

**Н.А. Семененко,**  
к.м.н., ассистент кафедры терапии факультета  
последипломного профессионального образования  
врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**N.A. Semenenko,**  
PhD, assistant of the chair of therapy of the faculty of  
physicians postgraduate education of the I.M. Sechenov  
First MSMU

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ

### THE CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSTICS OF INFLAMMATION CAUSED BY INFECTIVE ENDOCARDITIS

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Наталья Александровна Семененко,** ассистент кафедры терапии факультета последипломного профессионального образования врачей

**Адрес:** 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5

**Телефон:** 8 (495) 945–47–32

**E-mail:** natascha1125@mail.ru

**Статья поступила в редакцию:** 15.11.2012

**Статья принята к печати:** 14.05.2013

**Аннотация.** В работе описано комплексное исследование и подходы к диагностике различных фаз заболеваний и воспалений, вызванных инфекционным эндокардитом.

**Annotation.** This paper describes a comprehensive study of and approaches to the diagnosis of the different phases of disease and inflammation caused by infectious endocarditis.

**Ключевые слова.** Инфекционный эндокардит, комплексная диагностика, терапия.

**Keywords.** Infectious endocarditis, integrated diagnostics, therapy.

#### АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В последнее десятилетие заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) имеет постоянную тенденцию к увеличению в мире и колеблется от 59 до 92,2 на 1 000 000 человек; в России, соответственно, — от 46,3 до 150 [1, 4, 6]. Сохраняется высокий уровень инвалидизации и летальности при этой патологии, последняя в зависимости от этиологии составляет от 10% до 50%. Диагностика ИЭ остается трудной задачей в связи с полиморфизмом клинической картины и патоморфозом заболевания, особенно при атипичном течении, отсутствии положительных результатов гемокультуры, наличии ложноположительных или отрицательных эхокардиографических признаков.

Одним из главных патогенетических аспектов ИЭ является воспаление, выраженность которого во многом определяет тяжесть течения и прогноз заболевания. В этом процессе участвует множество факторов и, в частности, важнейший представитель иммунной системы — фактор некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ) — цитокин, оказывающий многокомпонентное действие. Он участвует как в местном

процессе, так и запускает системный ответ на воспалительный агент, стимулируя выход большого количества лейкоцитов из костного мозга и синтез белков острой фазы: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена,  $\alpha$ 2-макроглобулина,  $\alpha$ 1-антитрипсина [5]. Определенные перспективы в выявлении бактериальной природы ИЭ связаны с определением прокальцитонина (РСТ), уровень которого закономерно повышается при сепсисе [3]. Результаты немногочисленных исследований последних лет, посвященных изучению маркеров воспаления (ФНО $\alpha$ , СРБ) и РСТ, обнаруживают противоречивые данные о значении этих показателей при ИЭ, нередко отсутствие клинико-лабораторных сопоставлений и их динамического определения [2, 3, 4, 5].

Целью данной работы явилось изучение динамики показателей воспаления (СРБ, ФНО $\alpha$ ) и прокальцитонина (РСТ) для уточнения их диагностического значения у больных ИЭ.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 66 больных с различными формами инфекционного эндокардита (ИЭ), нахо-

дившихся на лечении в ГКБ им С.П. Боткина и наблюдавшихся в последующем амбулаторно не менее полугода. Клинический диагноз ИЭ основывался на критериях D. Durak и соавт. (1994).

60,6% больных составляли мужчины и 39,4% — женщины. Наблюдалось два возрастных пика заболеваемости — в возрасте от 20 до 40 лет с преобладанием мужчин и от 50 до 60 лет с увеличением доли женщин. У 48 больных (72,7%) было диагностировано острое, у 18 (27,3%) — подострое течение заболевания. В зависимости от варианта ИЭ все больные были разделены на 2 группы, в которых был проведен сравнительный анализ клинических, лабораторных данных и результатов инструментальных методов обследования. I группу составили 35 больных с первичным (ПИЭ), II группу — 31 больной с вторичным (ВИЭ) эндокардитом.

Фоном для развития ВИЭ служили ревматические (7 больных) и атеросклеротические пороки сердца (15 больных), пролапс митрального клапана (5 больных), врожденные пороки и аномалии развития сердца (2 больных). В 2 случаях наблюдался ИЭ протезированного клапана. При поступлении II ФК НК регистрировался у 44% больных, преимущественно с ПИЭ, III–IV ФК НК — так же в 44% случаев, но с преобладанием ВИЭ.

Среди обследованных больных были 16 наркоманов (24,2%) и 9 пациентов, злоупотреблявших алкоголем (13,6%).

По данным клинического и эхокардиографического исследований, преобладало поражение митрального клапана (33,3%). Аортальный и трикуспидальный клапаны поражались почти с одинаковой частотой (15,2% и 16,7%). ИЭ клапана легочной артерии наблюдался у 2 больных (3%). Многоклапанное поражение было диагностировано в 31,8% случаев.

Иммунокомплексные осложнения ИЭ наблюдались у 29 больных (43,9%) с преобладанием нефрита (18 больных), реже — сочетание нефрита и периферического васкулита (8 больных). У 68,2% больных наблюдалось развитие тромбозомболических осложнений с преобладанием поражения ветвей легочной артерии (30,3%) и головного мозга (13,6%). У 11 пациентов (16,5%) диагностированы множественные тромбозомболии.

Бактериологическое исследование крови проводилось у 90,9% больных. Гемокультура была положительной в 55% случаев. Среди возбудителей преобладала группа *Staphylococcus spp* (30,3%). *Streptococcus spp* наблюдался в 6,1% случаев, *Corinebacter* — в 4,5%, *Enterococcus spp* и *Klebsiella pneumonia* встречались с одинаковой частотой — 3%. У одного больного (1,5%) был выявлен *Lactobacillus*, у одного — микст-инфекция.

Всем больным назначалась комбинированная антибактериальная терапия: 84,8% пациентов полу-

чали цефалоспорины III поколения в сочетании с аминогликозидами или фторхинолонами. У 7 больных (10,6%) был получен положительный эффект при добавлении рифампицина. Ванкомицин и карбопенемы в составе комбинированной терапии получали 6 пациентов (9,1%). Амфотерицин В и Флюконазол были добавлены 3 больным.

Среди обследованных умерли 26 больных (39,4%): в течение первых 3 недель — 14 пациентов (21,2%), в последующий период в стационаре — 5 больных (7,6%). В течение полугода после выписки умерли еще 6 больных (9,1%): двое — в связи с развившимся рецидивом ИЭ, двое — отказавшихся от хирургической коррекции, сформировавшегося порока на фоне нарастания НК, двое — от сопутствующей патологии.

Всем больным проводилось тщательное обследование, включающее общий и биохимический анализы крови, анализы мочи, электрокардиограмму, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек. Для выявления и уточнения заболевания и его осложнений проводились и другие исследования (спинномозговая пункция с исследованием ликвора, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и др.).

Исследование гемокультуры с определением чувствительности к антибиотикам осуществлялось с использованием автоматизированных бактериальных анализаторов гемокультур ВАСТЕС.

Эхокардиографическое исследование проводили на ультразвуковых приборах GFM 800 ( Vingmed, Норвегия), Sonos 100 (HP, США) на кафедре ультразвуковой диагностики РМАПО (проф. Рыбакова М.К.). В динамике оценивали размеры и локализацию вегетаций; степень клапанной регургитации, легочной гипертензии; признаки деструкции клапана: наличие фистул, абсцессов клапанных структур, отрыв хорд; размеры камер сердца, МЖП и ЗСЛЖ, ФВ.

*Специальная программа исследования:*

- измерение фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) проводилось с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием микропланшетного фотометра Anthos 2010 (производства Bio-Rad, США). Нормальные значения ФНО $\alpha$  составляют 0–8,21 пг/мл;
- концентрация С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови определялась количественным иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab-20 (Thermoelectron, Финляндия). Нормальные значения СРБ составляют 0–5 мг/л;
- уровень прокальцитонина (PCT) в плазме крови измерялся иммунофлюоресцентным методом на автоматическом иммунофлюоресцентном анализаторе mini VIDAS (Biomérieux, Франция). Нормальные значения PCT составляют  $\leq 0,05$  нг/мл.

Лабораторные исследования проводились на кафедре клинической лабораторной диагностики РМАПО. Определение показателей осуществляли в динамике: при поступлении, через 3 недели терапии и спустя 6 мес. после выписки из стационара или оперативного лечения.

Статистическая обработка результатов производилась на персональном компьютере с использованием пакетов Epi info, Statgraphs и рекомендованного ВОЗ для обработки материала в здравоохранении. Количественные показатели представлены в виде  $M \pm m$  (среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего). Вследствие далекого от нормального распределения к части из них был применен метод ранжирования показателей. Для оценки достоверности различия качественных признаков и долей в группах использован точный критерий Фишера (для двух параметров) и  $\chi^2$ -критерий (для 3 и более параметров). Все параметры были также оценены с помощью корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции ( $r$ ). В качестве критического уровня достоверности различий был принят уровень  $\leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первичный ИЭ (ПИЭ) развивался преимущественно в возрасте до 30 лет (45,7%) (рис. 1). При поступлении преобладали гектическая лихорадка (37,4%), спленомегалия (81,3%), II ФК НК (54,3%), тромбоэмболические осложнения (82,9%). У 40% больных с ПИЭ была выделена группа *Staphylococcus spp.*, отрицательные результаты гемокультуры были в 10 случаях (28,6%). У большинства обследованных выявлялись признаки активности инфекционно-токсических проявлений: лейкоцитоз (71,4%), спленомегалия (81,3%), тромбоцитопения (61,8%). Уровень лейкоцитов коррелировал с лихорадкой ( $r=0,405$ ), СОЭ ( $r=0,531$ ), размерами селезенки ( $r=0,390$ ), наличием тромбоэмболий ( $r=0,413$ ) ( $p<0,05$ ). Выявлены корреляционные связи уровня тромбоцитов с размерами селезенки ( $r=-0,472$ ) и развитием иммунокомплексных осложнений ( $r=-0,535$ ) ( $p<0,05$ ). У трети больных наблюдалось тяжелое течение заболевания, требующее длительного наблюдения в условиях реанимации. Достоверно чаще пациенты с ПИЭ погибали в ранние сроки заболевания (37,1%), чем в отдаленный период — 8,6% ( $p<0,05$ ).

Через 3 недели терапии у 46,2% выживших сохранялось повышение температуры. Наиболее высокие показатели лейкоцитов и СОЭ наблюдались при тяжелом и осложненном течении ИЭ, сохраняющейся лихорадке ( $p<0,05$ ). Нарастание тромбоцитопении и повышение СОЭ на фоне терапии коррелировали с исходом заболевания ( $r=0,636$  и  $r=-0,436$  соответственно) ( $p<0,05$ ).

Вторичный ИЭ (ВИЭ) достоверно чаще развивался у лиц пожилого возраста (61,3%) (рис. 1). В этой группе при поступлении преобладала субфебрильная лихорадка (38,7%), III–IV ФК НК (54,8%). Тромбоэмболии регистрировали в 1,5 раза реже, чем в I группе ( $p<0,05$ ), а отрицательные результаты гемокультуры — в 2 раза чаще. Среди выявленных возбудителей преобладал *Staphylococcus spp* (19,4%). Признаки активности инфекционно-токсических проявлений наблюдались реже, чем при ПИЭ.

Установлены корреляции уровня тромбоцитов с размерами селезенки ( $r=-0,424$ ) и развитием иммунокомплексных осложнений ( $r=-0,475$ ). Тяжелое течение заболевания, требующее длительного наблюдения в условиях реанимации, отмечалось в 2 раза реже, чем при ПИЭ. Больные с ВИЭ имели неблагоприятный отдаленный прогноз: 32,3% погибли в сроки, превышающие 3 недели от начала терапии ( $p<0,05$ ).

Через 3 недели терапии у 36,4% выживших сохранялась лихорадка. Наиболее высокие показатели лейкоцитов в этот период наблюдались у больных с тяжелым и осложненным течением ИЭ ( $p<0,05$ ). Нарастание тромбоцитопении и повышение СОЭ, как и при ПИЭ, достоверно коррелировали с исходом заболевания ( $r=0,469$  и  $r=-0,336$  соответственно).

## ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ФНОА У БОЛЬНЫХ ИЭ

Уровень ФНО $\alpha$  повышался при поступлении у 100% больных ИЭ и составлял, в среднем  $24,68 \pm 1,33$  пг/мл (норма — 0–8,21 пг/мл). При ПИЭ концентрация цитокина возрастала до  $25,72 \pm 2,07$  пг/мл (рис. 1А). Уровень ФНО $\alpha$  коррелировал с активностью токсико-инфекционных проявлений: лихорадка ( $r=0,49$ ), лейкоцитоз ( $r=0,497$ ), повышение СОЭ ( $r=0,529$ ) ( $p<0,05$ ). Наиболее высокое содержание ФНО $\alpha$  регистрировалось при ИЭ, вызванном *Staphylococcus spp*, низкое — при *Enterococcus spp*. У больных с иммунокомплексными и тромбоэмболическими осложнениями концентрация ФНО $\alpha$  достоверно превышала показатели при неосложненном течении ( $27,1 \pm 1,16$  пг/мл,  $26,66 \pm 0,97$  пг/мл,  $23,3 \pm 1,14$  пг/мл соответственно) ( $p<0,05$ ).

Через 3 недели терапии у 25% больных ПИЭ наблюдалось снижение концентрации ФНО $\alpha$ , в среднем, на  $1,54 \pm 0,66$  пг/мл (рис. 1А). Нормализации показателя не отмечалось ни в одном наблюдении. Отсутствие положительной динамики или повышение уровней цитокина на фоне терапии регистрировалось у больных старше 50 лет, при развитии интра- или внекардиальных абсцессов. У II больных с исходно низким уровнем цитокина (менее 24 пг/мл) и дальнейшей тенденцией к снижению показате-

лей наблюдалась длительно сохраняющаяся (более 2 недель) лихорадка, из них 5 пациентов умерли. У 3 больных с наиболее тяжелым течением и длительным проведением реанимационных мероприятий отмечалось резкое снижение уровня цитокина до  $18,95 \pm 1,6$  пг/мл.

Через 6 мес. концентрация ФНО $\alpha$  снижалась у половины выживших с ПИЭ, однако нормализации показателя не наблюдалось ни у одного пациента (рис. 1А). Средний уровень цитокина в этот период в 2,5 раза превышал норму и составлял  $21,733 \pm 2,917$  пг/мл.

При ВИЭ уровень ФНО $\alpha$  при поступлении возрастал в меньшей степени, чем в I группе (рис. 1А), и составлял, в среднем,  $23,64 \pm 1,71$  пг/мл (норма 0–8,21 пг/мл). Максимальные показатели наблюдались при высеивании *Staphylococcus* spp, наиболее низкие — при ИЭ, вызванном *Corynebacter*. Достоверно более высокие уровни ФНО $\alpha$  наблюдались при многоклапанном поражении сердца и III–IV ФК НК. У больных с иммунокомплексными и тромбоэмболическими осложнениями концентрации цитокина превышали показатели при неосложненном течении ( $26,56 \pm 4,4$  пг/мл,  $24,49 \pm 3,09$  пг/мл и  $22,43 \pm 1,61$  пг/мл, соответственно), но различия оказались недостоверными.

Через 3 недели терапии снижение уровня ФНО $\alpha$ , в среднем, на  $1,25 \pm 0,66$  пг/мл наблюдалось у 50% больных ВИЭ, что в 2 раза чаще, чем в I группе (рис. 1А). Нормализации показателей не наблюдалось ни в одном случае. Отсутствие положительной динамики или повышение уровней цитокина через 3 недели терапии регистрировались при длительном и рецидивирующем течении лихорадки и у больных, злоупотребляющих алкоголем. У 2 пациентов с наиболее тяжелым течением и длительным проведением реанимационных мероприятий наблюдалось резкое снижение уровня ФНО $\alpha$  до  $18,5 \pm 1,24$  пг/мл.

Через 6 мес. концентрация ФНО $\alpha$  снижалась у половины выживших с ВИЭ, однако нормализации показателя не наблюдалось ни у одного пациента (рис. 1А). Средние уровни цитокина были несколько выше, чем в I группе, и составляли  $22,833 \pm 2,146$  пг/мл.

У инъекционных наркоманов при поступлении концентрация ФНО $\alpha$  достоверно превышала показатели у остальных больных ( $30,73 \pm 3,43$  пг/мл). Высокие показатели отмечались и у пациентов, злоупотреблявших алкоголем ( $26,45 \pm 5,55$  пг/мл).

### ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ СРБ У БОЛЬНЫХ ИЭ

Количество СРБ при поступлении было повышено у 97,5% больных ИЭ и составило, в среднем,  $57,11 \pm 7,59$  мг/л (норма 0–5 мг/л). Максимальные концентрации наблюдались при ПИЭ ( $63,668 \pm 11,15$

мг/л) (рис. 1Б). Уровень СРБ коррелировал с активностью токсико-инфекционных проявлений (лихорадка ( $r=0,534$ ), лейкоцитоз ( $r=0,52$ ), нейтрофилез ( $r=0,667$ ), повышение СОЭ ( $r=0,479$ )); уровнем тромбоцитов в крови ( $r=-0,718$ ), размерами селезенки ( $r=0,596$ ). Наиболее высокое содержание СРБ регистрировалось при ПИЭ, вызванном *Klebsiella* и *Staphylococcus* spp. При иммунокомплексных и тромбоэмболических осложнениях количество протеина достоверно превышало показатели при неосложненном течении ( $65,52 \pm 11,51$  мг/л,  $67,25 \pm 12,13$  мг/л и  $36,67 \pm 6,87$  мг/л соответственно) ( $p < 0,05$ ). У больных с интра- или внекардиальными абсцессами уровень СРБ был в 4 раза выше показателей при неосложненном течении ИЭ ( $p < 0,05$ ).

При ВИЭ количество СРБ при поступлении составляло, в среднем,  $50,25 \pm 10,32$  мг/л (рис. 1Б). У 38,7% больных при отсутствии лейкоцитоза выявлялись высокие уровни протеина в крови. Концентрация СРБ достоверно коррелировала с уровнем тромбоцитов ( $r=-0,386$ ) и СОЭ ( $r=0,395$ ). Наиболее высокое содержание протеина регистрировалось при ВИЭ, вызванном *Staphylococcus* spp. При иммунокомплексных и тромбоэмболических осложнениях количество СРБ было выше, чем при неосложненном течении ( $64,82 \pm 10,83$  мг/л,  $60,88 \pm 16,02$  мг/л,  $40,11 \pm 12,17$  мг/л соответственно), однако различия оказались недостоверными.

Через 3 недели терапии снижение уровней СРБ, в среднем, в 2 раза наблюдалось у 66,7%, нормализация показателя — у 13,3% больных ПИЭ. При ВИЭ снижение уровней СРБ, в среднем, в 1,5 раза наблюдалось также у 66,7% больных, а нормализация показателя — у 5,6% (рис. 1Б). Количество протеина коррелировало с нейтрофилезом ( $r=0,703$ ), повышением СОЭ ( $r=0,566$ ). Незначительная положительная динамика или повышение СРБ на фоне терапии в обеих группах соответствовали осложненному течению заболевания, низкой эффективности антибактериальной терапии и рецидивирующему течению лихорадки. Через 6 мес. нормализация СРБ наблюдалась у 100% выживших с ПИЭ и у 91,7% — с ВИЭ, что соответствовало клиническому благополучию в этот период (рис. 1Б).

У инъекционных наркоманов при поступлении концентрация СРБ достоверно превышала показатели у остальных больных ( $83,41 \pm 16,74$  мг/л). У пациентов, злоупотреблявших алкоголем, наблюдались низкие уровни протеина:  $27,02 \pm 17,96$  мг/л при ПИЭ и  $20,495 \pm 4,135$  мг/л при ВИЭ.

Таким образом, ФНО $\alpha$  и СРБ являются важнейшими биомаркерами воспаления при ИЭ. Длительное мониторинговое наблюдение показателей и клинико-лабораторные сопоставления позволили выявить закономерную динамику факторов воспаления у больных с различным течением и на разных этапах заболевания. Установлены достоверные корре-

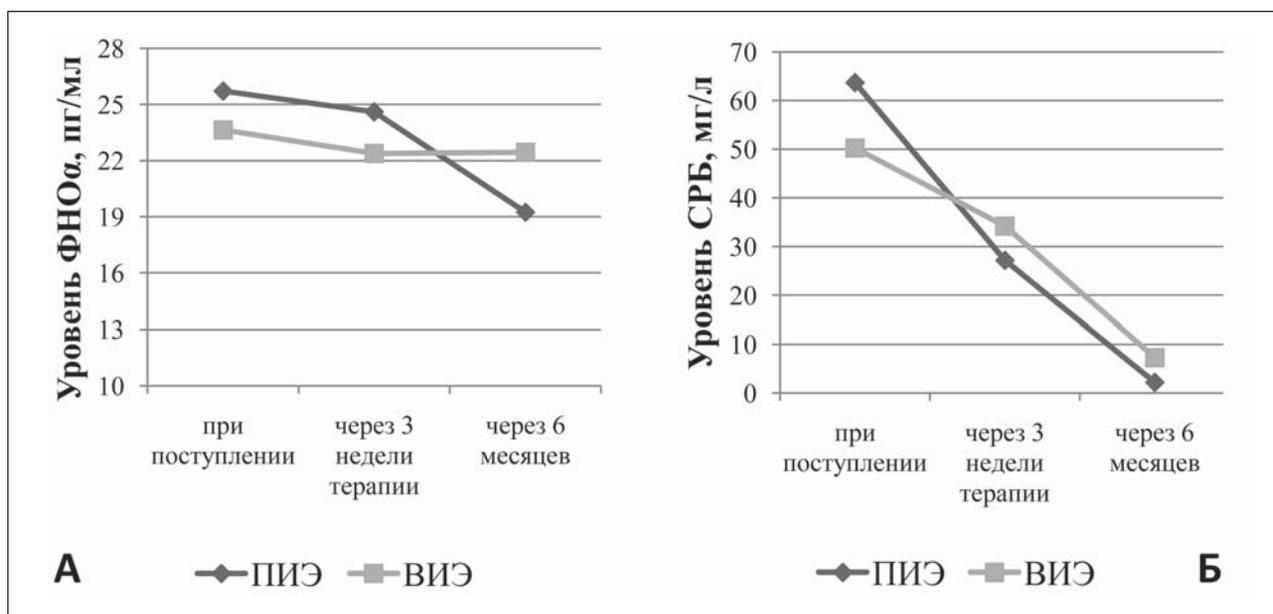


Рис. 1. Динамика уровней ФНОα(А) и СРБ(Б) при ИЭ

лляции уровней показателей с выраженностью инфекционно-токсического синдрома, микрофлорой, тяжестью течения и наличием осложнений. Выявлены изменения концентрации маркеров воспаления в динамике, определяющие неблагоприятный прогноз при ИЭ. Установлена высокая чувствительность и информативность ФНОα на всех этапах течения заболевания. Многомесячное повышение уровня цитокина при клиническом благополучии свидетельствует о персистенции воспаления у больных ИЭ в послегоспитальном периоде.

### ИССЛЕДОВАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ PCT У БОЛЬНЫХ ИЭ

Концентрация PCT при поступлении была повышена у 59,6% больных ИЭ и составила, в среднем,  $0,77 \pm 0,24$  нг/мл (норма  $\leq 0,05$  нг/мл). При ПИЭ возрастание маркера зарегистрировано у 70% больных и достигало  $1,266 \pm 0,411$  нг/мл, что в 25 раз превышает норму (рис. 2А). Уровень PCT коррелировал с активностью токсико-инфекционных проявлений: лихорадкой ( $r=0,760$ ), лейкоцитозом ( $r=0,846$ ), нейтрофилезом ( $r=0,804$ ), размерами селезенки ( $r=0,598$ ). Максимально высокие концентрации PCT наблюдались при ИЭ, вызванном *Staphylococcus spp* и *Corinebacter*, а наиболее низкие — при высеивании *Enterococcus spp*. Важно отметить, что у больных с отрицательными результатами бактериологического исследования крови выявлялось возрастание уровней маркера до  $0,407 \pm 0,16$  нг/мл, что указывало на бактериальную природу воспаления и впоследствии подтверждалось положительными результатами гемокультуры. При иммунокомплекс-

ных и тромбоземболических осложнениях уровни PCT достоверно превышали показатели при неосложненном течении ИЭ ( $1,89 \pm 0,53$  нг/мл,  $1,47 \pm 0,02$  нг/мл,  $0,13 \pm 0,03$  нг/мл соответственно) ( $p < 0,05$ ). У больных с развитием интра- или внекардиальных абсцессов показатели были в 20 раз выше, чем при их отсутствии ( $p < 0,05$ ).

Через 3 недели терапии снижение уровней PCT, в среднем, в 3,5 раза наблюдалось у 64,3%, нормализация показателя — у 35,7% больных ПИЭ (рис. 2А). Концентрация маркера коррелировала с лейкоцитозом ( $r=0,624$ ), повышенным СОЭ ( $r=0,806$ ). Сохранение высоких или возрастание показателей PCT на фоне терапии соответствовало сохранению bacteriemia, длительной и рецидивирующей лихорадке, осложненному течению заболевания, развитию абсцессов. У больных, нуждавшихся в длительном наблюдении в условиях реанимации, средний уровень маркера был в 6 раз выше, чем у остальных пациентов ( $p < 0,05$ ). Через 6 мес. нормализация PCT наблюдалась у 100% выживших, что соответствовало клиническому благополучию в этот период (рис. 2А).

При ВИЭ концентрация PCT при поступлении была повышена у 47% больных и составляла, в среднем,  $0,179 \pm 0,071$  нг/мл, что было достоверно ниже показателей I группы ( $p < 0,05$ ). При целомоднаправленных изменениях в двух группах подъем PCT при ВИЭ был менее выражен (рис. 2А). Концентрация маркера коррелировала с уровнем нейтрофилов ( $r=0,437$ ). Наиболее высокое содержание PCT было зарегистрировано при выделении *Staphylococcus spp*. При развитии тромбоземболий средняя концентрация маркера в 1,5 раза превышала показатели при неосложненном течении ( $p > 0,05$ ).

Через 3 недели терапии снижение РСТ, в среднем, в 1,5 раза наблюдалось у 31,25%, нормализация показателя — у 50% больных ВИЭ (рис. 2А). Сохранение высоких или возрастание уровней маркера на фоне терапии соответствовало сохранению бактериемии, длительной и рецидивирующей лихорадке, осложненному течению заболевания, формированию абсцессов. У больных с тяжелым течением заболевания, длительно находившихся в условиях реанимации, средняя концентрация РСТ была достоверно выше, чем у остальных пациентов ( $p < 0,05$ ). Через 6 мес. нормализация маркера наблюдалась у 100% выживших, что соответствовало клиническому благополучию в этот период (рис. 2А).

У инъекционных наркоманов при поступлении концентрация РСТ была достоверно выше показателей у остальных больных ( $2,43 \pm 0,86$  нг/мл и  $0,5 \pm 0,22$  нг/мл) ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, РСТ является чувствительным маркером бактериальной инфекции при ИЭ. Его уровень коррелирует с выраженностью инфекционно-токсических проявлений, развитием осложнений и тяжестью течения заболевания. Для ПИЭ характерны максимально высокие уровни РСТ и выраженная положительная динамика показателей на фоне терапии. Сохранение повышенных или возрастание уровня маркера на фоне терапии свидетельствует о наличии бактериемии, тяжелом течении заболевания, формировании абсцессов, эмболических осложнений. Ценность определения РСТ возрастает при лихорадке неясного генеза, подозрении на ИЭ и отрицательной гемокультуре.

Мы сопоставили результаты исследования факторов воспаления (ФНО $\alpha$ , СРБ) и РСТ у больных

на разных этапах течения ИЭ. При поступлении у большинства пациентов отмечалось закономерное увеличение всех изучаемых показателей. Установлены достоверные корреляционные связи уровней СРБ и РСТ ( $r=0,518$ ), СРБ и ФНО $\alpha$  ( $r=0,466$ ), РСТ и ФНО $\alpha$  ( $r=0,351$ ) в этот период.

Через 3 недели терапии наблюдалась однонаправленная тенденция к снижению всех показателей, наиболее выраженная для РСТ и СРБ (рис. 2Б).

Результаты исследования показали, что определение ФНО $\alpha$ , СРБ и РСТ является важным аспектом в оценке воспаления при ИЭ. ФНО $\alpha$  — наиболее чувствительный и информативный маркер воспаления на всех этапах течения заболевания. При снижении уровней СРБ и РСТ через 3 недели и нормализации в послегоспитальном периоде концентрация цитокина сохранялась высокой (через 3 недели, 6 мес.). Многомесячное повышение показателей ФНО $\alpha$  при клиническом благополучии свидетельствует о персистенции воспаления у больных ИЭ в послегоспитальном периоде и обосновывает необходимость длительной терапии.

**ВЫВОДЫ**

1. ИЭ характеризуется повышением концентраций в плазме крови ФНО $\alpha$ , СРБ и РСТ, наиболее выраженным в инфекционно-токсической фазе заболевания. Установлены закономерности динамики показателей у больных с ПИЭ и ВИЭ в течение полугода.
2. ФНО $\alpha$  является высокочувствительным и наиболее информативным маркером воспаления при ИЭ. Отсутствие в инфекционно-токсиче-

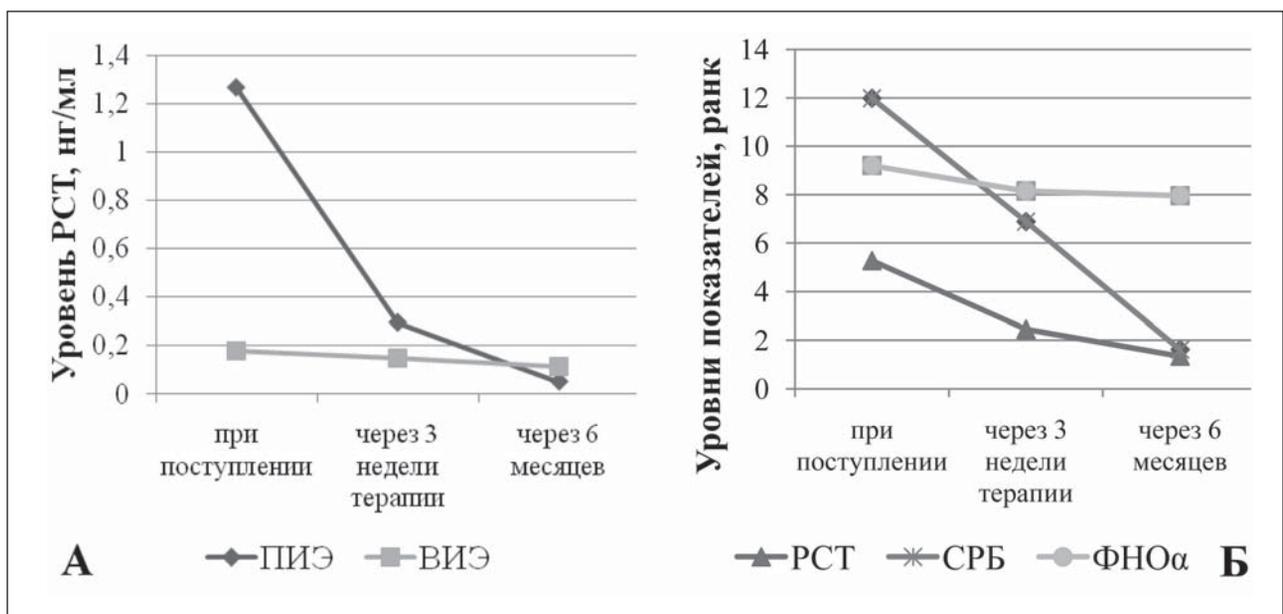


Рис. 2. Динамика уровней РСТ (А), уровней маркеров воспаления (Б) при ИЭ

ской фазе повышения ФНО $\alpha$  (уровень ниже 24 пг/мл) является прогностически неблагоприятным фактором и соответствует длительному течению заболевания с рецидивами лихорадки. Многомесячное повышение показателей ФНО $\alpha$  у всех выживших при клиническом благополучии свидетельствует о персистенции воспаления в послегоспитальном периоде.

3. У всех больных ИЭ определяется повышение уровня СРБ, который коррелирует с активностью токсико-инфекционных проявлений, тромбоцитопенией, спленомегалией, тяжестью заболевания, наличием осложнений ( $r=0,364-0,484$ ), особенно в первые 3 недели заболевания.
4. У больных с лихорадкой неясного генеза, отрицательной гемокультурой и подозрением на ИЭ, повышение уровня РСТ является важным дополнением в комплексной диагностике, подтверждая бактериальную природу заболевания.
5. Обнаружены прямые корреляционные связи уровней СРБ и РСТ ( $r=0,518$ ;  $p<0,001$ ), СРБ и ФНО $\alpha$  ( $r=0,466$ ;  $p<0,05$ ), РСТ и ФНО $\alpha$  ( $r=0,351$ ;  $p<0,05$ ) в инфекционно-токсической фазе ИЭ.
6. Комплексное исследование факторов воспаления (ФНО $\alpha$ , СРБ) и РСТ в динамике является информативным в выявлении инфекционно-воспалительного процесса, оценке его природы, выраженности активности на различных этапах ИЭ; позволяет своевременно диагностировать осложнения, производить коррекцию терапии.

## Список литературы

1. *Васильева М.М.* Клинико-иммунологические особенности современного течения инфекционного эндокардита. Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003.  
*Vasil'eva M.M.* Clinical and immunological features of the current course of infectious endocarditis. Diss. ... candidate of medical sciences. — М., 2003.
2. *Гуревич М.А., Тазина С.Я., Кабанова Т.Г.* Диагностическое и прогностическое значение определения С-реактивного белка при инфекционном эндокардите // Рос. кардиол. журн. — 2006. — № 4.  
*Gurevich M.A., Tazina S.Ya., Kabanova T.G.* Diagnostic and prognostic value of the determination of C-reactive protein in infective endocarditis // Ros. kardiolog. zhurn. — 2006. — № 4.
3. *Kocazeybek B., Kzyzkoplu S., Oner Y.A.* Procalcitonin and C-reactive protein in infective endocarditis: correlation with etiology and prognosis // *Chemotherapy*. — 2003. — Vol. 49(1–2). — P. 76–84.
4. *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.
5. *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.
6. *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.