038	0,261
асло2	104,29	7	71,38	26,98	142,00	0	150	118,10	21	58,87	12,85	143,53	0	150	-1,45	0,15	0,710	1,000
цик	116,00	2	5,66	4,00	116,00	112	120	125,33	6	50,33	20,55	129,50	38	179	-0,85	1,86	0,505	0,518
о.бел1	71,34	19	10,33	2,37	70,25	53	90	66,39	74	8,39	0,97	67,40	48	89	0,04	-0,15	0,068	0,205
о.бел 2	73,39	19	7,62	1,75	74,00	55	90	68,33	60	10,00	1,29	67,25	44	93	0,15	0,10	0,013	0,025
о.бел 3	76,23	13	6,60	1,83	76,00	67	87	73,68	22	6,35	1,35	74,50	60	83	-0,23	-0,42	0,383	0,695
альб1	36,16	17	9,35	2,27	36,33	20	52	32,49	54	12,37	1,68	30,50	20	106	3,60	20,24	0,044	0,041
альб2	38,58	17	6,50	1,58	36,60	27	53,8	33,17	46	7,12	1,05	33,25	20	60	0,75	1,65	0,005	0,039
альб3	43,09	11	4,48	1,35	44,00	35	50	41,78	18	6,14	1,45	42,00	28	51	-0,66	0,29	0,652	0,963
мочев1	6,46	19	2,95	0,68	6,10	2,8	13	9,72	74	7,91	0,92	7,40	2,1	45,5	2,29	6,75	0,166	0,471
мочев2	4,86	19	2,37	0,54	4,30	2,6	12,6	7,98	61	5,50	0,70	6,20	2	24,5	1,88	3,08	0,006	0,033
мочев3	4,98	12	1,28	0,37	4,70	3	7,1	5,90	22	1,60	0,34	5,97	3,4	9,2	0,52	0,13	0,104	0,302
креат1	92,13	19	25,81	5,92	91,00	63,1	185	129,59	74	82,73	9,62	98,40	39,3	462	2,45	6,32	0,043	0,081
креат2	93,61	19	33,99	7,80	85,00	59	206	120,36	61	77,83	9,97	102,00	50	435	3,12	10,87	0,101	0,122
креат3	90,54	12	12,48	3,60	92,10	66,3	110	96,18	22	27,77	5,92	95,00	54	182	1,43	5,11	0,613	0,382
аст1	60,53	19	89,20	20,46	32,00	12	395	82,41	70	289,66	34,62	27,75	12	2370	8,13	70,93	0,865	0,980

аст2	31,96	19	25,02	5,74	22,00	10	116	34,06	60	28,77	3,71	23,44	10	149	2,35	5,70	0,841	0,987
аст3	22,04	12	8,50	2,45	21,50	12	42	23,91	22	9,68	2,06	21,00	10	50	1,07	1,16	0,871	0,943
алт1	41,13	19	34,78	7,98	29,00	11	122	57,66	70	152,89	18,27	20,40	4	952	5,85	35,41	0,211	0,574
алт2	30,72	19	38,75	8,89	18,50	11	183	28,55	59	37,29	4,85	16,20	1	186	3,11	9,70	0,266	0,393
алт3	20,15	12	10,02	2,89	17,00	12	47	21,55	22	10,48	2,23	18,75	8	52	1,45	2,04	0,678	0,994
ггтп1	91,87	15	97,77	25,24	72,00	15	405	92,49	63	101,44	12,78	56,00	12	530	2,61	7,44	0,944	0,806
ггтп2	63,07	15	52,77	13,62	42,00	14	185	98,16	56	123,16	16,46	55,33	15	718	3,55	15,66	0,239	0,420
ггтп3	42,89	9	26,17	8,72	32,00	15	86	81,67	21	141,00	30,77	35,33	12	667	4,65	23,34	0,526	0,976
щф1	177,14	14	134,71	36,00	123,00	63	509	188,47	64	152,89	19,11	170,00	44	1070	3,51	17,24	0,571	0,458
щф2	116,67	12	73,56	21,24	97,00	11	270	160,50	44	132,77	20,02	115,50	14	675	2,31	6,41	0,333	0,485
хол1	4,11	19	1,20	0,28	4,20	1,17	5,8	3,89	66	1,32	0,16	3,84	1,37	9	0,61	1,79	0,280	0,422
хол2	4,12	18	1,39	0,33	4,40	1,12	5,9	4,16	55	1,32	0,18	4,20	0,9	8	-0,04	0,26	0,868	0,922
хол3	5,18	11	0,72	0,22	5,27	3,8	6,2	5,33	22	1,06	0,23	5,36	3,5	7,2	-0,01	-0,69	0,702	0,843
альфа1	5,72	5	5,12	2,29	3,00	2	13,8	5,62	18	2,91	0,69	4,50	3	13	1,22	0,66	0,386	0,454
альфа2	9,36	5	2,44	1,09	10,00	6	12,4	11,28	18	3,44	0,81	10,50	6	19	1,06	1,33	0,350	0,873
бетта	9,86	5	5,37	2,40	10,00	4,6	17	8,66	18	2,30	0,54	9,00	4,5	12	0,53	0,55	0,680	0,558
гамма	19,64	5	3,80	1,70	21,00	14	24	23,47	18	6,82	1,61	23,00	12	37,9	0,82	0,82	0,205	0,362
аг	1,44	3	0,50	0,29	1,56	0,89	1,86	1,26	12	0,50	0,14	1,24	0,69	2,5	0,97	1,39	0,384	0,799
глк1	4,83	18	0,77	0,18	4,80	3,17	6,2	5,54	71	1,75	0,21	5,11	3,6	14,5	2,78	11,91	0,120	0,243
глк2	4,91	19	0,82	0,19	4,80	3,6	6,5	5,20	60	3,05	0,39	4,82	1,9	27,4	7,45	62,44	0,945	0,984
глк3	5,32	10	0,59	0,19	5,30	4,35	6,2	4,78	22	0,95	0,20	4,80	2,2	6,2	-0,88	1,56	0,112	0,353
бил1	14,29	19	7,39	1,70	12,80	5	38	20,48	71	27,97	3,32	14,40	5	174	5,16	29,11	0,593	0,936
бил2	11,26	19	9,51	2,18	8,20	5	48	17,64	60	25,73	3,32	11,70	1,8	178	5,46	34,48	0,084	0,134
бил3	10,67	9	3,77	1,26	10,67	5	17	19,05	22	18,45	3,93	14,50	5,8	95	4,17	20,07	0,070	0,350
ачтв1	39,69	15	16,08	4,15	35,50	26,1	86,3	46,23	58	20,49	2,69	40,30	26,5	155	3,44	15,23	0,018	0,048
ачтв2	39,96	14	12,93	3,45	36,40	25,8	76	46,76	46	22,50	3,32	41,83	24	155	3,31	14,02	0,193	0,308
ачтв3	35,27	6	4,67	1,91	35,30	30	43	40,44	20	9,74	2,18	38,50	25	62,8	1,00	0,83	0,201	0,399
пи1	79,06	17	20,94	5,08	81,67	24	104	80,99	65	22,00	2,73	83,00	6	117	-1,10	1,66	0,731	0,907
пи2	83,25	16	25,73	6,43	86,00	7	122	83,22	53	22,49	3,09	88,00	0	135	-1,20	2,89	0,938	0,988

пи3	76,82	10	18,95	5,99	77,00	51	102	77,24	21	20,71	4,52	70,00	45	129	0,57	-0,12	0,949	0,927
мно1	1,50	15	0,91	0,24	1,24	0,93	4,6	1,42	62	1,32	0,17	1,12	0	10,67	5,84	40,83	0,217	0,526
мно2	1,66	16	2,04	0,51	1,10	0,87	9,25	1,24	52	0,43	0,06	1,10	0,69	2,91	6,61	49,27	0,931	0,980
мно3	1,73	10	0,60	0,19	1,60	1,05	2,6	1,75	21	0,77	0,17	1,39	0,7	3	0,36	-1,34	0,933	0,837
пв1	24,97	11	6,72	2,03	24,00	12,9	39	21,66	30	7,36	1,34	20,30	12,7	37,6	0,43	-0,57	0,222	0,135
пв2	21,73	10	5,73	1,81	21,55	13	32	21,41	23	9,90	2,06	21,30	0	42	0,30	0,57	0,845	0,653
пв3	16,50	2	3,68	2,60	16,50	13,9	19,1	18,48	13	6,14	1,70	17,40	11,4	33,7	1,34	2,55	0,670	0,960
по1	1,38	3	0,48	0,28	1,30	0,94	1,89	1,09	29	0,25	0,05	1,01	0,89	1,91	1,95	3,37	0,207	0,354
по2	1,10	4	0,16	0,08	1,10	0,95	1,26	1,58	21	2,18	0,47	1,09	0,74	11	4,87	24,06	0,853	0,975
по3	1,33	3	0,52	0,30	1,05	1	1,93	1,24	9	0,42	0,14	1,15	0,77	2,2	1,35	1,28	1,000	0,964
печ.пр1	159,28	18	12,08	2,85	158,50	135	179	163,31	72	21,32	2,51	163,50	107	214	0,19	0,25	0,493	0,476
печ.пр2	151,81	16	15,98	3,99	153,50	108	175	160,41	46	18,73	2,76	161,75	120	200	-0,31	0,11	0,091	0,181
печ.лев1	98,28	18	20,49	4,83	94,00	61	162	104,57	72	17,99	2,12	106,00	58	156	0,50	1,17	0,092	0,136
печ.лев2	96,75	16	12,81	3,20	94,50	74	123	100,37	46	20,04	2,96	100,33	47	154	0,25	1,63	0,421	0,853
l_сел1	125,67	18	20,58	4,85	124,50	86	155	130,77	71	28,57	3,39	129,60	83	200	0,32	-0,24	0,543	0,379
l_сел2	128,63	16	19,63	4,91	124,00	102	160	125,57	46	31,34	4,62	126,00	38	200	-0,12	0,59	0,699	0,506
h_сел1	52,11	18	8,78	2,07	51,00	35	71	59,30	70	17,75	2,12	57,60	34	136	1,63	4,87	0,155	0,102
h_сел2	52,94	16	10,01	2,50	49,00	43	74	58,42	45	18,12	2,70	56,00	36	136	2,34	8,44	0,362	0,589
возраст	40,58	19	16,65	3,82	37,67	18	69	50,78	74	17,55	2,04	52,00	21	87	0,14	-1,01	0,032	0,287

р2-критерии Мана-Уитни

р3-критерий Колмогорова- Смирнова

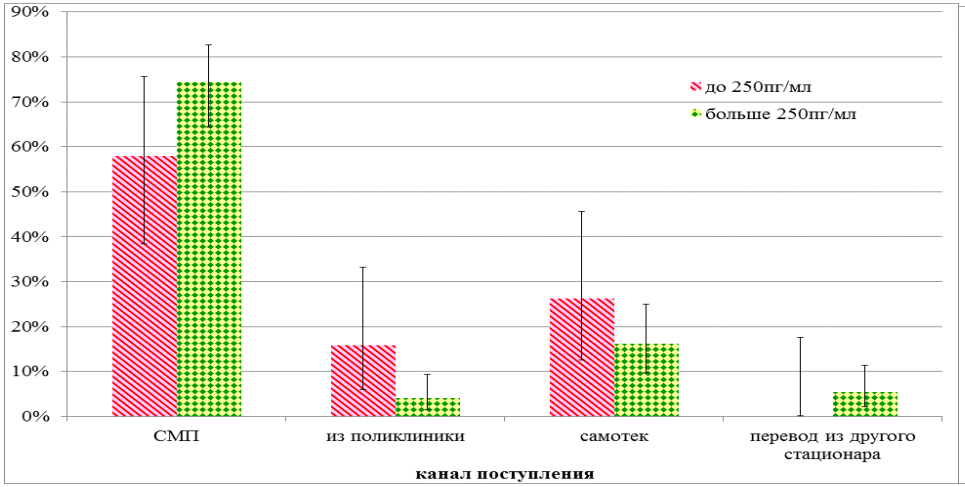


Рисунок IV.1.2 Канал поступления больных

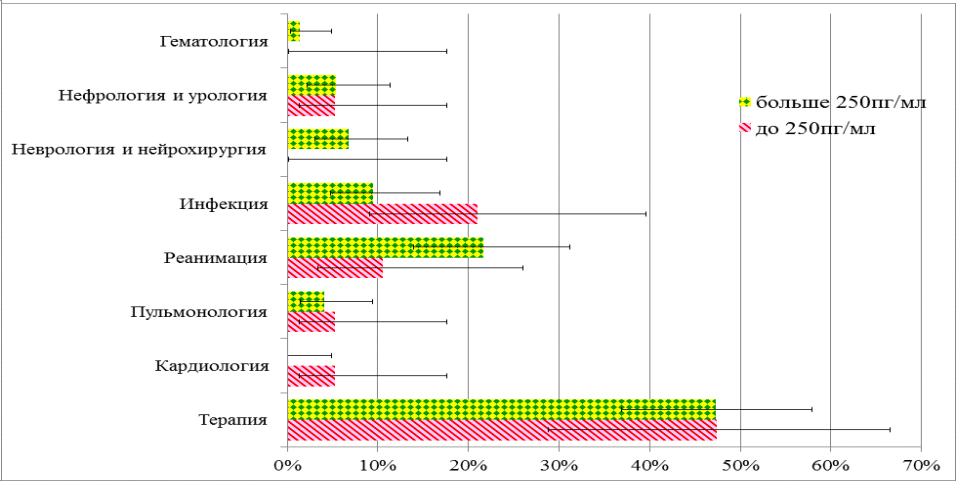


Рисунок IV.1.4 Отделения для поступления больных

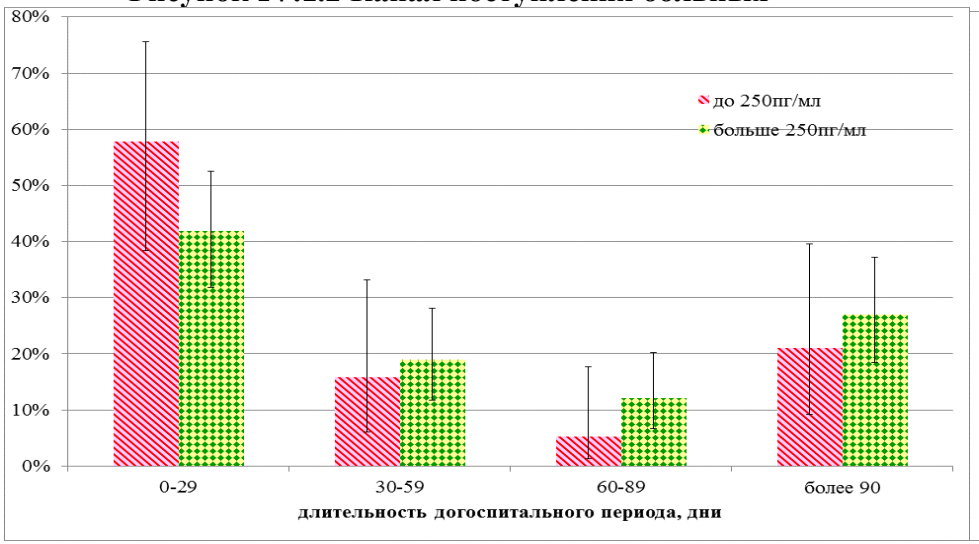


Рисунок IV.1.3 Длительность догоспитального периода

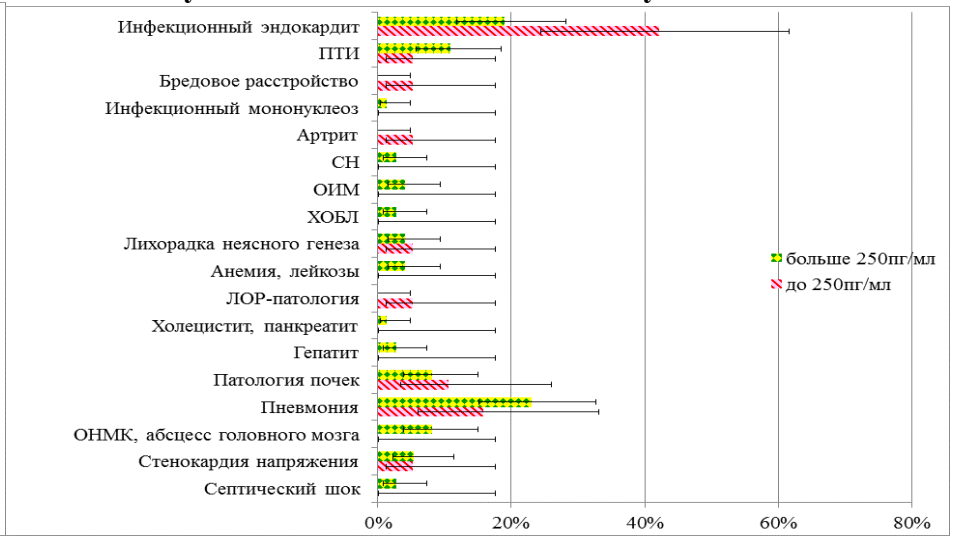


Рисунок IV.1.5. Направительные диагнозы пациентов

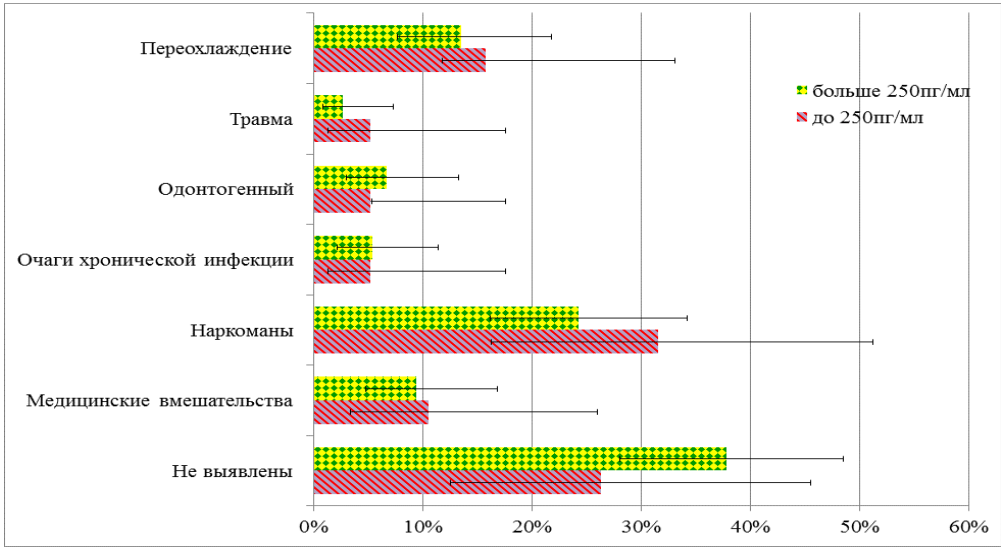


Рисунок IV.1.6 Источники инфекции

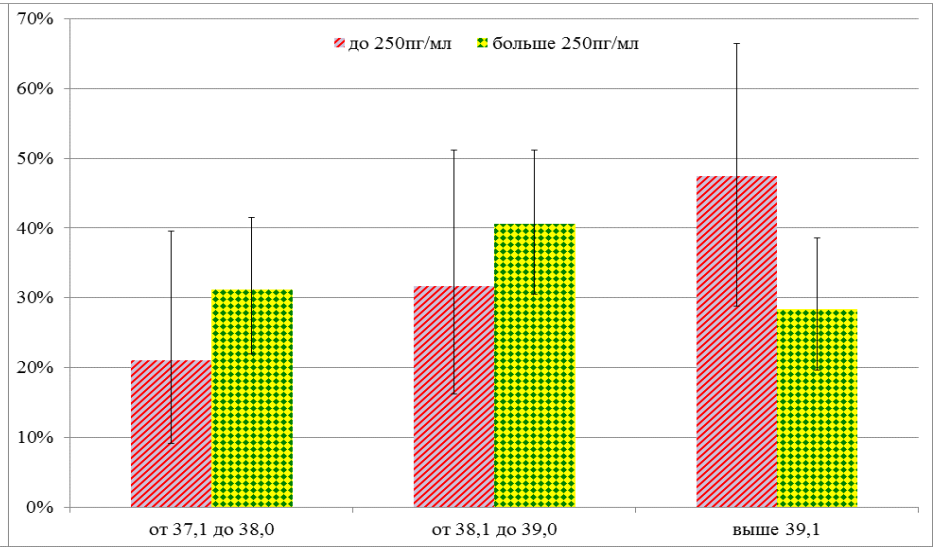


Рисунок IV.1.9 Характер течения лихорадки

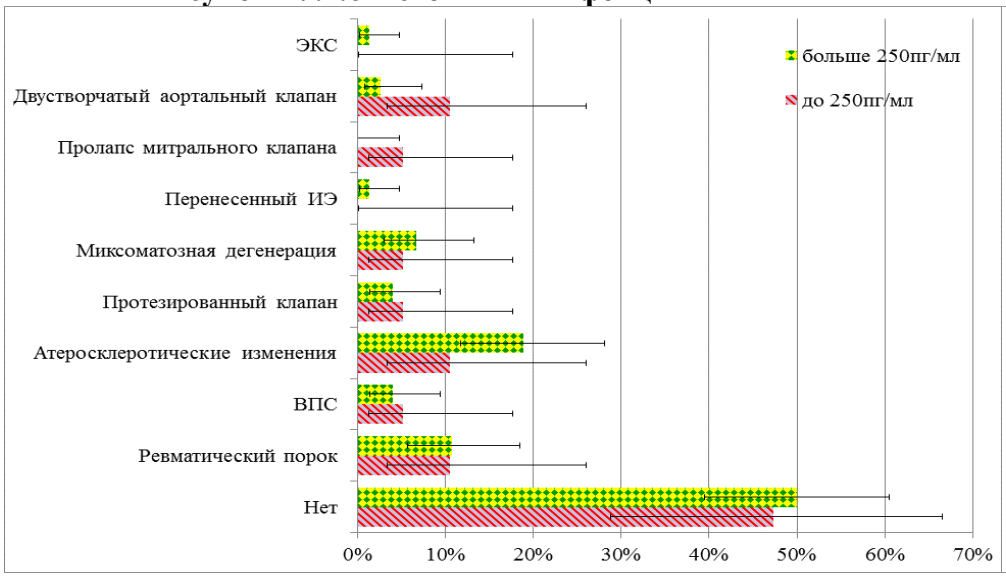


Рисунок IV.1.8 Фоновые состояния клапанного аппарата сердца при ВИЭ

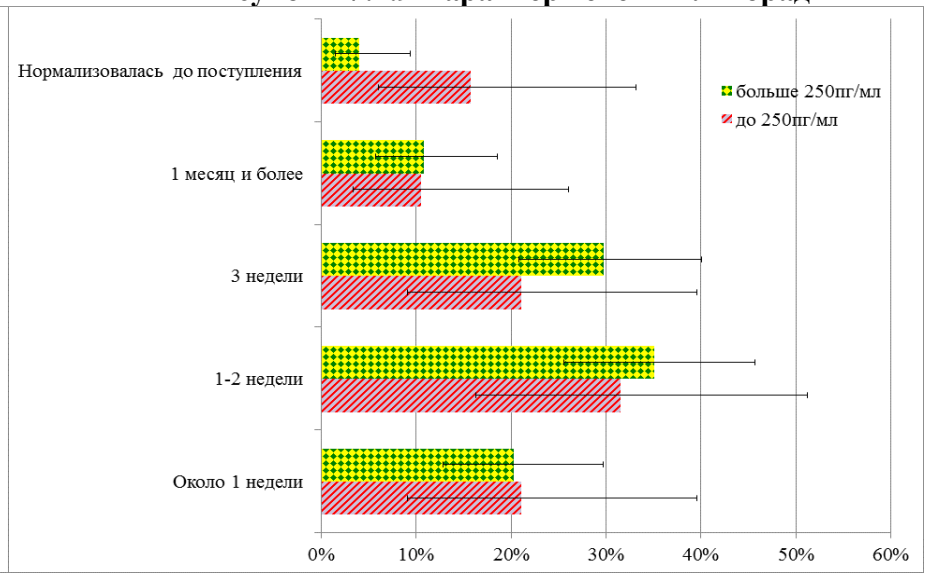


Рисунок IV.1.10 Длительность лихорадки

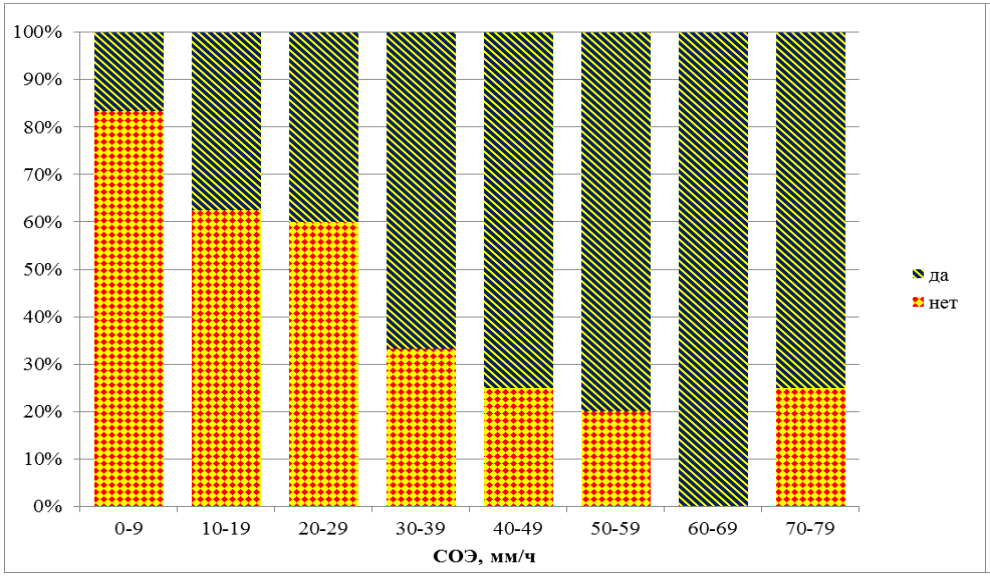


Рисунок IV.1.11 Связь СОЭ с рецидивирующей лихорадкой

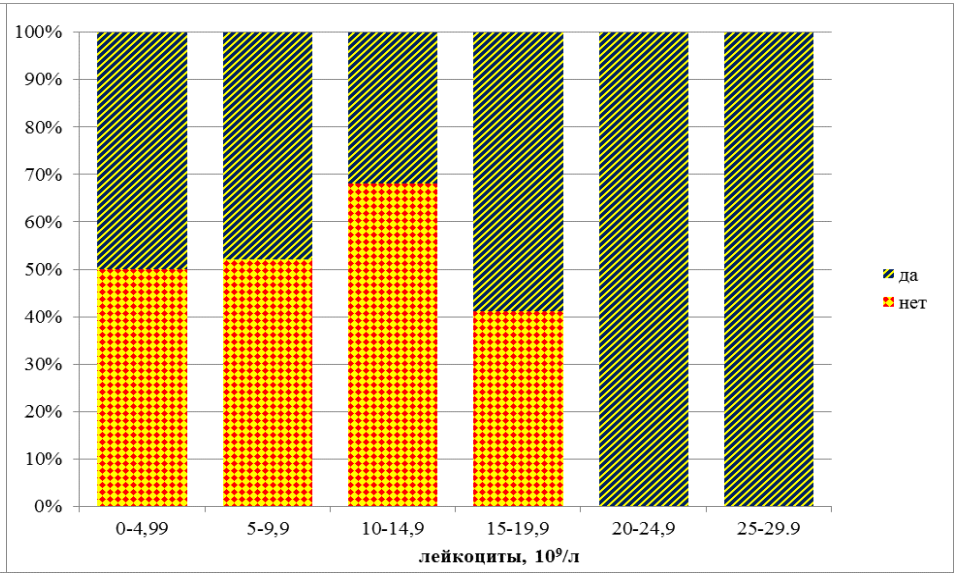


Рисунок IV.1.13 Связь лейкоцитов с иммунными осложнениями

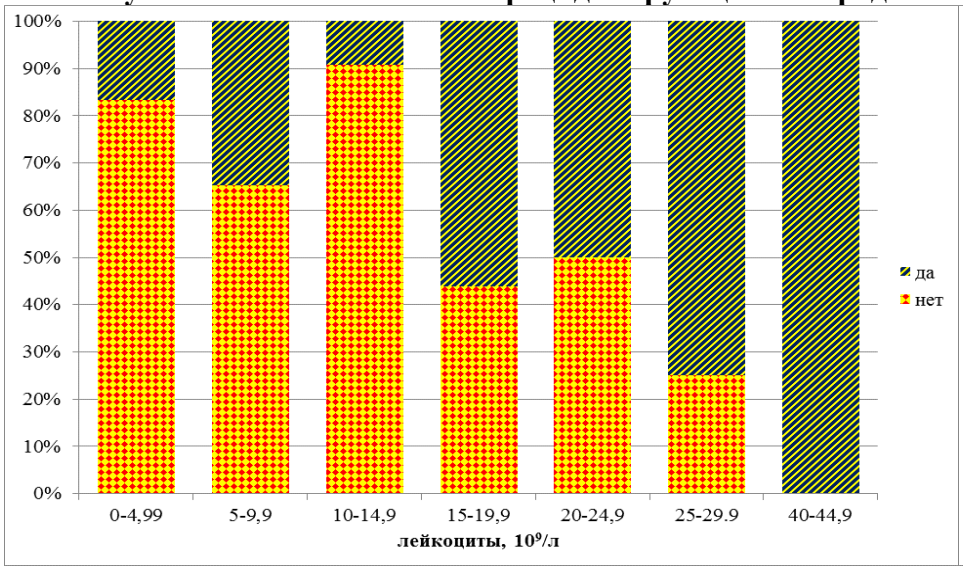


Рисунок IV.1.12 Связь лейкоцитов с частотой высевания стафилококка

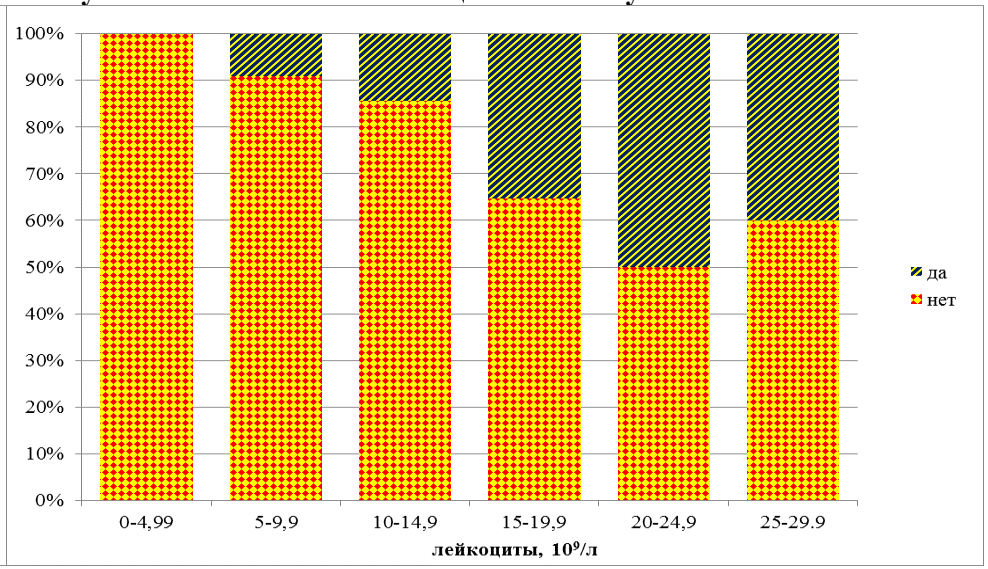


Рисунок IV.1.14 Связь лейкоцитов с использованием вазопрессоров

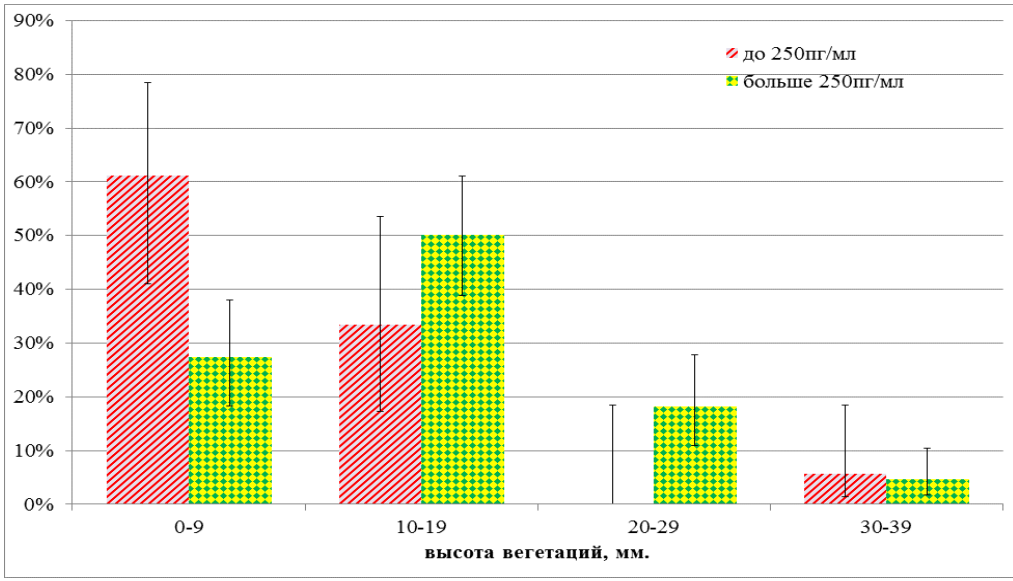


Рисунок IV.1.16 Высота вегетаций на створках клапанов

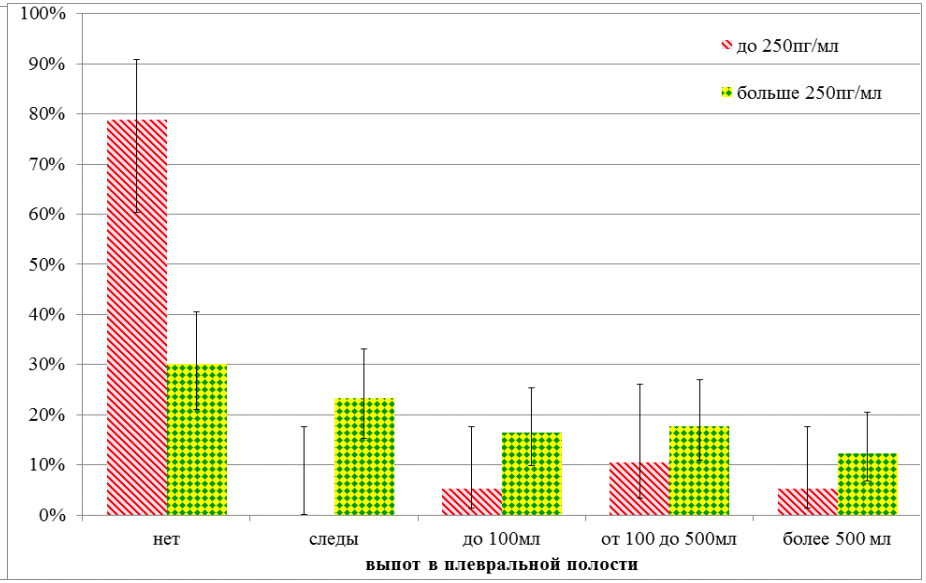


Рисунок IV.1.19 Выпот в плевральной полости

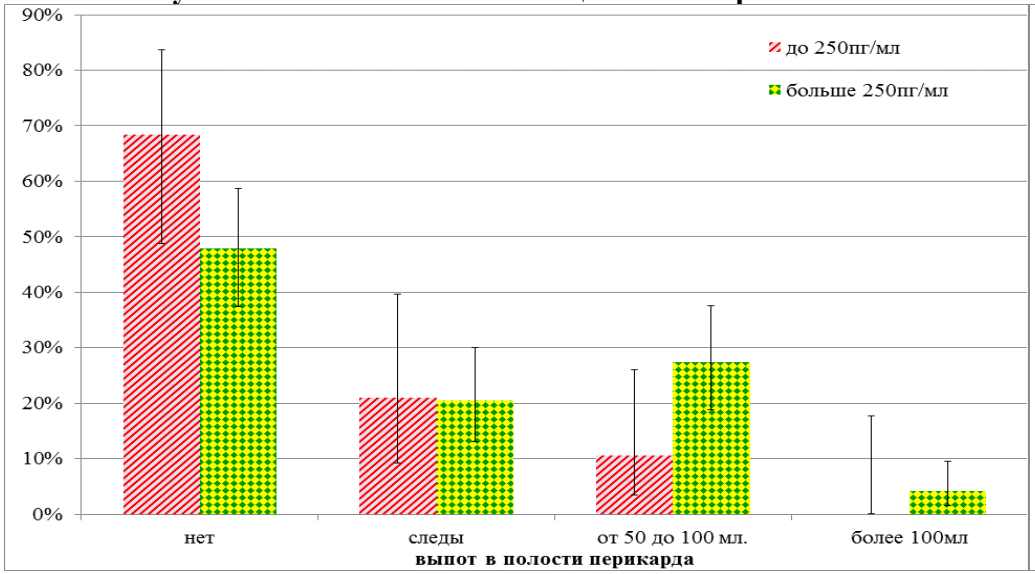


Рисунок IV.1.18. Выпот в полости перикарда

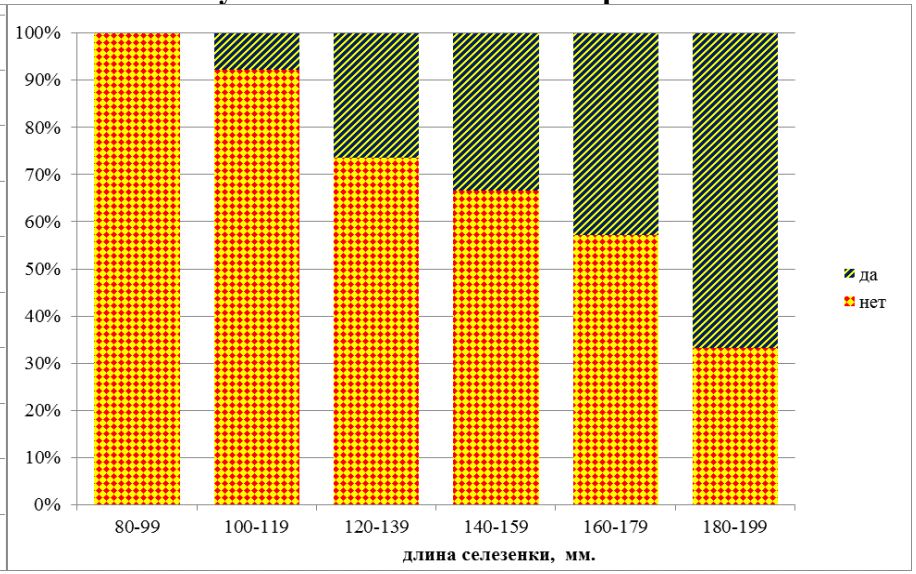


Рисунок IV.1.21 Связь длины селезенки и использования наркотических препаратов

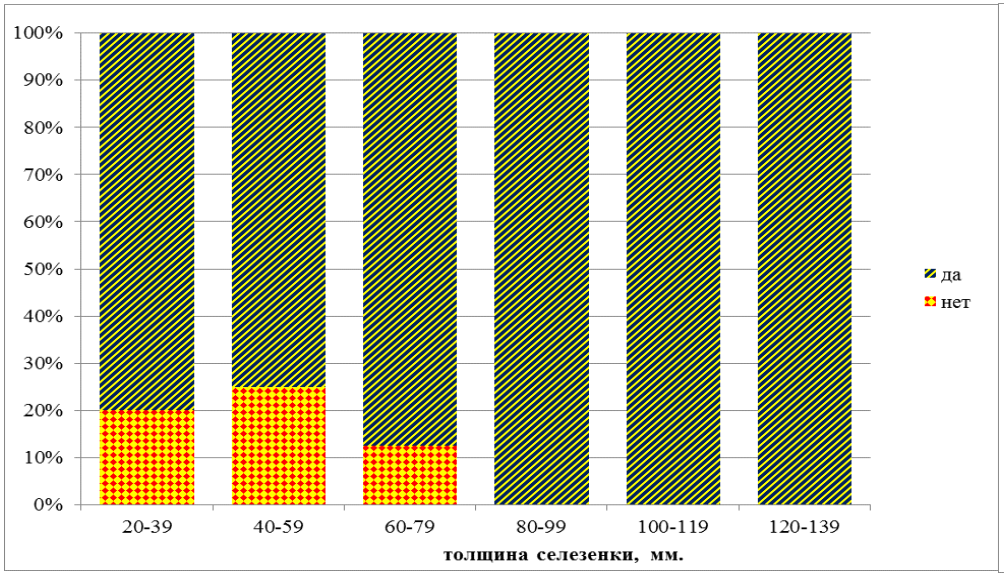


Рисунок IV.1.22 Связь толщины селезенки и осложненного течения ИЭ

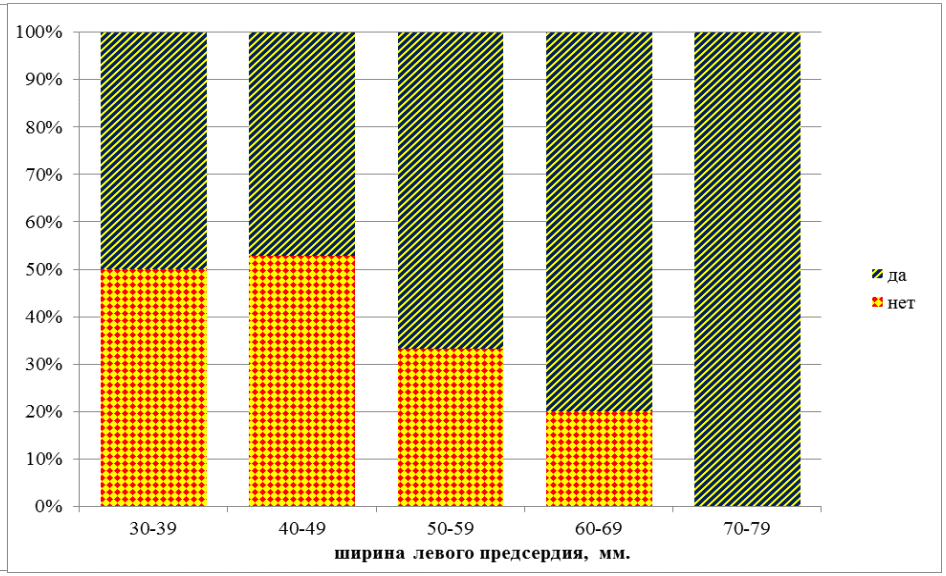


Рисунок IV.1.24 Связь ширины левого предсердия и спленомегалии

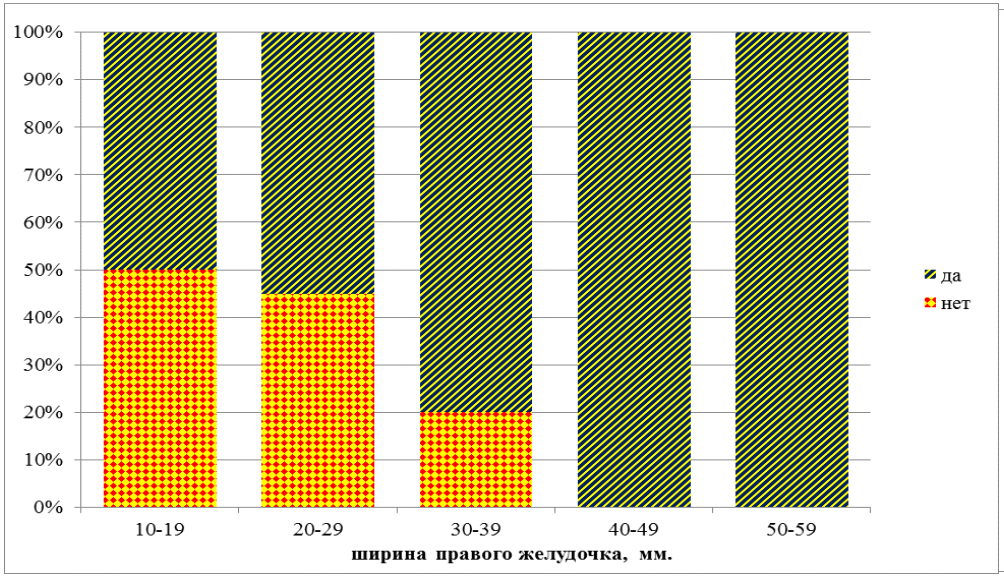


Рисунок IV.1.23 Связь КСР правого желудочка и спленомегалии

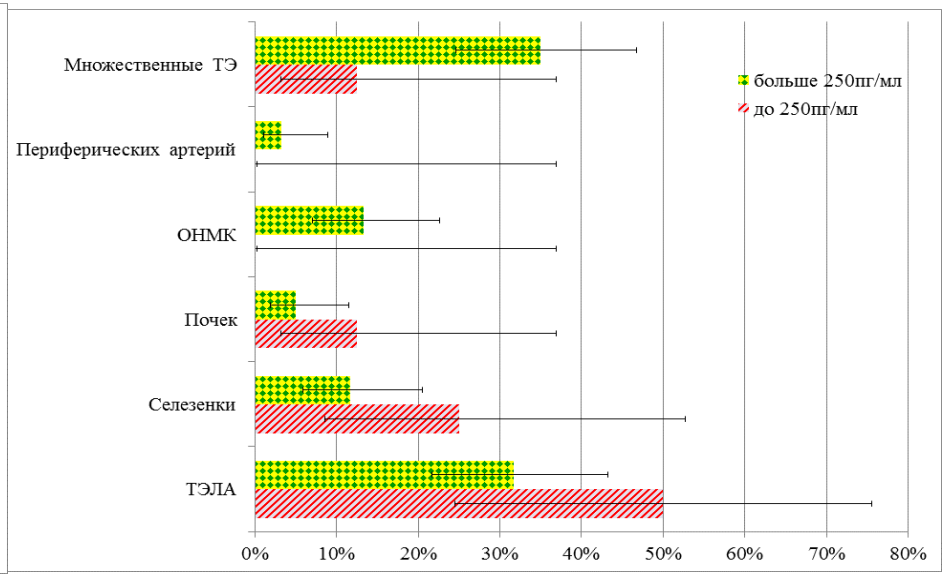


Рисунок IV.1.26 Структура тромбоэмболических осложнений

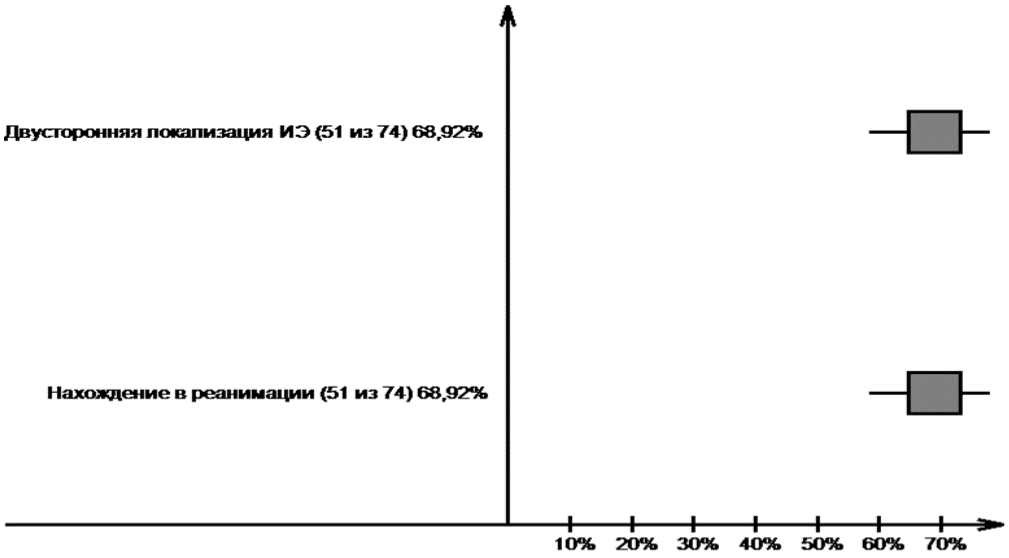


Рисунок IV.1.27 Факторы, связанные с эмболией (p<0,05)

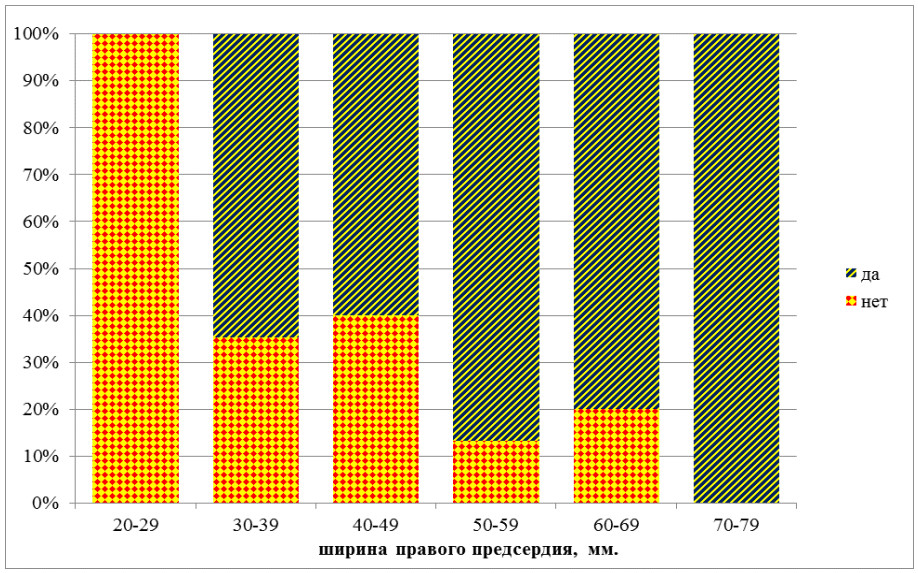


Рисунок IV.1.29 Связь частоты эмболии с шириной правого предсердия

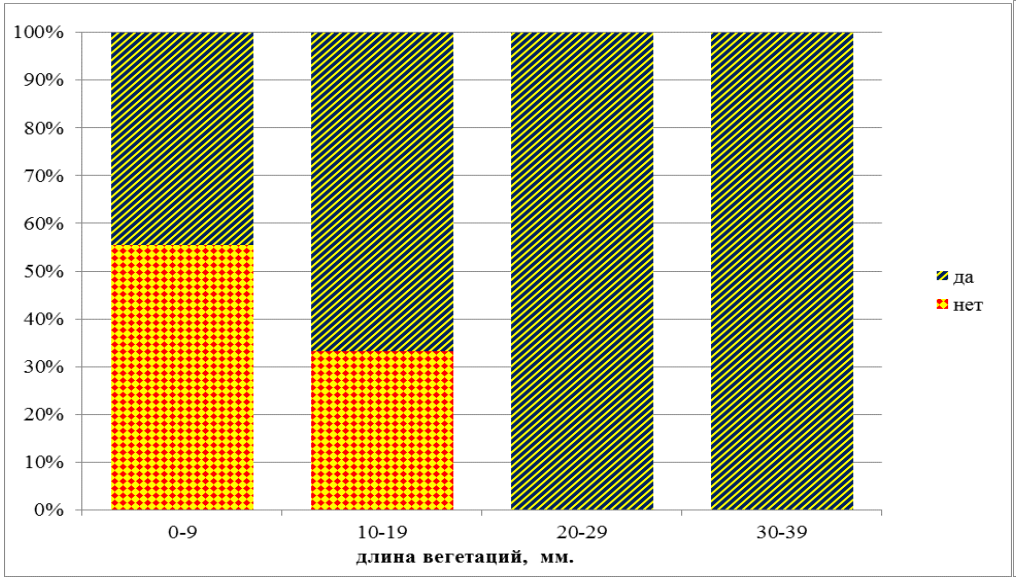


Рисунок IV.1.28 Связь частоты эмболии с длиной вегетаций

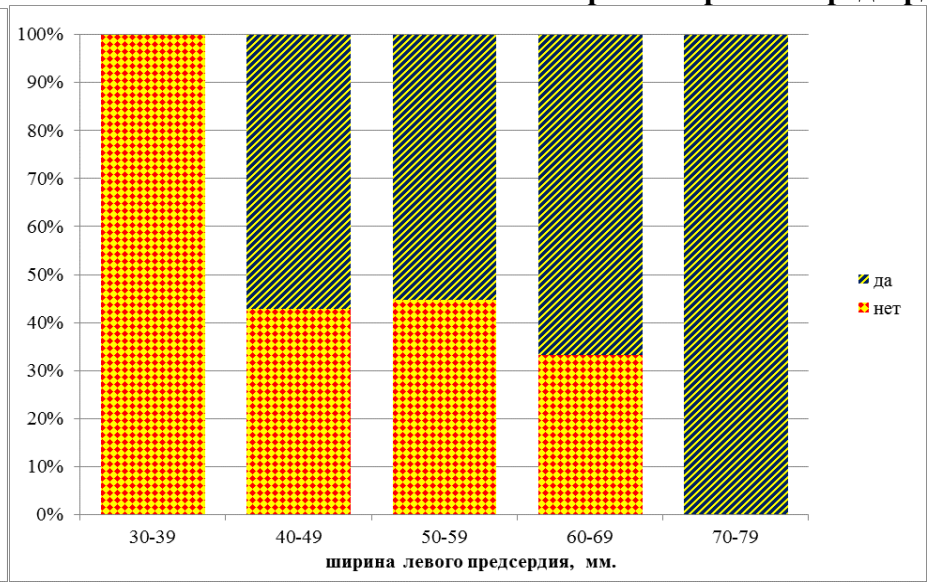


Рисунок IV.1.30 Связь частоты эмболии с шириной левого предсердия

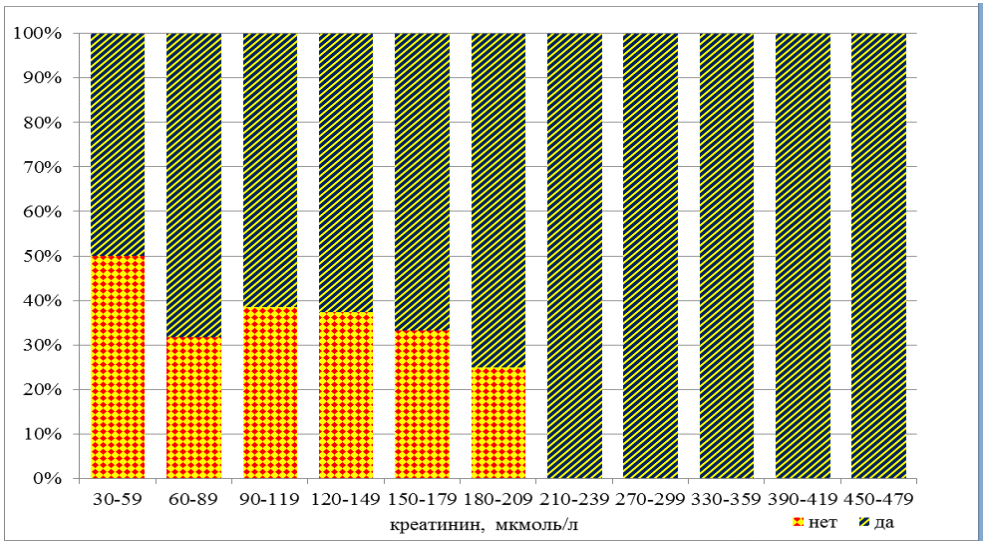


Рисунок IV.1.31 Связь частоты эмболии с креатинином

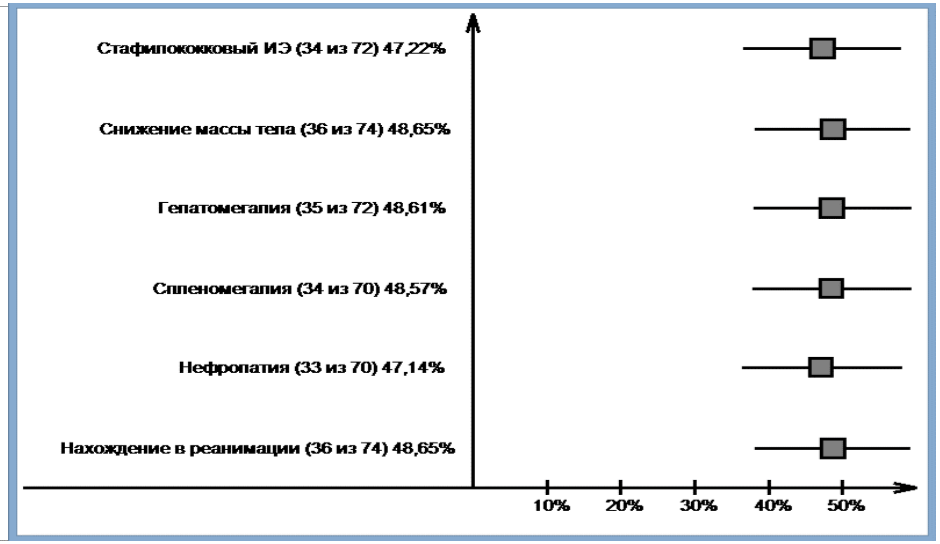


Рисунок IV.1.34 Факторы, связанные с иммунными осложнениями (p<0,05)

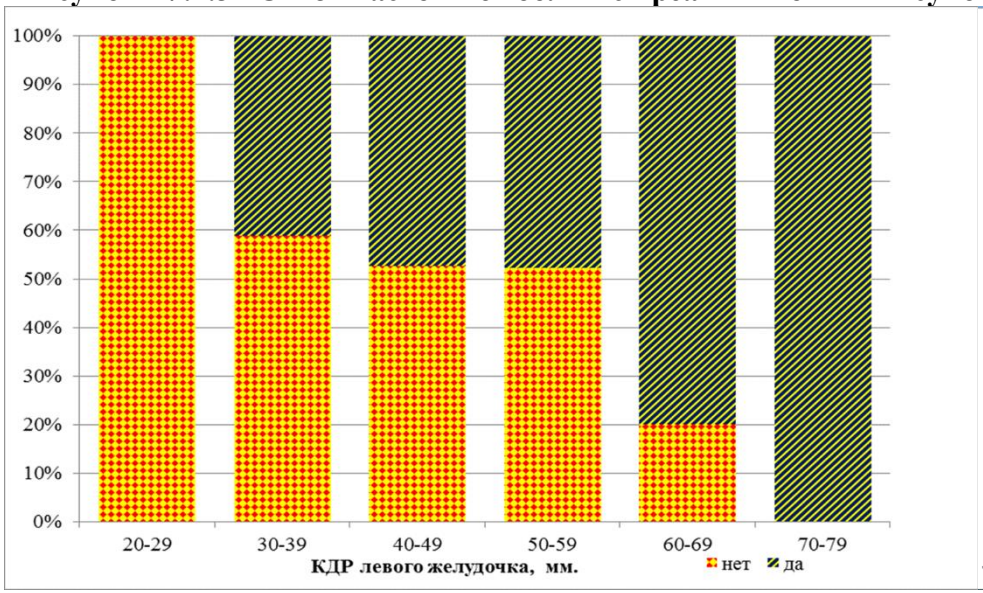


Рисунок IV.1.33 Связь частоты иммунных осложнений с КДР ЛЖ

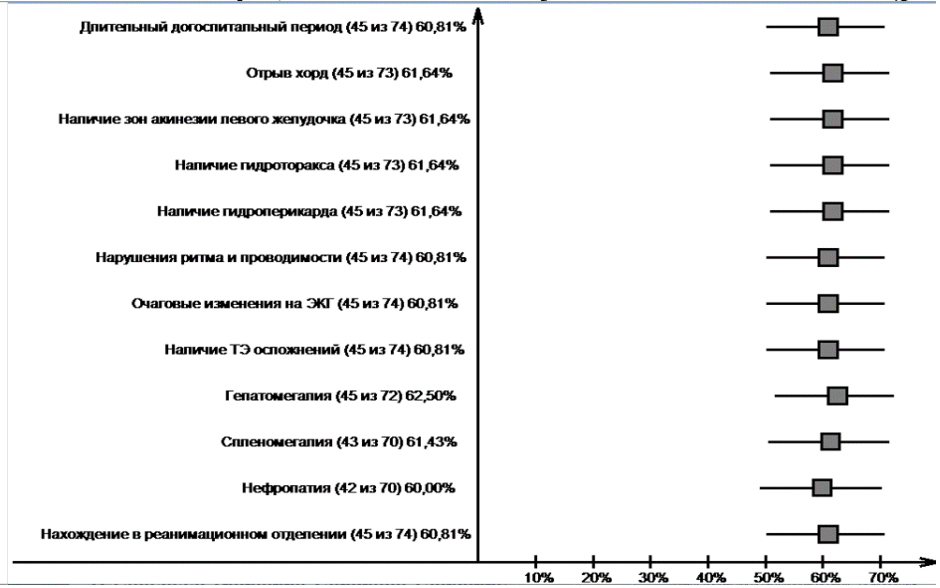


Рисунок IV.1.36 Факторы, связанные с СН III и IV ФК (p<0,05)

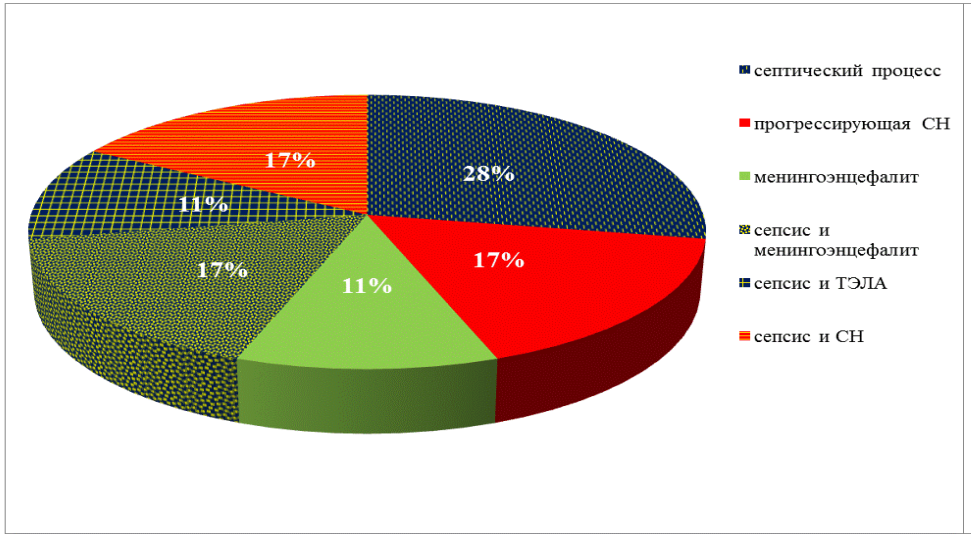


Рисунок IV.1.38 Причины смерти больных с NT-pro-BNP>250 пг/мл в стационаре

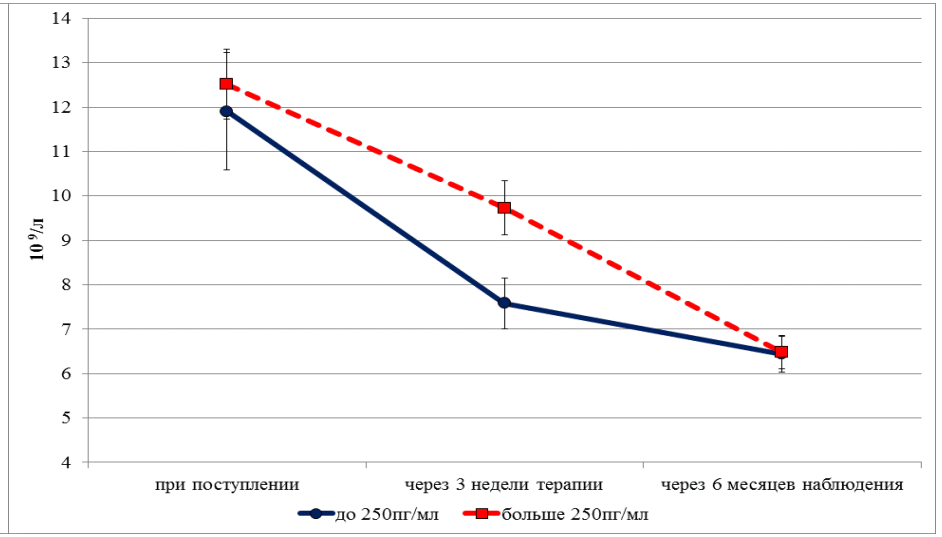


Рисунок IV.1.40 Динамика уровня лейкоцитов

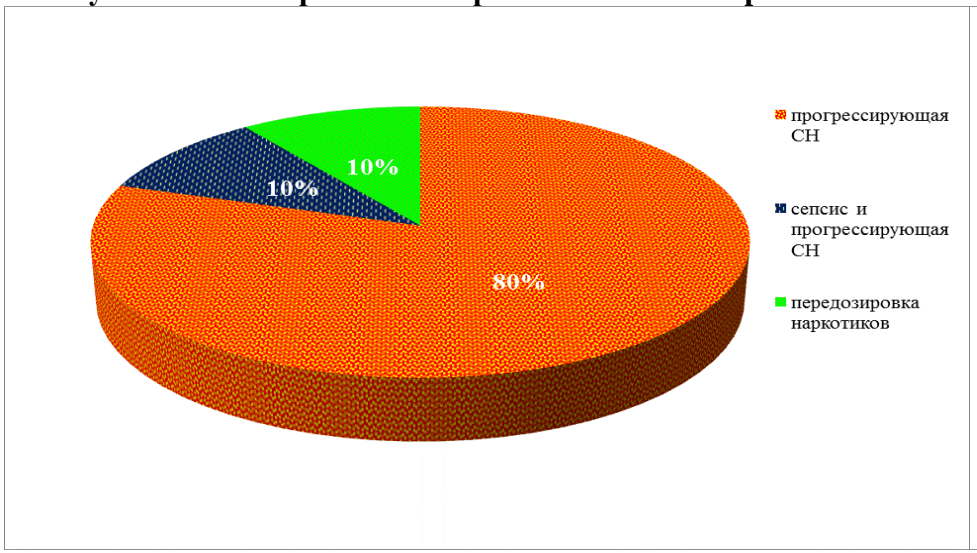


Рисунок IV.1.39 Причины смерти больных с NT-pro-BNP > 250 пг/мл в дальнейшем

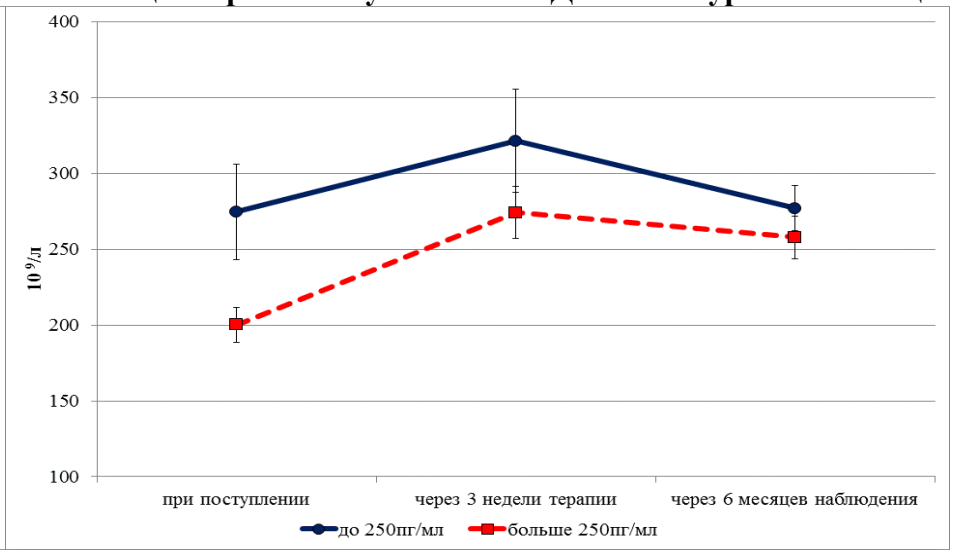


Рисунок IV.1.41 Динамика уровня тромбоцитов

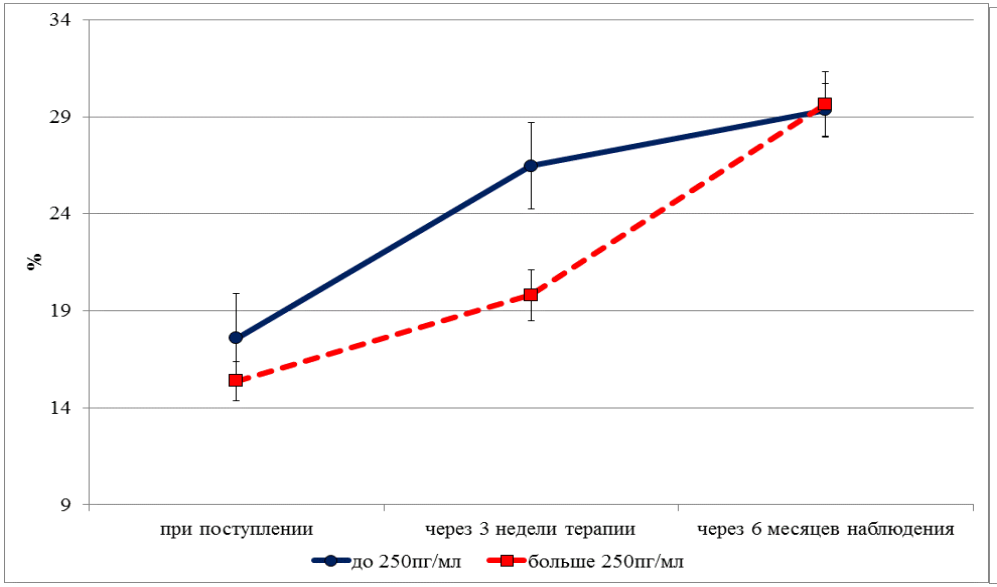


Рисунок IV.1.42 Динамика уровня лимфоцитов

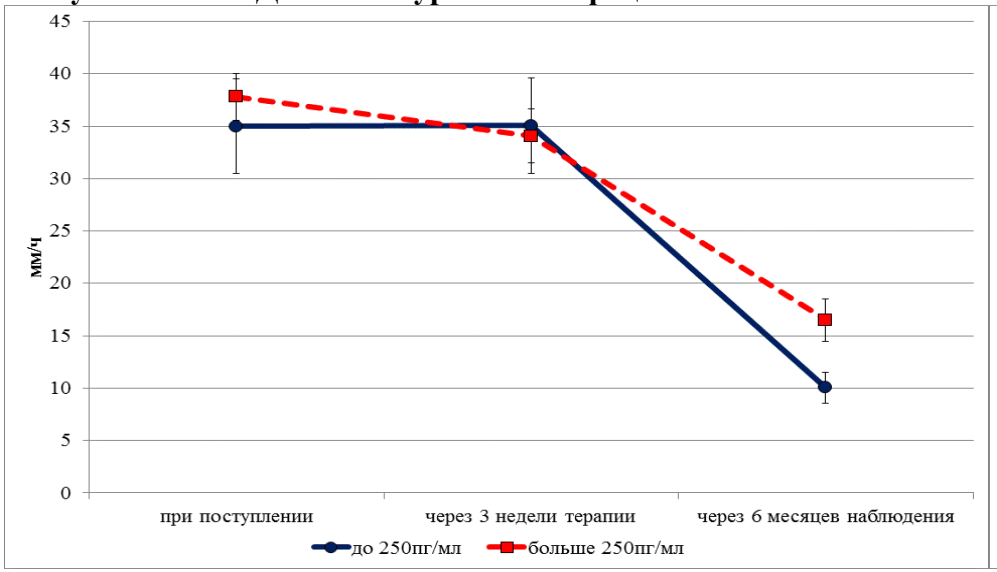


Рисунок IV.1.43 Динамика уровня СОЭ

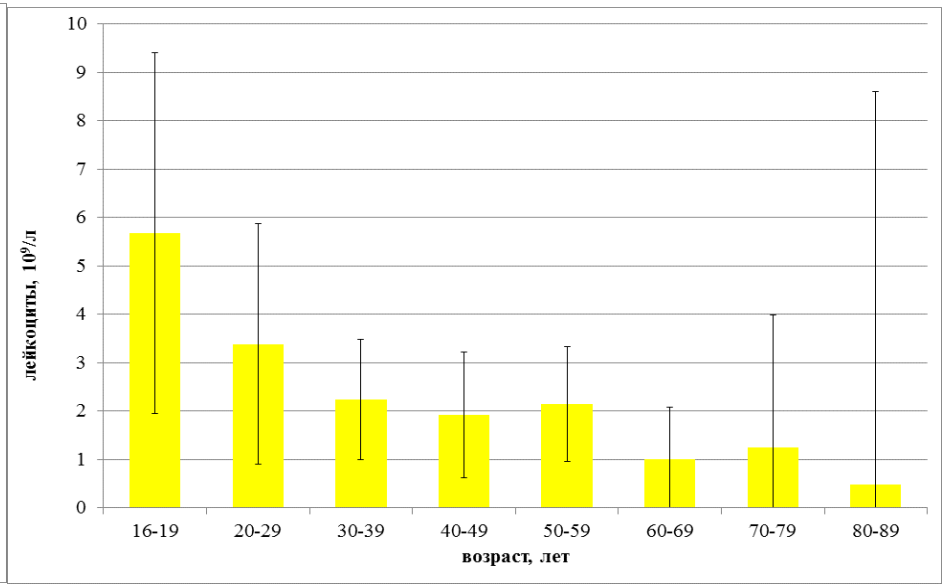


Рисунок IV.1.44 Связь динамики уровня лейкоцитов и возраста

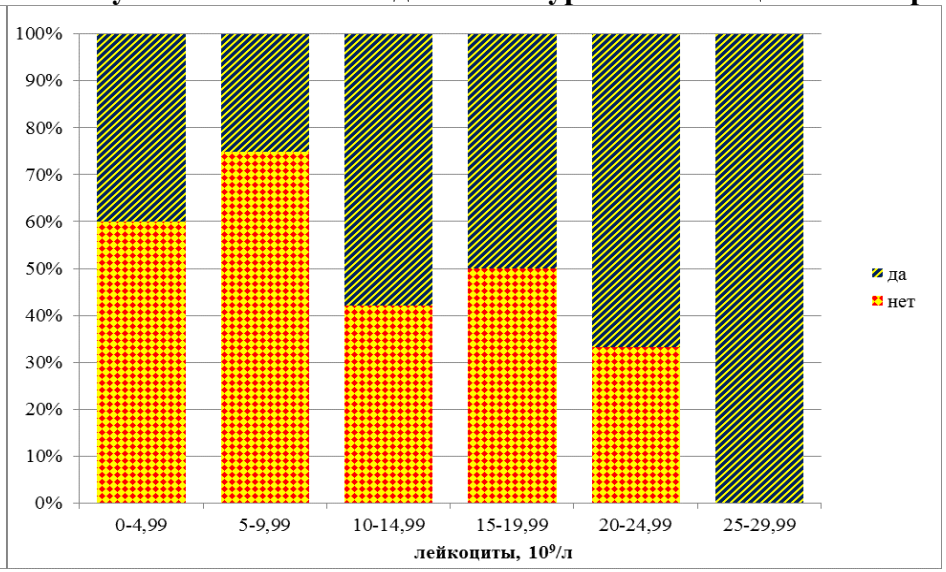


Рисунок IV.1.45 Связь уровня лейкоцитов через 3 недели и высевания стафилококка

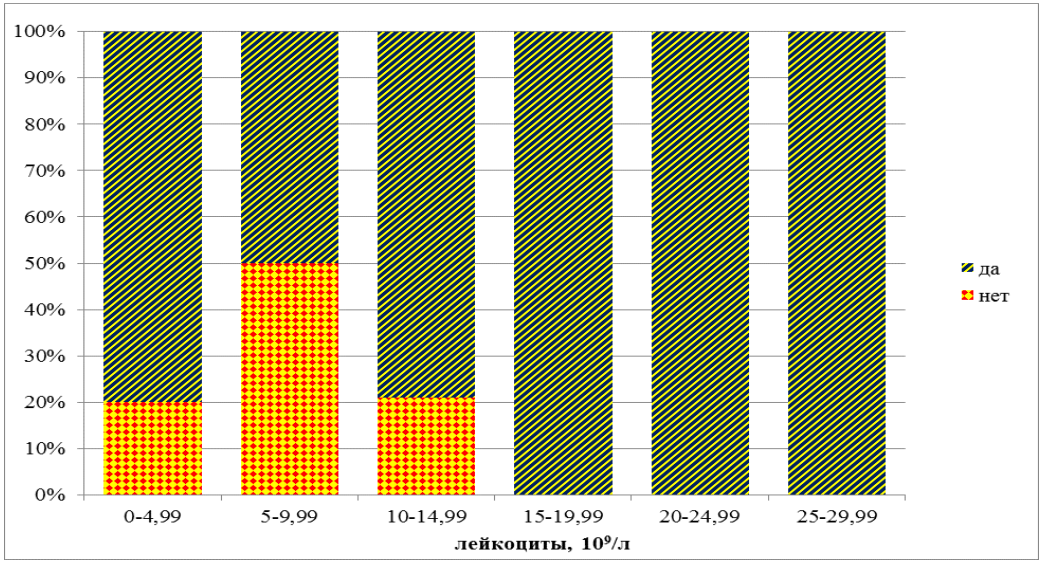


Рисунок IV.1.46 Связь уровня лейкоцитов через 3 недели и эмболии

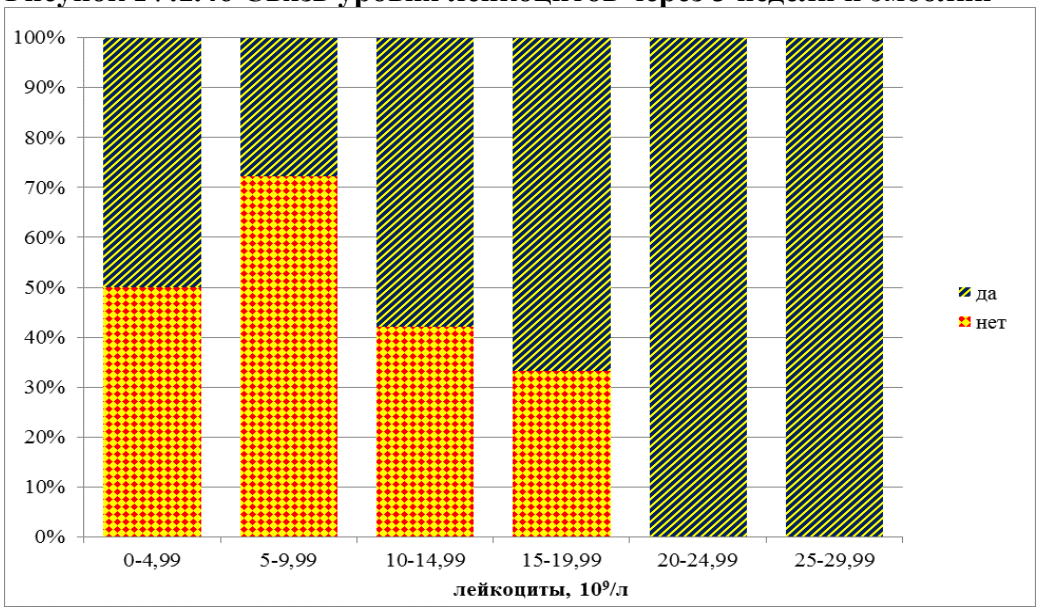


Рисунок IV.1.47 Связь уровня лейкоцитов через 3 недели и иммунных осложнений



Рисунок IV.1.48 Связь динамики уровня СОЭ и тяжелого течения ИЭ

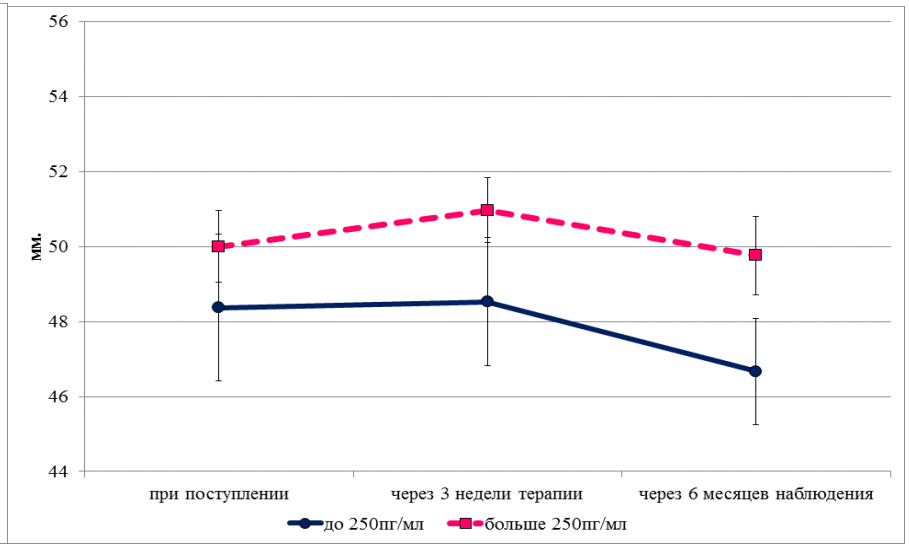


Рисунок IV.1.50 Динамика КСР левого желудочка

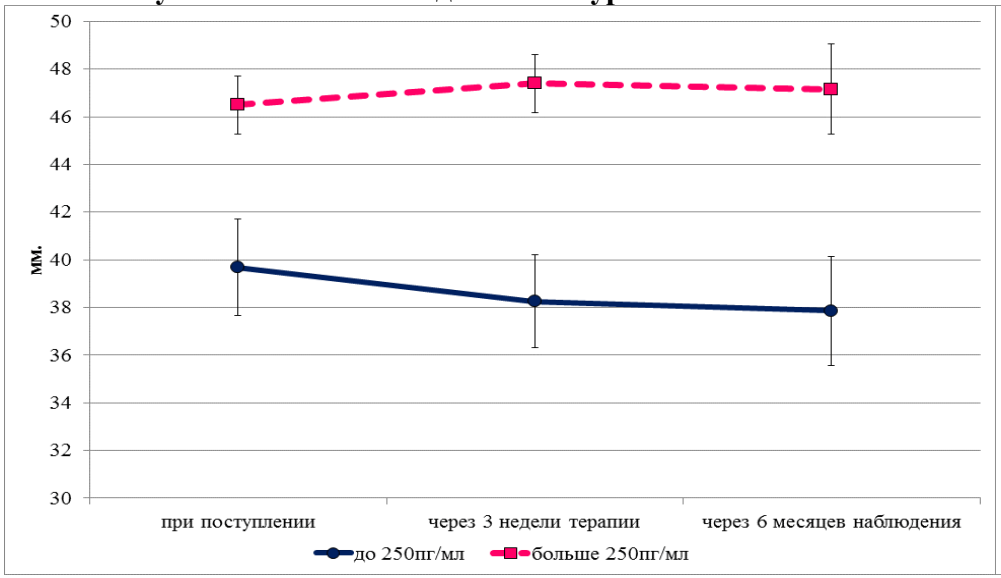


Рисунок IV.1.49 Динамика ширины левого предсердия

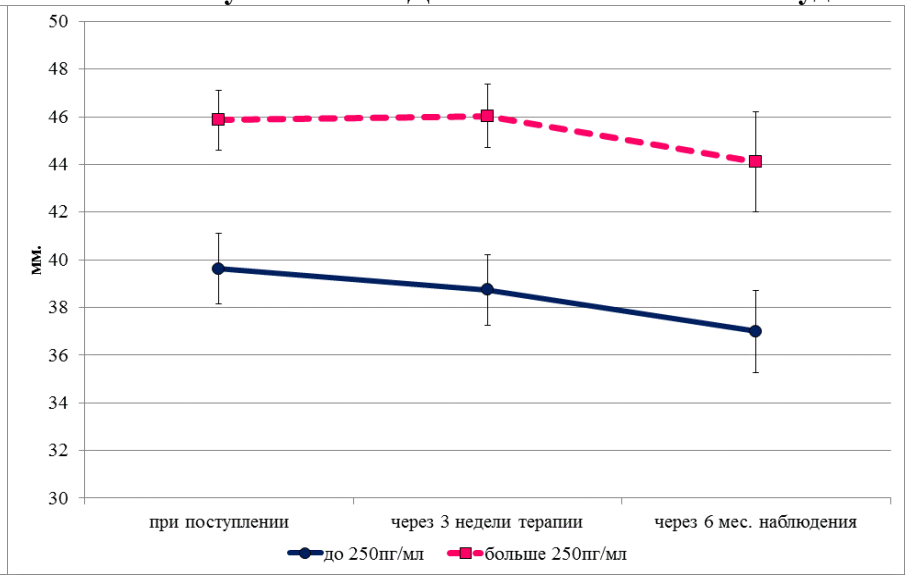


Рисунок IV.1.51 Динамика ширины правого предсердия

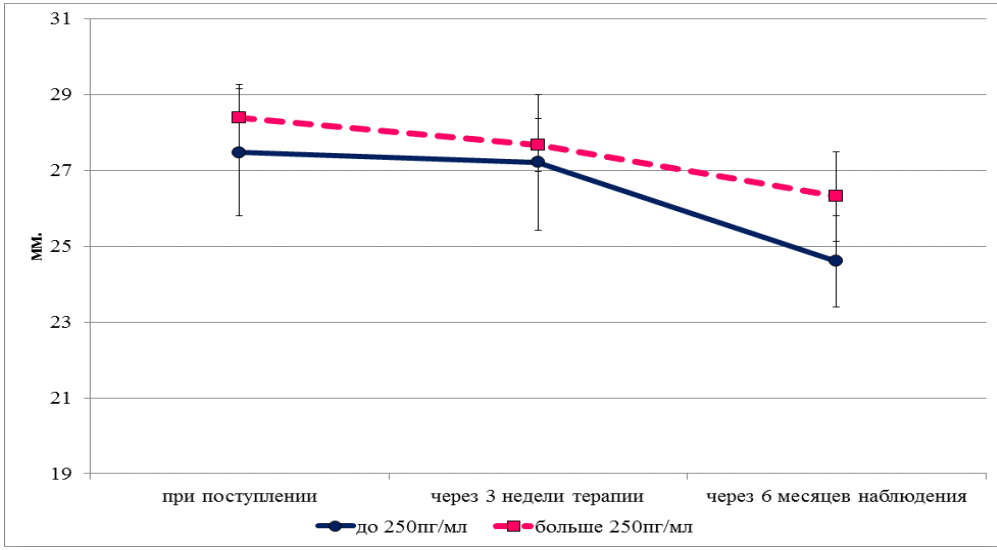


Рисунок IV.1.52 Динамика КСР правого желудочка

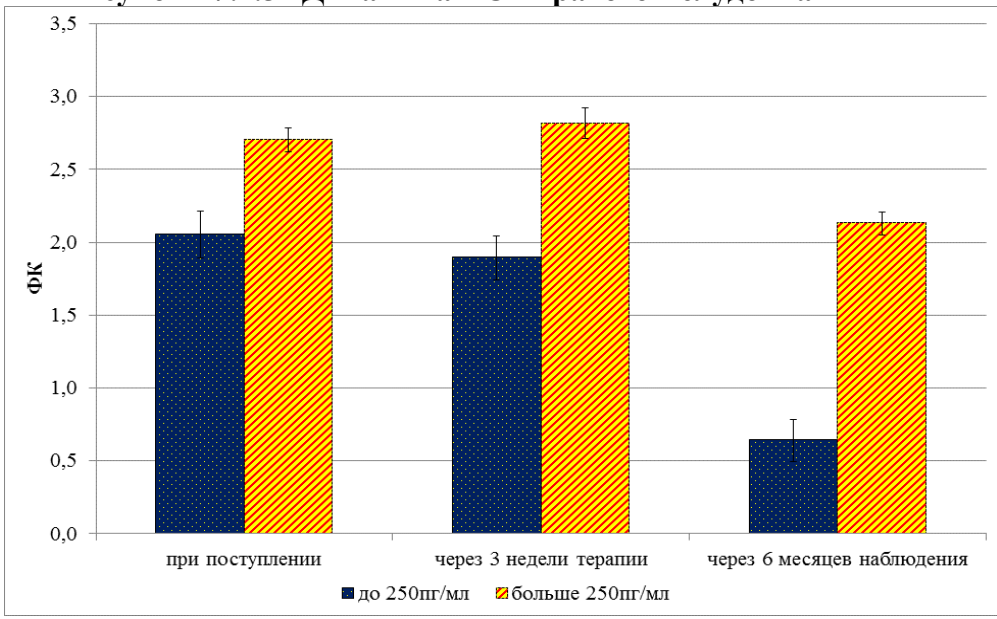


Рисунок IV.1.53 Динамика СН у пациентов обеих групп

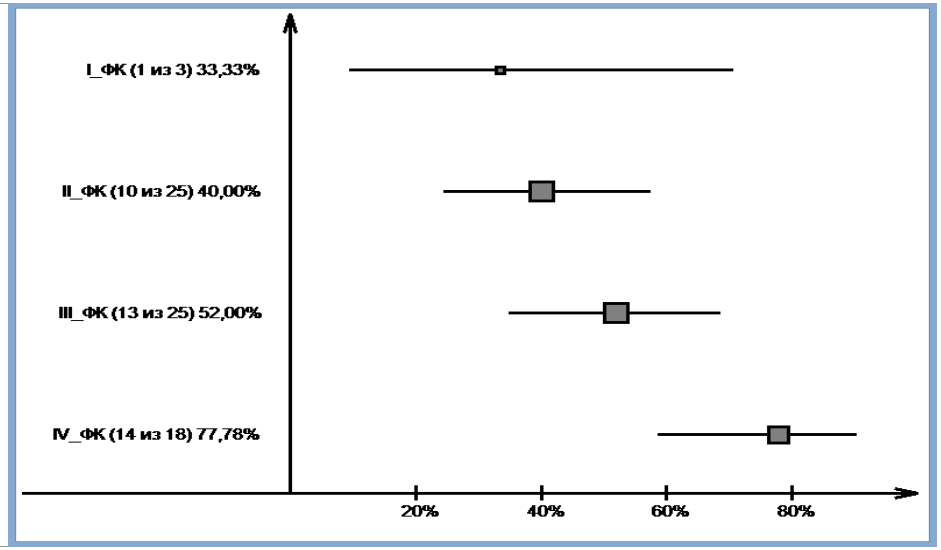


Рисунок IV.1.54 Связь ФК СН через 3 недели и аритмии

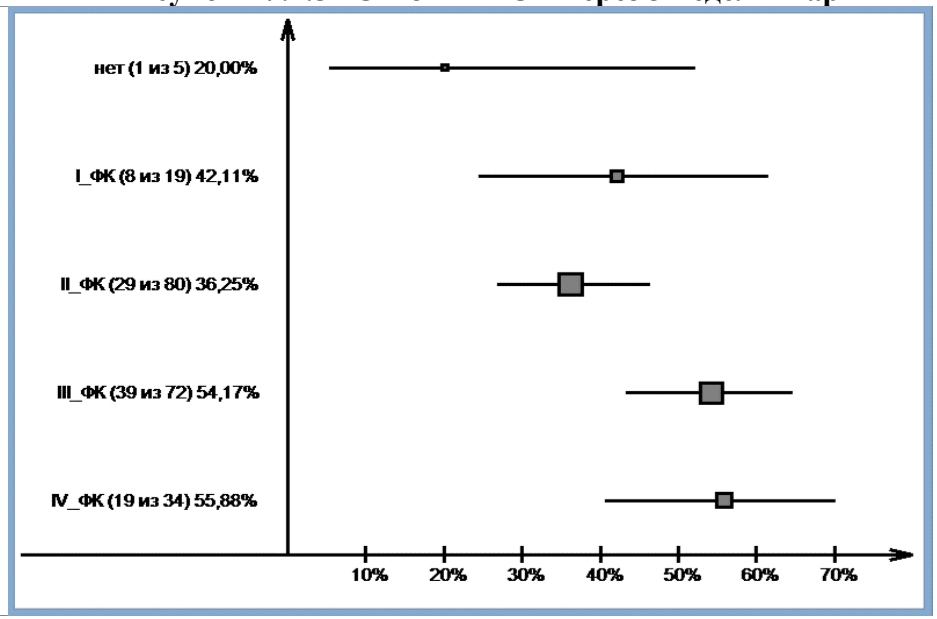


Рисунок IV.1.55 Связь ФК СН через 3 недели и иммунных осложнений

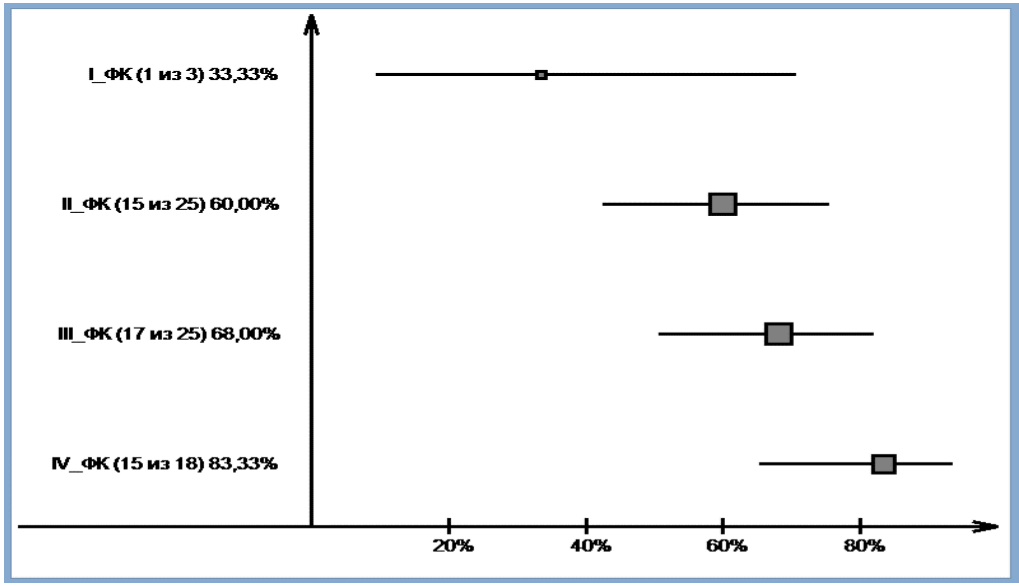


Рисунок IV.1.56 Связь ФК СН через 3 недели терапии с эмболией

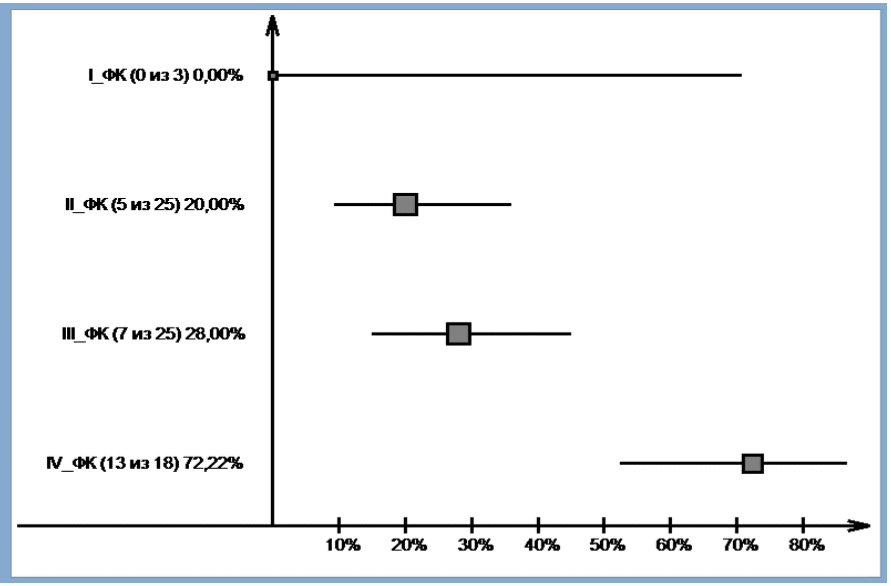


Рисунок IV.1.58 Влияние ФК СН через 3 недели на исход ИЭ

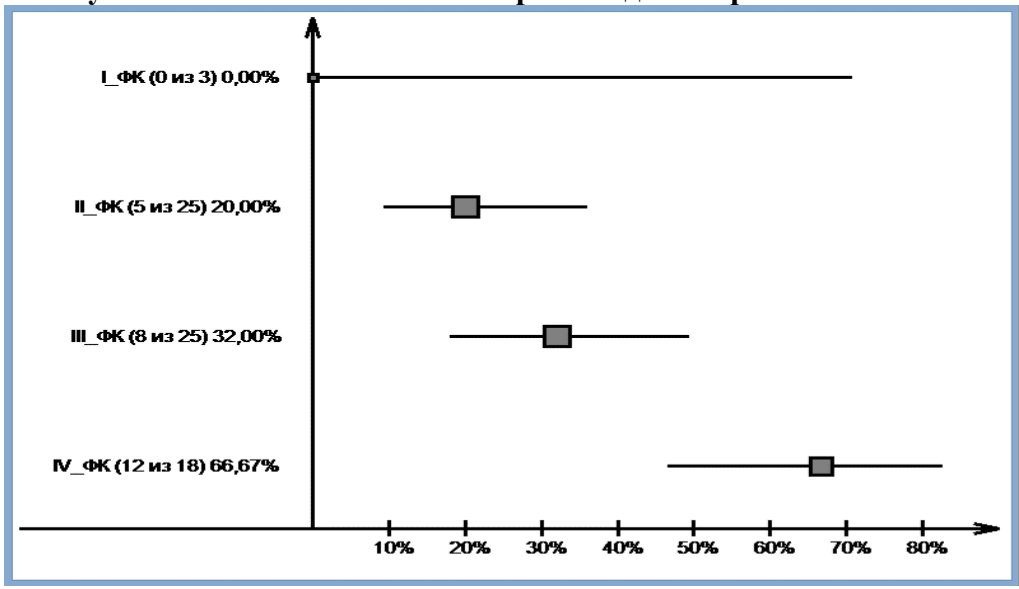


Рисунок IV.1.57 Связь ФК СН через 3 недели с пребыванием в реанимации

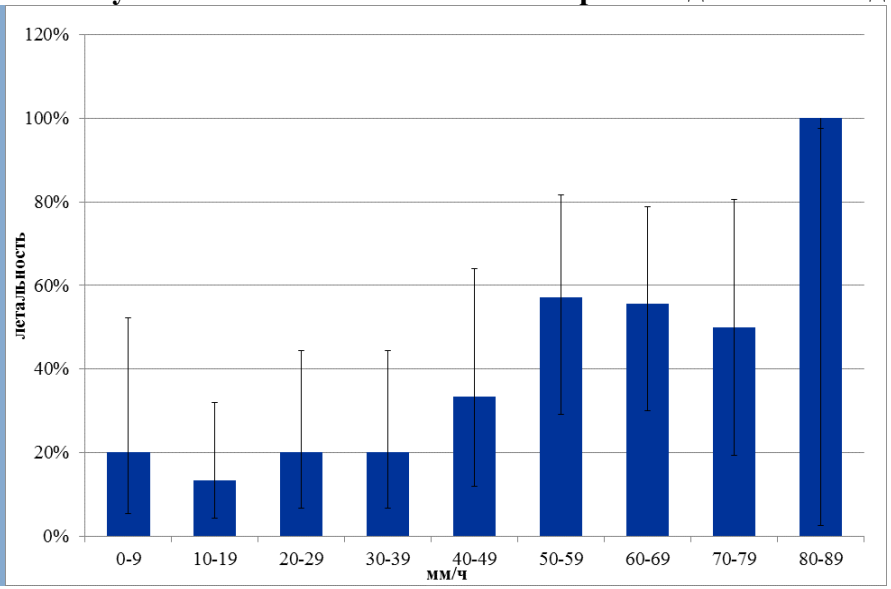


Рисунок IV.1.59 Уровень СОЭ через 3 недели у погибших

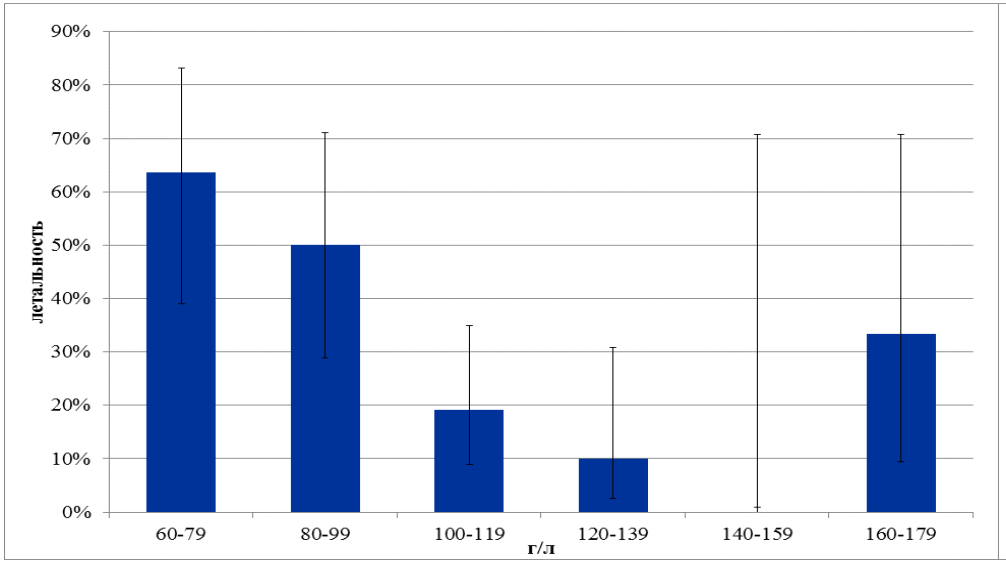


Рисунок IV.1.60 Уровень гемоглобина через 3 недели у погибших

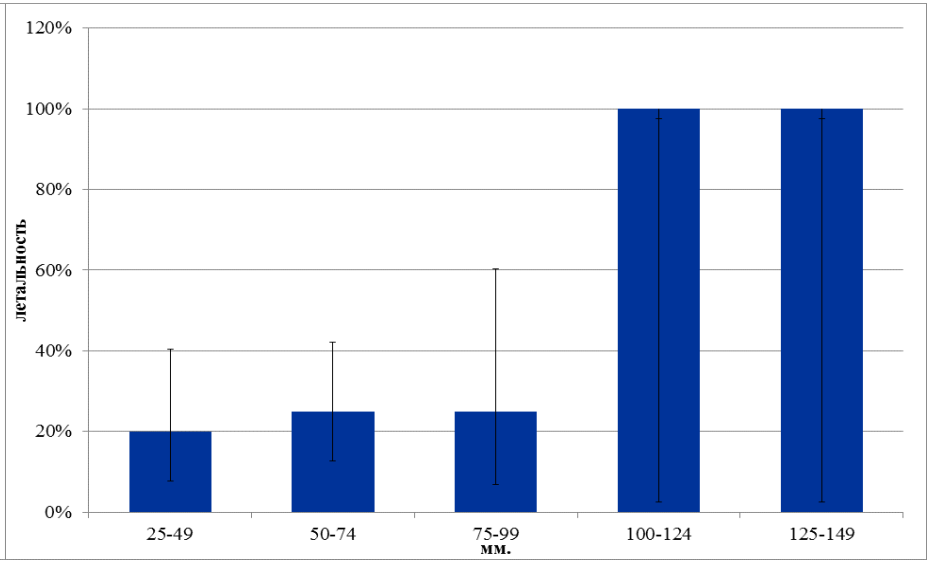


Рисунок IV.1.62 Толщина селезенки через 3 недели у погибших

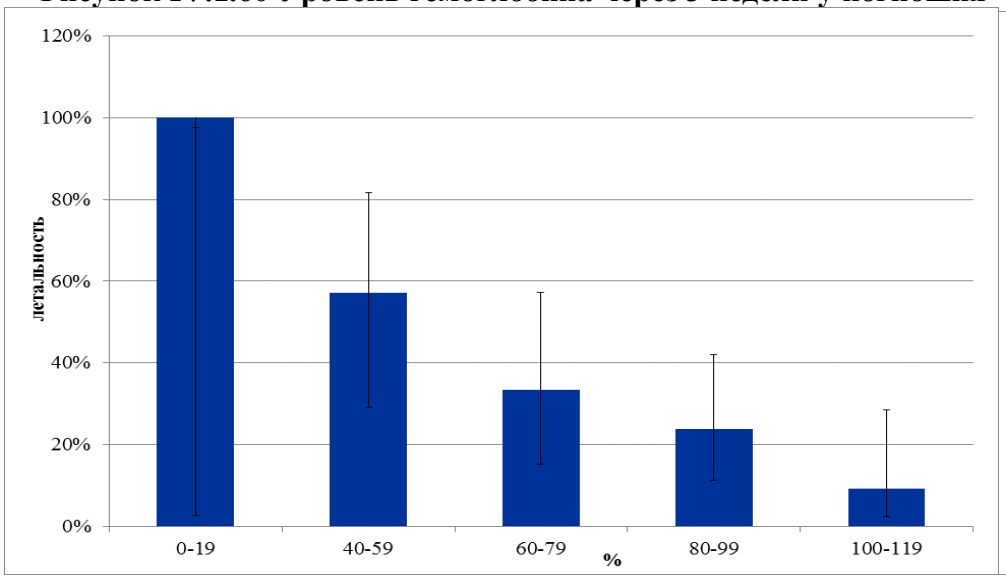


Рисунок IV.1.61 Протромбиновый индекс через 3 недели у погибших

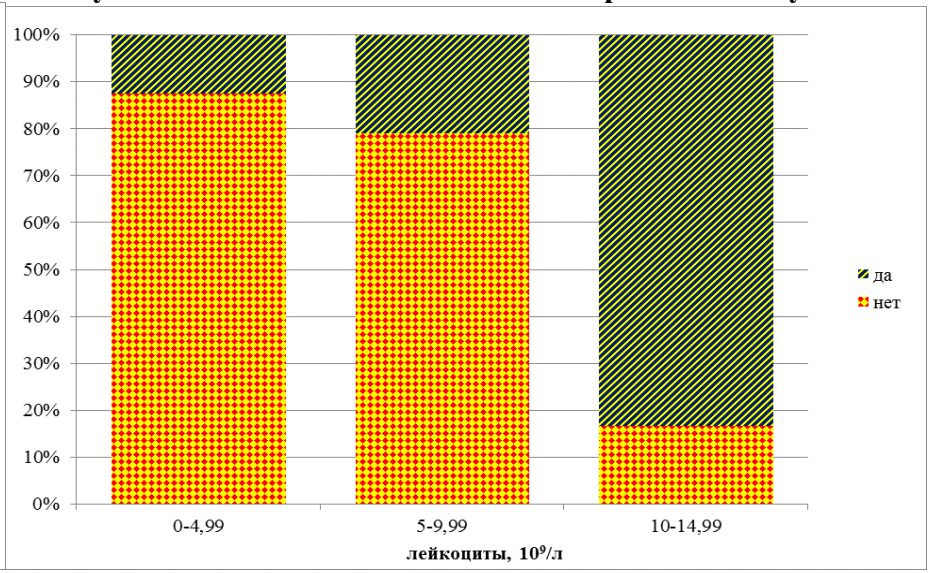
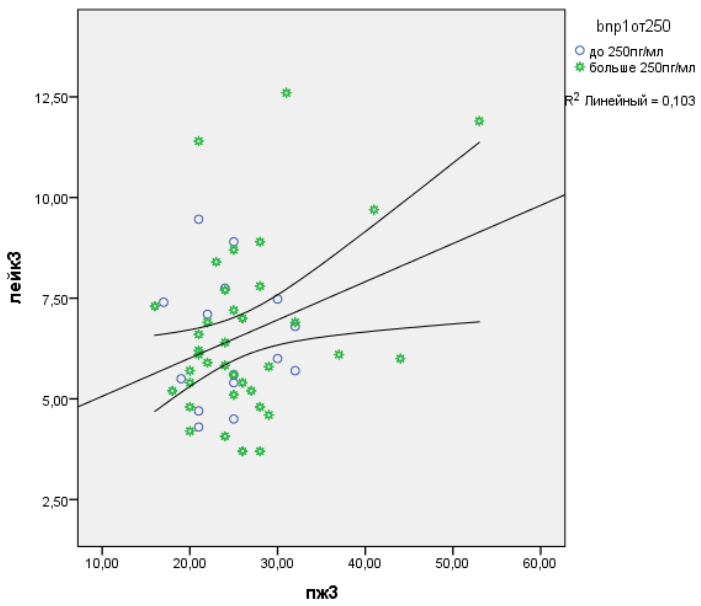
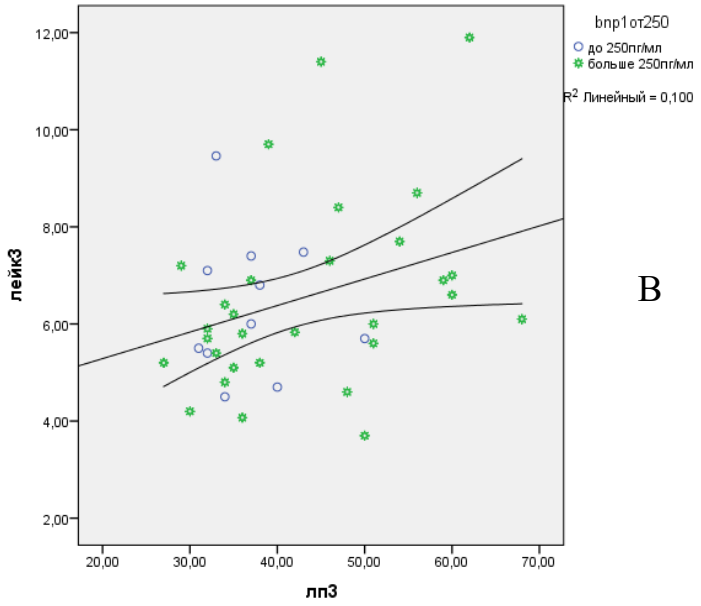


Рисунок IV.1.63 Уровень лейкоцитов через 6 месяцев в зависимости от энтерококковой этиологии ИЭ

A





B

Рисунок IV.1.64 Взаимосвязь уровня лейкоцитов и размеров правого желудочка (А); уровня лейкоцитов и левого предсердия (В)

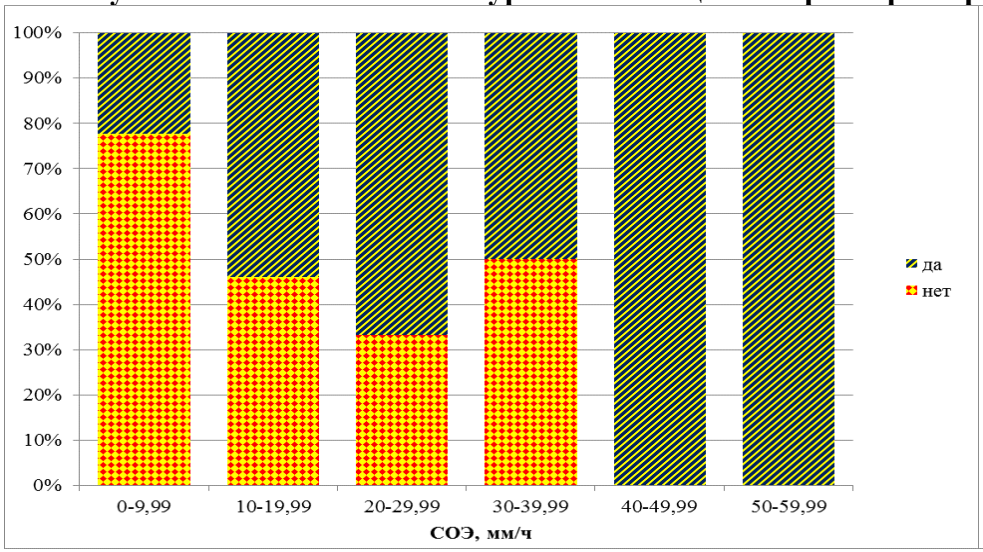


Рисунок IV.1.65 Связь уровня СОЭ через 6 месяцев и изменений ST-T

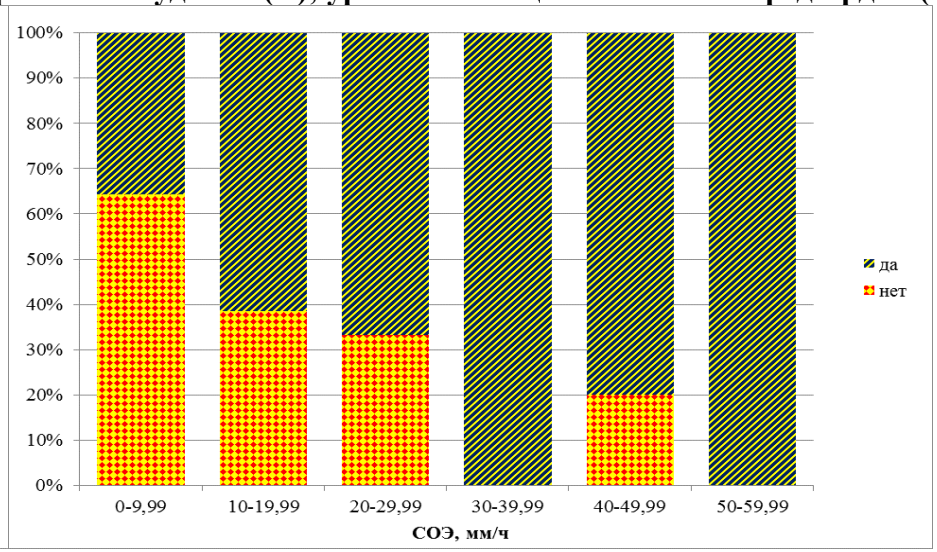


Рисунок IV.1.66 Связь уровня СОЭ через 6 месяцев и эмболии

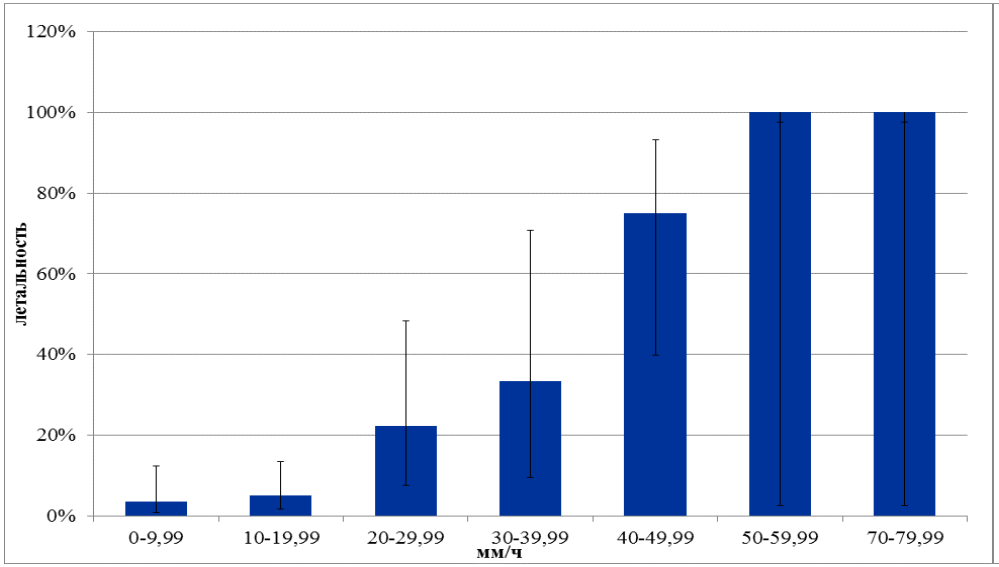


Рисунок IV.1.67 Уровень СОЭ через 6 месяцев наблюдения у погибших

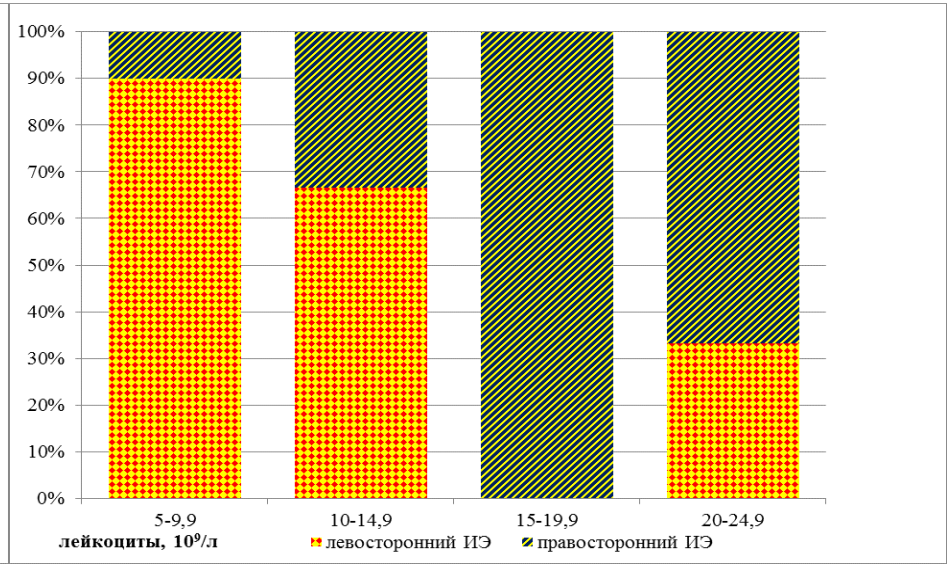


Рисунок IV.1.69 Связь лейкоцитов с локализацией вегетаций

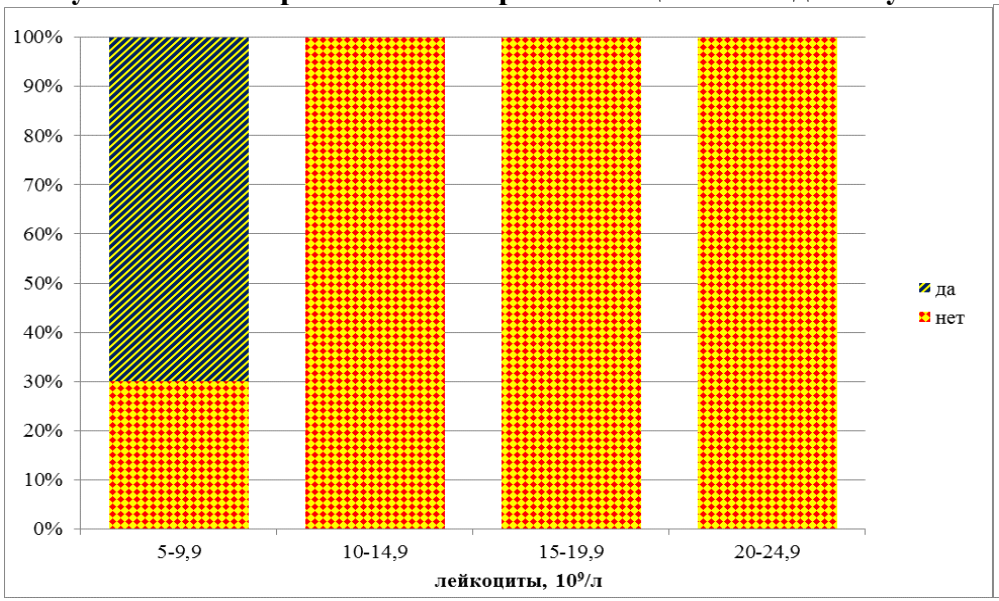


Рисунок IV.1.68 Связь уровня лейкоцитов и ЭХОКГ на догоспитальном этапе

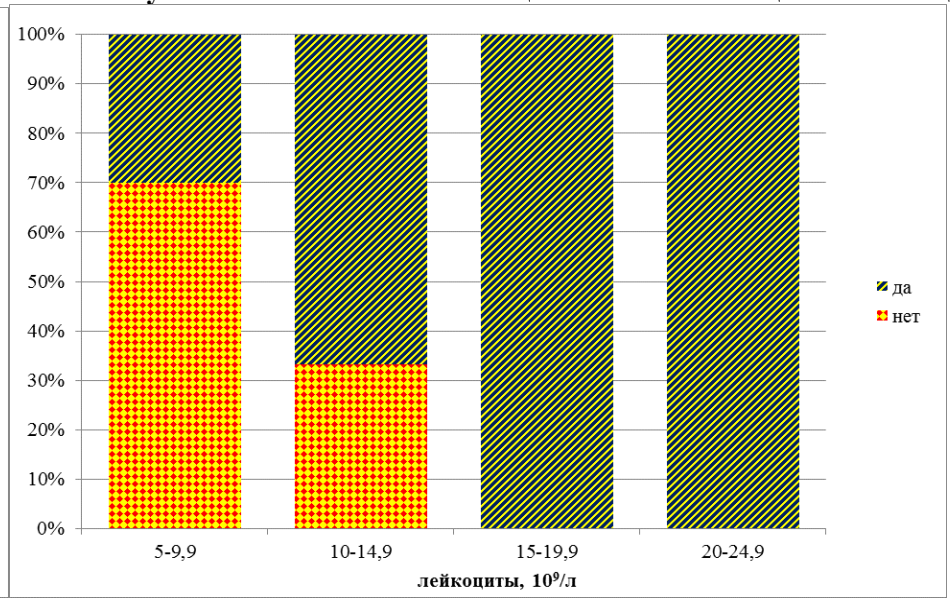


Рисунок IV.1.70 Связь уровня лейкоцитов и похудания

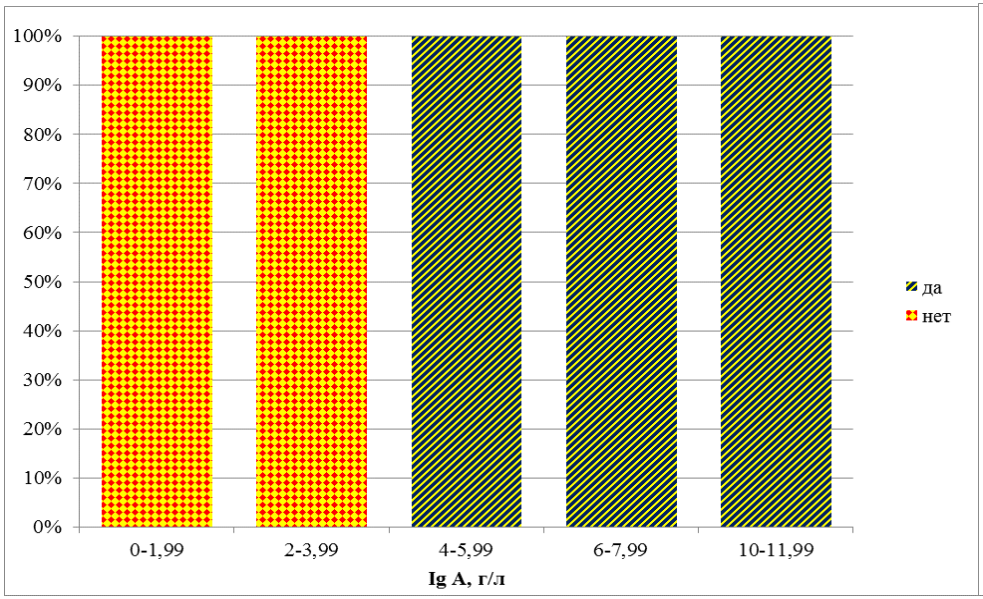


Рисунок IV.1.71 Связь уровня IgA и рецидивирующей лихорадки

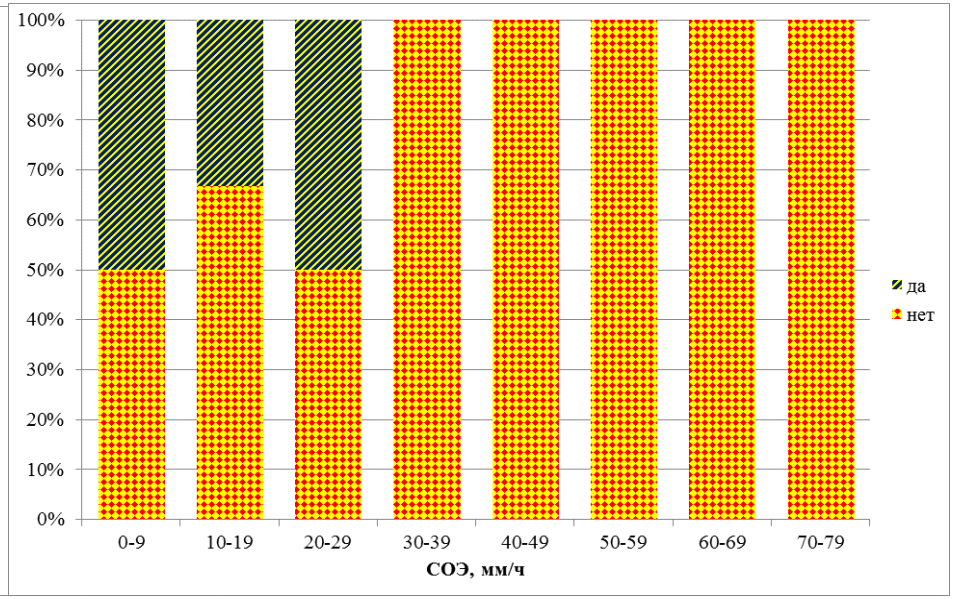


Рисунок IV.1.73 Связь уровня СОЭ и ранней диагностики ИЭ

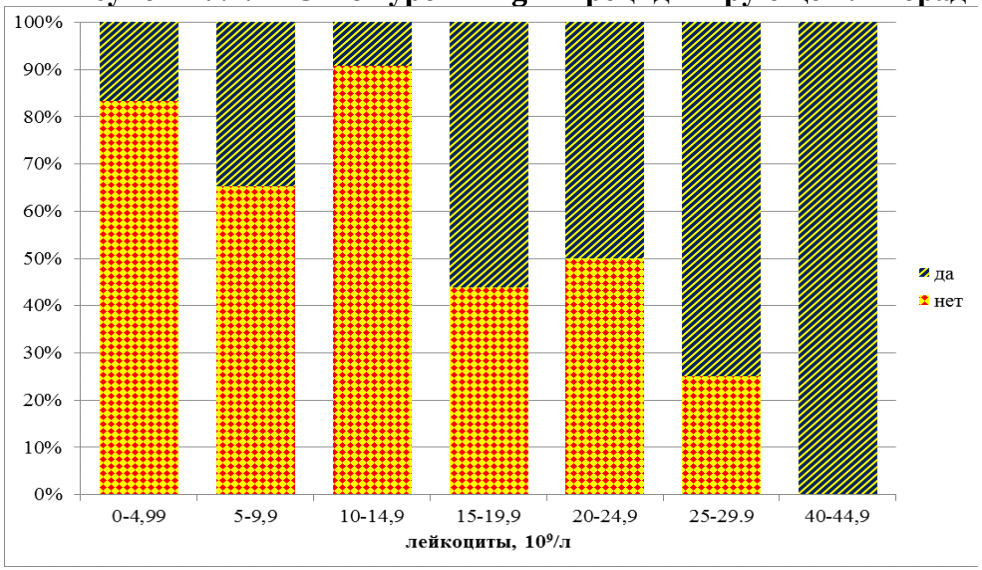


Рисунок IV.1.72 Связь уровня лейкоцитов и наркомании

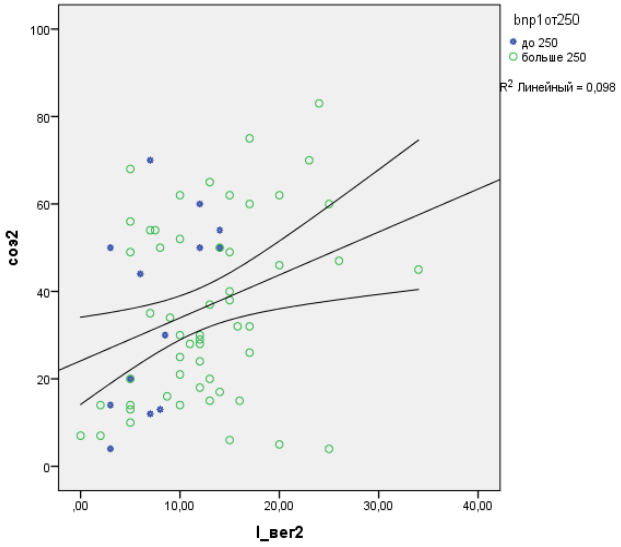


Рисунок IV.1.74 Связь уровня СОЭ в динамике с размером вегетаций

Приложение F Исследование маркеров воспаления, бактериальной инфекции и повреждения миокарда при различном уровне NT-pro-BNP

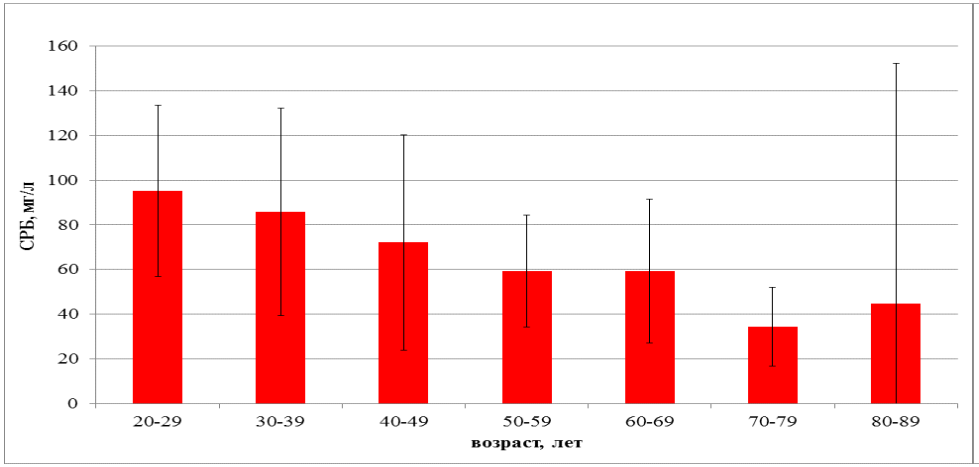


Рисунок IV.2.1.1.2 Связь СРБ и возраста при NT-pro-BNP более 250 пг/мл

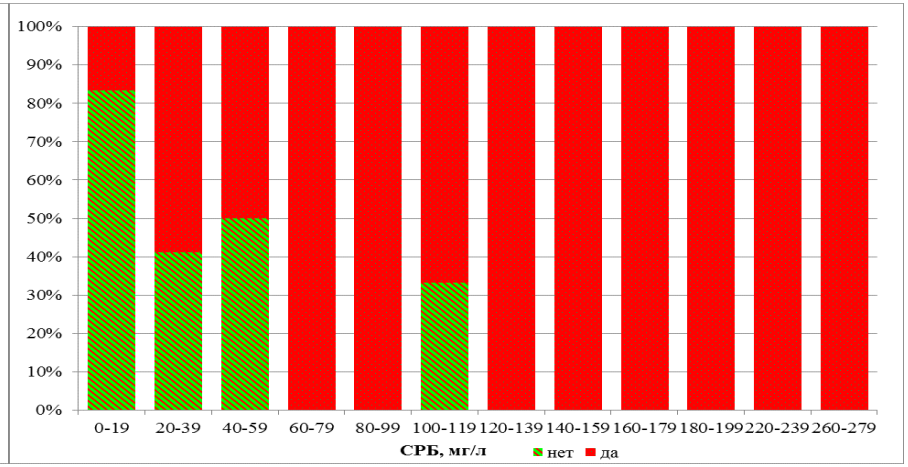


Рисунок IV.2.1.1.3 Связь уровня СРБ и частоты лихорадки

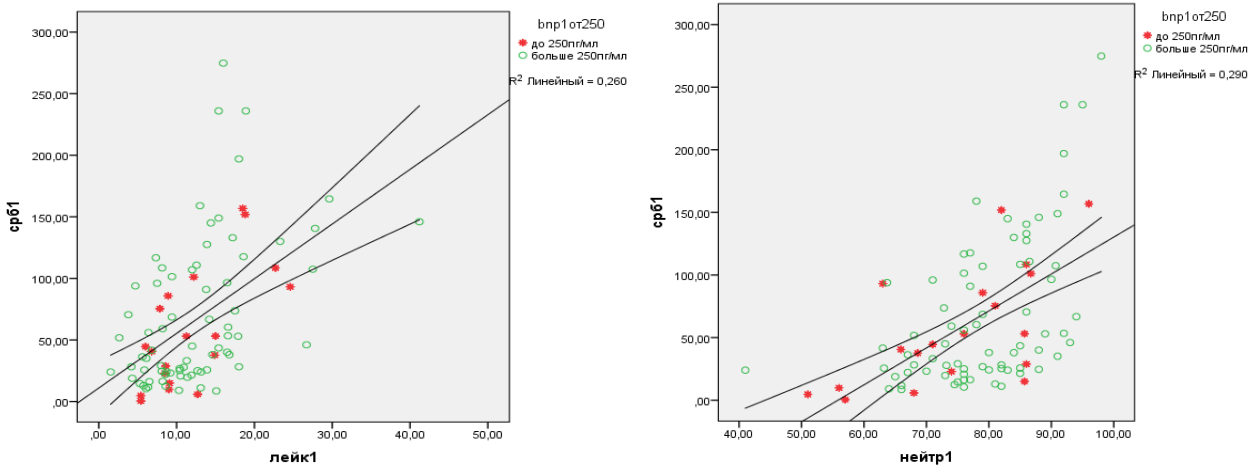
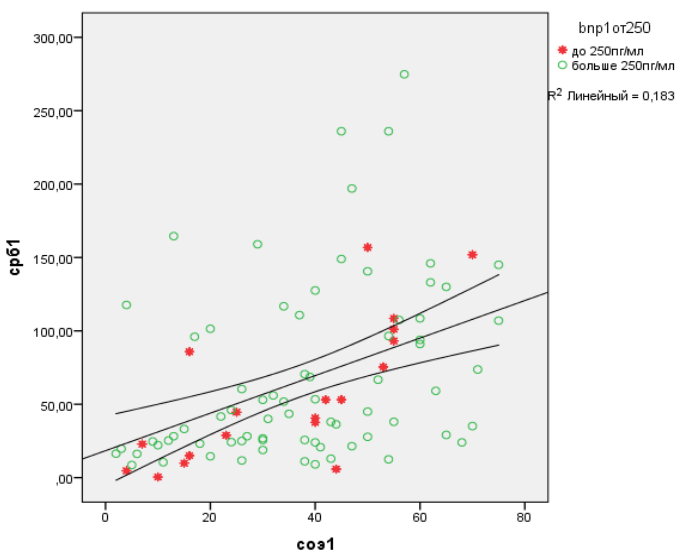
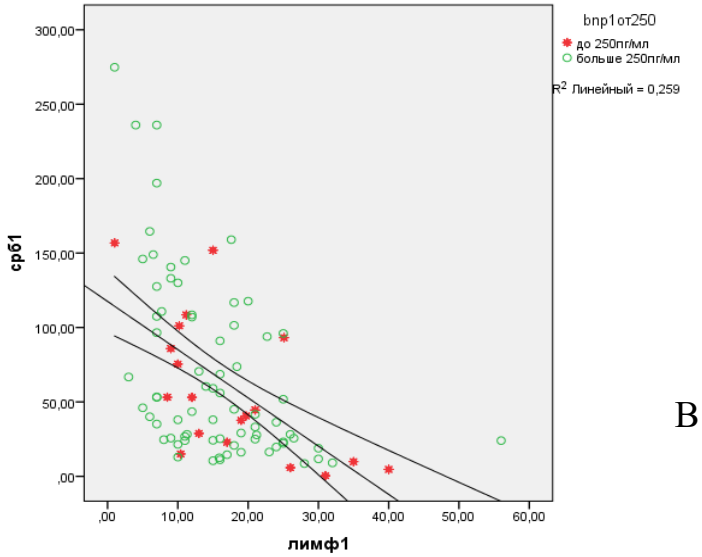


Рисунок IV.2.1.1.4 Взаимосвязь уровня СРБ и лейкоцитов (А); уровня СРБ и нейтрофилов (В) при поступлении

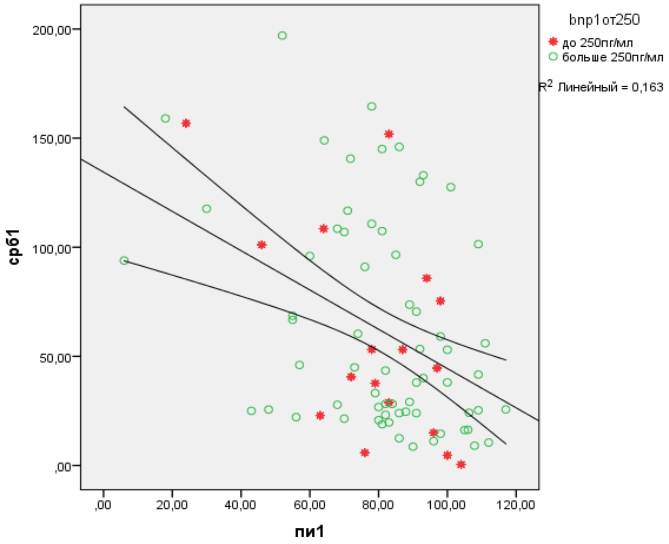
A





B

Рисунок IV.2.1.1.5 Взаимосвязь уровня СРБ и СОЭ (А); уровня СРБ и лимфоцитов (В) при поступлении



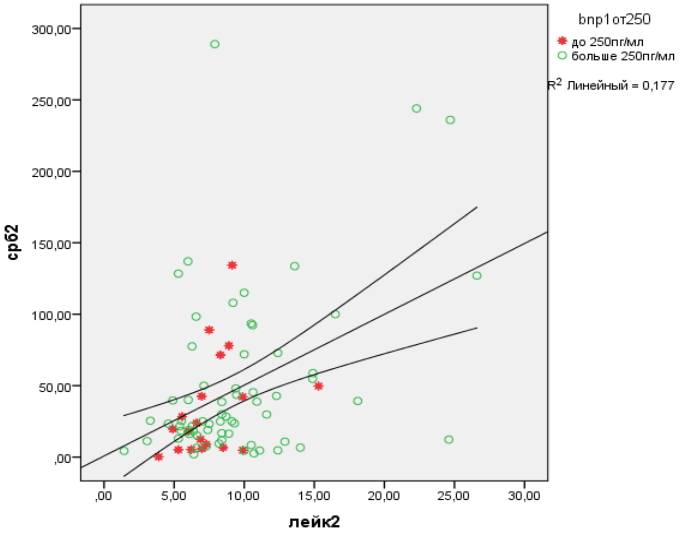


Рисунок IV.2.1.1.6 Взаимосвязь уровня СРБ и протромбинового индекса (А) при поступлении; уровня СРБ и лейкоцитов (В) через 3 недели

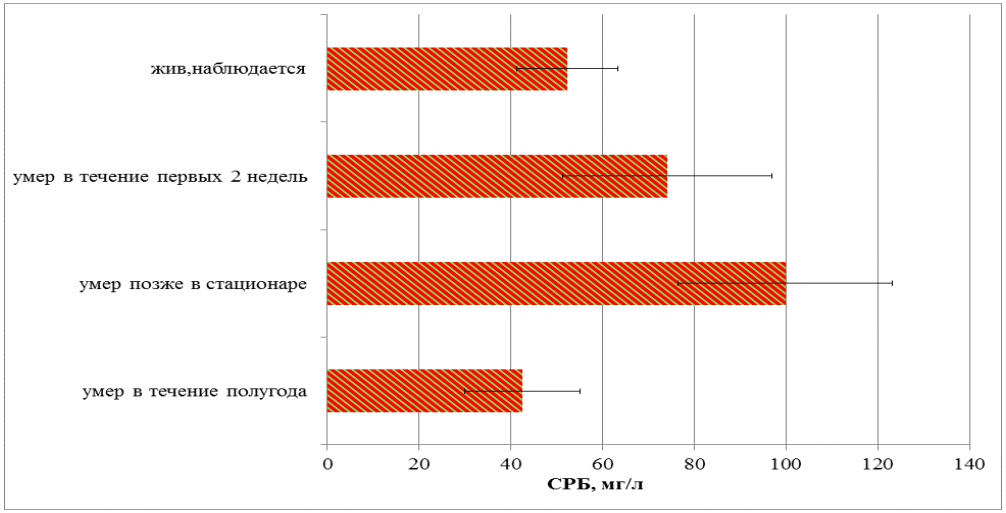
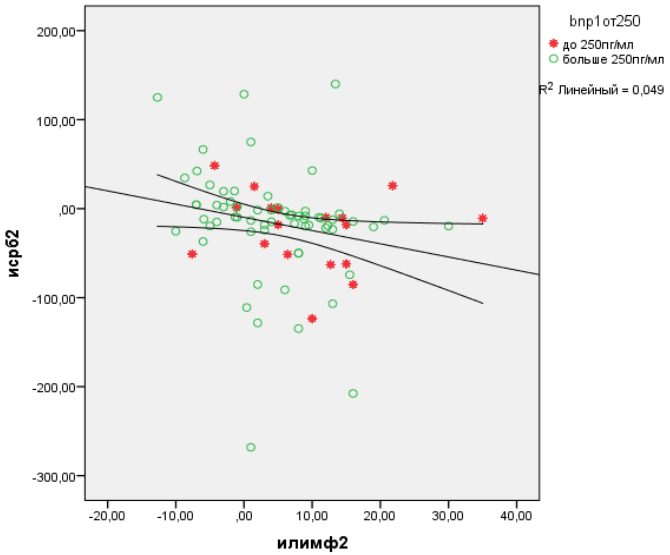
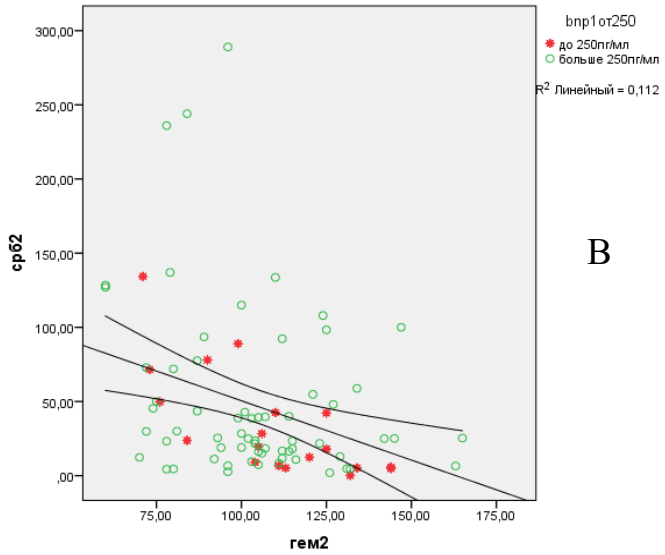


Рисунок IV.2.1.1.7 Связь уровня СРБ при поступлении с исходом заболевания

A

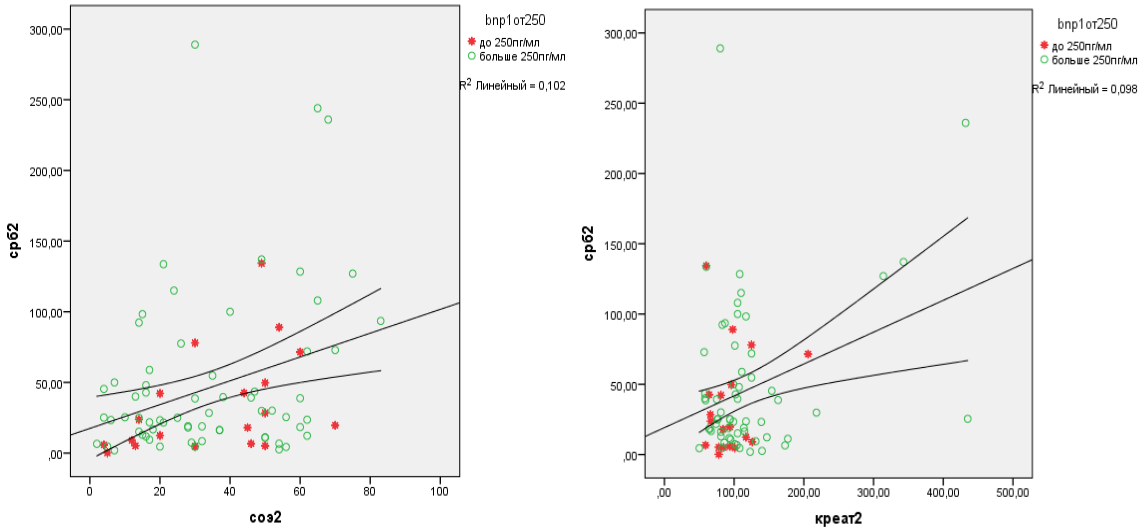




B

Рисунок IV.2.1.1.8 Взаимосвязь динамики уровня СРБ и динамики лимфоцитов (А); уровня СРБ и гемоглобина (В) через 3 недели

A



B

Рисунок IV.2.1.1.9 Взаимосвязь уровня СРБ и СОЭ (А); уровня СРБ и креатинина (В) через 3 недели терапии

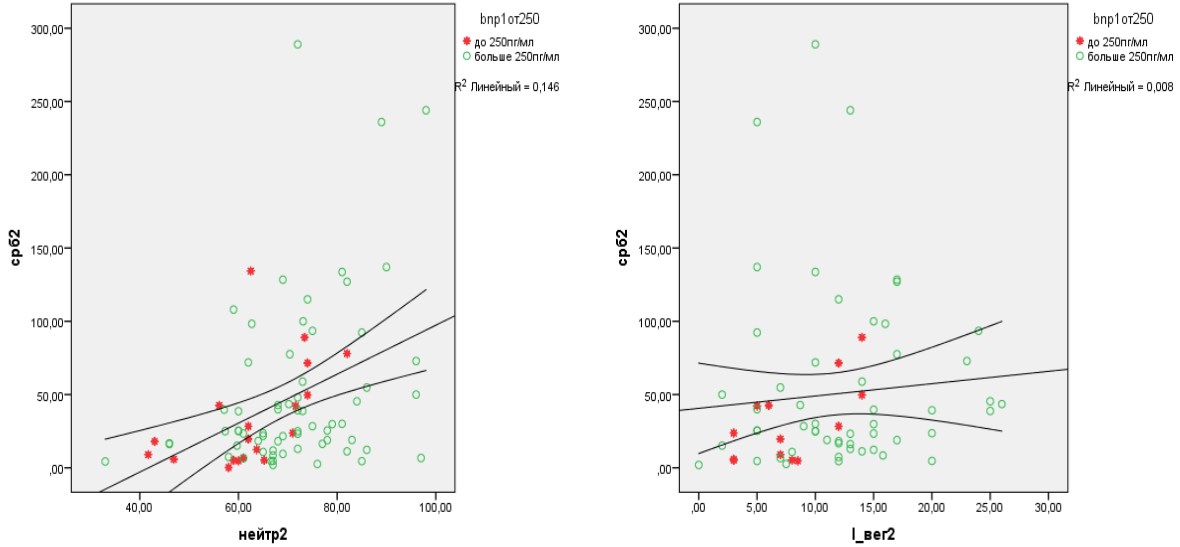


Рисунок IV.2.1.1.10 Взаимосвязь уровня СРБ и нейтрофилов (А); уровня СРБ и длины вегетаций (В) через 3 недели терапии

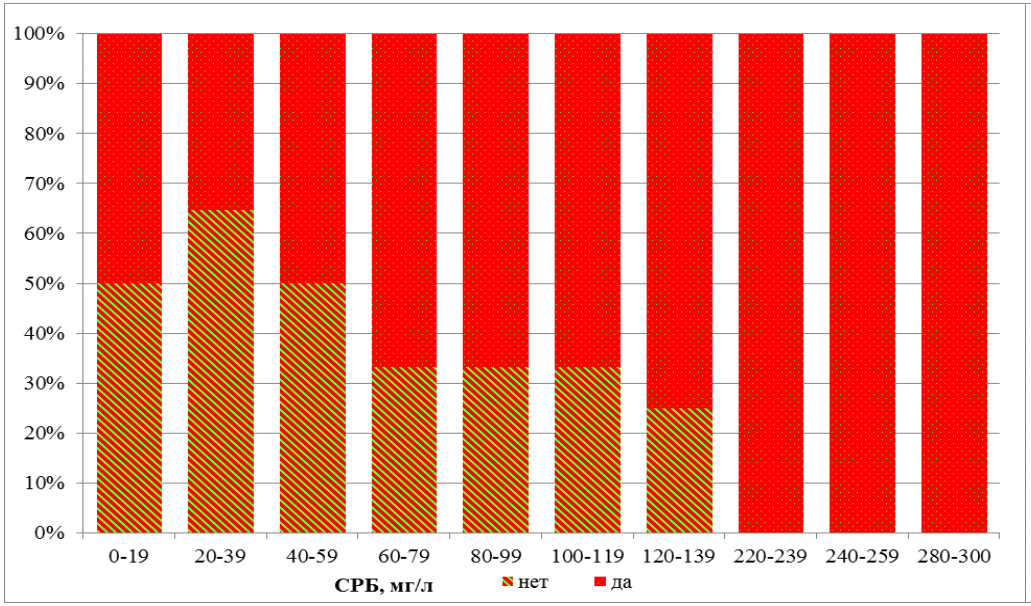


Рисунок IV.2.1.1.11 Связь уровня СРБ с частотой аритмии через 3 недели

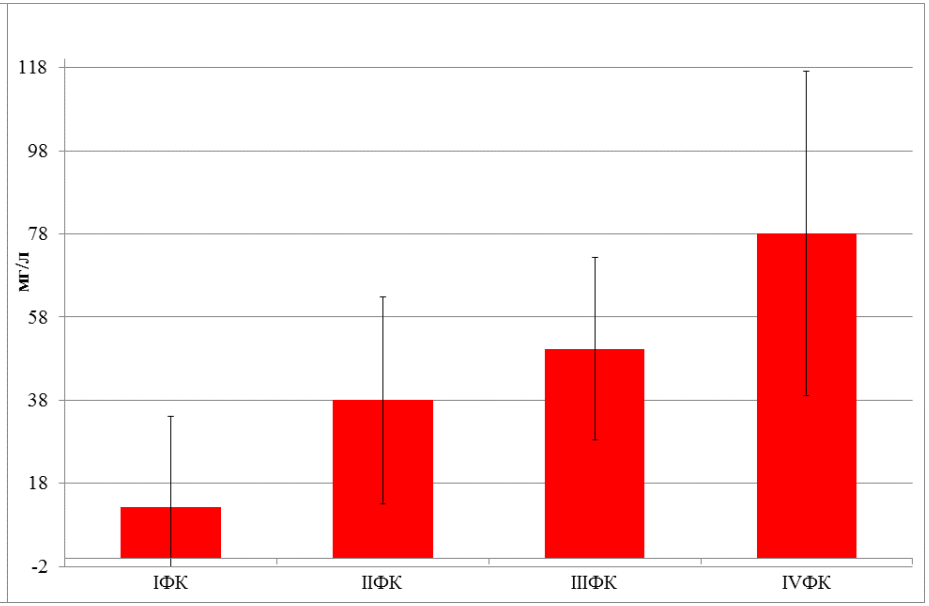


Рисунок IV.2.1.1.13 Связь СРБ и ФК СН через 3 недели

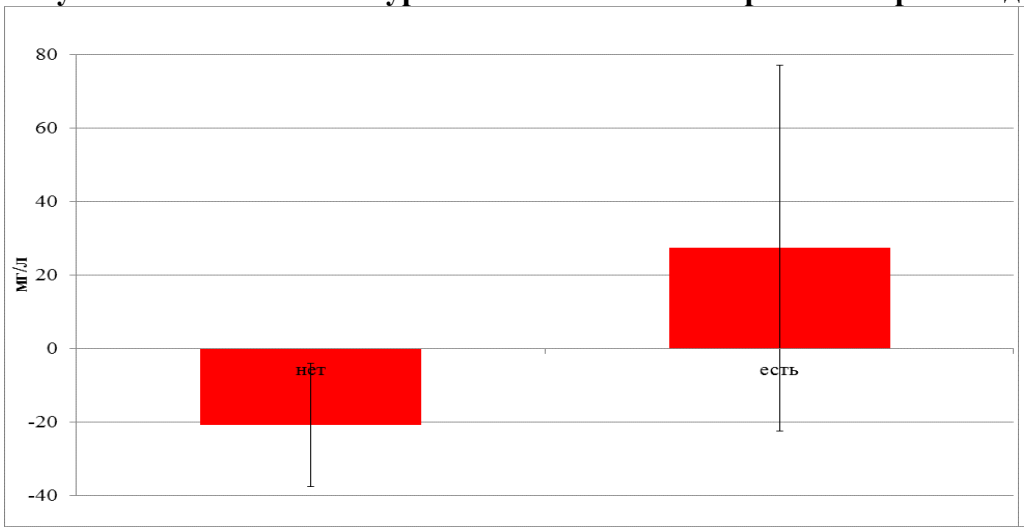


Рисунок IV.2.1.1.12 Динамика СРБ в зависимости от изменений ST-T

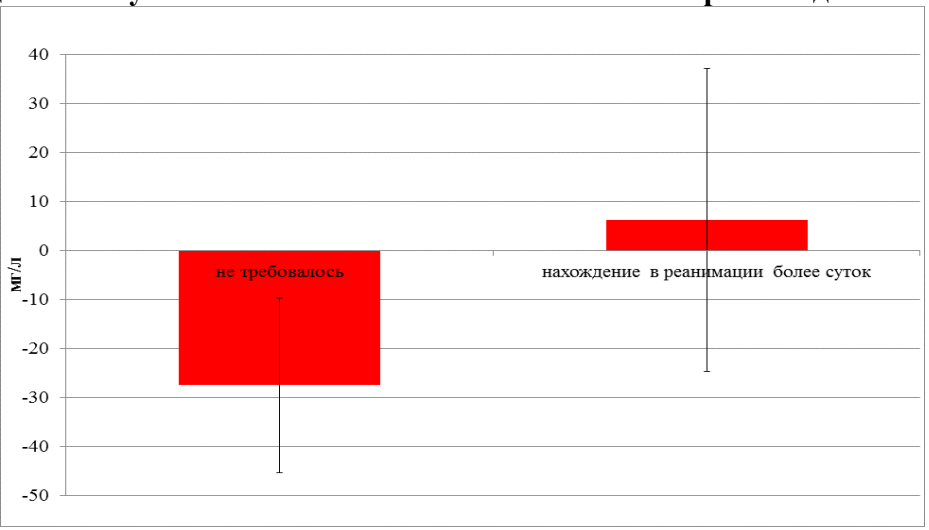
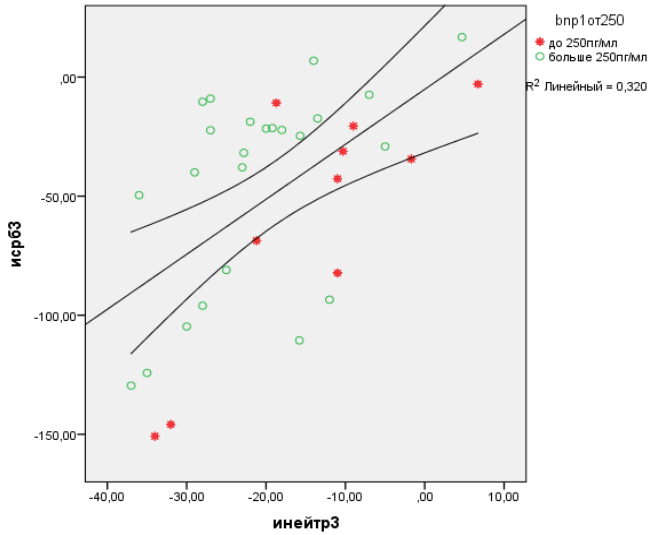
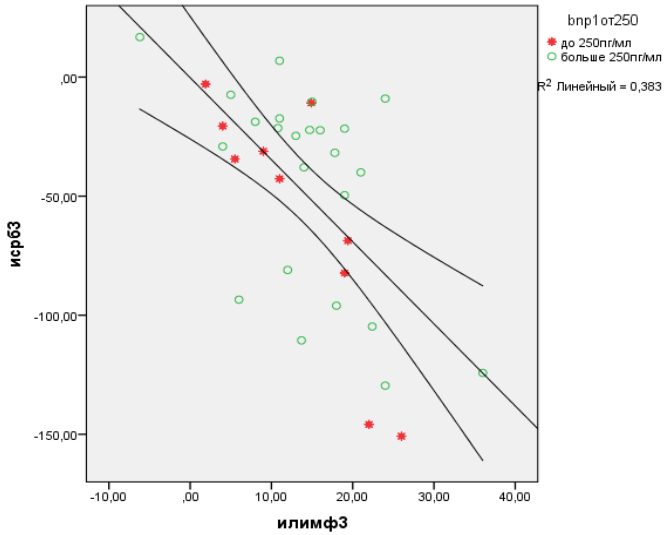


Рисунок IV.2.1.1.14 Динамика СРБ в зависимости от тяжести ИЭ

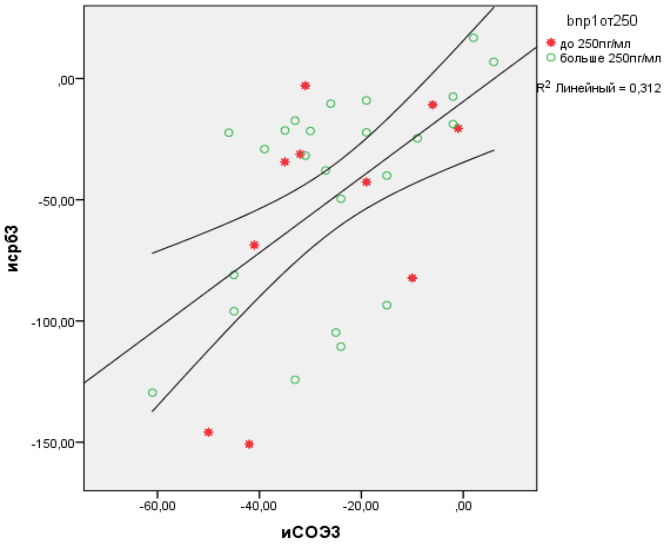
A





B

Рисунок IV.2.1.1.15 Взаимосвязь динамики уровня СРБ и нейтрофилов (А); динамики уровня СРБ и лимфоцитов (В) через 6 месяцев



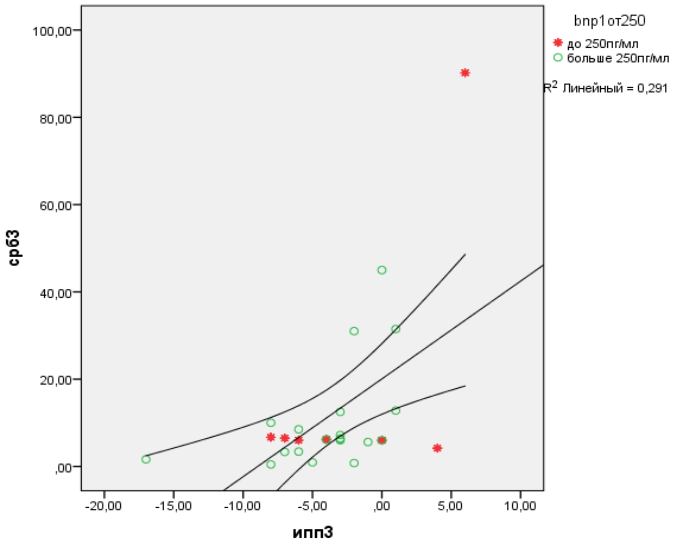
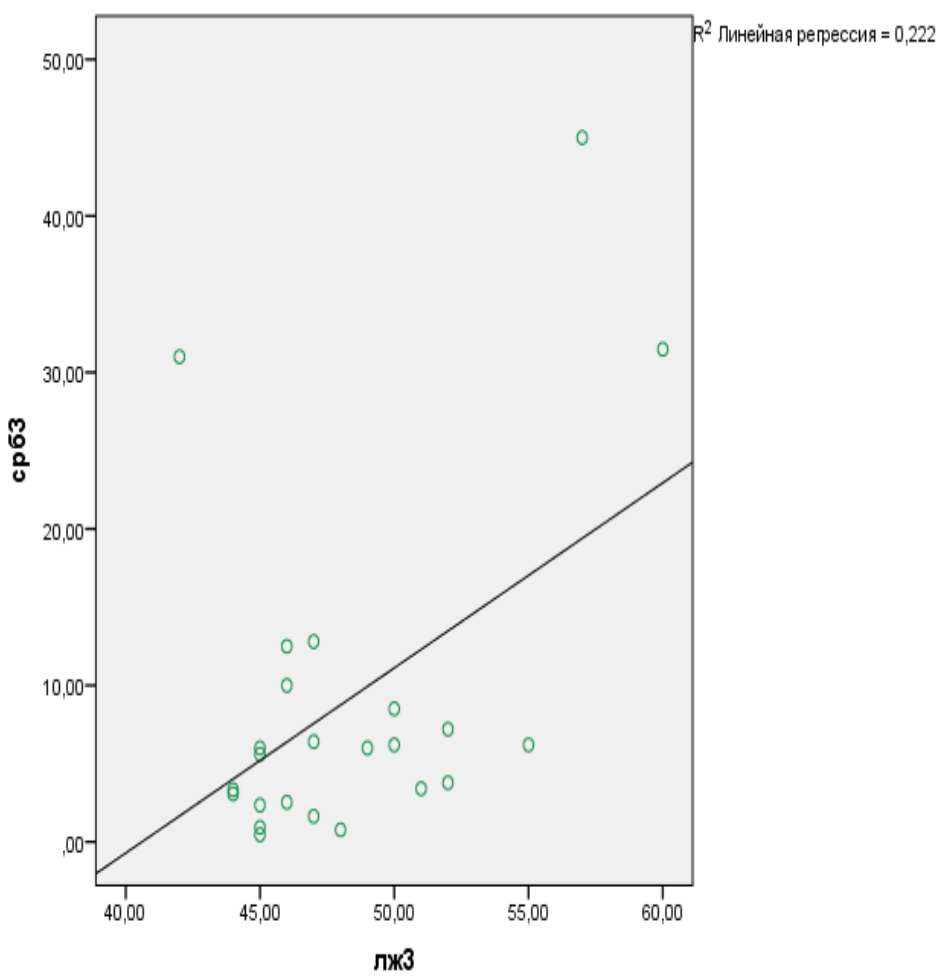
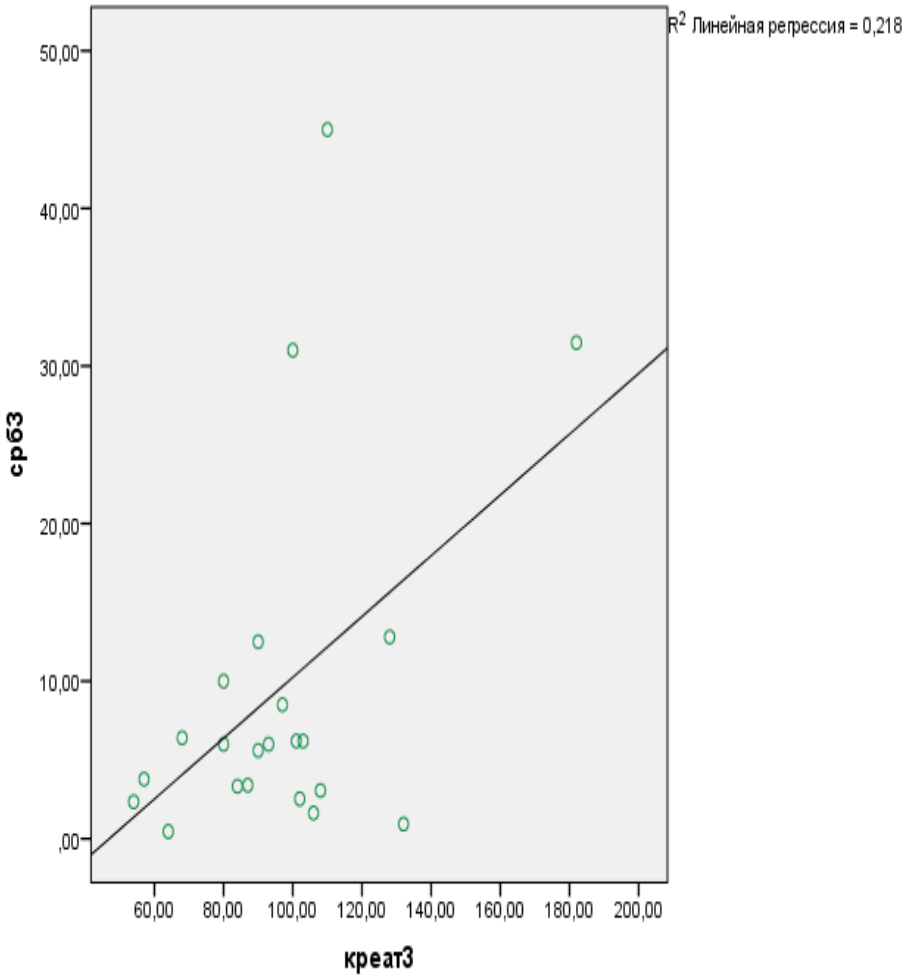


Рисунок IV.2.1.1.16 Связь динамики уровня СРБ и СОЭ (А); уровня СРБ и динамики ширины правого предсердия (В) через 6 месяцев

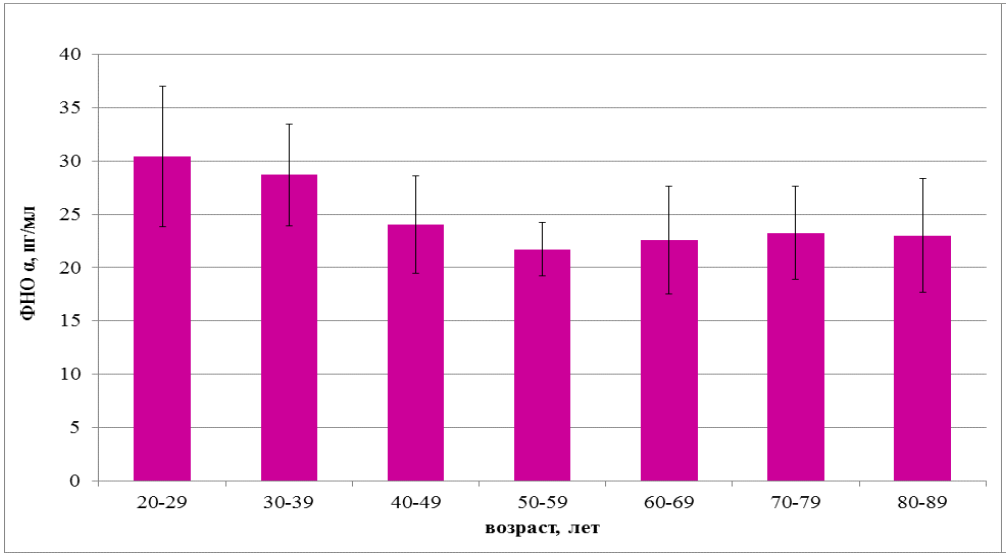


A



B

Рисунок IV.2.1.1.17 Взаимосвязь динамики уровня СРБ и КСР левого желудочка (А); динамики уровня СРБ и динамики креатинина (В) при NT-pro-BNP более 250 пг/мл через 6 месяцев наблюдения



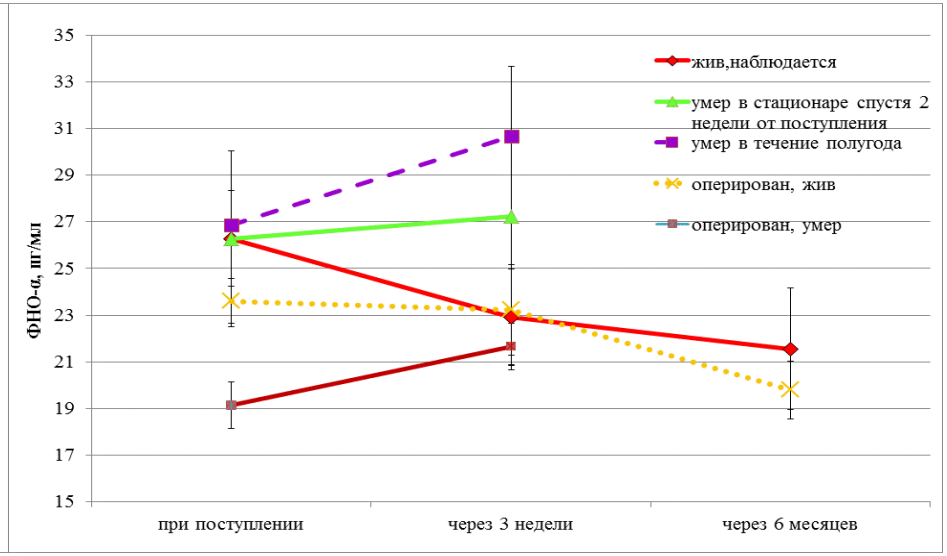
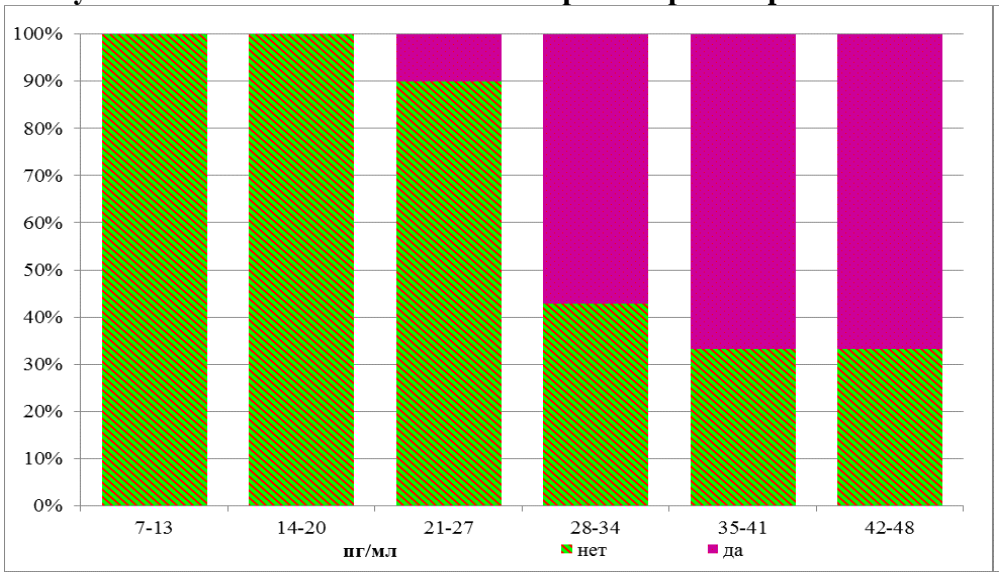


Рисунок IV.2.1.2.2 Связь ФНОα и возраста при NT-pro-BNP> 250 пг/мл Рисунок IV.2.1.2.4 Динамика ФНОα при различном исходе ИЭ



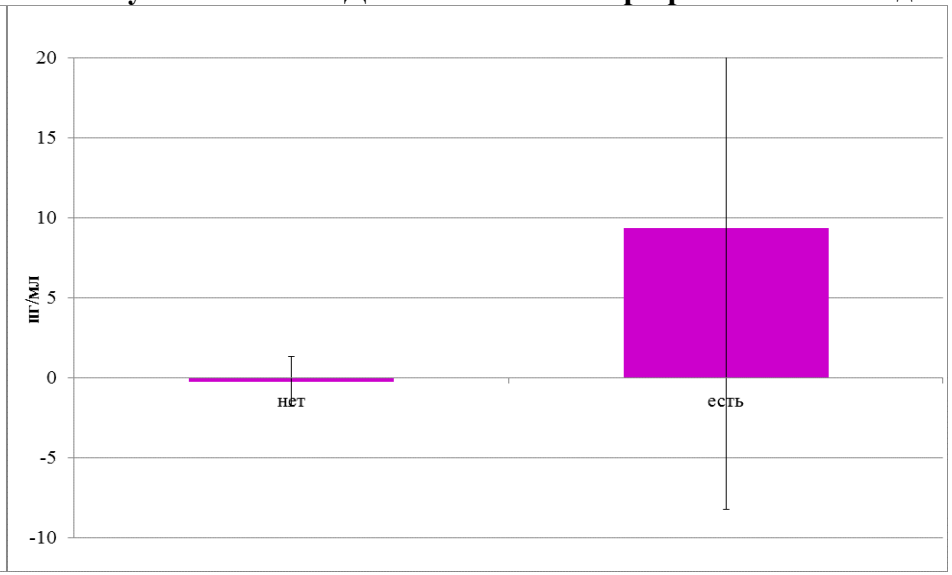
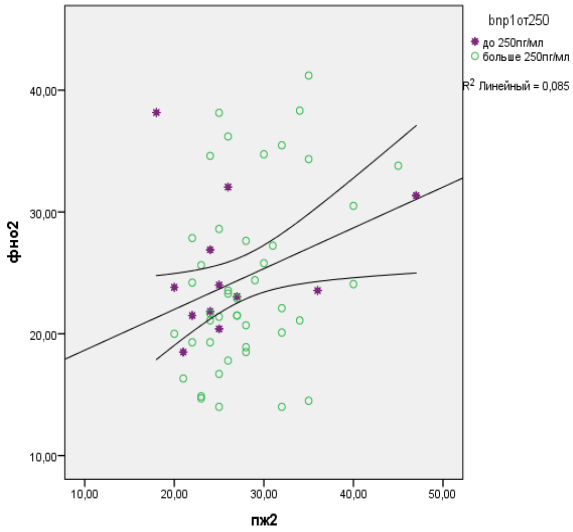
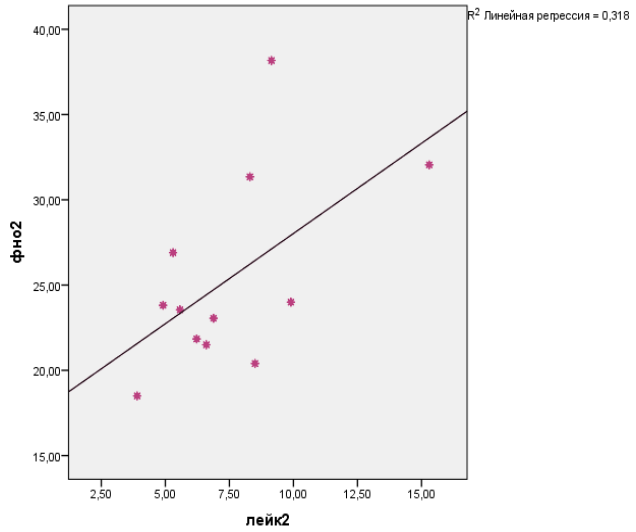


Рисунок IV.2.1.2.3 Связь ФНОα и наркомании при поступлении Рисунок IV.2.1.2.7 Связь динамики ФНОα и зон акинезии ЛЖ

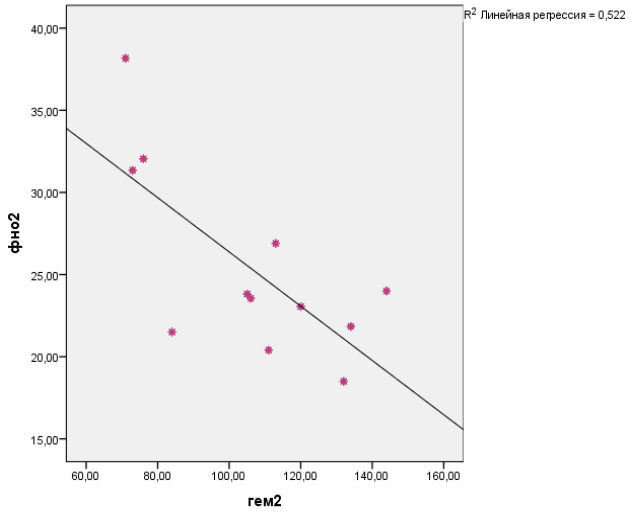
A





B

Рисунок IV.2.1.2.5 Взаимосвязь уровня ФНОα и КСР правого желудочка (А); уровня ФНОα и лейкоцитов (В) через 3 месяца терапии у пациентов с NT-pro-BNP более 250 пг/мл



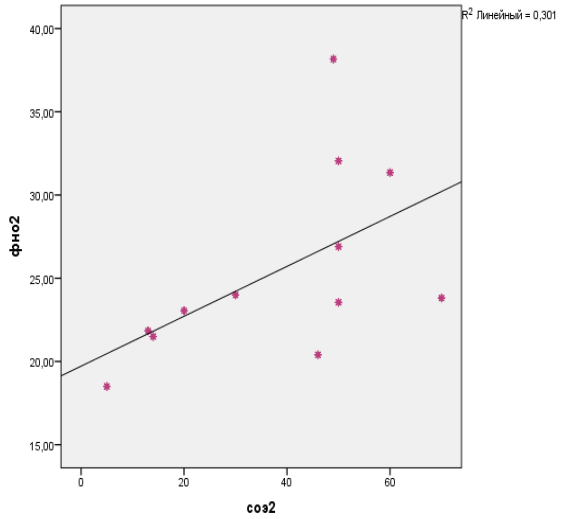
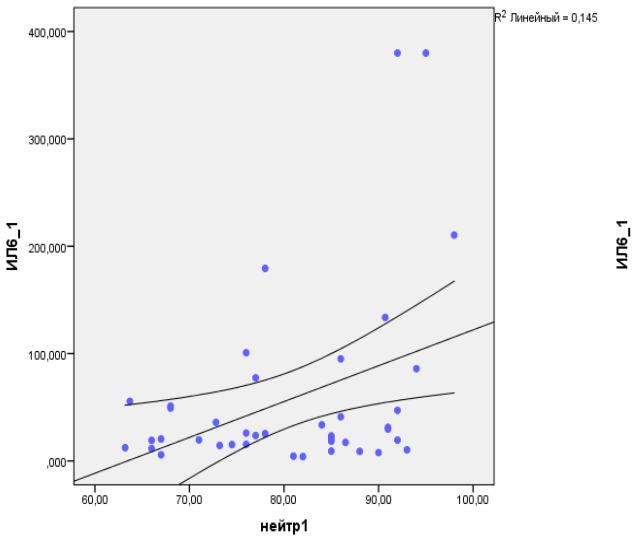
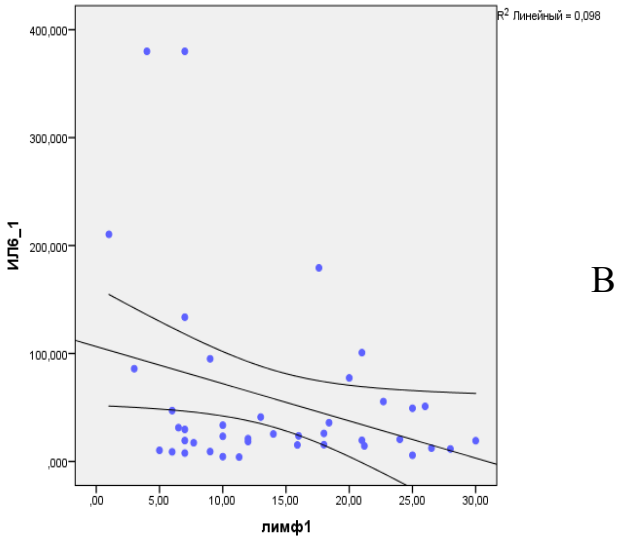


Рисунок IV.2.1.2.6 Связь уровня ФНОα и гемоглобина (А); ФНОα и СОЭ (В) при NT-pro-BNP более 250 пг/мл через 3 месяца терапии

A





B

Рисунок IV.2.1.3.2 Взаимосвязь уровня ИЛ-6 и нейтрофилов (А), ИЛ-6 и лимфоцитов (В) у пациентов с NT-pro-BNP более 250 пг/мл

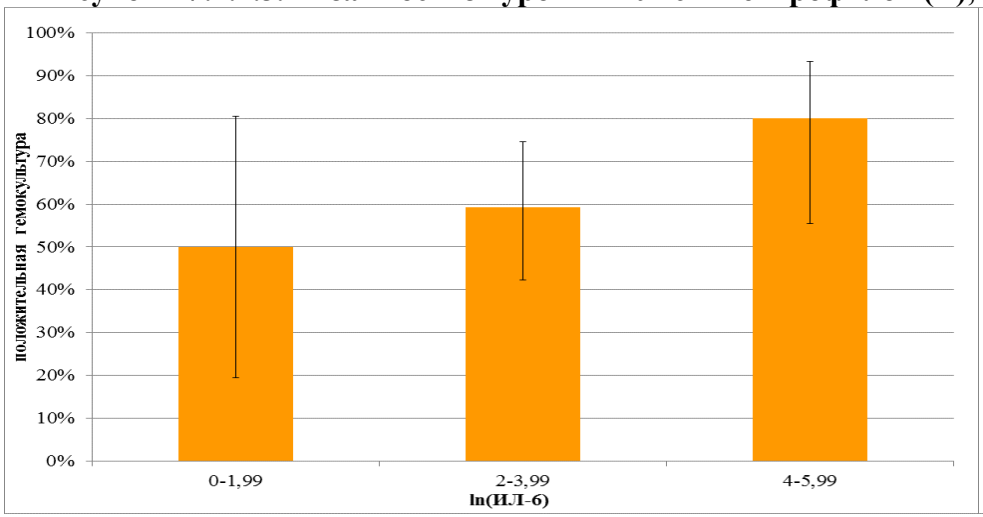


Рисунок IV.2.1.3.3 Связь уровня ln (ИЛ-6) с положительной гемокультурой

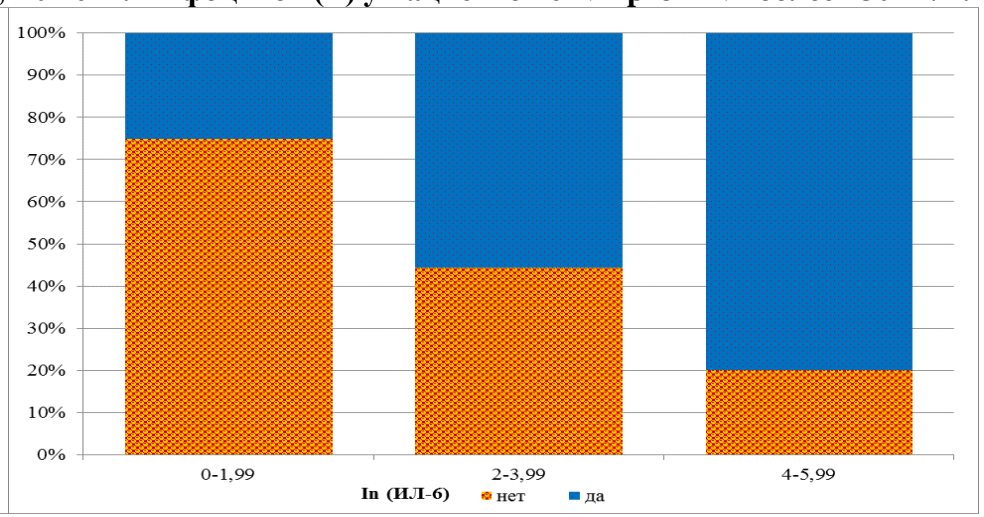


Рисунок IV.2.1.3.4 Связь уровня ln (ИЛ-6) с эмболией

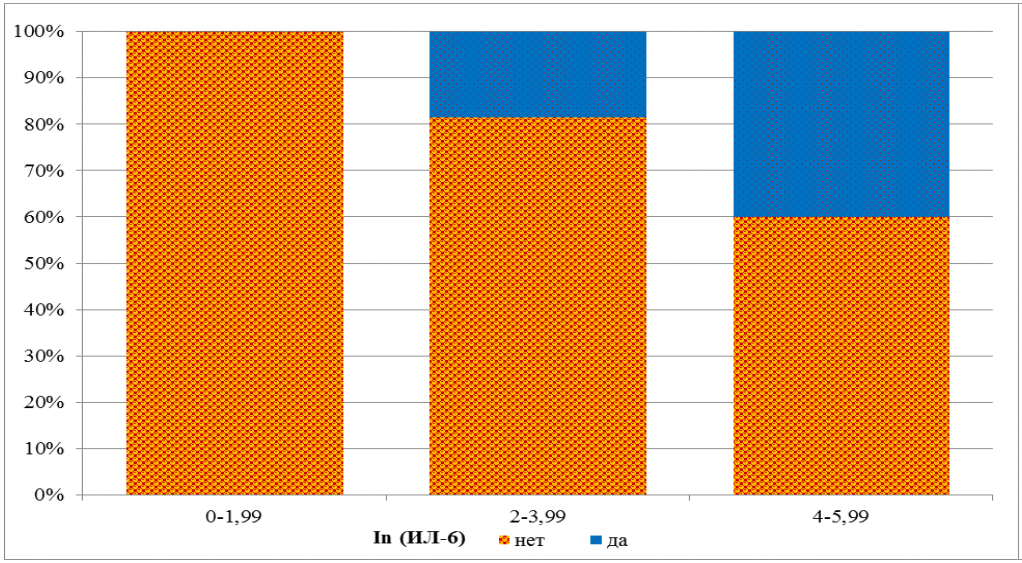


Рисунок IV.2.1.3.5 Связь уровня In (ИЛ-6) и наркомании

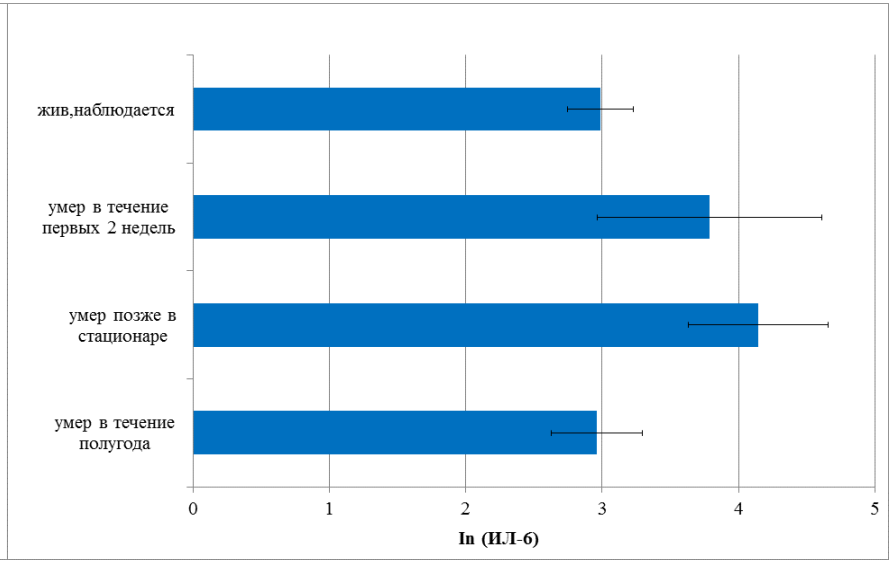
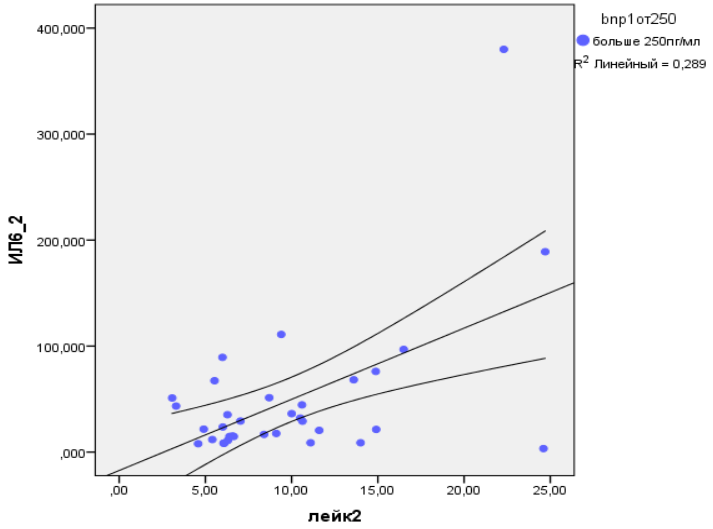
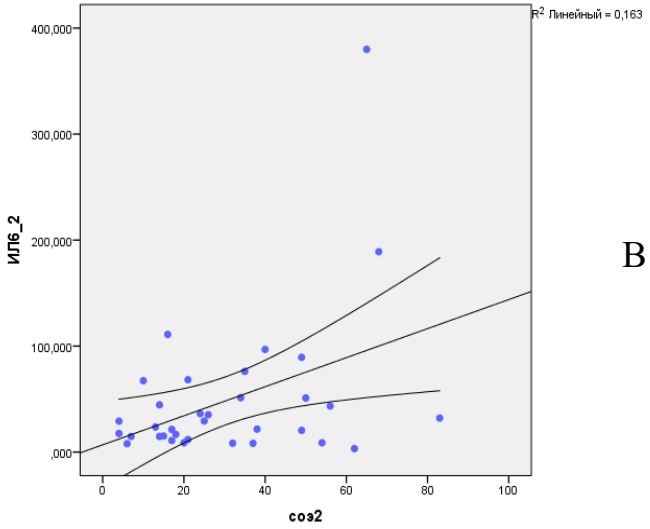


Рисунок IV.2.1.3.6 Связь уровня In (ИЛ-6) с исходом ИЭ

A

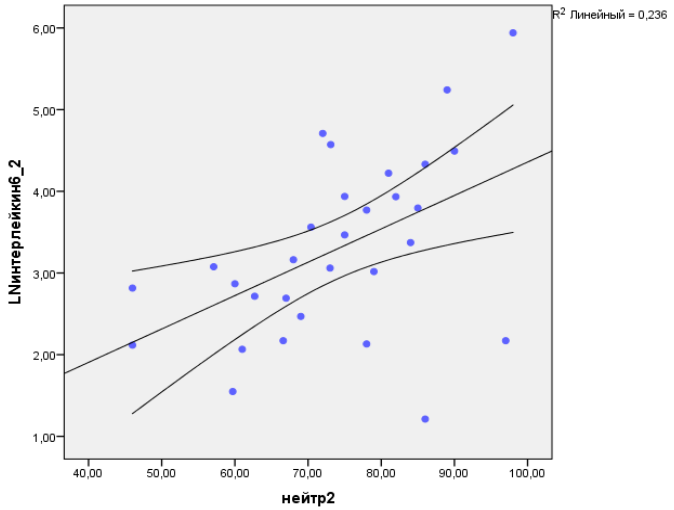


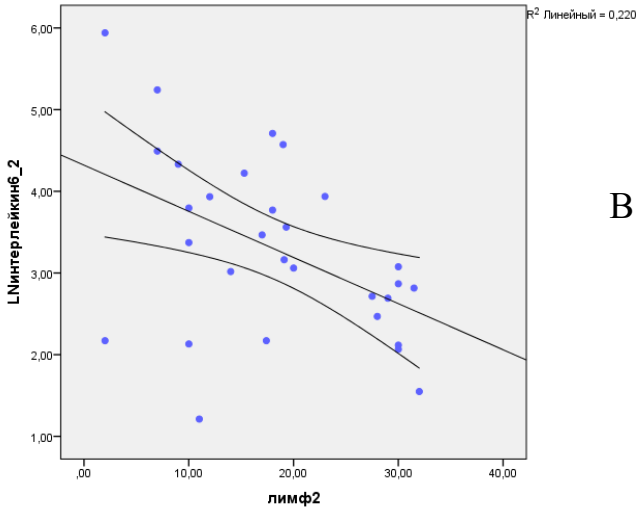


B

Рисунок IV.2.1.3.7 Взаимосвязь уровня ИЛ-6 и лейкоцитов (А), ИЛ-6 и СОЭ (В) через 3 недели у пациентов с NT-pro-BNP>250 пг/мл

A





B

Рисунок IV.2.1.3.8 Взаимосвязь уровня ln (ИЛ-6) и нейтрофилов (A), ln (ИЛ-6) и лимфоцитов (B) через 3 недели терапии у пациентов с NT-pro-BNP более 250 пг/мл

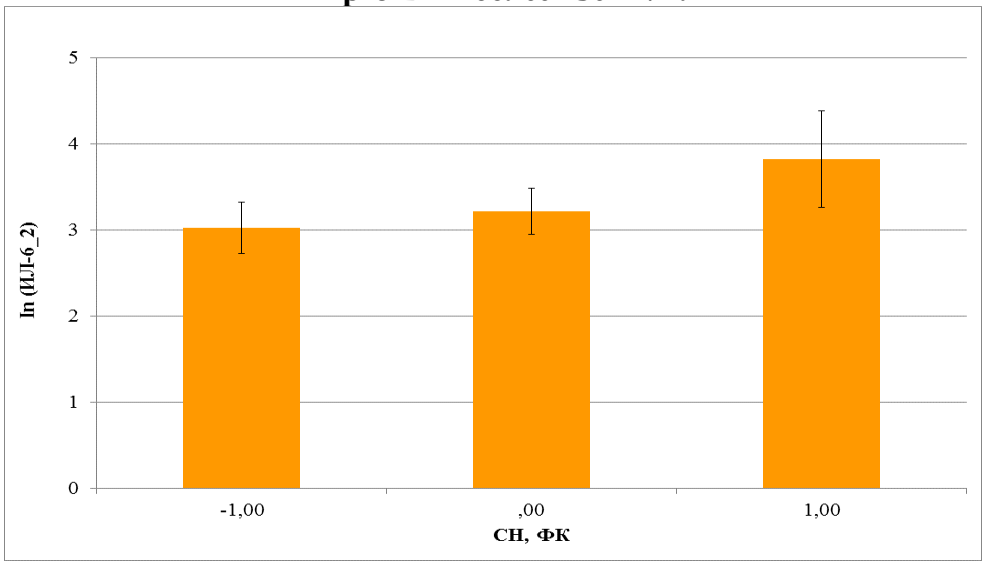


Рисунок IV.2.1.3.9 Связь уровня ln (ИЛ-6) с ФК СН через 3 недели терапии у пациентов с NT-pro-BNP более 250 пг/мл

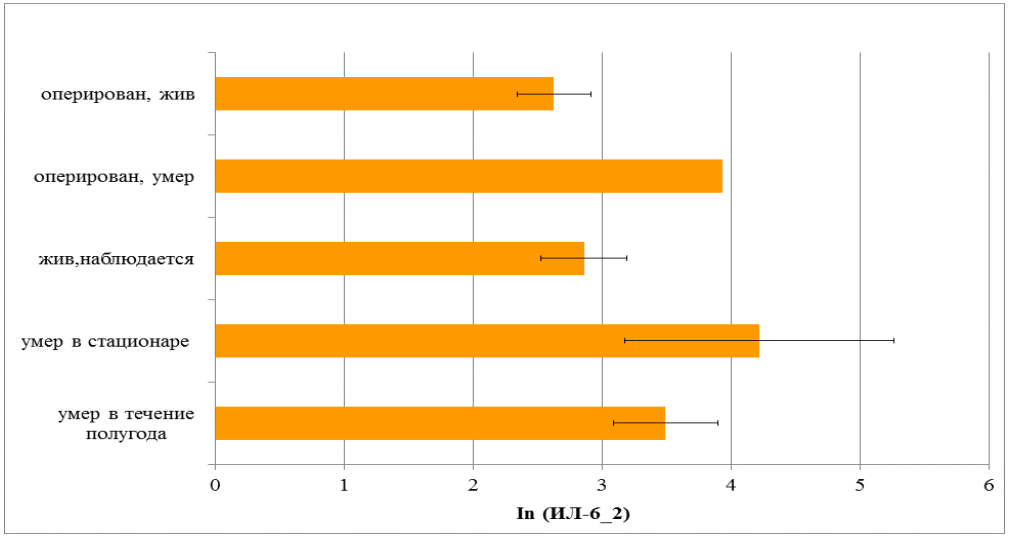


Рисунок IV.2.1.3.10 Взаимосвязь уровня ln (ИЛ-6) через 3 недели терапии с исходом при NT-pro-BNP более 250 пг/мл

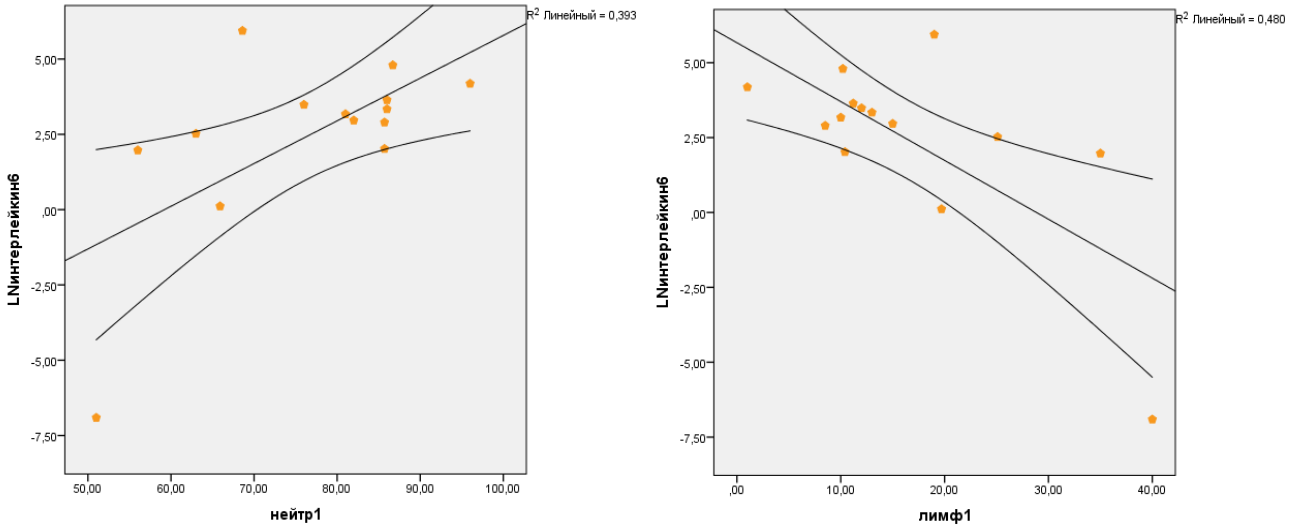
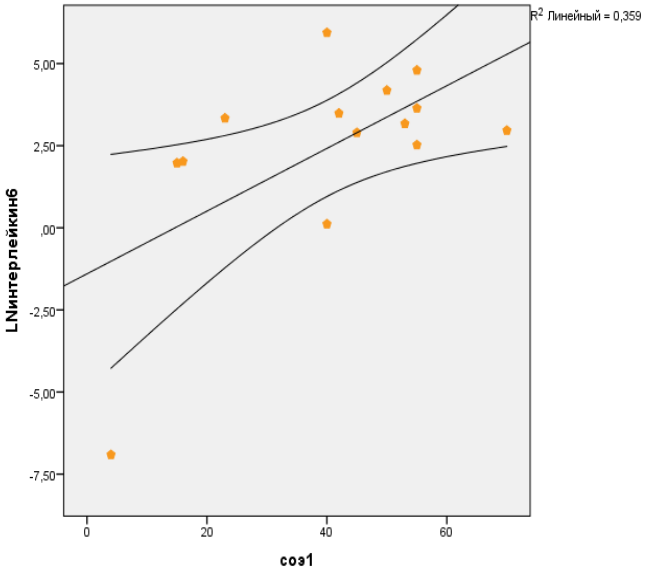
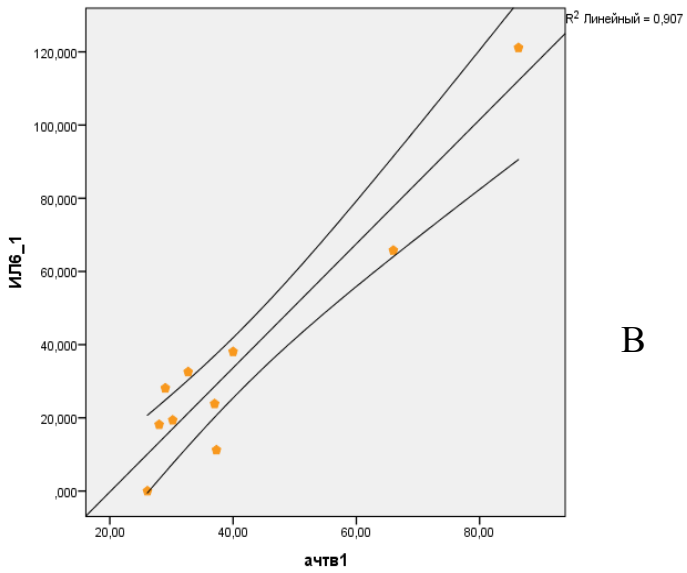


Рисунок IV.2.1.3.11 Взаимосвязь уровня ln (ИЛ-6) и нейтрофилов (А), ln (ИЛ-6) и лимфоцитов (В) при NT-pro-BNP менее 250 пг/мл

A





B

Рисунок IV.2.1.3.12 Взаимосвязь уровня ln (ИЛ-6) и СОЭ (А), ИЛ-6 и АЧТВ (В) у пациентов с NT-pro-BNP менее 250 пг/мл

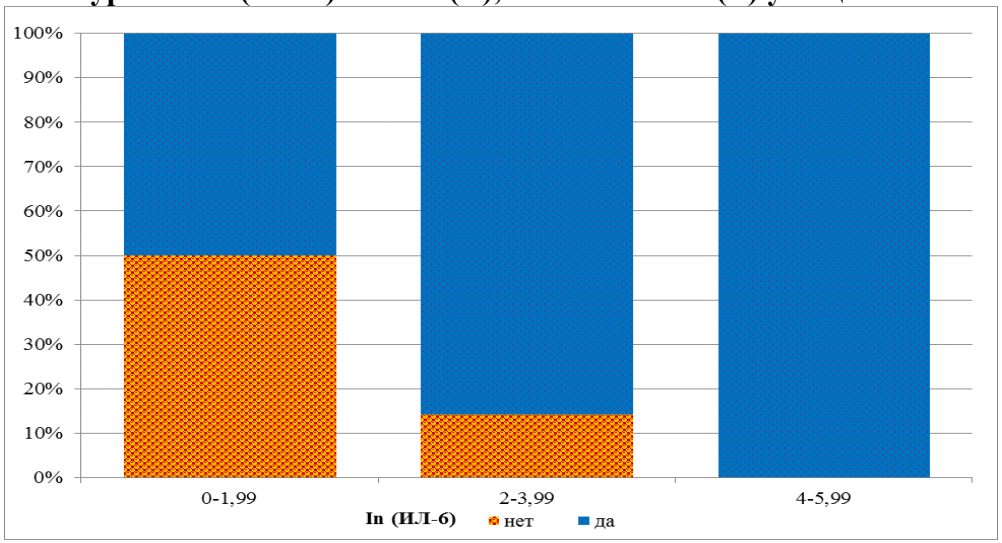


Рисунок IV.2.1.3.13 Взаимосвязь уровня ln (ИЛ-6) с положительной гемокультурой у пациентов с NT-pro-BNP менее 250 пг/мл

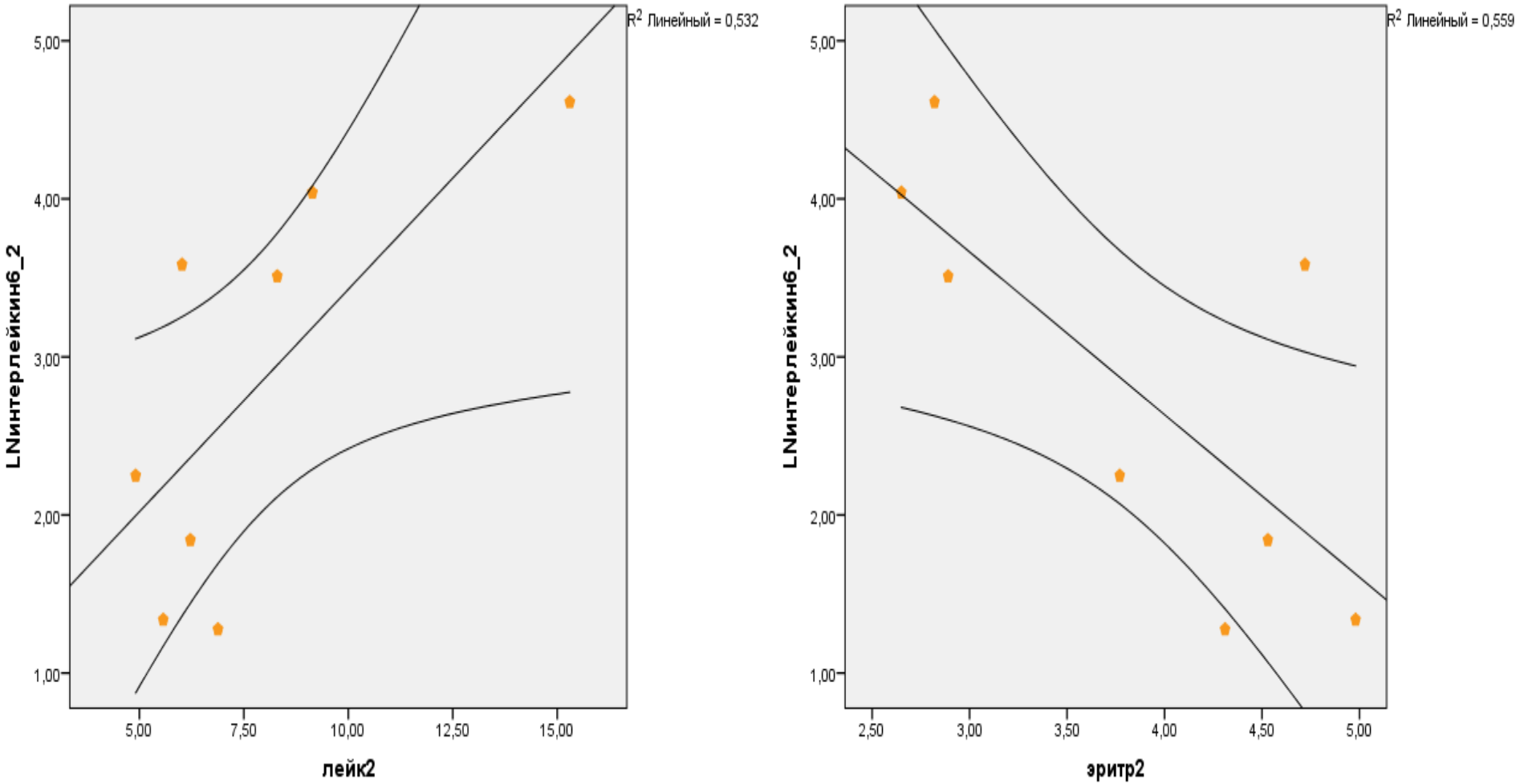


Рисунок IV.2.1.3.14 Взаимосвязь уровня In (ИЛ-6) и лейкоцитов (A), In (ИЛ-6) и эритроцитов (B) через 3 недели терапии у пациентов с NT-pro-BNP менее 250 пг/мл

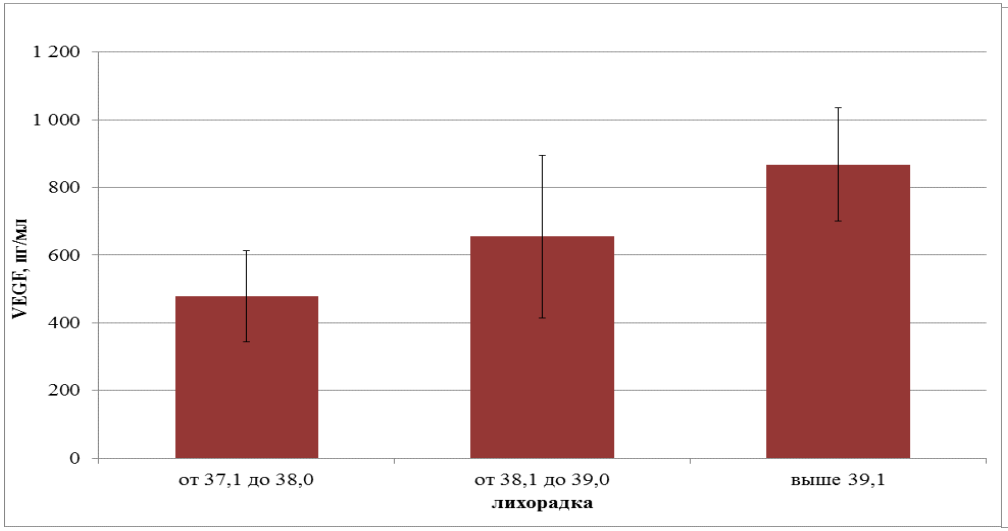


Рисунок IV.2.2.2 Связь уровня VEGF и лихорадки

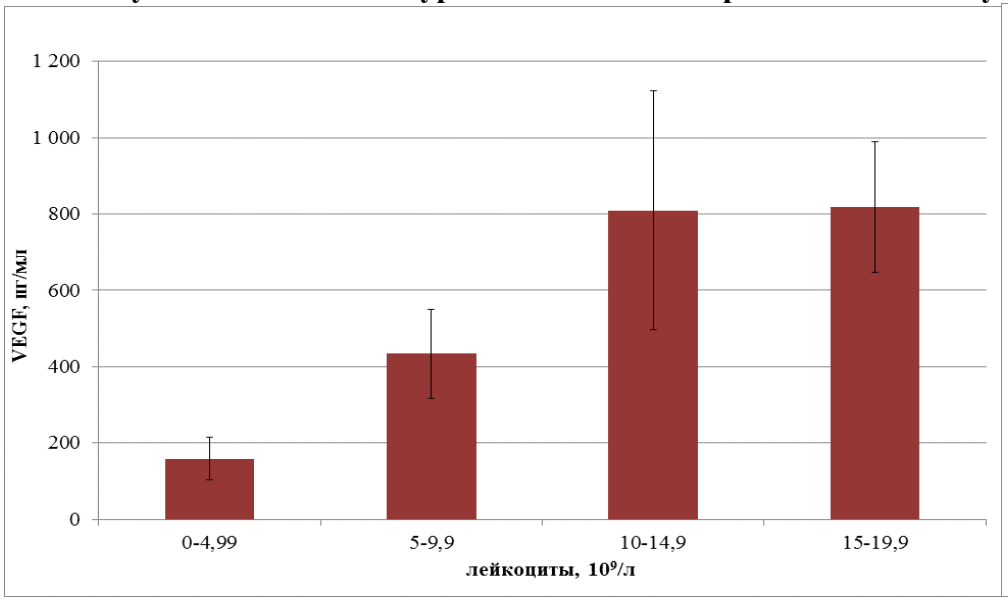


Рисунок IV.2.2.3 Уровень VEGF в зависимости от величины лейкоцитов

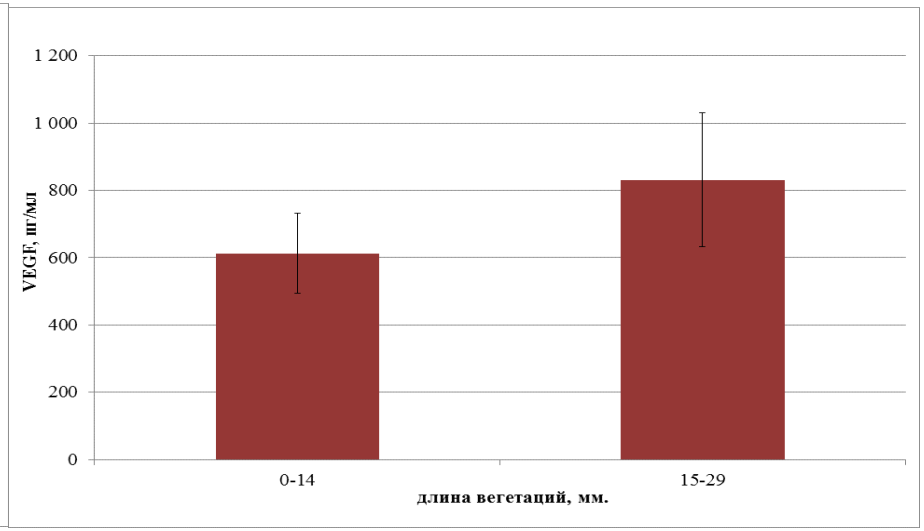


Рисунок IV.2.2.4 Уровень VEGF в зависимости от длины вегетаций

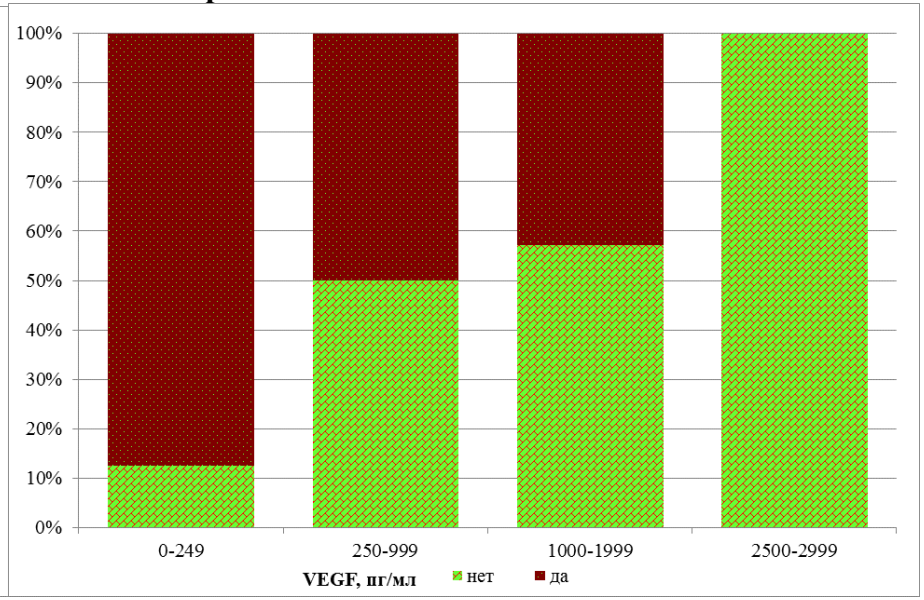


Рисунок IV.2.2.5 Взаимосвязь уровня VEGF с аритмией

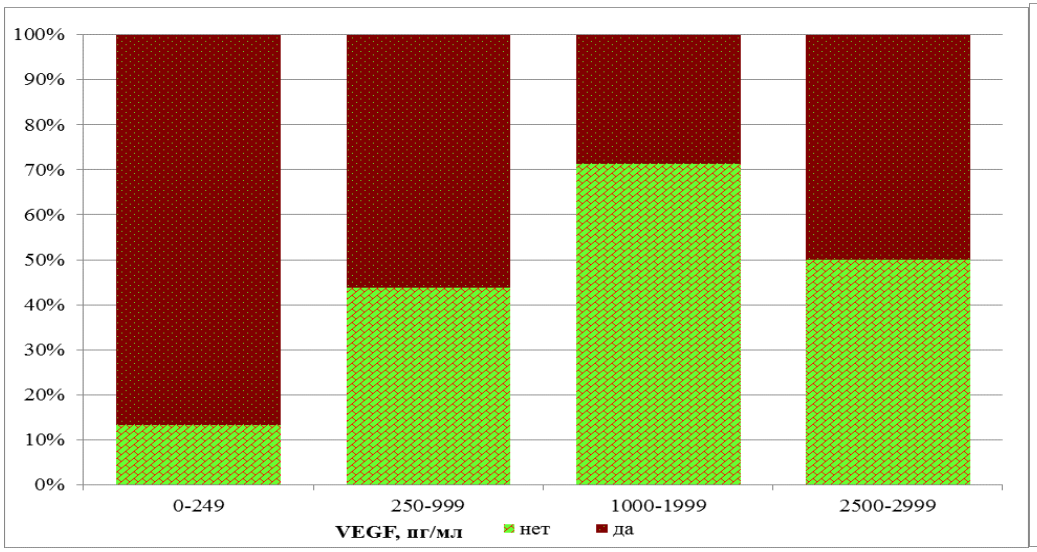


Рисунок IV.2.2.6 Связь уровня VEGF с изменениями ST-T

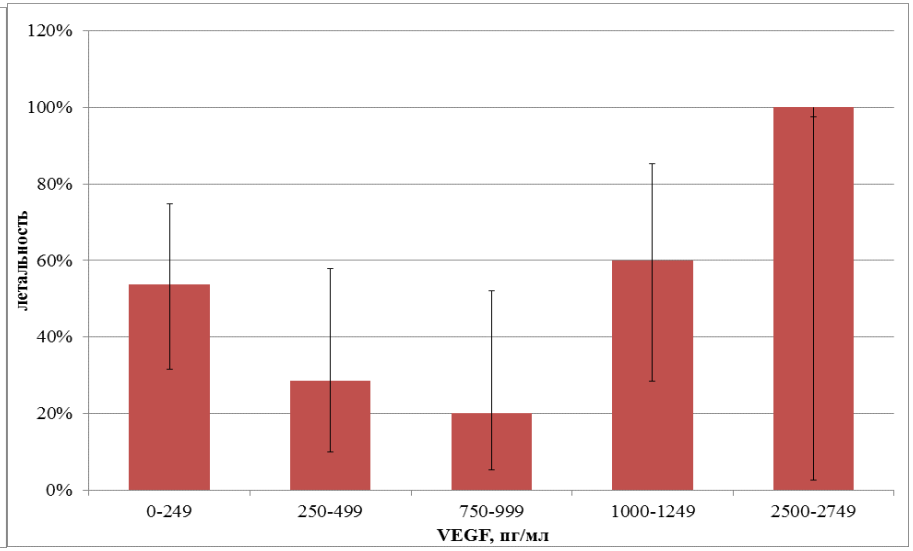


Рисунок IV.2.2.8 Взаимосвязь уровня VEGF при поступлении и исхода

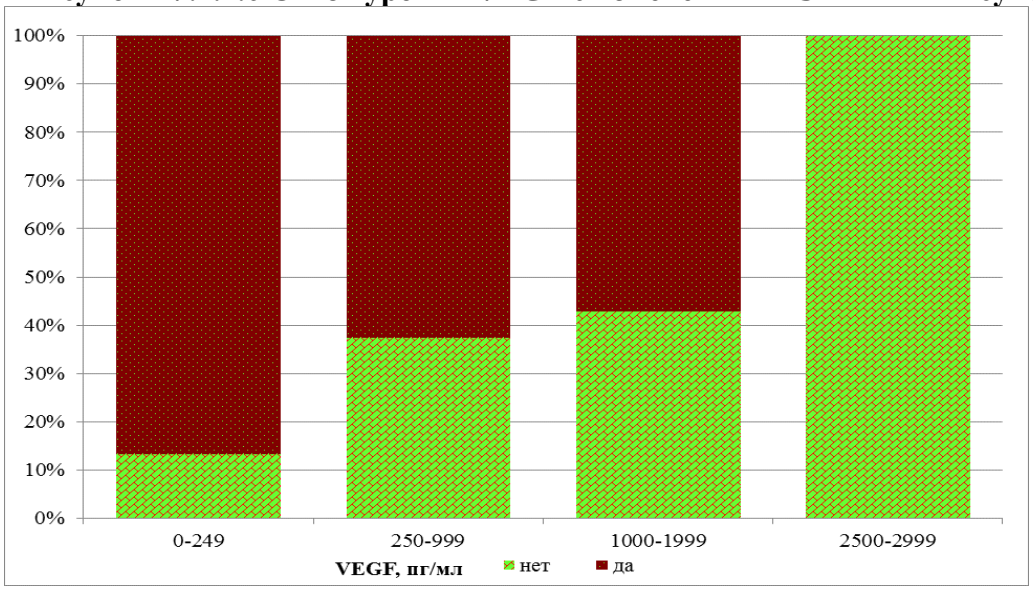
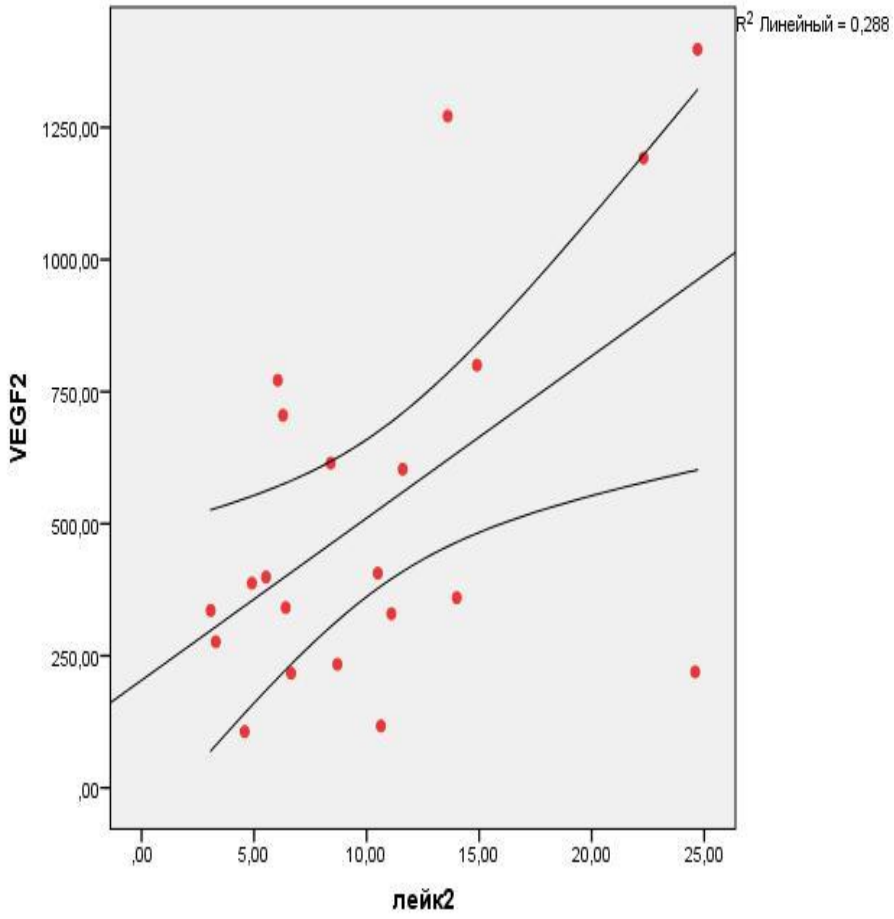
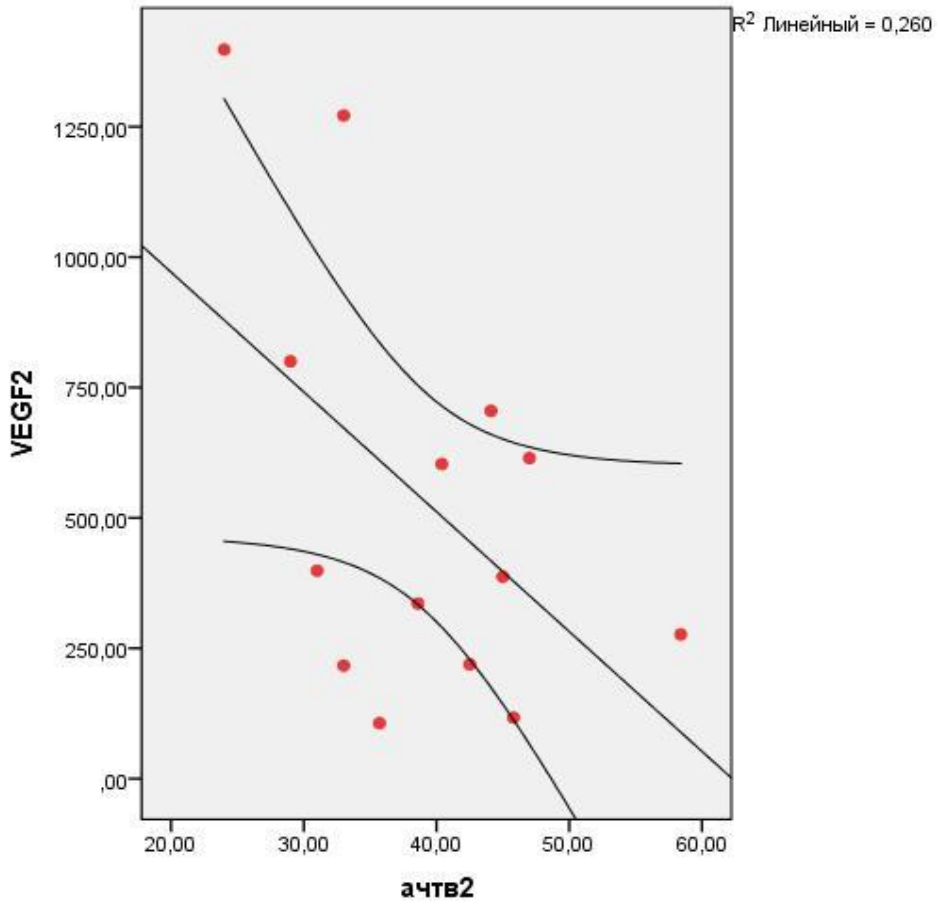


Рисунок IV.2.2.7 Взаимосвязь уровня VEGF с СН III-IV ФК



A



B

Рисунок IV.2.2.9 Взаимосвязь уровня VEGF и лейкоцитов, уровня VEGF и АЧТВ через 3 недели терапии у пациентов с NT-pro-BNP более 250 пг/мл

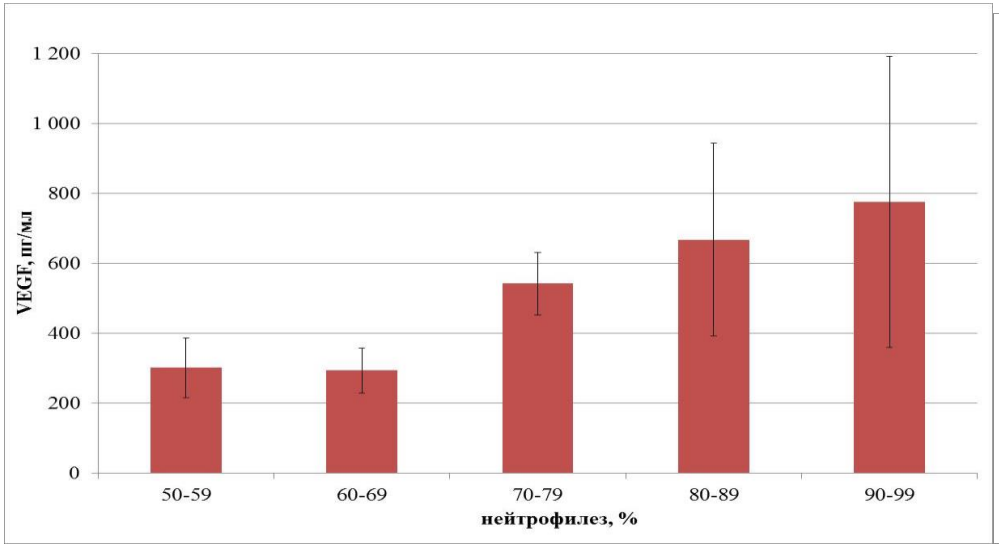


Рисунок IV.2.2.10 Уровень VEGF в зависимости от величины нейтрофилов

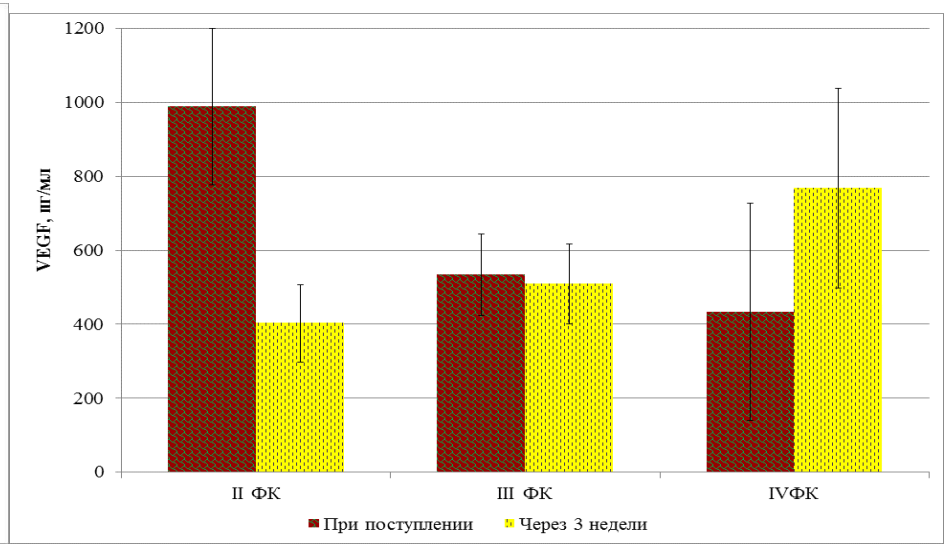


Рисунок IV.2.2.12 Динамика VEGF у пациентов с СН

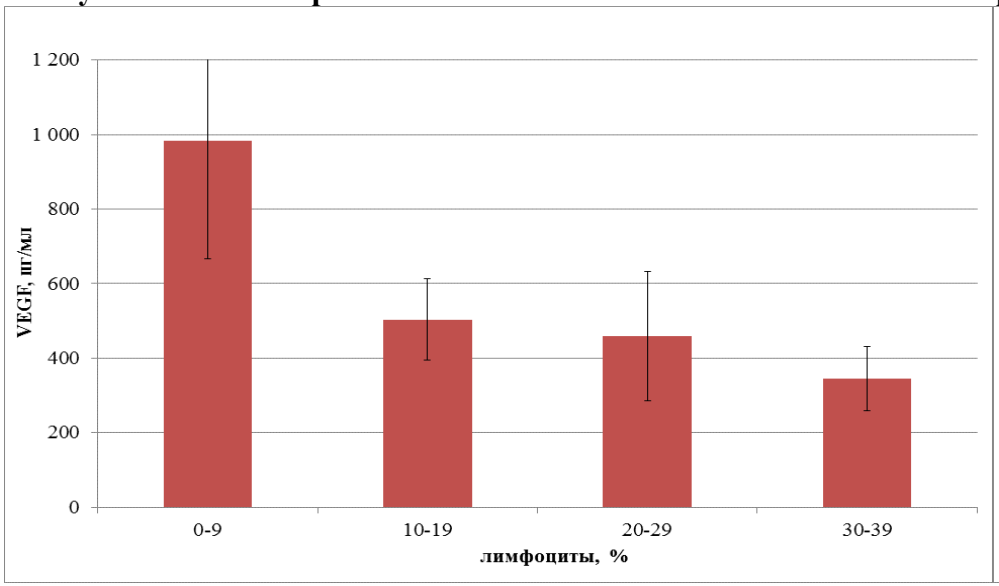


Рисунок IV.2.2.11 Связь уровня VEGF с величиной лимфоцитов

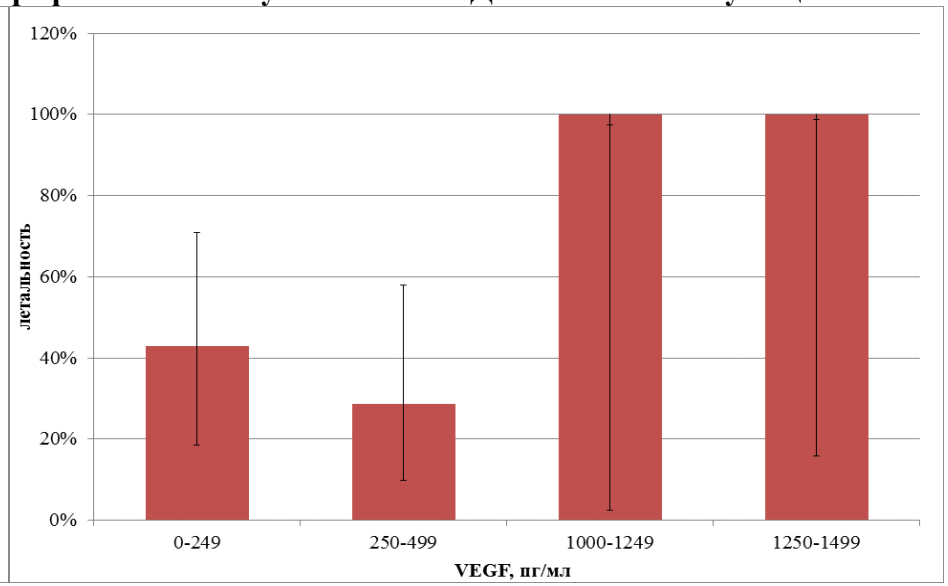


Рисунок IV.2.2.13 Связь VEGF в динамике с летальным исходом

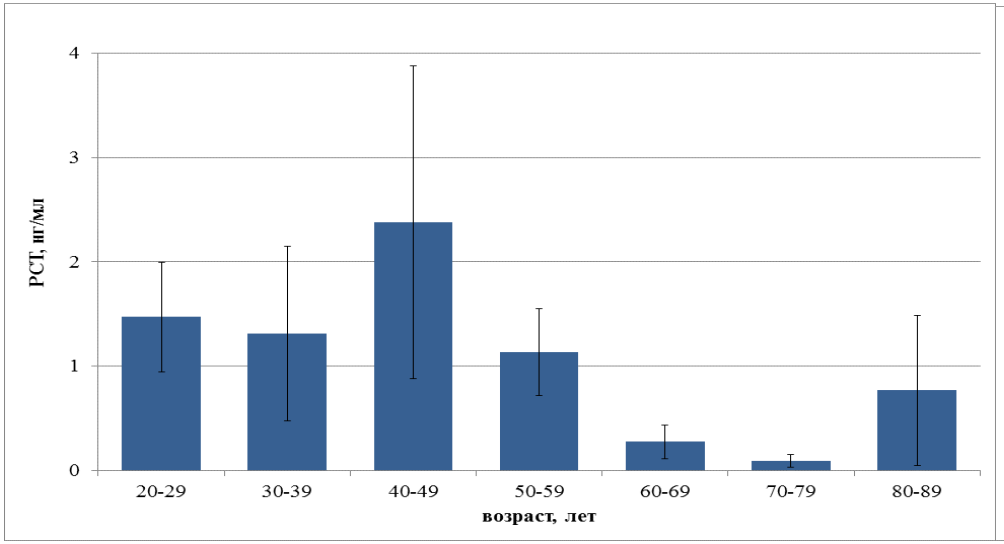


Рисунок IV.2.3.1.2 Связь PCT с возрастом при NT-pro-BNP более 250 пг/мл

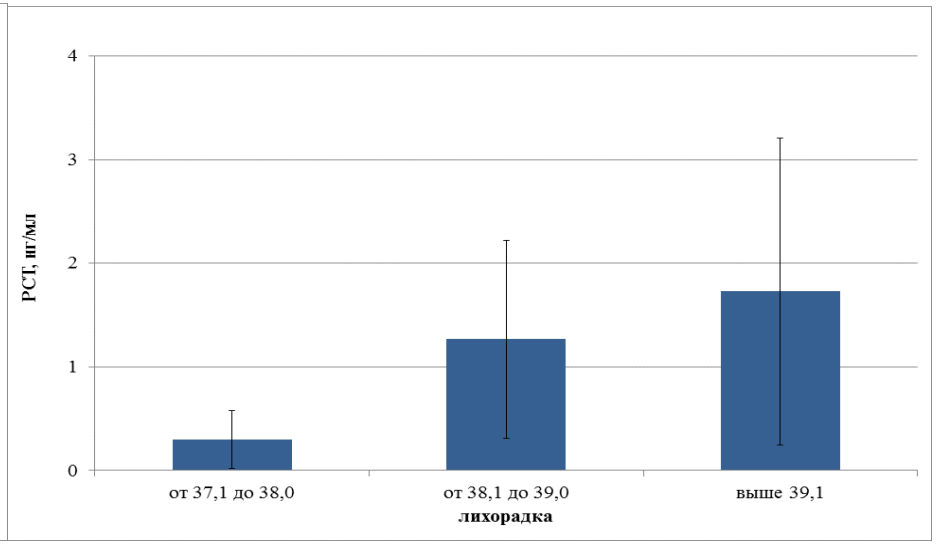


Рисунок IV.2.3.1.4 Связь уровня PCT с лихорадкой

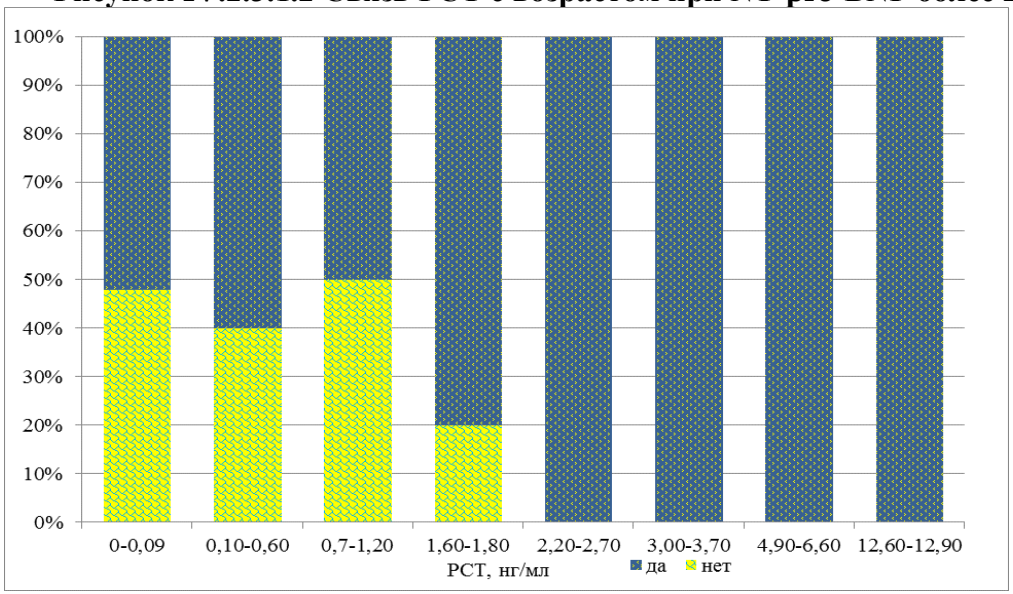
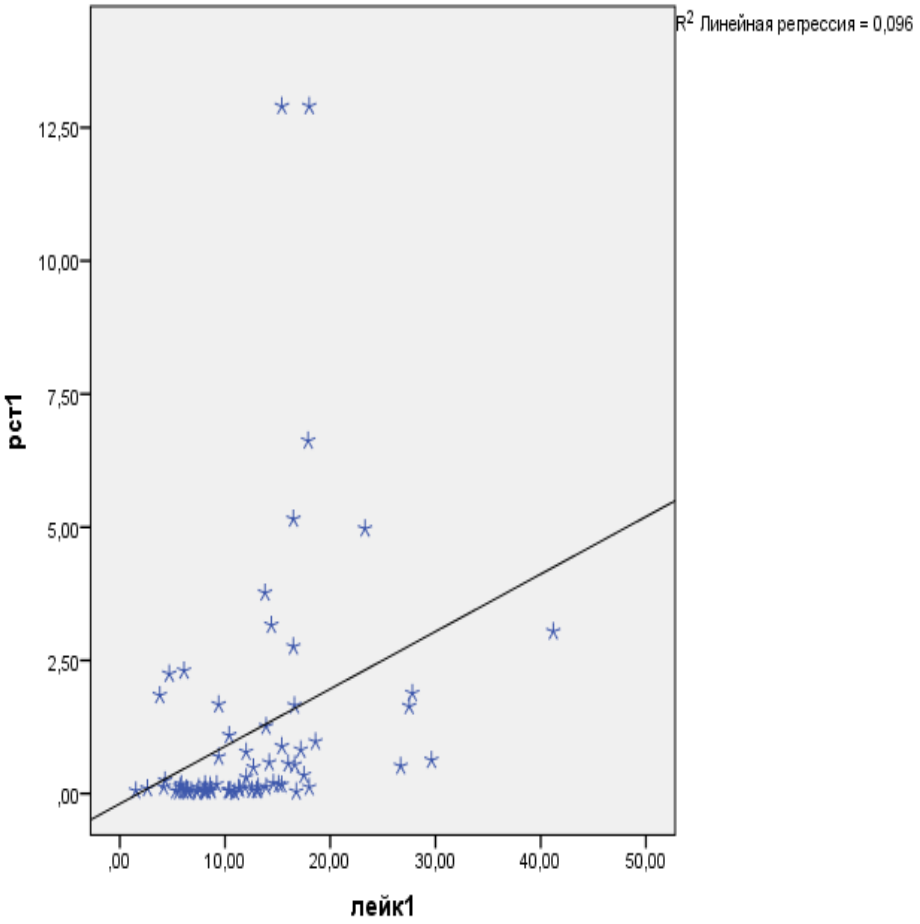
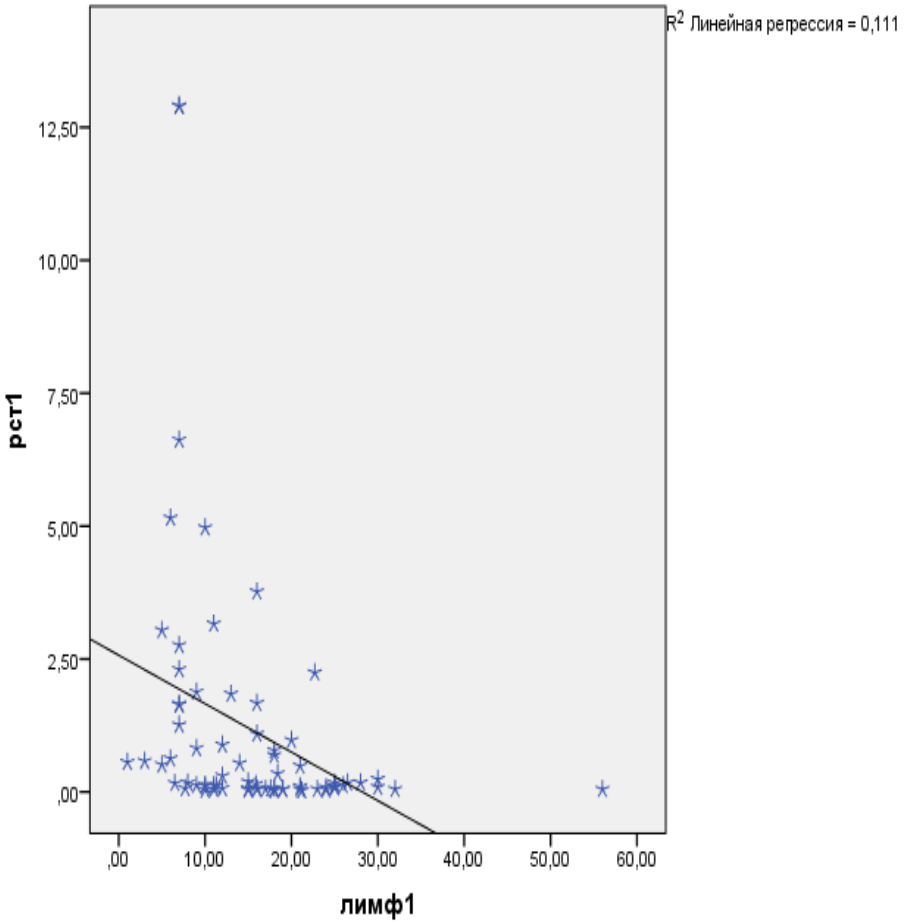


Рисунок IV.2.3.1.3 Связь уровня PCT с наличием лихорадки



A



B

Рисунок IV.2.3.1.5 Взаимосвязь уровня PCT и лейкоцитов (A); PCT и лимфоцитов (B) при поступлении у пациентов с NT-pro-BNP более 250 пг/мл

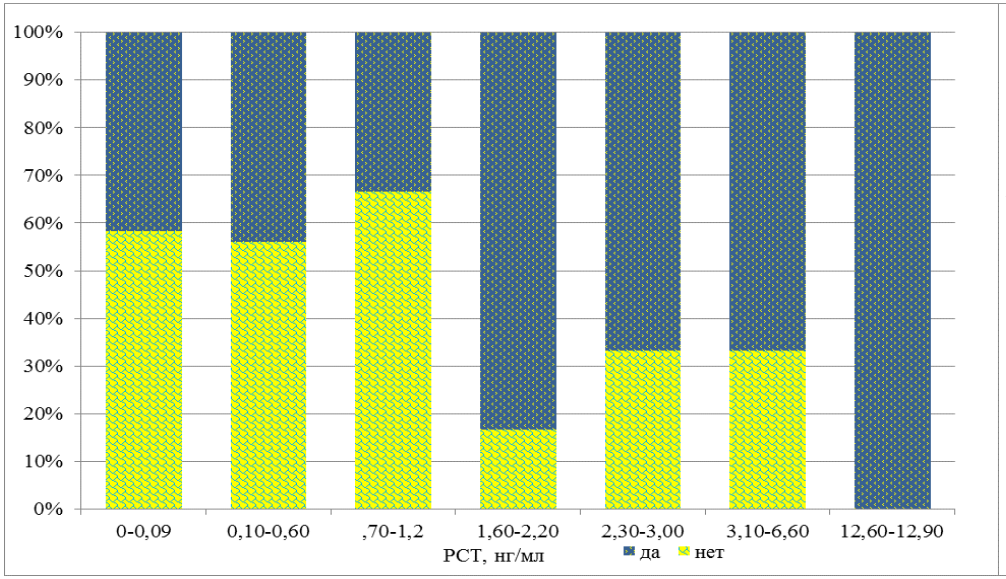


Рисунок IV.2.3.1.6 Связь уровня PCT с аритмией

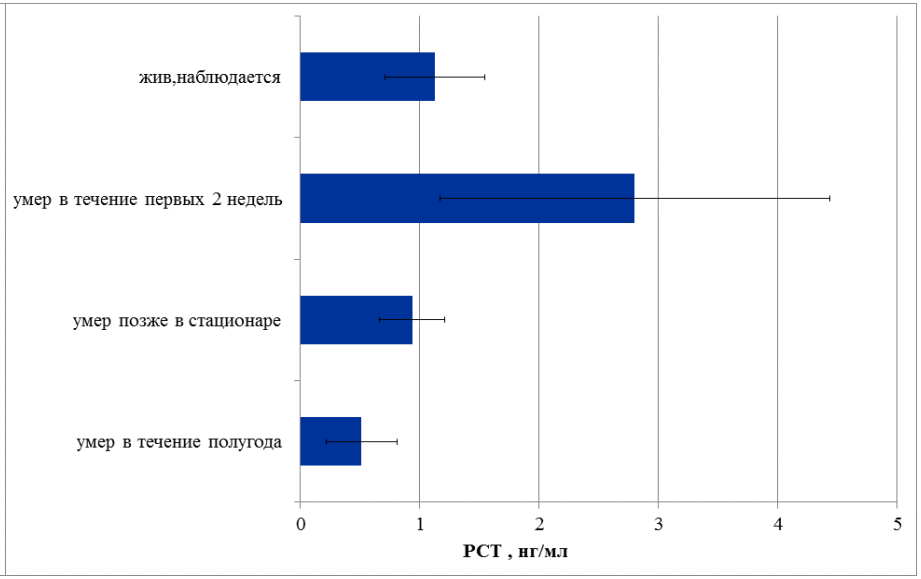


Рисунок IV.2.3.1.8 Связь величины PCT с исходом

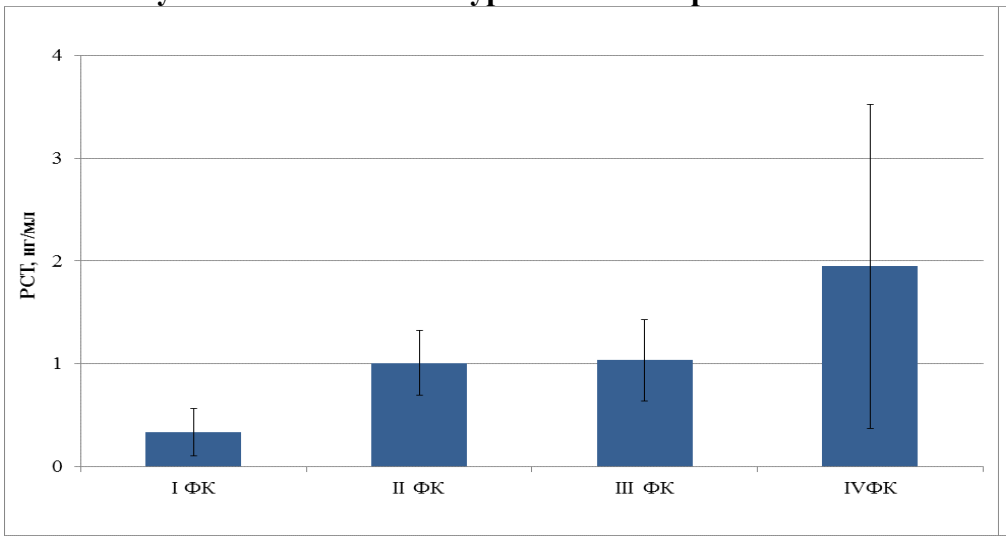


Рисунок IV.2.3.1.7 Связь уровня PCT и СН

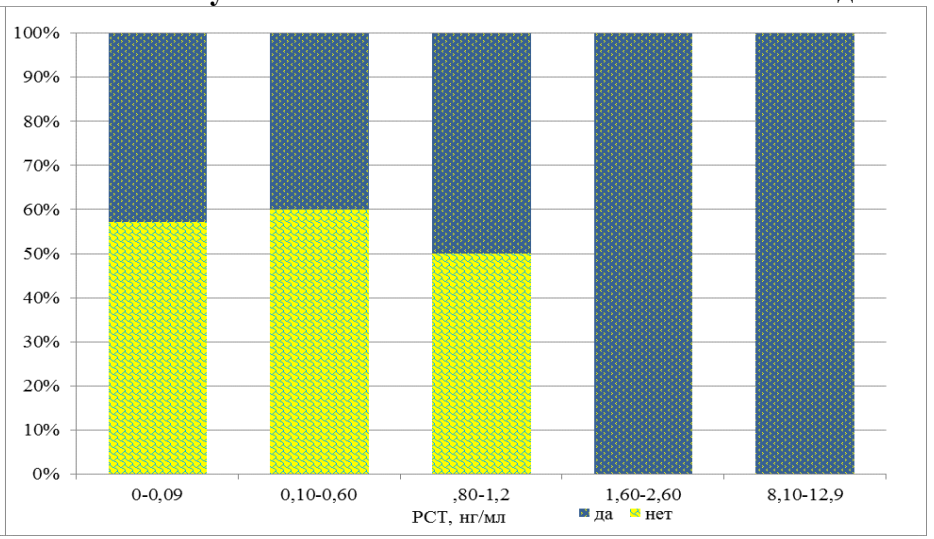
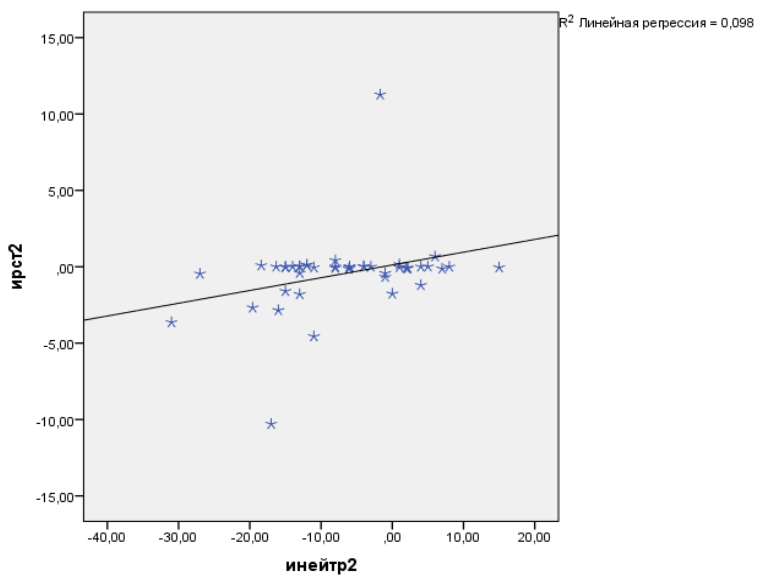
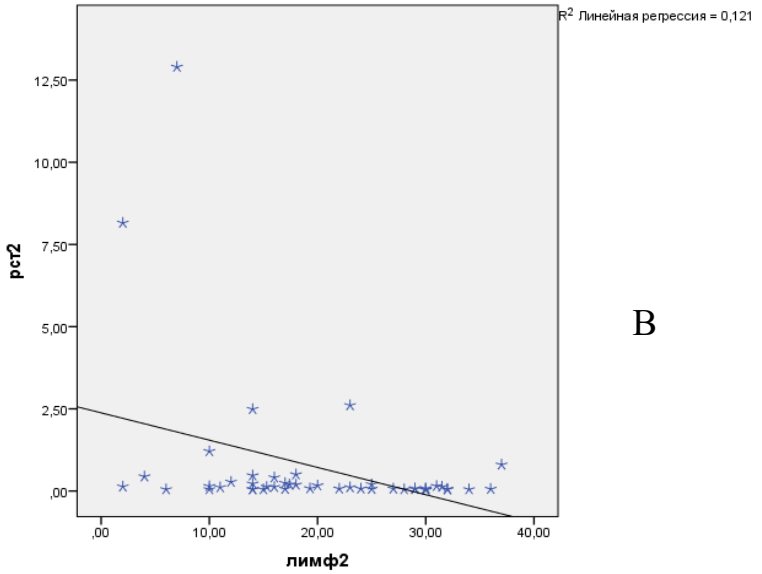


Рисунок IV.2.3.1. 9 Связь уровня PCT с высеванием стафилококка через 3 недели

A





B

Рисунок IV.2.3.1.10 Взаимосвязь динамики уровня PCT и нейтрофилов; уровня PCT и лимфоцитов через 3 недели терапии у пациентов с NT-pro-BNP более 250 пг/мл

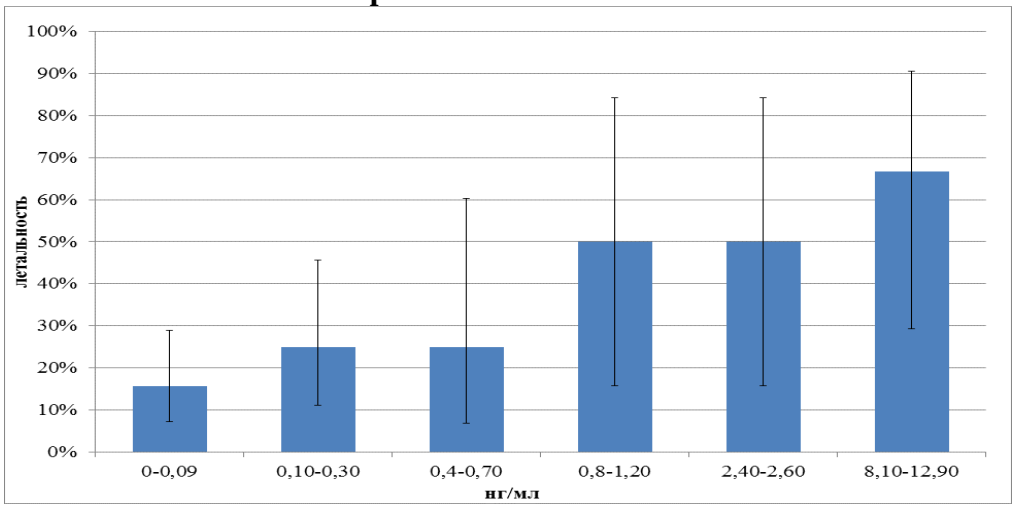


Рисунок IV.2.3.1.11 Уровень PCT через 3 недели у погибших больных

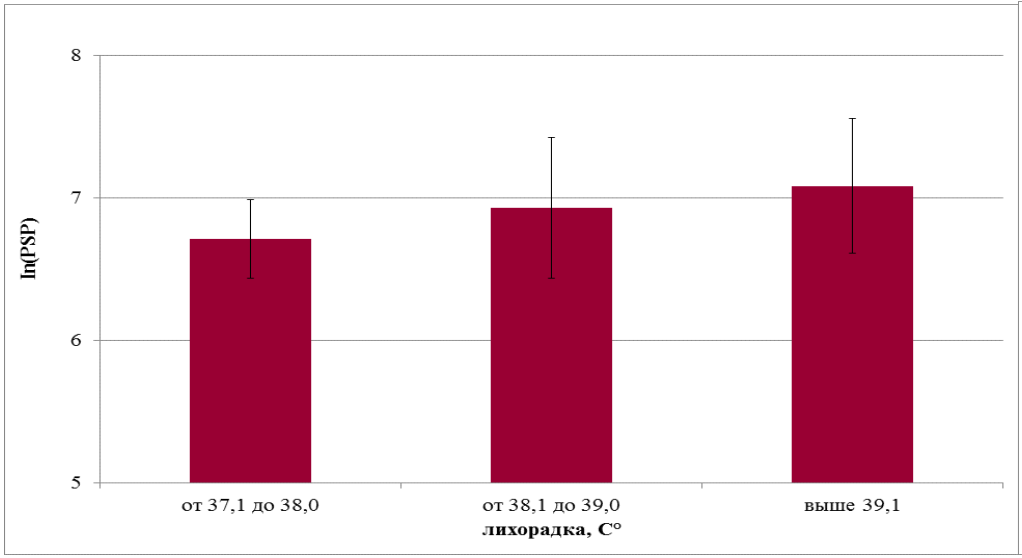


Рисунок IV.2.3.2.2 Связь уровня ln (PSP) и тяжести лихорадки

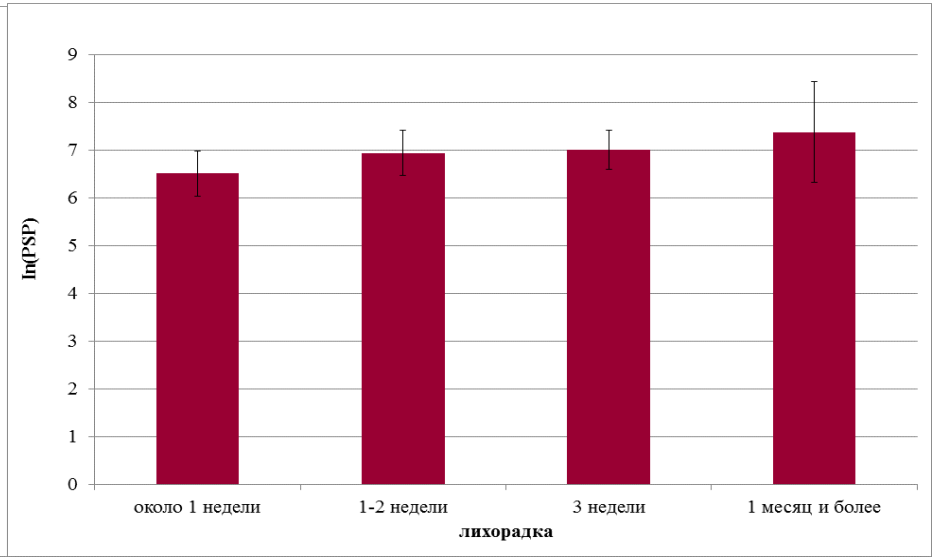
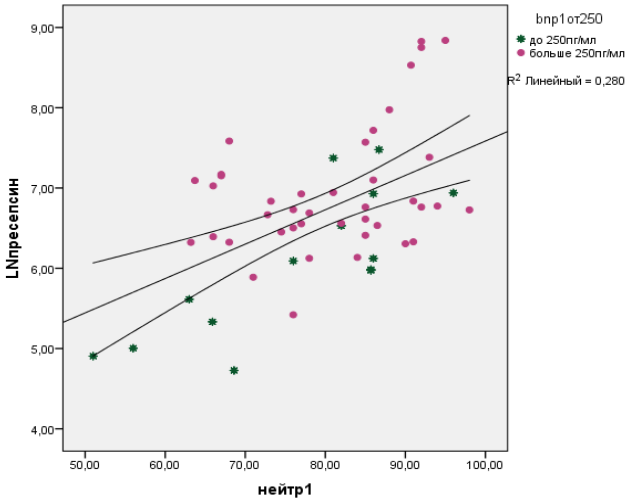
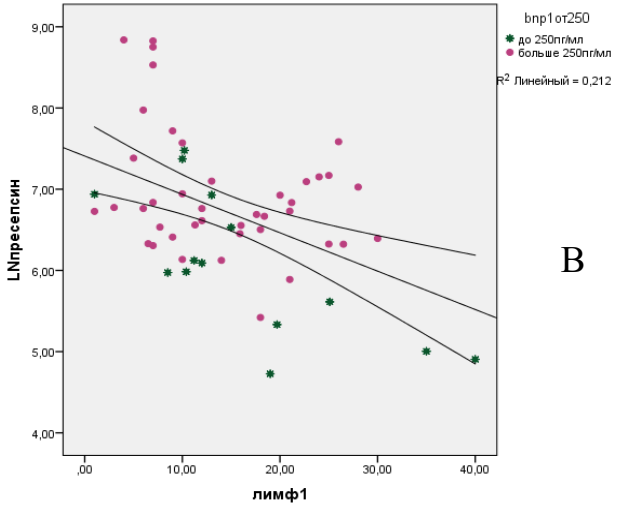


Рисунок IV.2.3.2.3 Связь уровня ln (PSP) и длительности лихорадки при NT-pro-BNP более 250 пг/мл

A

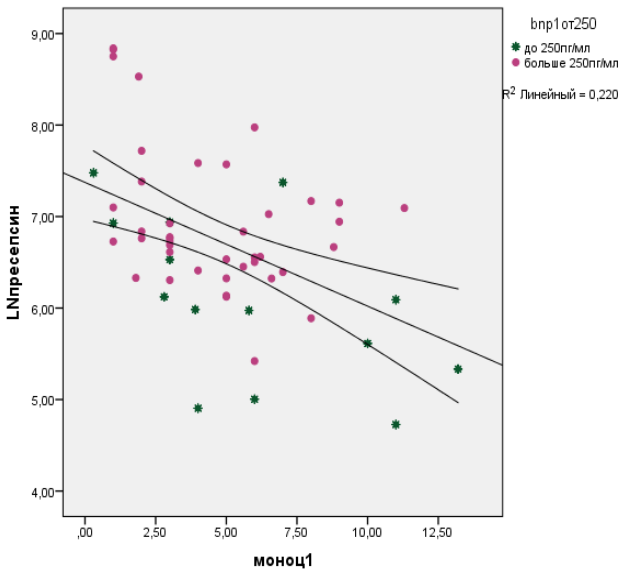


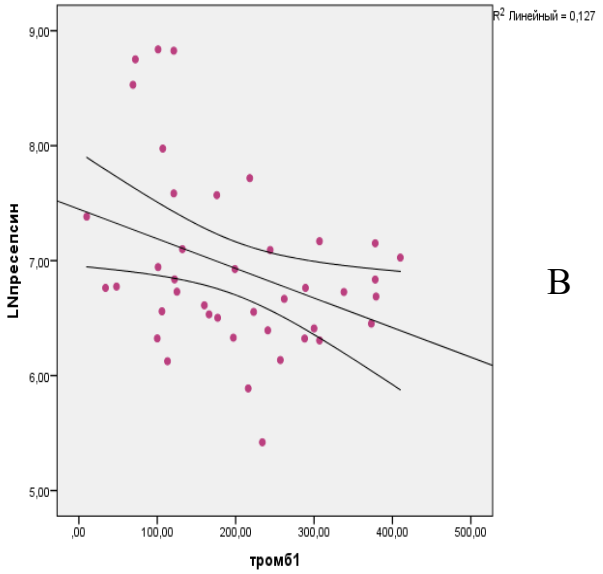


B

Рисунок IV.2.3.2.4 Связь уровня ln (PSP) и нейтрофилов (A), ln (PSP) и лимфоцитов (B) у пациентов с NT-pro-BNP более 250 пг/мл

A





B

Рисунок IV.2.3.2.5 Взаимосвязь уровня ln (PSP) и моноцитов (A), ln (PSP) и тромбоцитов у пациентов с NT-pro-BNP более 250 пг/мл

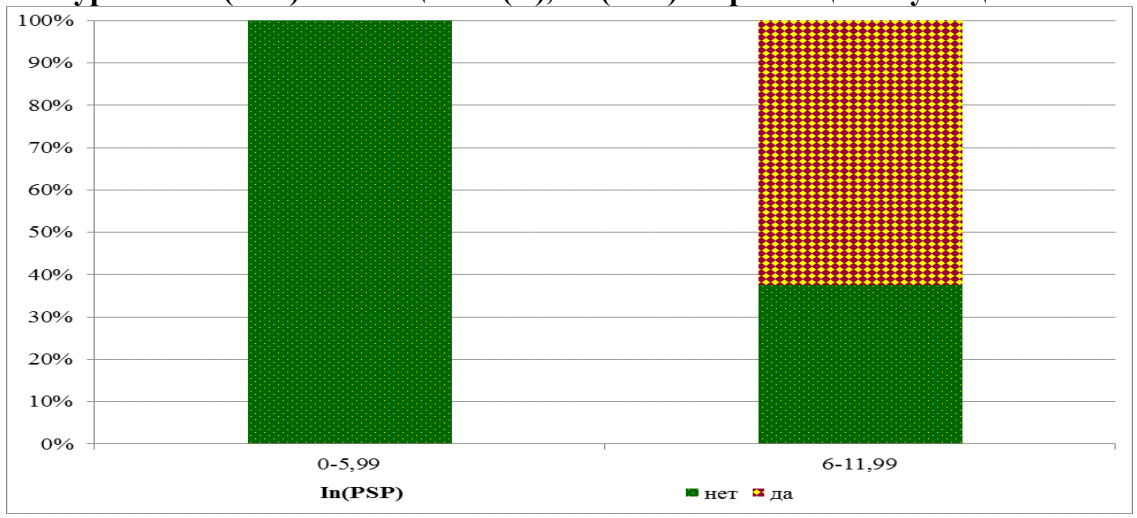


Рисунок IV.2.3.2.6 Распределение по уровню ln(PSP) в зависимости от наличия аритмии у больных с NT-pro-BNP более 250 пг/мл

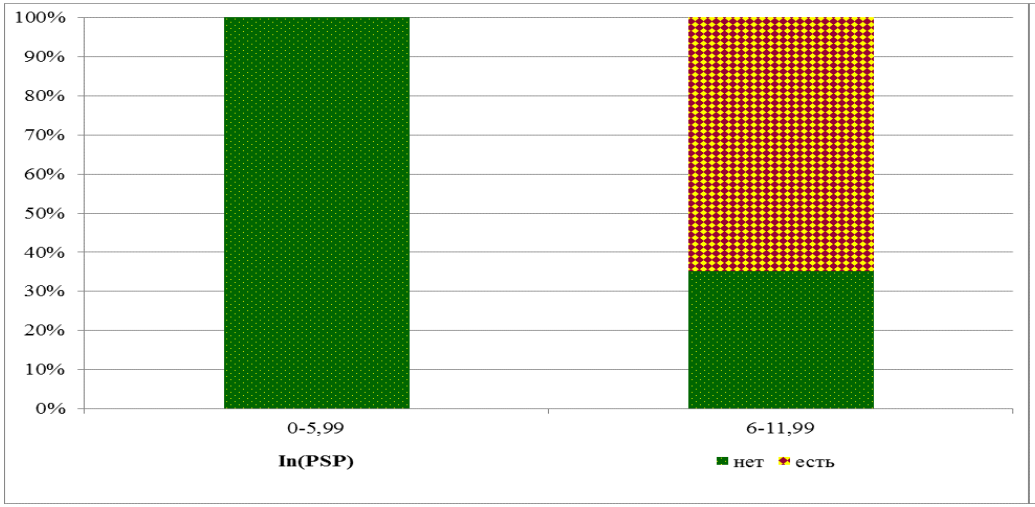


Рисунок IV.2.3.2.7 Взаимосвязь уровня ln(PSP) и изменений ST-T

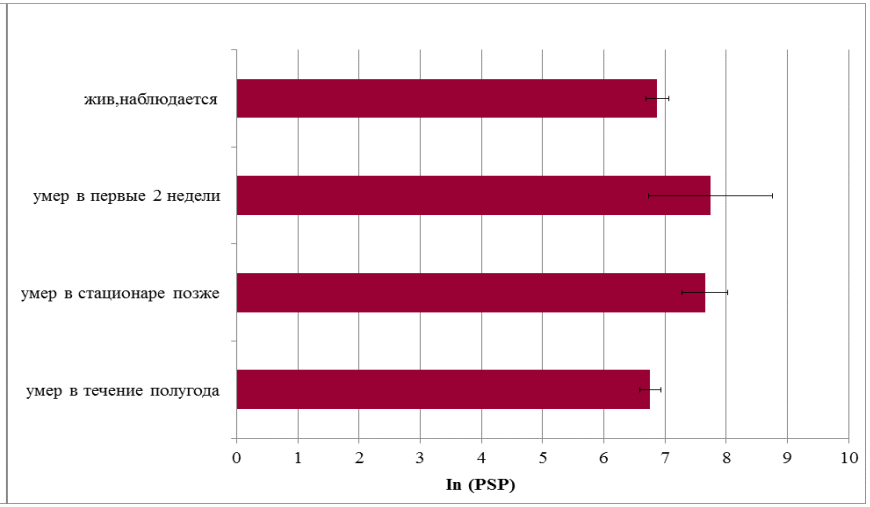
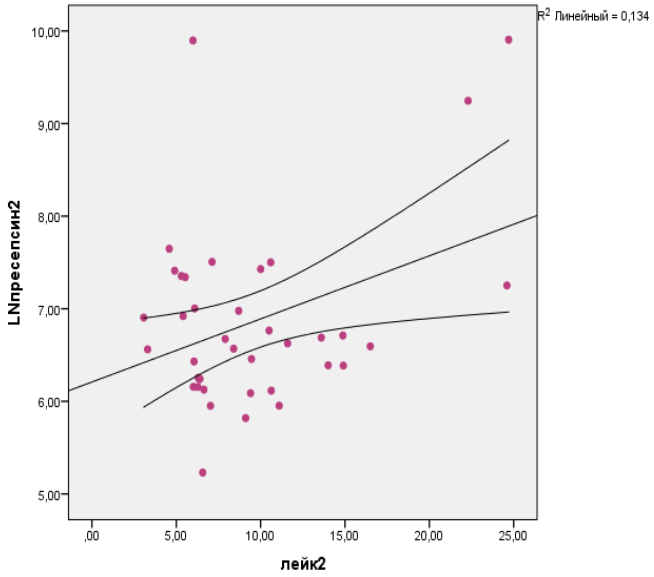
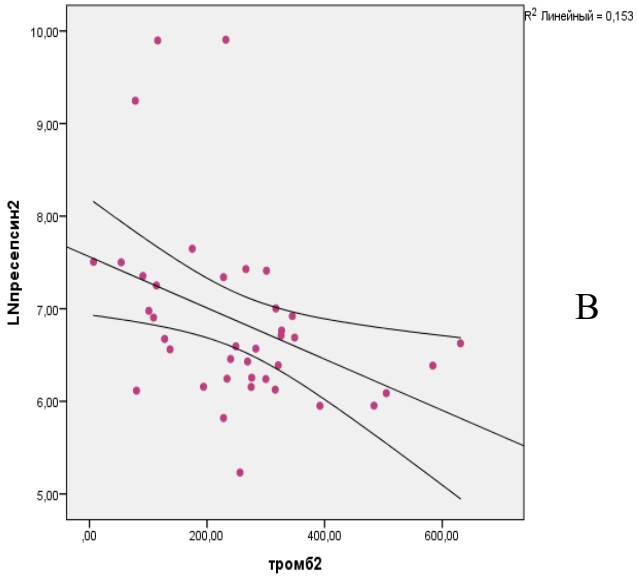


Рисунок IV.2.3.2.8 Взаимосвязь уровня ln (PSP) и исхода

A

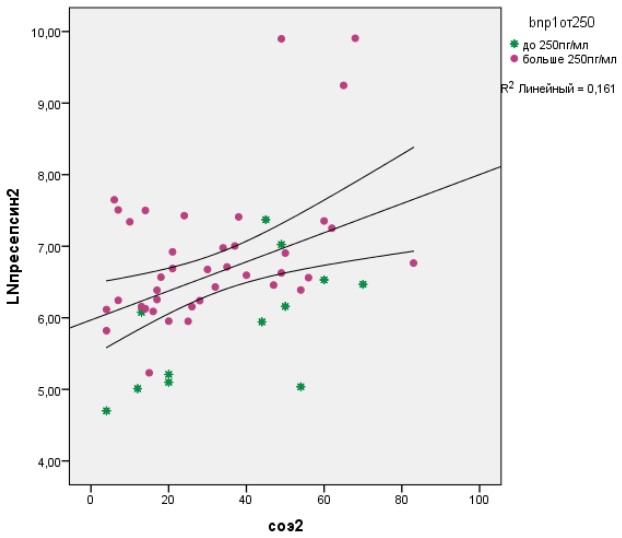


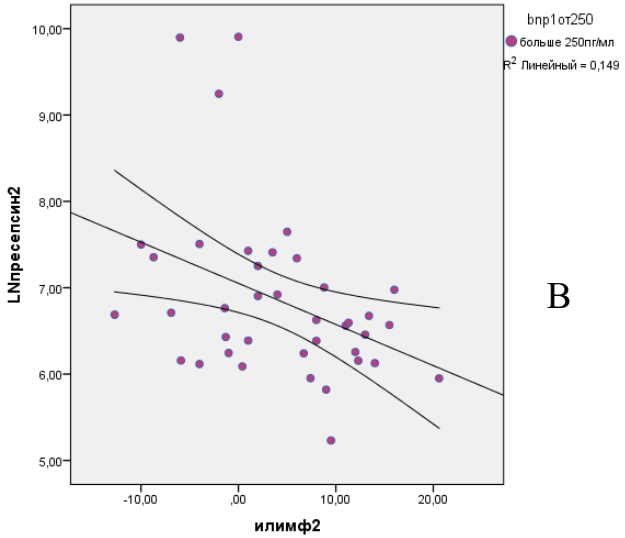


B

Рисунок IV.2.3.2.9 Связь уровня ln (PSP) и лейкоцитов (A), ln (PSP) и тромбоцитов через 3 недели при NT-pro-BNP более 250 пг/мл

A





B

Рисунок IV.2.3.2.10 Взаимосвязь уровня In (PSP) и СОЭ (А), In (PSP) и динамики лимфоцитов через 3 недели терапии

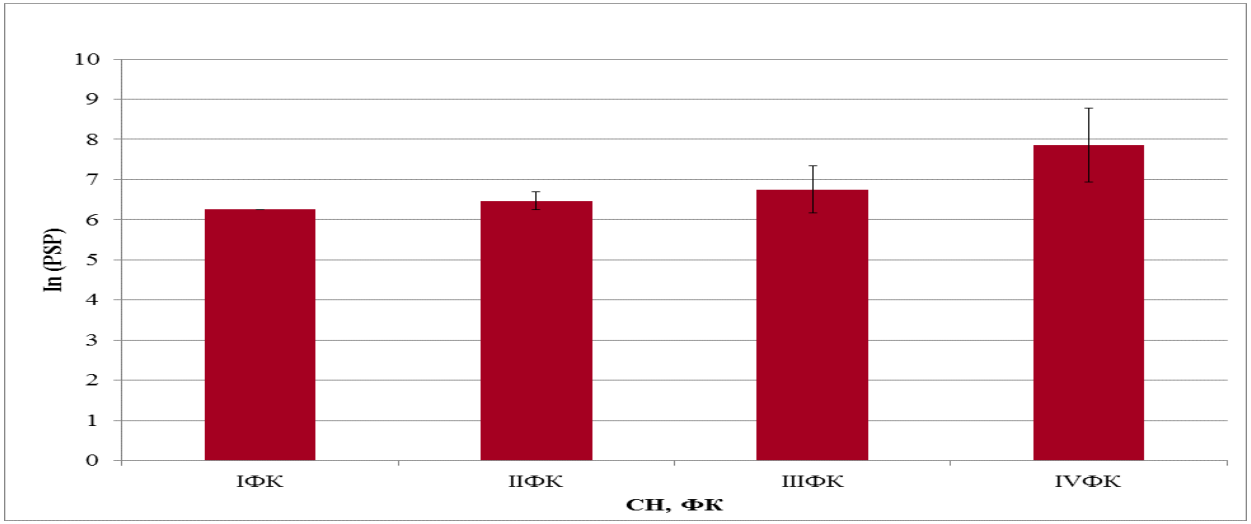


Рисунок IV.2.3.2.11 Взаимосвязь уровня In (PSP) и СН через 3 недели терапии

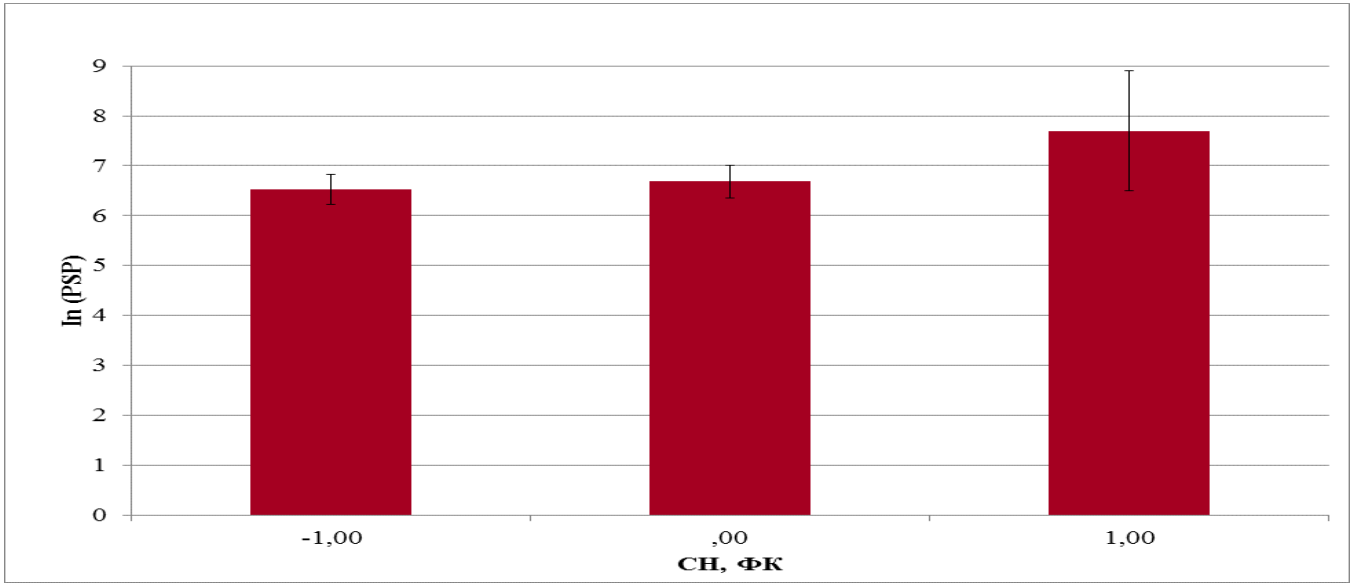


Рисунок IV.2.3.2.12 Уровень ln (PSP) в зависимости от динамики СН через 3 недели терапии

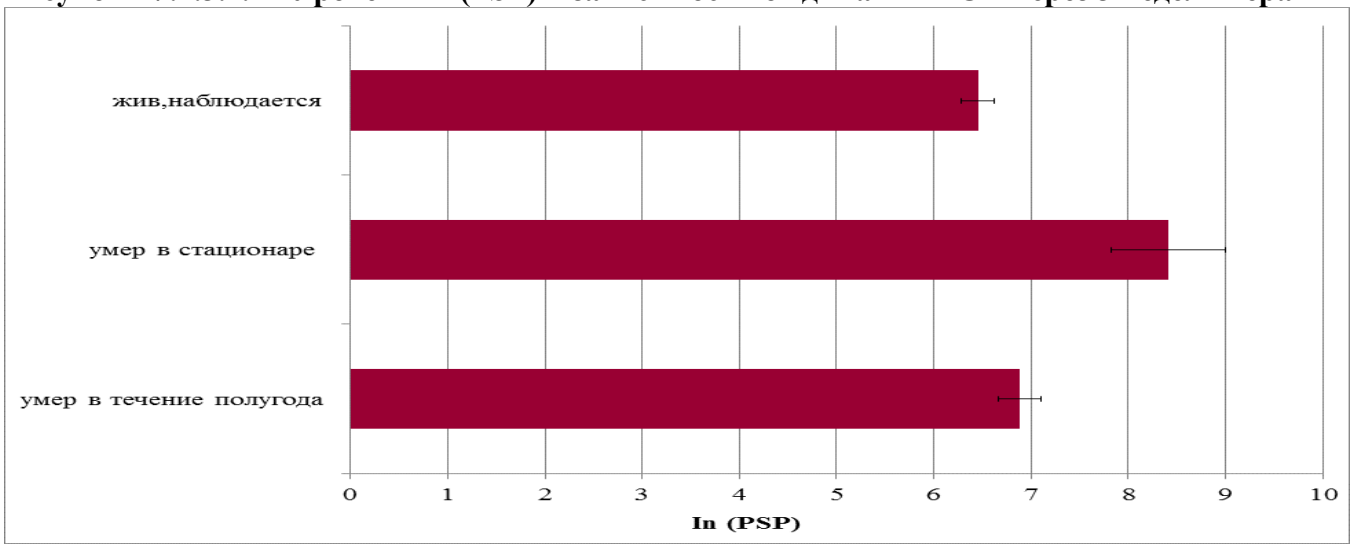


Рисунок IV.2.3.2.13 Взаимосвязь уровня ln (PSP) через 3 недели терапии с исходом заболевания

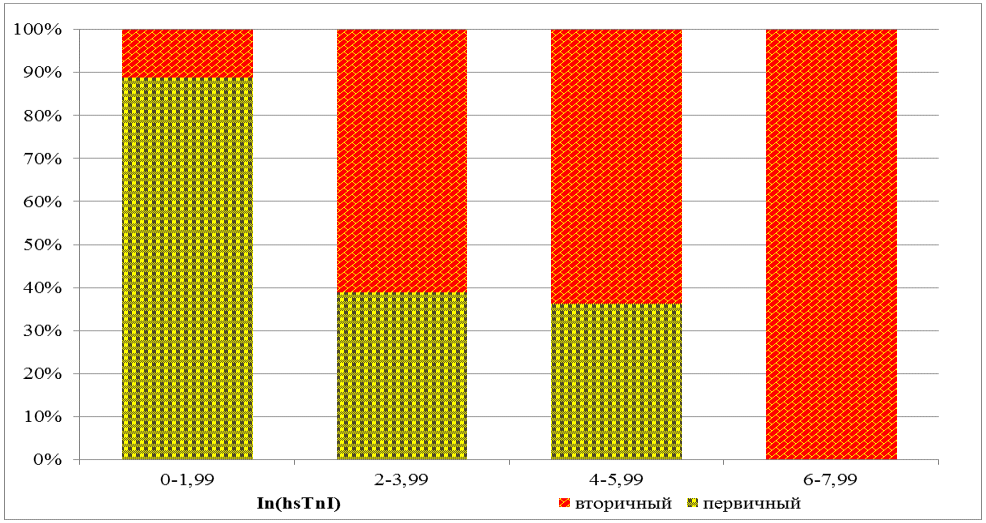


Рисунок IV.2.4.2 Распределение по уровню ln(hsTnI) в зависимости от варианта ИЭ у больных с выраженным поражением миокарда

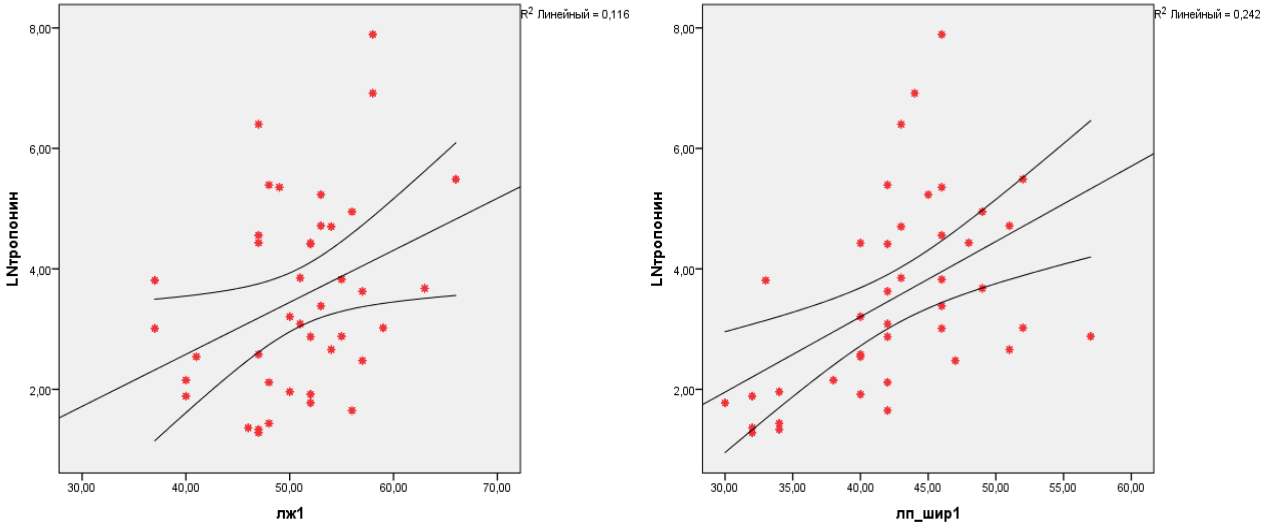
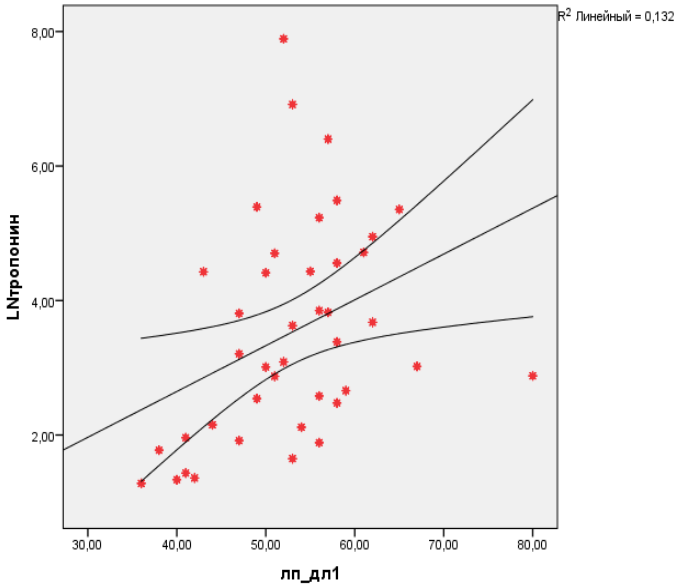
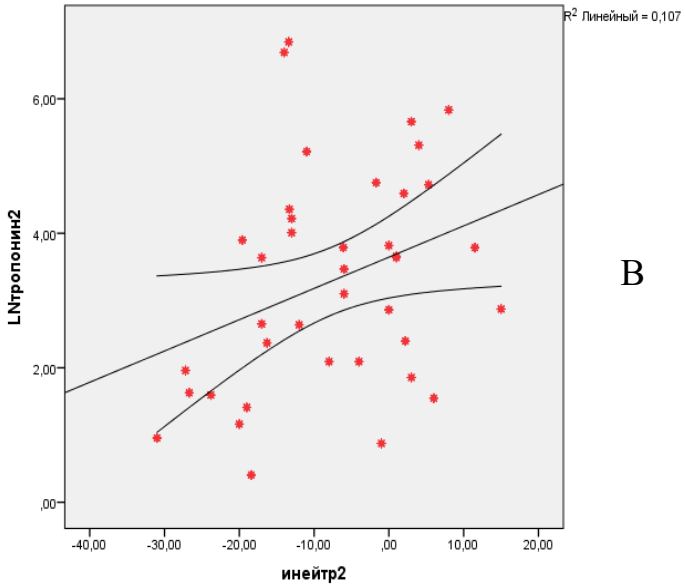


Рисунок IV.2.4.3 Взаимосвязь уровня ln(hsTnI) и размеров ЛЖ (А), ln(hsTnI) и ширины ЛП у пациентов с NT-pro-BNP более 250 пг/мл

A





B

Рисунок IV.2.4.4 Взаимосвязь уровня ln(hsTnI) и длины ЛП при поступлении (А); уровня ln(hsTnI) и динамики нейтрофилов через 3 недели терапии (В) у пациентов с NT-pro-BNP более 250 пг/мл

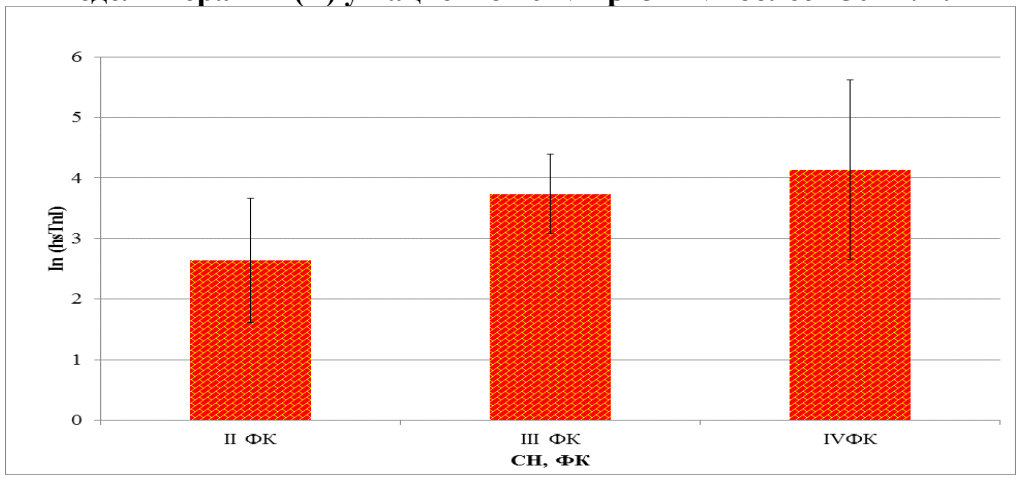


Рисунок IV.2.4.5 Уровень ln (hsTnI) при различных ФК СН у пациентов с NT-pro-BNP более 250 пг/мл

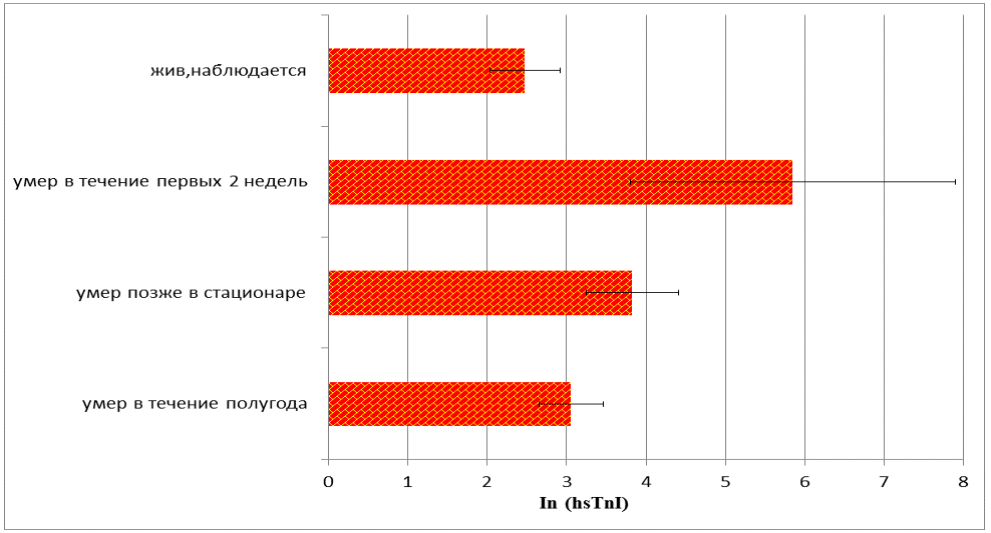
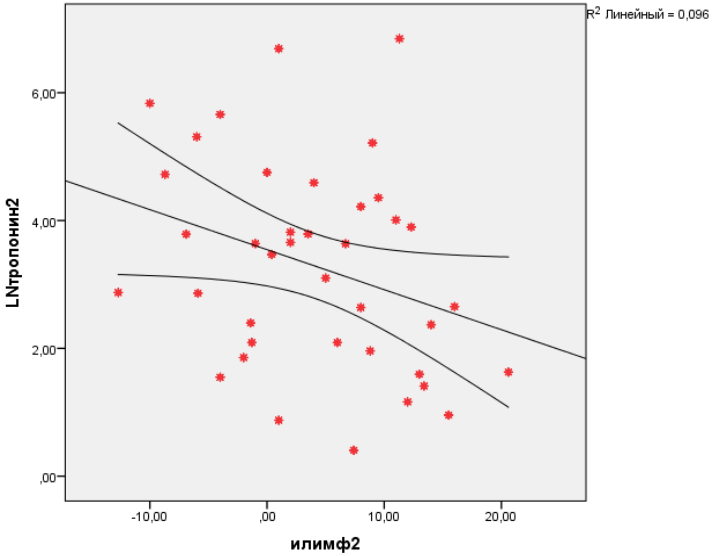
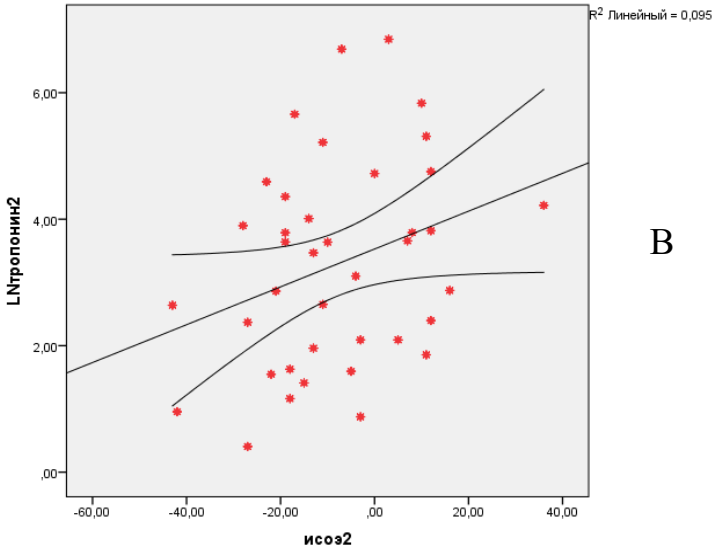


Рисунок IV.2.4.6 Взаимосвязь уровня In (PSP) при поступлении с исходом заболевания

A

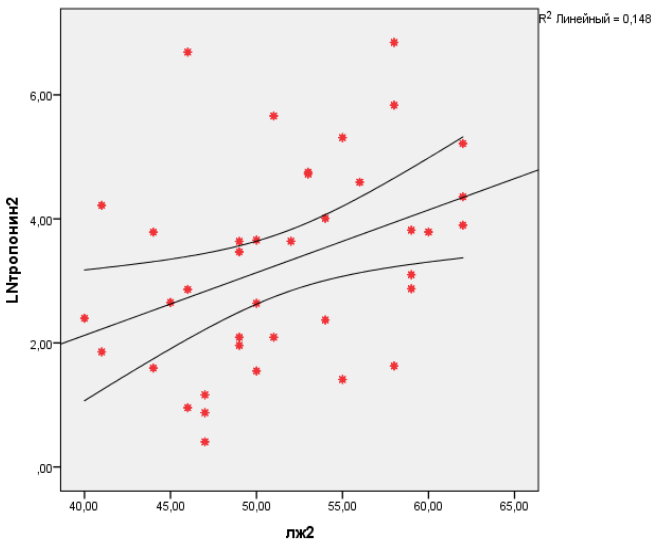


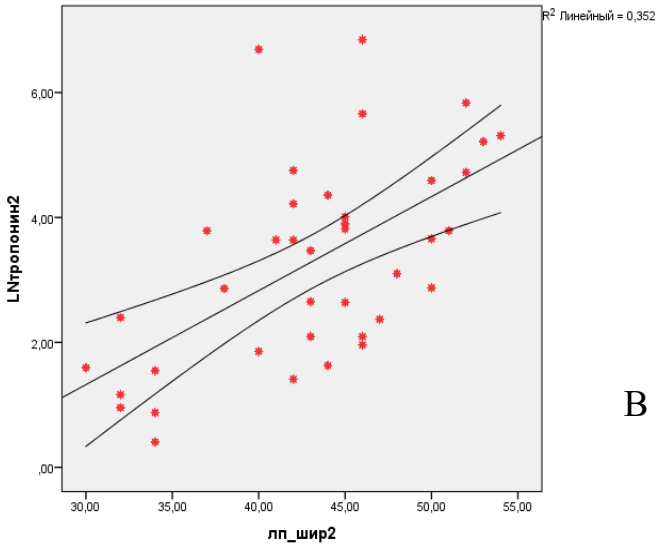


B

Рисунок IV.2.4.7 Взаимосвязь уровня In(hsTnI) и динамики лимфоцитов (A); уровня In(hsTnI) и динамики СОЭ (B) через 3 недели

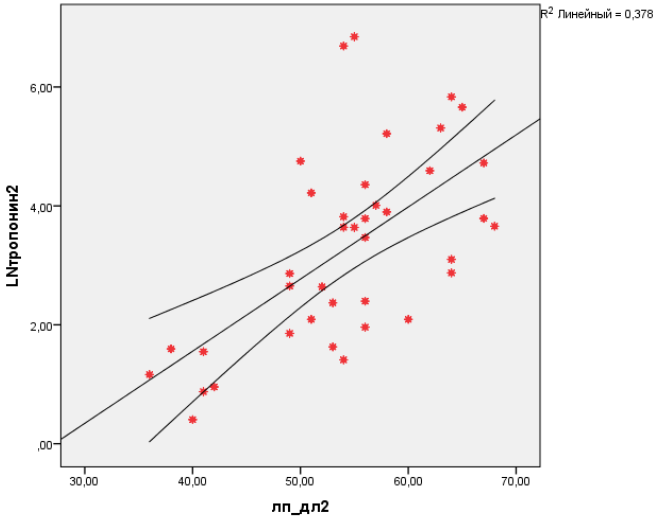
A





B

Рисунок IV.2.4.8 Связь уровня ln(hsTnI) и размеров ЛЖ (А), ln(hsTnI) и ширины ЛП через 3 недели при NT-pro-BNP более 250 пг/мл



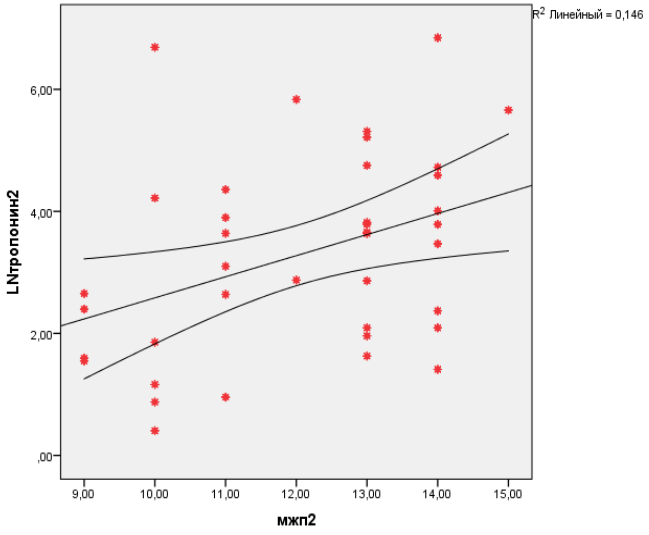


Рисунок IV.2.4.9 Взаимосвязь уровня ln(hsTnI) и длины ЛП (А), ln(hsTnI) и толщины МЖП через 3 недели терапии у пациентов

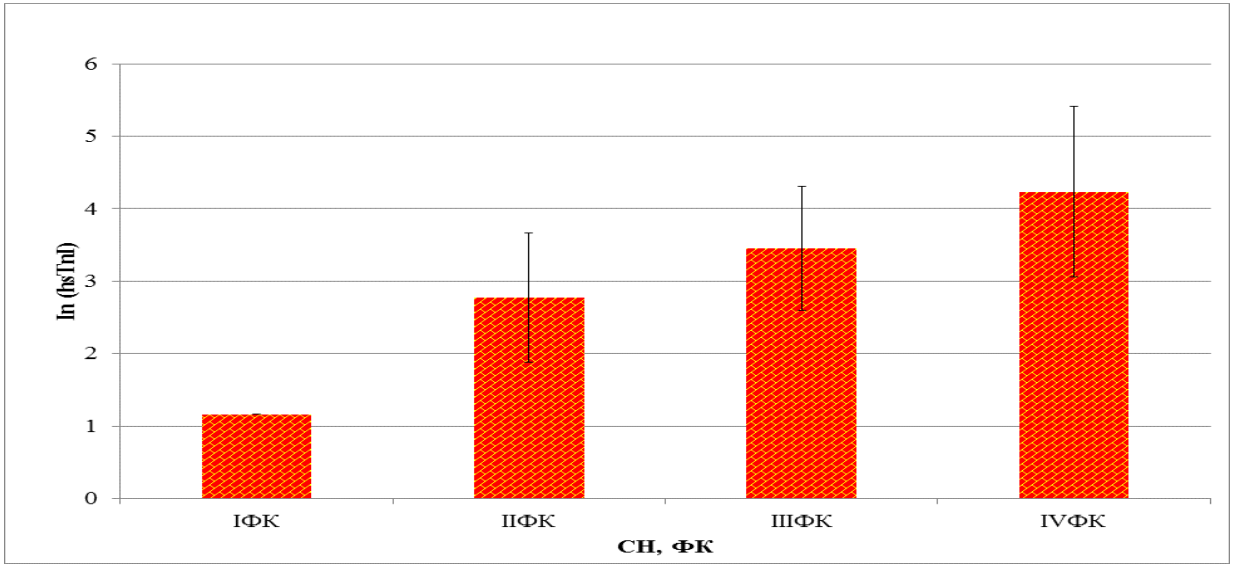


Рисунок IV.2.4.10 Уровень ln (hsTnI) при различных ФК СН через 3 недели терапии при NT-pro-BNP более 250 пг/мл

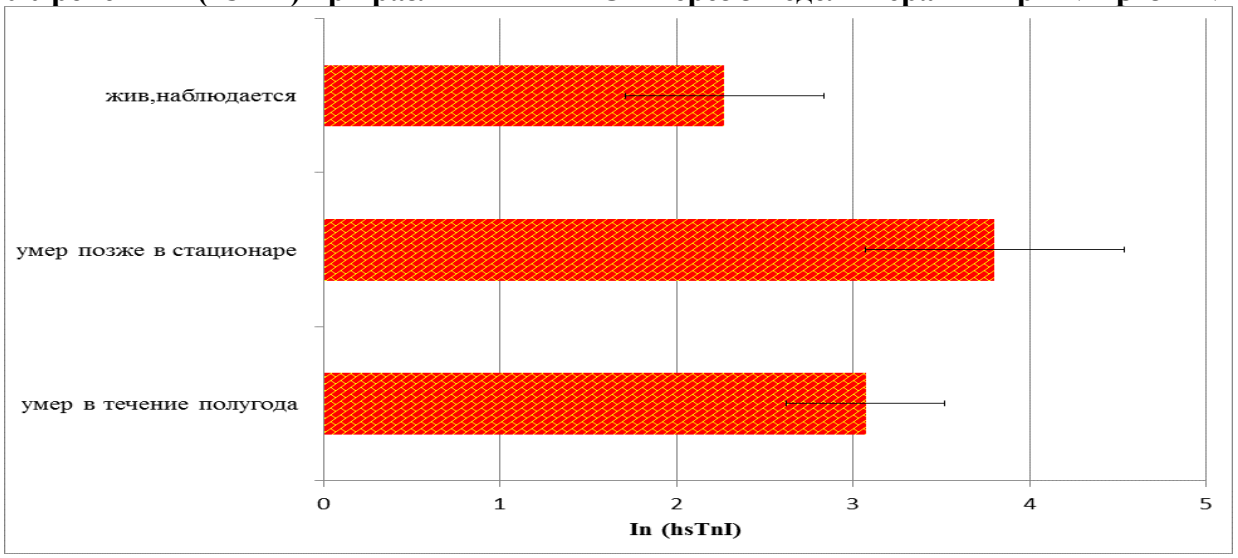
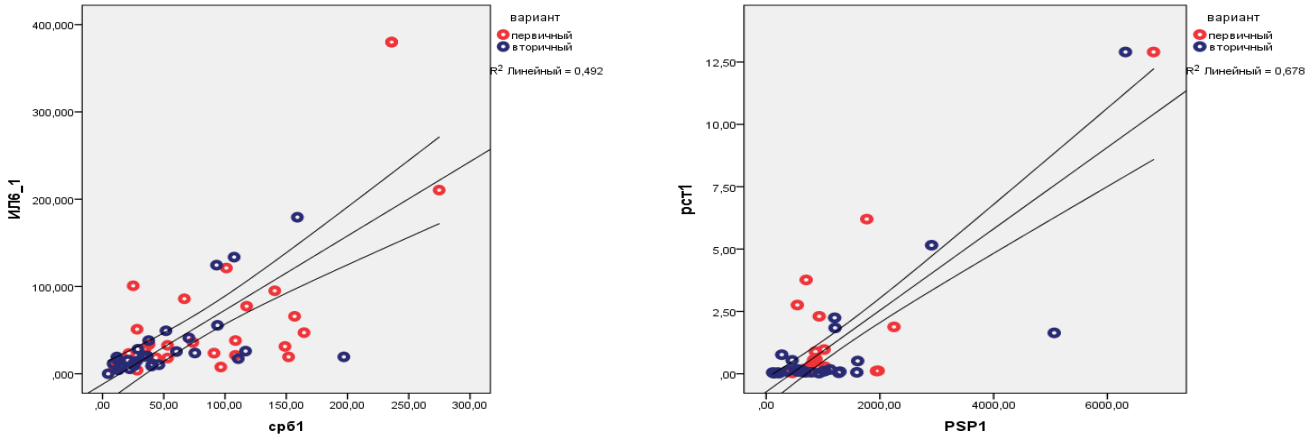


Рисунок IV.2.4.11 Взаимосвязь уровня ln (PSP) через 3 недели терапии с исходом заболевания

Приложение G Комплексное исследование биомаркеров воспаления, сосудистого эндотелиального фактора роста, бактериальной инфекции, повреждения и дисфункции миокарда при инфекционном эндокардите



A B

Рисунок V.2 Взаимосвязь уровня СРБ и ИЛ-6 (А); уровня PSP и PCT (В) при поступлении

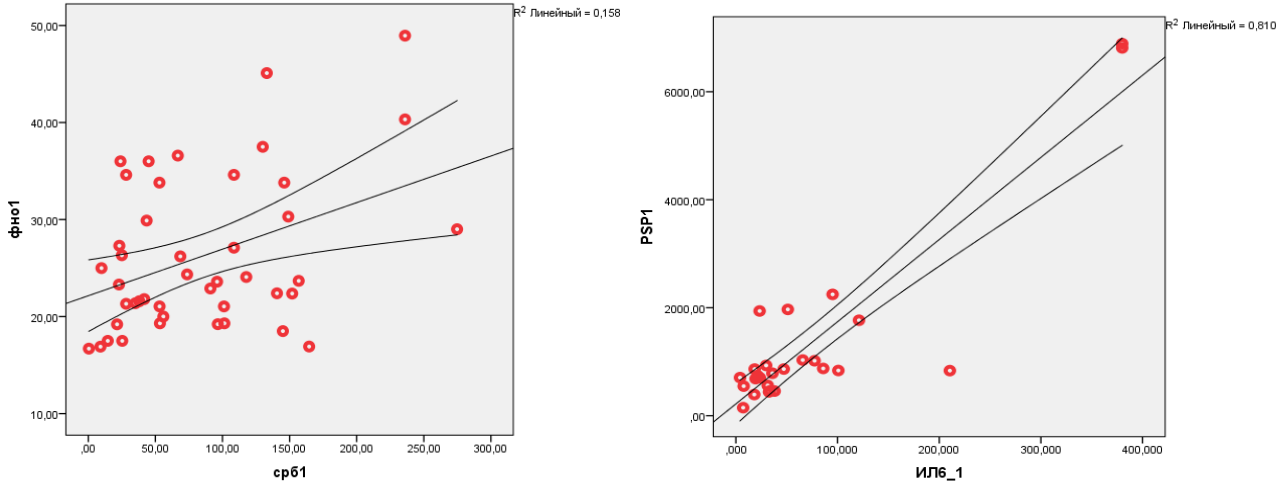
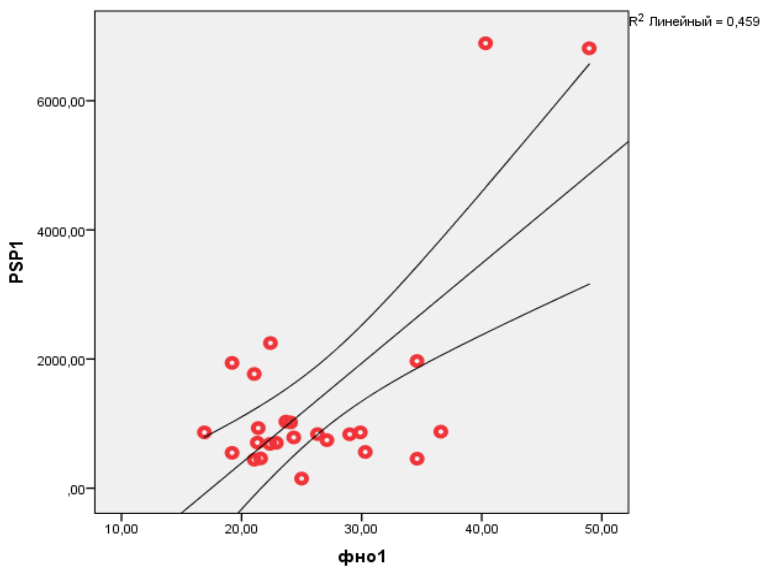
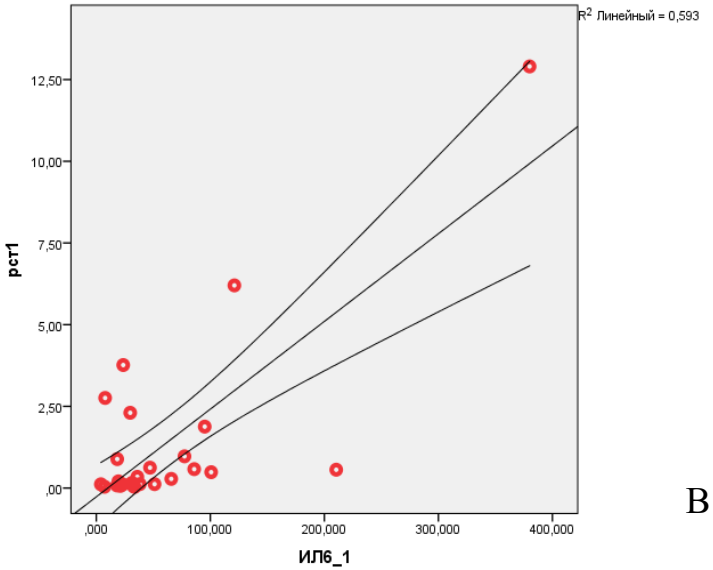


Рисунок V.3 Взаимосвязь уровня ФНОα и СРБ (А); уровня PSP и ИЛ-6 (В) при ПИЭ при поступлении

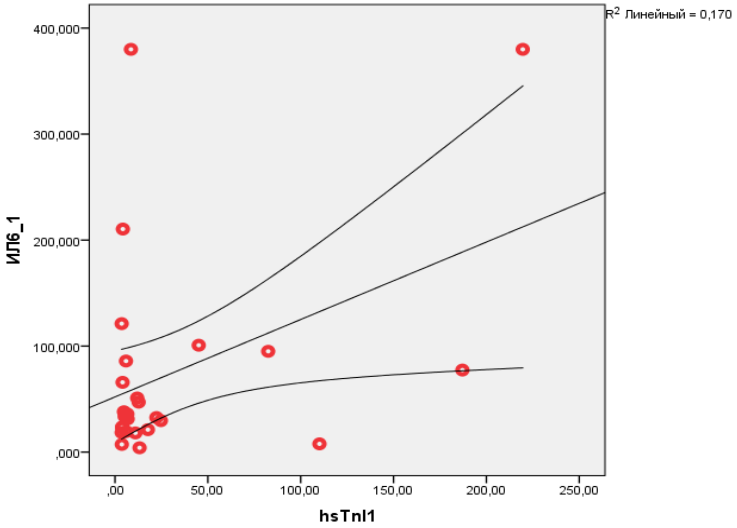
A





B

Рисунок V.4 Взаимосвязь уровня PSP и ФНОα (A); уровня PCT и ИЛ-6 (B) при ПИЭ при поступлении



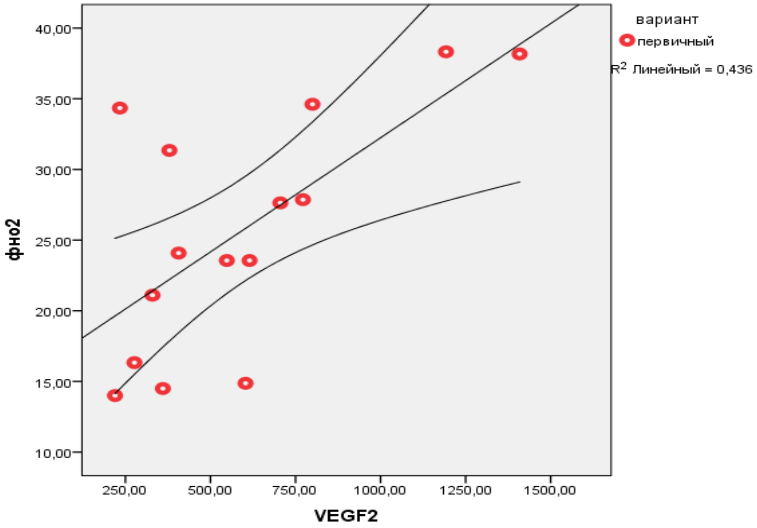
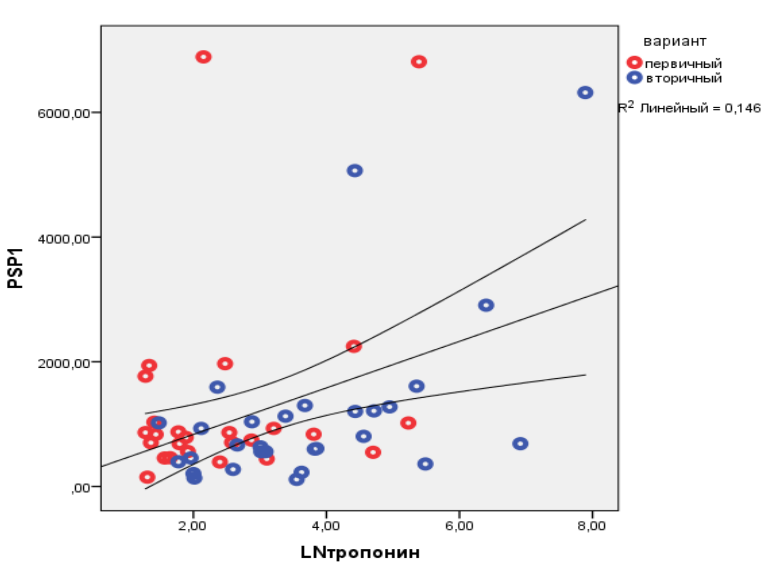
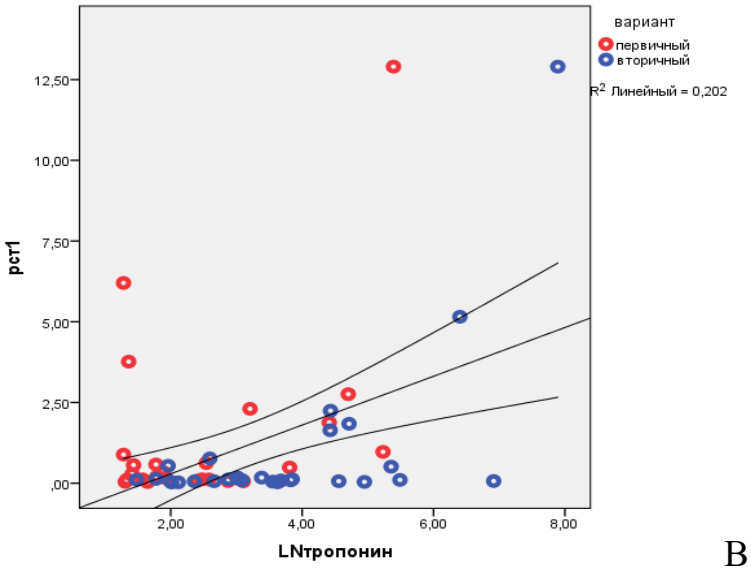


Рисунок V.5 Взаимосвязь уровня ИЛ-6 и ln(hsTnI) при поступлении (A); уровня ФНОα и VEGF (B) через 3 недели при ПИЭ

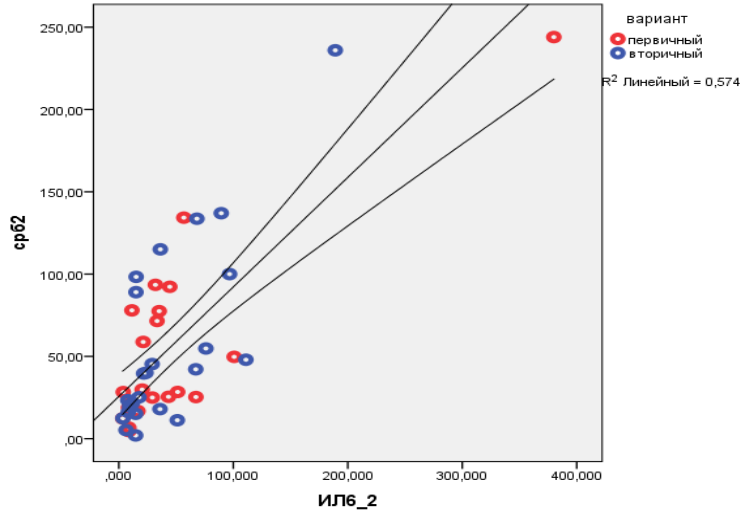


A



B

Рисунок V.6 Взаимосвязь уровня PSP и ln(hsTnI) (A); уровня PCT и ln(hsTnI) (B) при поступлении



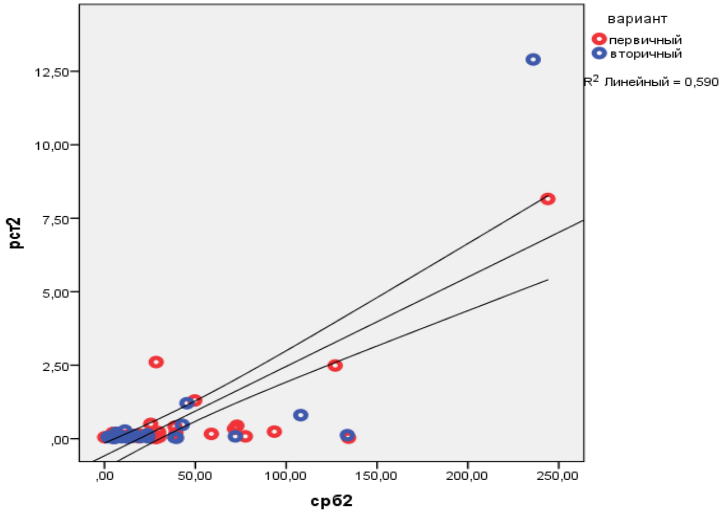
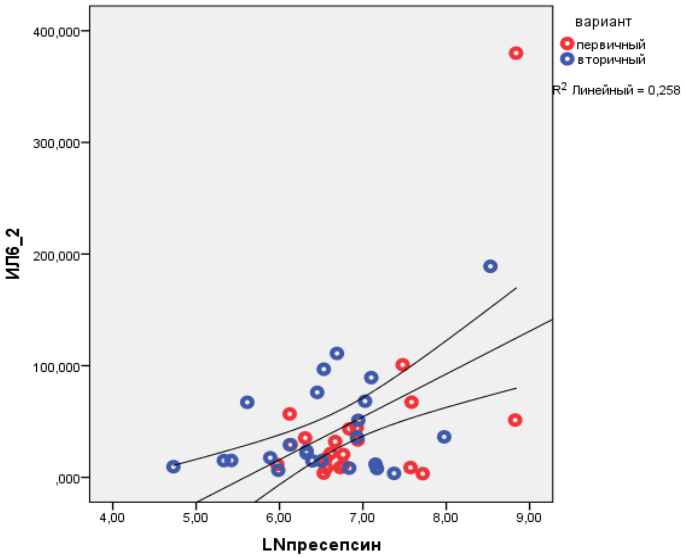
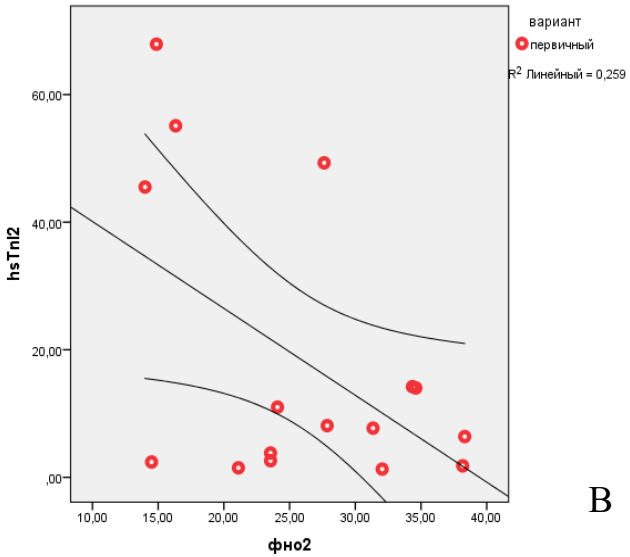


Рисунок V.7 Взаимосвязь уровня СРБ и ИЛ-6 (A); уровня PCT и СРБ (B) через 3 недели терапии

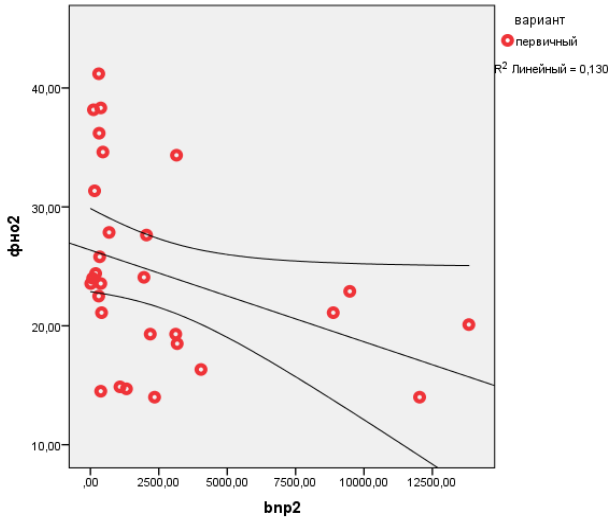
A





B

Рисунок V.8 Взаимосвязь уровня ИЛ-6 и ln(PSP) (A); уровня hsTnI и ФНОα (B) через 3 недели терапии при ПИЭ



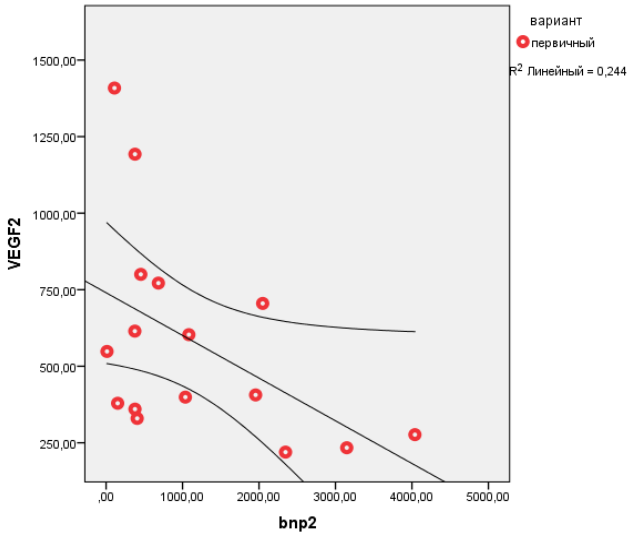
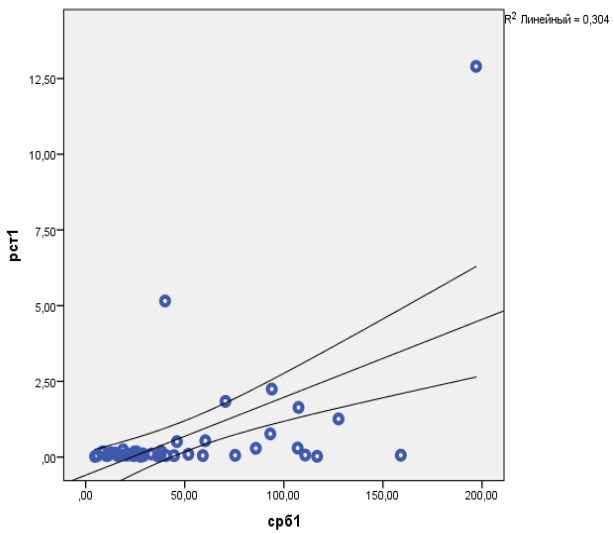
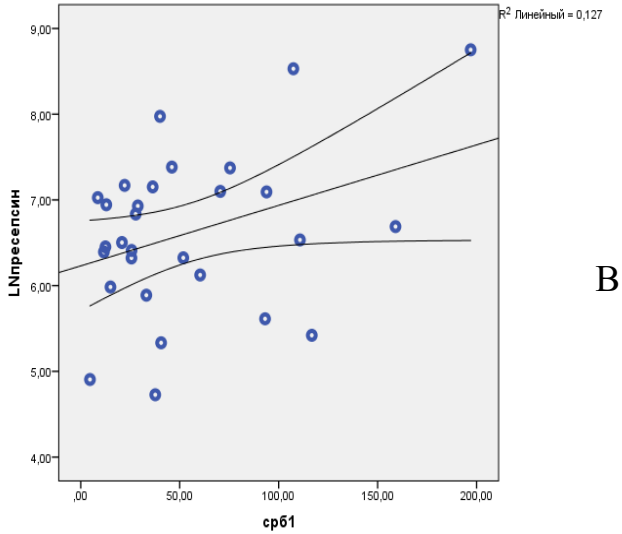


Рисунок V.9 Взаимосвязь уровня ФНОα и NT-pro-BNP (A); уровня VEGF и NT-pro-BNP (B) через 3 недели терапии при ПИЭ

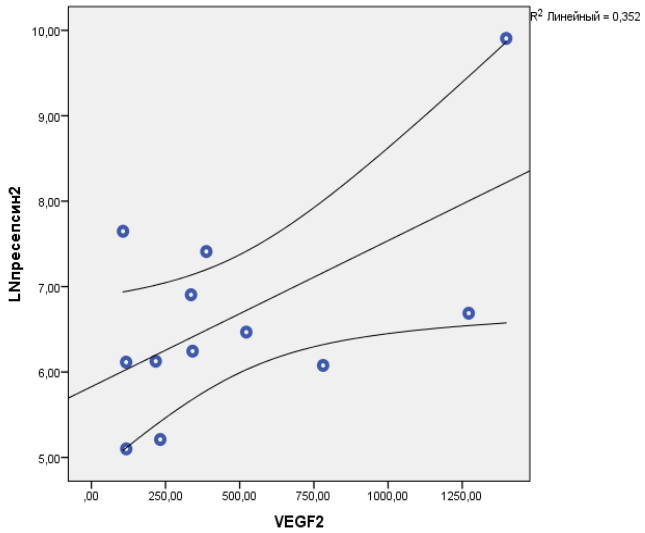
A





B

Рисунок V.10 Взаимосвязь уровня СРБ и PCT (A); уровня СРБ и In(PSP) (B) при поступлении при ВИЭ



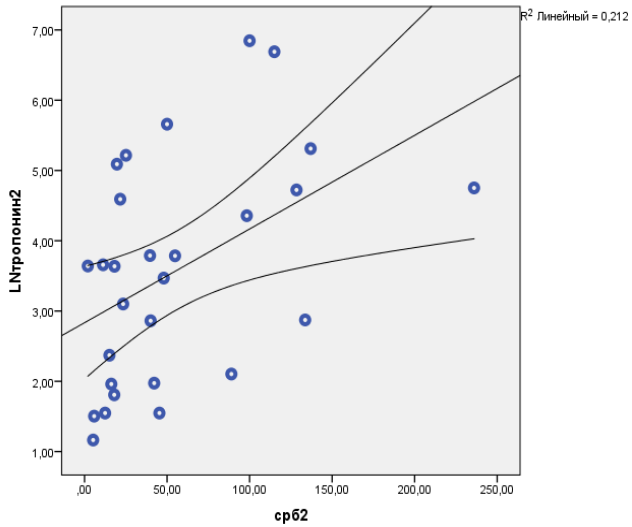
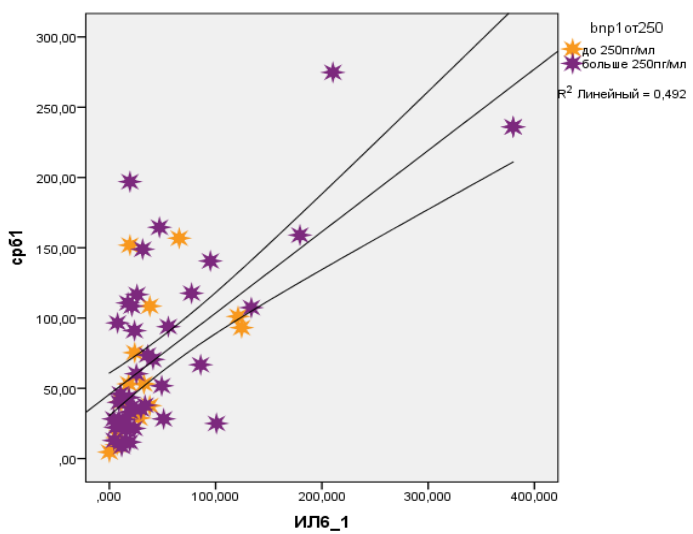
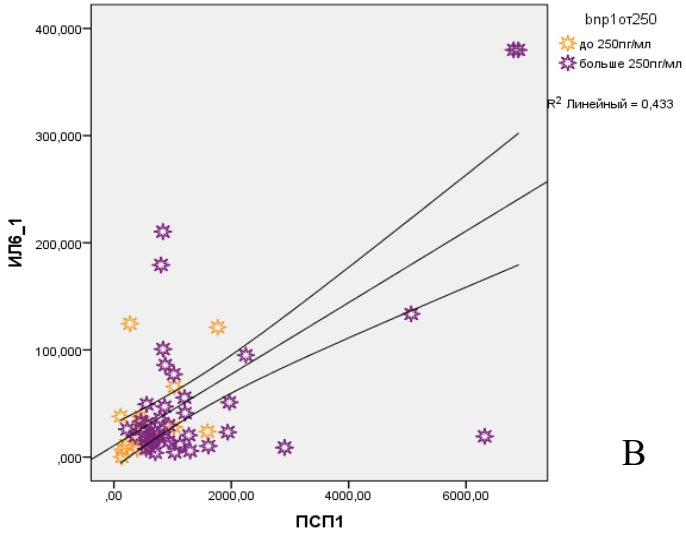


Рисунок V.11 Взаимосвязь уровня In(PSP) и VEGF (A); уровня In(hsTnI) и СРБ (B) через 3 недели терапии при ВИЭ

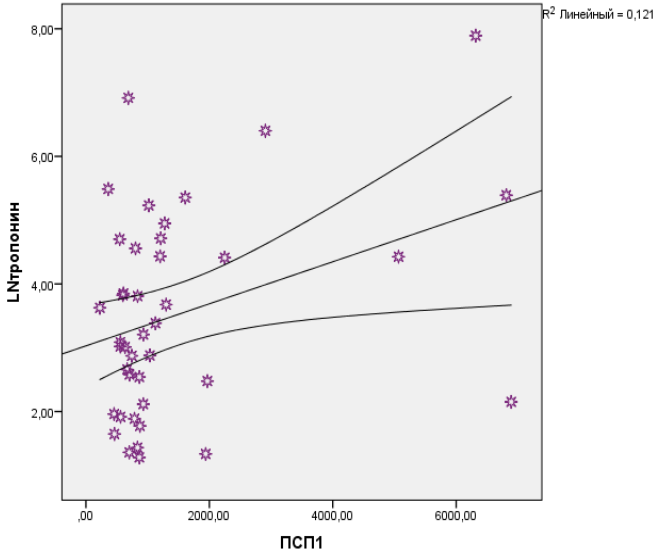
A





B

Рисунок V.12 Связь уровня СРБ и ИЛ-6 (А); уровня ИЛ-6 и PSP (В) при поступлении у больных с различным уровнем NT-pro-BNP



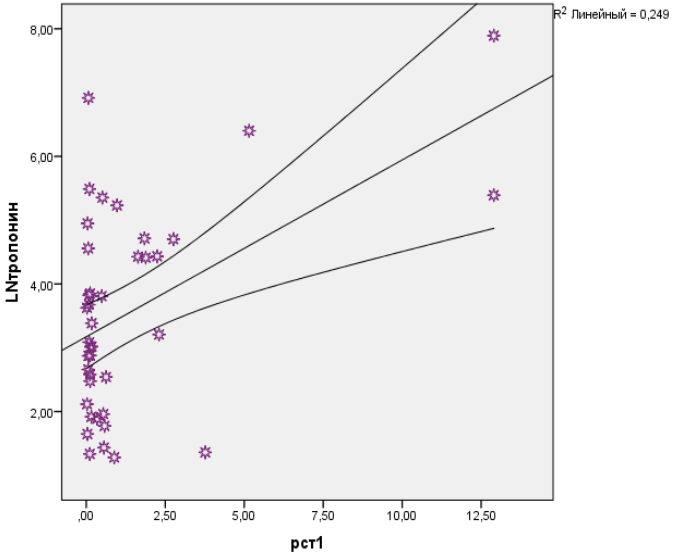
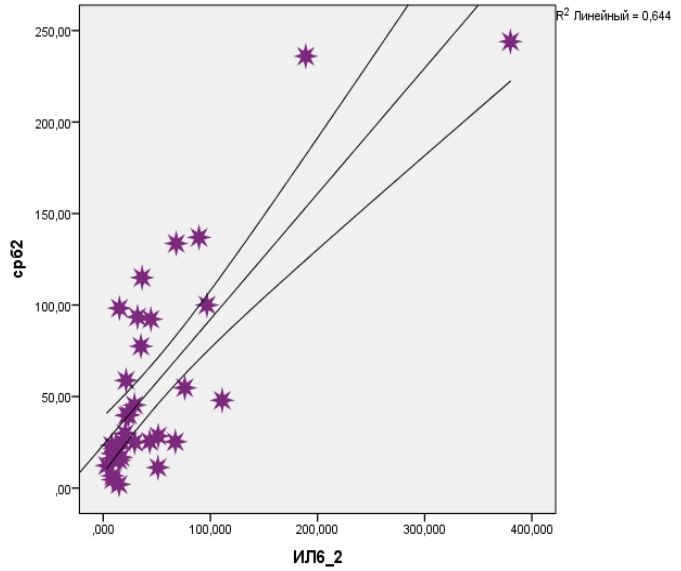
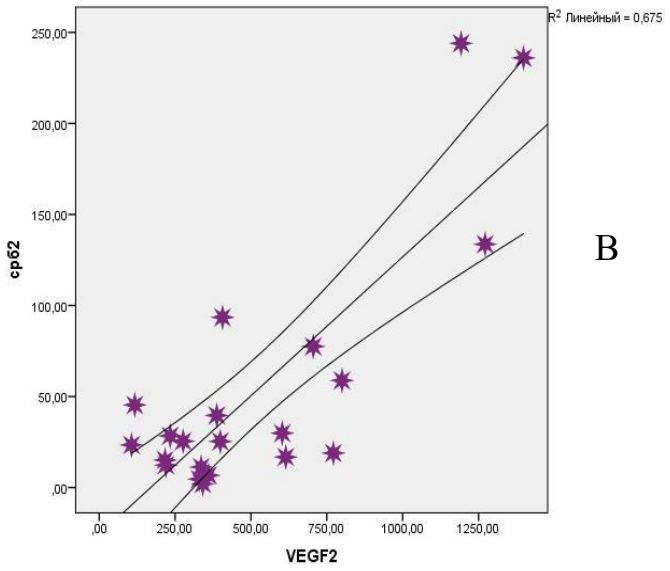


Рисунок V.13 Взаимосвязь уровня ln(hsTnI) и PSP (А); уровня ln(hsTnI) и PCT (В) при поступлении у пациентов с различным уровнем NT-pro-BNP

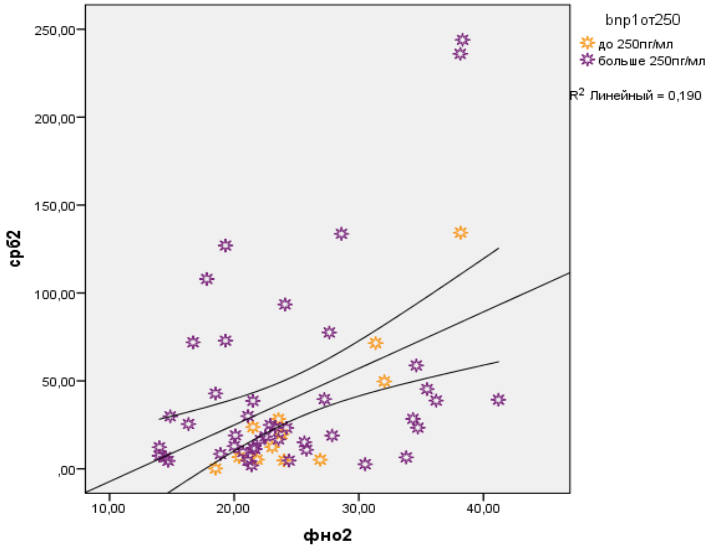
A





B

Рисунок V.14 Связь уровня СРБ и ИЛ-6 (А); уровня СРБ и VEGF (В) через 3 недели у больных с различным уровнем NT-pro-BNP



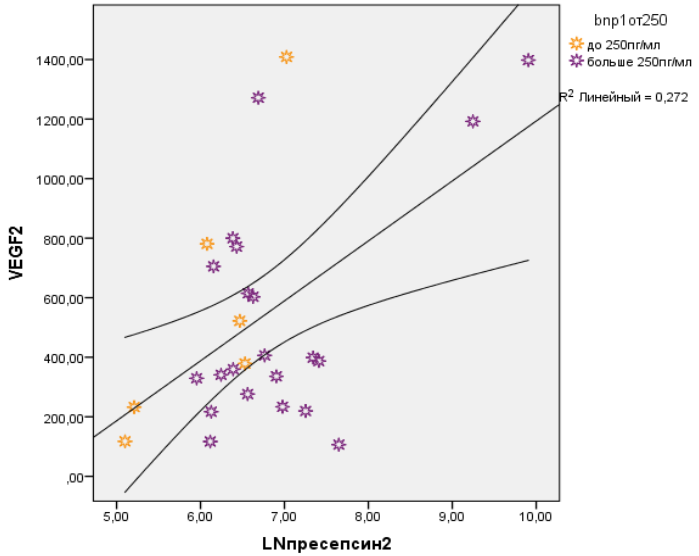
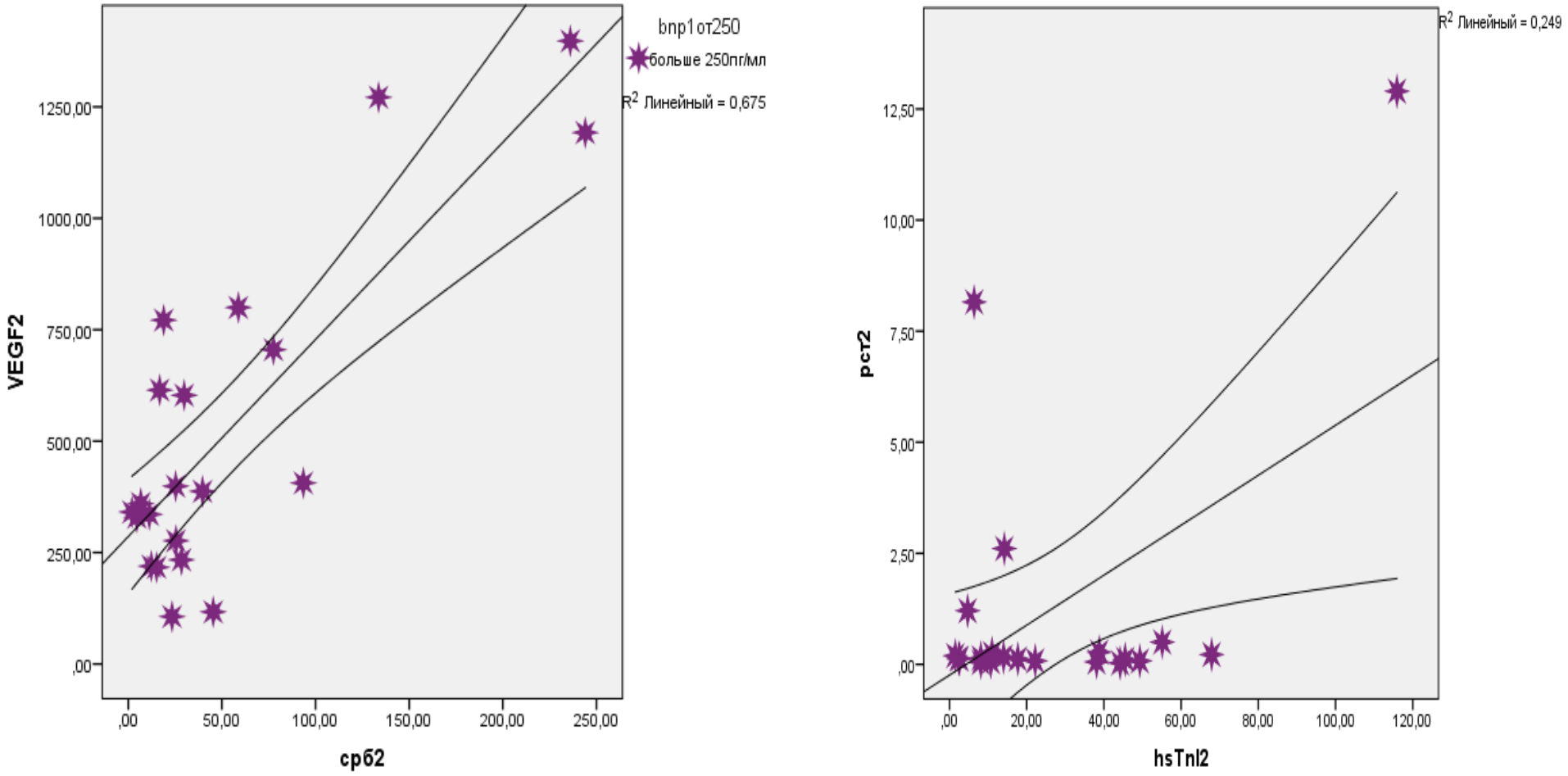


Рисунок V.15 Взаимосвязь уровня СРБ и ФНОα (А); уровня VEGF и ln(PSP) (В) через 3 недели терапии



A B

Рисунок V.16 Взаимосвязь уровня VEGF и СРБ (А); уровня PCT и hsTnI (В) через 3 недели терапии у больных с различным уровнем NT-pro-BNP