**БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**РЕФЕРАТ**

**На тему:**

**«Инфекционный эндокардит»**

**МИНСК, 2008**

***Инфекционный эндокардит (ИЭ)*** – это воспалительное заболевание инфекционной природы, при котором на клапанах, пристеночном эндокарде или на эндотелии крупных сосудов формируется патологический процесс в виде **вегетаций**, представляющих собой конгломерат из фибрина, тромбоцитов и микробных тел.

***Классификация ИЭ:***

* по этиологии:
* *стрептококковый;*
* *стафилококковый;*
* *грибковый* и др.;
* по клиническому течению:
* *острый* (более выражены симптомы, плохой прогноз);
* *подострый (затяжной)* (менее вирулентные м/о, прогноз лучше);
* по наличию предрасполагающего морфологического субстрата:
* *первичный* (30-40%) – на неизмененных клапанах сердца или пристеночном эндокарде;
* *вторичный* (на эндокарде, измененном вследствие врожденных или приобретенных нарушений, в т.ч. при кардиохирургических вмешательствах – протезировании клапанов):
* ранний ИЭ протезированного клапана (1-2 месяца после операции);
* поздний ИЭ протезированного клапана.

***Эпидемиология ИЭ:***

* заболеваемость – от 1 до 6 случаев на 100 000 населения;
* мужчины болеют в 2-3 раза чаще женщин;
* отмечается тенденция к «постарению» ИЭ (средний возраст больных достигает 50 лет);

**ЭТИОЛОГИЯ**

*Частота выявления отдельных возбудителей:*

* Streptococcus – 65%:
* *viridans* – 35% (широко представлен в полости рта и глотки, клеточные белки их стенки способны связываться с эндокардом, длительно персистируют),
* *bovis* – 15%,
* *faecalis* – 10% (слизистая ЖКТ и мочеполовой системы);
* Staphylococcus – 25%:
* *aureus* – 23% (кожа, слизистая носа; высоковирулентны, плохой прогноз, вызывают ранний ИЭ протезированных клапанов, а также у наркоманов),
* *epidermidis* – < 5%;
* Грам– бактерии (Pseudomonas aeruginosae, Klebsiella, Escherichia coli, Proteus) < 5%;
* Грибы (чаще при иммунодефицитных состояниях: прием цитостатиков, ГКС, злокачественные опухоли, в/в наркотики, протезы, длительно стоящий в/в катетер) < 5% (Candida, Aspergillus, Hystoplasma);
* Полимикробная флора < 1%.

**ПАТОГЕНЕЗ**

***Основные звенья:***

* *повреждение эндокарда или эндотелия сосудов* (при этом обнажается соединительная ткань, выделяются БАВ, стимулируется адгезия, образование тромбов; лейкоциты с фибрином образуют небактериальные вегетации, свойственные эндокардиту Либмана-Сакса);
* *проникновение возбудителя в кровь при нарушении целостности кожных покровов или слизистых оболочек* (в организме часто бывает транзиторная бактеремия – при удалении зуба, повреждении десны при чистке зубов и т.д.; м/о чаще грамотрицательные, но они редко закрепляются в вегетациях; механизм прилипания м/о к вегетациям связан с фибринонектином и коллагеном 4-го типа, которые способствуют адгезии);
* нарушение естественных защитных сил организма (м/о, попавшие в вегетации, не доступны для клеток иммунитета, т.к. покрыты фибрином и тромбоцитами; они находятся в неактивном состоянии; по мере роста вегетаций происходит разрушение клапана, развиваются пороки сердца, проявляющиеся недостаточностью клапана).

***Причины вторичного ИЭ (предшествуют повреждению эндотелия):***

* врожденные или приобретенные аномалии сердца, наиболее часто:
* ДМЖП (дефект межжелудочковой перегородки);
* ОАП (открытый артериальный проток);
* тетрада Фалло («синие» пороки);
* даже корригированный ВПС является фактором риска для ИЭ (!);
* ревматический порок сердца вследствие ОРЛ;
* дегенеративные поражения сердца (в первую очередь атеросклеротическое, чаще поражается аортальный клапан; возможно развитие ИЭ на измененном эндокарде в месте крупноочагового инфаркта миокарда или аневризмы);
* имплантация инородных тел (искусственные клапаны).

Процесс чаще поражает *митральный* и *аортальный* клапаны (пороки чаще по типу недостаточности), что вызывает перегрузку миокарда и приводит к сердечной (чаще левожелудочковой) недостаточности. Инфекция может распространяться на кольцо клапана и на миокард, вызывая его абсцессы. Вегетации могут разрушаться, тогда их фрагменты попадают в кровоток, вызывая эмболию как большого, так и малого круга кровообращения. Вследствие длительного персистирования инфекции и воспалительного процесса истончаются стенки сосудов, а также начинаются аутоиммунные воспалительные процессы из-за избыточного ответа организма. При повреждении эндокарда обнажаются молекулы, к которым образуются аутоантитела – ревматоидные факторы (к Fc-фрагменту IgG), антинуклеарные антитела, криоглобулины. Они соединяются с антигенами, образуя иммунные комплексы, которые откладываются с субэндотелиальном слое сосудов, туда же стремится и комплемент, что приводит к аутоиммунному васкулиту. Чаще поражаются почки (гломерулонефриты), может быть миокардит, перикардит, артрит. При пристеночном расположении эмбола возможна *микотическая аневризма сосуда* – истончение и выбухание его стенки.

**КЛИНИКА**

***Основные синдромы:***

**1. Общеинфекционный синдром** (самый частый)**:**

* повышение температуры (*персистирующий* характер, чаще субфебрильная, реже лихорадка с ознобом и потоотделением);
* симптомы интоксикации: слабость, утомляемость, снижение работоспособности, потеря массы тела, ухудшение аппетита, головная боль;
* артралгии и миалгии (40-50%);
* спленомегалия;
* лимфаденопатия (генерализованная, л/у незначительно увеличены, безболезненны).

**2. Синдром поражения сердца:**

Включает *прямые и косвенные признаки формирующегося порока сердца*.

***Прямые*** – в первую очередь, *шумы*:

* аускультацию необходимо производить внимательно, несколько раз в сутки, в течение несколько дней;
* играет роль не столько изменение старого шума, сколько появление новых шумов;
* шум лабильный;
* при митральной недостаточности – систолический шум, максимальный на верхушке;
* при аортальной недостаточности – диастолический, по левому краю грудины;
* может наблюдаться не только недостаточность, но и относительный стеноз вследствие слипания стенок клапана при воспалении;
* будут также *симптомы сердечной недостаточности* (обычно левожелудочковой, т.к. чаще поражаются аортальный и митральный клапаны (75% и 50% соответственно) в то время как трикуспидальный – только в 25% случаев;
* в течение первого месяца ИЭ при отсутствии вегетаций на ЭхоКГ доверяем только аускультации.

***Косвенные:***

* дилятация различных камер сердца вследствие перегрузки;
* расширение левых границ сердца;
* приглушение I тона;
* снижение диастолического давления при артериальной недостаточности;
* «пляска каротид», симптом Мюссе (ритмическое толчкообразное подергивание головы, синхронное с пульсом – при недостаточности аортального клапана).

**3. Синдром поражения кожи и слизистых оболочек (10-20%):**

* *петехии* – вследствие микроэмболии сосудов (чаще на конъюнктиве (*пятна Лукина-Либмана*), слизистой щеки, мягкого неба, коже дистальных отделов конечностей), группами, бледнеют в течение 2-3 дней и исчезают.
* *линейные геморрагии* – также вследствие микроэмболии сосудов (под ногтевой пластинкой, не доходя до ее конца, длиной 1-2 мм, группами, исчезают через 2-3 дня).
* *узелки Ослера* – продуктивное воспаление мягких тканей вокруг эмбола в сосуде (подкожные болезненные узелки в области подушечек пальцев, реже – thenar, hypothenar, длиной 2-3 мм, исчезают через неделю).
* *пятна Дженуэя* – на подушечках пальцев в виде макулярной сыпи, безболезненны, быстро проходят.
* из-за применения антибиотиков симптомы этой группы встречаются редко.

**4. Тромбоэмболический синдром (35-40% и более):**

Эмболии сосудов *головного мозга* (50%), что приводит к инфарктам мозга (это может быть первым симптомом ИЭ, особенно у пожилых, у 4-14% ИЭ начинается с инфаркта мозга), *почек* (может быть транзиторная гематурия), *селезенки*, *печени*, *брыжейки*, *сетчатки*. Болевой синдром не выражен.

**5. Синдром аутоиммунной патологии:**

* *гломерулонефрит* (как правило, с изолированным мочевым синдромом, протеинурия не очень высокая, эритроцитурия, цилиндрурия, транзиторные нарушения выделительной функции почек);
* *миокардит*;
* *перикардит* (экссудативный);
* *артрит* с синовиитами крупных суставов.

**ДИАГНОСТИКА**

***Лабораторные методы исследования:***

*Общий анализ крови:*

* лейкоцитоз с нейтрофилией, гиперлейкоцитоз характерны для высоковирулентных штаммов, при внесердечных и внутрисердечных абсцессах;
* токсическая зернистость нейтрофилов;
* анемия токсического генеза, нормоцитарная, нормо- или гипохромная;
* повышение СОЭ – может длительно сохраняться после эрадикации инфекции.

*Биохимический анализ крови* – повышены острофазовые белки – СРБ, серомукоид, церулоплазмин, гаптоглобин; диспротеинемия, общий белок не изменен.

*Общий анализ мочи* – изменен при ГН, ТЭ, токсическом действии ЛС (интерстициальный нефрит).

*Иммунологический анализ крови* – повышены ЦИК, IgG, IgM, снижена общая гемолитическая активность комплемента, положительный ревматоидный фактор (у 60-70%), невысокие титры.

*Посев крови* – (не менее 3 исследований, max – 6), для каждого анализа – отдельная венепункция Забор крови производить либо до назначения антибиотиков (если позволяет состояние пациента), либо после временной их отмены на сутки (лучше на 2-3), чтобы не было заведомо отрицательного результата. Если отменить антибиотики сложно, то сделать это хотя бы на 3-4 часа с забором крови 1 раз в час (3 гемокультуры). За 1 раз нужно брать не менее 5 мл крови, а лучше – 10-15 мл. При каждом заборе посев необходимо производить на 2 среды – для аэробов и анаэробов. *Ложноотрицательный результат* может быть связан с 1) предшествующей антибактериальной терапией, 2) интермиттирующей бактериемией (редко), тогда кровь нужно брать многократно в разное время суток, 3) микроорганизмом, который растет на особых средах либо длительно культивируется (7-20 суток), в то время как посевы мы обычно оцениваем через 4-5 суток.

***Инструментальные методы:***

* *ЭКГ* – в диагностике ИЭ не имеет большого значения. В основном, помогает выявить аритмии, блокады, перегрузку различных отделов сердца.
* *рентгенография органов грудной клетки* в диагностике ИЭ также не имеет большого значения. Позволяет выявить, в основном, признаки сердечной недостаточности, застойные явления в легких, но можем диагностировать ТЭЛА (правые отделы сердца), инфильтраты в легких (иногда они распадаются).
* *катетеризация* сердца – утеряла свое значение, можно применять для оценки объема предстоящей операции.
* ЭХО-КГ (трансторакальная) – во всех 3 режимах (М, Б, Доплер). Помогает обнаруживать вегетации – внутрисердечные образования, которые на ножке прикрепляются, как правило, к верхушке клапана, имеющие различные размеры, производящие самостоятельные вращательные движения (помимо совместных движений со створками). Наименьший размер вегетаций, который можно обнаружить этим методом – 2 мм. Еще лучше – чреспищеводная ЭХО-КГ. На ней также лучше видны протезы и правые отделы сердца. ЭХО-КГ позволяет увидеть параклапанную недостаточность (при протезах), внутрисердечные абсцессы. Непрямые признаки: очаговые утолщения и уплотнения створок клапанов, пролабирование клапанов, внутрисердечные тромбы. Мешает кальциноз клапанов. *Отсутствие вегетаций не исключает ИЭ* (особенно в первые 4-6 недель)! И наоборот – могут быть вегетации при абактериальном эндокардите Либмана-Сакса, а папиллярная фибробластома также напоминает вегетации.
* *ангиография*.

***Диагностические критерии DUKE UNIVERSITY:***

*I. Патоморфологические критерии:*

А. Обнаружение микроорганизмов при бактериальном или гистологическом исследовании вегетаций, их фрагментов в материале, полученном при эмболэктомии, или содержимого внутрисердечного абсцесса. Л и б о

Б. Характерные патологоанатомические данные: наличие вегетаций или внутрисердечных абсцессов с гистологическими признаками активного эндокардита.

*II. Клинические критерии:*

А. 2 больших критерия л и б о

Б. 1 большой и 3 малых л и б о

В. 5 малых критериев

Большие критерии:

* положительные результаты посева крови (с характерными микроорганизмами);
* характерные ЭХО-КГ признаки ИЭ:
* признаки вегетаций л и б о
* признаки внутрисердечного абсцесса л и б о
* появление потока регургитации крови через клапан (т.е. его недостаточность)

Малые критерии:

* предрасположенность к ИЭ (ВПС, наличие чужеродного материала и др.);
* лихорадка (> 38С);
* характерное поражение сосудов: эмболии, септические инфаркты легких, микотические аневризмы, внутричерепные кровотечения и т.д.;
* иммунные феномены: ГН, обнаружение ревматоидного фактора в сыворотке крови, ложноположительная RW (синтез антикардиолипиновых антител);
* ЭХО-КГ признаки «вероятного» ИЭ;
* данные микробиологического исследования: положительный результат посева крови с выделением возбудителя, способного вызвать ИЭ.

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

***С чем проводится:***

* симптом лихорадки неясного генеза;
* сепсис, ОРЛ;
* системные болезни соединительной ткани (например, СКВ);
* системные васкулиты;
* лимфогранулематоз;
* миксома левого предсердия (необходима ЭХО-КГ);
* различные инфекции и т.д.

**ЛЕЧЕНИЕ**

*I. Медикаментозная терапия:*

* антибиотикотерапия;
* противовоспалительная терапия;
* симптоматическая терапия;

*II. Хирургическое лечение.*

**Медикаментозная терапия:**

основополагающее направление – антибактериальная терапия.

***Основные принципы антибактериальной терапии:***

* применение антибиотиков с бактерицидным действием;
* парентеральное введение (лучше всего в/в) препаратов с соблюдением рекомендуемых интервалов между инъекциями с целью поддержания оптимальной концентрации препарата в крови;
* использование комбинаций препаратов, обладающих аддитивным эффектом;
* достаточная длительность лечения (зависит от возбудителя, но не менее 4 недель);
* назначение антибиотиков с учетом чувствительности к ним возбудителей.

***Эмпирическая терапия:***

*Схема №1:*

* наиболее вероятный возбудитель – Streptococcus (например, после стоматологических манипуляций):
* **бензилпенициллин** 16-18 млн. ЕД/сут в/в (или **ампициллин** 2 г в/в через 4 часа) + **гентамицина сульфат** 1 мг/кг (max 80 мг) в/в через 8 часов.

*Схема №2:*

* если предполагаем, что возбудитель – Staphylococcus:
* **оксациллина натриевая соль** (или **ампициллин**) 2 г в/в через 4 часа + **гентамицина сульфат** 1 мг/кг (max 80 мг) в/в через 8 часов.

*Схема резерва (№3):*

* **ванкомицин** 15 мг/кг (но не более 1 г) в/в каждые 12 часов + **гентамицина сульфат** 1 мг/кг (max 80 мг) в/в через 8 часов.

***Терапия ИЭ стрептококковой этиологии:***

* либо схема №1, либо №3, либо:
* цефалоспорин III поколения (**цефтриаксон** 2 г в/в 1 раз в сутки) + **гентамицина сульфат** 1 мг/кг (max 80 мг) в/в через 8 часов.

Применяемая схема должна дать клинический эффект в течении 3-5 суток, в противном случае препараты необходимо заменить.

***Терапия ИЭ стафилококковой этиологии:***

*Эндокардит собственных клапанов*

* **оксациллина натриевая соль** (или **ампициллин**) 2 г в/в через 4 часа (**цефазолин** 2 г в/в через 8 часов или **цефтриаксон** 2 г в/в 1 раз в сутки);
* **ванкомицин** 15 мг/кг (но не более 1 г) в/в каждые 12 часов + **гентамицина сульфат** 1 мг/кг (max 80 мг) в/в через 8 часов;

*Эндокардит протезированных клапанов*

* **оксациллина натриевая соль** 2 г в/в через 4 часа (**цефазолин** 2 г в/в через 8 часов или **цефтриаксон** 2 г в/в 1 раз в сутки) или **ванкомицин** 15 мг/кг (но не более 1 г) в/в каждые 12 часов + **гентамицина сульфат** 1 мг/кг (max 80 мг) в/в через 8 часов + **рифампицин** 300 мг внутрь 3 раза в сутки.

***Противовоспалительная терапия***

В начальной стадии ИЭ ГКС не применяются, а позже, когда уже включаются иммунные механизмы (не инфекционные), например, при артрите, экссудативном васкулите, – по 1 мг/кг/сут. Назначение НПВС многие считают нецелесообразным.

Применение гепарина дискутабельно: в основном используют как антикомплементный препарат, а также при ГН.

***Симптоматическая терапия***: лечение сердечной недостаточности (ИАПФ, диуретики и др.), антиаритмики.

**Хирургическое лечение:**

***Показания:***

*Абсолютные:*

* выраженная сердечная недостаточность;
* неконтролируемая инфекция (безуспешное лечение в течение 10-14 дней);
* наличие внутрисердечного абсцесса и/или фистулы;

*Относительные:*

* рецидивирующие эмболии (из-за крупных вегетаций);
* наличие гнойного перикардита (необходимо дренировать);

*При эндокардите протезированных клапанов:*

* нарушение функции и/или фиксации протеза.

***Профилактика:***

* все стоматологические манипуляции, способные вызвать травматизацию слизистой;
* тонзиллэктомия и аденоидэктомия;
* хирургические операции связанные с травматизацией слизистой пищеварительной трубки, мочеполового тракта;
* вскрытие и дренирование любых инфицированных тканей;
* роды в случае наличия инфекции.

***Кому проводить:***

* больным с протезами клапанов;
* больным с ревматическими и неревматическими поражениями сердца;
* при ПМК с регургитацией;
* при гипертрофический кардиомиопатии с обструкцией.

***Рекомендуются:***

* **амоксициллин** 2 г внутрь за 1 час до манипуляции и затем через 6 часов после нее;
* **ампициллин** в/м или в/в в дозе 2 г за 30 мин до манипуляции и 1 г через 6 часов после нее;
* **клиндамицин** 600 мг за 1 час до манипуляции;
* **азитромицин** 500 мг за 1 час до манипуляции;
* и др.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Радужный Н.Л. Внутренние болезни Мн: ВШ, 2007, 365с
2. Пирогов К.Т Внутренние болезни, М: ЭКСМО, 2005
3. Сиротко В.Л, Все о внутренних болезнях: учебной пособие для аспирантов, Мн: ВШ, 2008 г.