

УДК 616.126-002-022-092

ВЕДУЩИЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

^{1,2}Сивакова Л.В., ¹Куклина А.Н., ^{1,2,3}Косарева П.В.

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера», Пермь, e-mail: perm-bagira@yandex.ru;

²ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Пермь;

³ГБУЗ ПК Детская клиническая больница имени Пичугина П.И., Пермь

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы значимую роль играет инфекционный эндокардит – инфекционно-воспалительное заболевание эндокарда, протекающее преимущественно с поражением клапанов сердца, имеющее тенденцию к росту заболеваемости и смертности. У детей эта патология встречается реже, чем у взрослых, вместе с тем, для этой категории пациентов также типичны трудности диагностики и лечения, высокая смертность, особенно при врожденных пороках сердца, и трудность определения этиологического фактора. Целью настоящего исследования являлось изучение этиологии и отдельных аспектов патогенеза инфекционного эндокардита. Материал и методы: Проанализированы базы данных Scopus, Web of Science, PubMed, E-library, в соответствии с рекомендациями PRISMA. Временной период поиска – с 2015 по 2025 год, всего было отобрано 25 статей, соответствующие критериям отбора, в обзоре использовано 18. Результаты. Этиология данного заболевания многогранна; чаще в роли этиологических факторов выступает грамположительная флора (стафилококки, стрептококки). В настоящее время полагают, что распространенности заболевания во многом способствует широкое внедрение хирургических вмешательств, в частности, протезирование при пороках сердца, широкое использование внутрисосудистых катетеров. Чаще инфекционный эндокардит развивается на фоне недостаточности иммунной системы, сопутствующей хронической патологии. Неповрежденный эндотелий эндокарда, как правило, резистентен к бактериальной адгезии. Повреждению эндокарда способствуют нарушение внутрисердечной гемодинамики (например, при врожденных и приобретенных пороках сердца), воспалительные и дегенеративные процессы. Ведущим звеном патогенеза является бактериемия – наличие микроорганизмов в крови. Повреждение эндотелия сердечных клапанов и пристеночного эндокарда на фоне бактериемии приводят к активации системы гемостаза. Бактериемия также способствует активации внутрисосудистой врожденной иммунной системы, развивается тромбовоспаление. Заключение. В целом, инфекционный эндокардит – это тяжелое заболевание, которое может приводить к полиорганной недостаточности на фоне персистирующей бактериемии и нарушения системной гемодинамики.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, патогенез, бактериемия, система гемостаза

THE LEADING ASPECTS OF INFECTIOUS ENDOCARDITIS ETIOPATHOGENESIS IN CHILDREN AND ADULTS

^{1,2}Sivakova L.V., ¹Kuklina A.N., ^{1,2,3}Kosareva P.V.

*Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner,
Perm, e-mail: perm-bagira@yandex.ru;*

² Perm State National Research University, Perm;

³State Budgetary Healthcare Institution of the Perm Region,
Children's Clinical Hospital named after P.I. Pichugin, Perm

Among the cardiovascular diseases, infective endocarditis plays a significant role. It is an infectious and inflammatory disease of the endocardium, occurring mainly with damage to the heart valves, with a tendency to increase morbidity and mortality. In children, this pathology is less common than in adults, however, this category of patients is also characterized by difficulties in diagnosis and treatment, high mortality, especially in congenital heart defects, and difficulty in determining the etiological factor. The aim of this study was to study the etiology and individual aspects of the pathogenesis of infective endocarditis. Material and methods: The Scopus, Web of Science, PubMed, E-library databases were analyzed in accordance with the PRISMA recommendations. The search period was from 2015 to 2025, a total of 25 articles were selected that met the selection criteria, 18 were used in the review. Results. The etiology of this disease is multifaceted; more often, gram-positive flora (staphylococci, streptococci) act as etiologic factors. Currently, it is believed that the prevalence of the disease is largely due to the widespread use of surgical interventions, in particular, prosthetics for heart defects, and the widespread use of intravascular catheters. Most often, infective endocarditis develops against the background of immune system deficiency associated with chronic pathology. Intact endocardial endothelium is usually resistant to bacterial adhesion. Endocardial damage is facilitated by impaired intracardiac hemodynamics (for example, in congenital and acquired heart defects), inflammatory and degenerative processes. The leading link in pathogenesis is bacteremia – the presence of microorganisms in the blood. Damage to the endothelium of the heart valves and the parietal endocardium against the background of bacteremia leads to activation of the hemostasis system. Bacteremia also contributes to the activation of the intravascular innate immune system, thromboinflammation develops. Conclusion. In general, infective endocarditis is a severe disease that can lead to multiple organ failure against the background of persistent bacteremia and systemic hemodynamic disorders.

Keywords: infective endocarditis, pathogenesis, bacteremia, hemostasis system

Введение

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы значимую роль играет инфекционный эндокардит – инфекционно-воспалительное заболевание эндокарда, протекающее преимущественно с поражением клапанов сердца; в патологический процесс также могут вовлекаться стенки предсердий и желудочков, дефекты перегородок или хорды. Тяжесть заболевания усугубляется развитием системного воспаления, вовлечением в процесс иммунной системы, прогрессирующей сердечной недостаточностью. Заболеваемость инфекционным эндокардитом не имеет тенденции к снижению. В последние десятилетия отмечается повышенный рост этой патологии; ежегодно в мире заболевают более 200 тысяч больных [1]. Уровень летальности также остается высоким.

В настоящее время полагают, что помимо ухудшений социально-бытовых условий жизни, распространенности заболевания во многом способствует широкое внедрение хирургических вмешательств (протезирование при пороках сердца, аортокоронарном шунтировании, имплантации электрокардиостимулятора). Протезирование клапанов сердца используется при врожденных и приобретенных пороках; имплантации электрокардиостимулятора проводятся при различных видах аритмий, например, при атриовентрикулярной блокаде; аортокоронарное шунтирование применяется для улучшения кровотока, направленного к сердечной мышце. Все эти вмешательства являются жизненно-важными для пациентов, однако, в ряде случаев могут приводить к серьезному осложнению – инфекционному эндокардиту, причем данные риски увеличиваются с возрастом.

Большую роль играет сложность ранней диагностики этого заболевания, поскольку симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы могут быть многогранны вследствие сложного патогенеза этой патологии.

Инфекционный эндокардит у детей встречается реже, тем не менее, ему присущи те же трудности диагностики и лечения, в частности, вследствие того, что этиопатогенез заболевания остается не до конца изученным. В детском возрасте это заболевание может возникнуть на фоне врожденных пороков сердца; имеет значение также широкое использование внутрисосудистых катетеров. Диагностика инфекционного эндокардита у детей сложна по настоящее время, между тем, лечение антибиотиками следует начинать как можно раньше, с учетом вида возбудителя и факторов риска [2].

Цель исследования: изучить этиологические факторы и отдельные аспекты патогенеза инфекционного эндокардита у пациентов разного возраста.

Материалы и методы исследования

По данной теме проанализированы современные научные литературные источники, использовались базы данных Scopus, Web of Science, PubMed, E-library, в соответствии с рекомендациями PRISMA. Временной период поиска – с 2015 по 2025 год. Исследования были проведены в три этапа: поиск публикаций по ключевым словам, исходя из цели исследования (инфекционный эндокардит, дети, взрослые, этиология, патогенез, механизмы формирования, диагностика). Процесс сбора данных осуществлялся вручную путем извлечения информации на основе контент-анализа, включающего такие данные, как тип статьи, название журнала, год публикации, тема, заголовок, методология и результаты исследования. Критерии включения, которыми руководствовались при подготовке этого систематического обзора литературы: язык публикаций – английский и русский; исследование направлено на изучение этиологии, патогенеза и диагностики инфекционного эндокардита; имеется полнотекстовый вариант в свободном доступе. Данные, полученные из публикаций, распределены по следующим категориям: год публикации, автор, метод исследования, изучаемые параметры и результаты исследования. Первоначальная выборка состояла из 116 научных статей, отобранных по заранее определенным ключевым словам. Затем статьи были отобраны по заголовку, аннотации и ключевым словам, в результате чего было отобрано только 67 публикаций. Из них 25 были признаны соответствующими критериям отбора после тщательного анализа. В настоящем обзоре использовано 18 статей.

Результаты исследования и их обсуждение

Этиология заболевания. Этиология инфекционного эндокардита достаточно сложна. Основной причиной являются стафилококки и стрептококки. При этом доминирующим патогеном считается *Staphylococcus aureus*, а также *S. epidermidis* [3]. По данным других авторов [4], имеется тенденция к уменьшению частоты инфекционного эндокардита, вызванного стрептококками. Определенную роль в этиологии данного заболевания занимают также энтерококки, грамотрицательная флора (микроорганизмы группы

НАСЕК, *Enterobacteriaceae spp.*), пневмококки, грибы (*Candida spp. Aspergillus*).

В детском возрасте в этиологии инфекционного эндокардита превалирует грамположительная микрофлора, бактерии группы НАСЕК, множественная лекарственная устойчивость [5].

Наиболее вирулентными и устойчивыми являются виды *Staphylococcus*. Эпидермальный стафилококк является представителем нормальной микрофлоры кожных покровов, однако, в значительной степени ответственен за инфекции, связанные с инородными телами – имплантатами. Бактерии группы НАСЕК, как правило, слабовирулентные, вызывают в основном эндокардит; к ним относятся виды *Haemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*. Однако при инфекционном эндокардите с отрицательным результатом гемокультуры серологическое тестирование и титры IgG более эффективны для диагностики, в том числе, в педиатрической практике [6].

Предшествовать инфекционному эндокардиту могут инфекции верхних и нижних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы. Вероятны случаи данного заболевания и у пациентов с дисплазией соединительной ткани, имеющих пролапс митрального клапана, а также аномальное расположение хорд в левом желудочке. Врожденные и приобретенные пороки сердца играют значимую роль в развитии этой патологии. Еще раз важно подчеркнуть, что распространенности заболевания во многом способствует широкое внедрение хирургических вмешательств, например, протезирование при пороках сердца, аортокоронарное шунтирование, имплантация электрокардиостимулятора.

Ведущим звеном патогенеза является бактериемия – наличие микроорганизмов в крови, что связано с вышеуказанными причинами (чаще у лиц пожилого возраста с недостаточностью иммунной системы, с сопутствующей хронической патологией). При проникновении микроорганизмов в кровь неинфекционный эндокардит трансформируется в инфекционный. При этом важная роль принадлежит снижению резистентности макроорганизма и способности возбудителя адгезироваться на эндокарде. В большей степени к адгезии склонны грамположительные бактерии, в меньшей степени – грамотрицательные. Однако, бактериемия имеет значение в развитии инфекционного эндокардита на фоне уже поврежденного эндокарда, поскольку неповрежденный эндотелий эндокарда резистентен

к бактериальной адгезии. Его повреждению способствуют нарушение внутрисердечной гемодинамики (это имеет место при врожденных и приобретенных пороках сердца), особенно это актуально для детского возраста [7]. Кроме этого, повреждению эндокарда способствуют воспалительные и дегенеративные процессы.

Повреждение эндотелия сердечных клапанов и пристеночного эндокарда приводит к активации системы гемостаза. Обнажается субэндотелий, богатый коллагеном. Активируются тромбоциты, усиливается их адгезия и агрегация. Активируется коагуляционный гемостаз – за счет выделения тканевого фактора. В крови увеличивается концентрация тромбина [8]. Кроме этого, активации системы гемостаза способствует и собственно бактериемия. Циркулируя в крови, бактерии распознаются рецепторами на поверхности эндотелия, тромбоцитов и лейкоцитов, что сопровождается высвобождением различных медиаторов, что вызывает активацию эндотелия [9]. Его активация способствует тому, что его поверхность приобретает прокоагулянтные свойства. Прокоагулянтная активность эндотелия обеспечивается продукцией тромбосана A_2 (мощный агрегант и вазоконстриктор), эндотелина-1 (вазоконстриктор и агрегант). Фактор Виллебранда обеспечивает адгезию тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке. Выделяется тканевой фактор свертывания крови. Понижается синтез тканевого активатора плазминогена и возрастает выделение его ингибиторов. Прокоагулянтная активность эндотелия обеспечивается также продукцией провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1) на фоне воспалительного процесса, которые активируют клетки эндотелия и тромбоциты. Количество тромбоцитов можно использовать в качестве фактора риска внутрибольничной смертности у детей с инфекционным эндокардитом [10].

Бактериемия способствует активации врожденного иммунитета. Вследствие этого на фоне разрушения микроорганизмов высвобождается генетический материал бактерий, в кровотоке начинают циркулировать свободные фрагменты клеточных стенок чужеродных агентов; но также разрушаются и клетки макроорганизма, что также приводит к высвобождению генетического материала [9]. Все это способствует активации внутреннего пути коагуляционного звена гемостаза. В целом активация внутрисосудистой врожденной иммунной системы приводит к тромбовоспалению [11].

В последующем на поверхности поврежденного участка эндокарда происходит

отложение фибрина. На участках поврежденного эндотелия образуются асептические вегетации, которые сформированы из фибрина и тромбоцитов. Бактериемия способствует инфицированию вегетаций, которые колонизируются микроорганизмами, что приводит к разрушению клапанов и возможному развитию эмболии. Инфицирование вегетаций во многом зависит от способности микроорганизмов к адгезии, важным препятствием на пути к которой является высокая скорость кровотока. Механизмы адгезии у разных видов микроорганизмов могут быть разными. Как уже было сказано, лидирующие позиции в этиологии инфекционного эндокардита занимает *Staphylococcus aureus*, который обладает высокой адгезивной способностью. В механизмах адгезии этого микроорганизма имеют значение экспрессия на своей поверхности фактора адгезии А, продукция фермента коагулаза, благодаря которому золотистый стафилококк вырабатывает фибрин [9]. Таким образом, с помощью фактора адгезии А, обеспечивается взаимодействие *Staphylococcus aureus* с тромбоцитами крови, что еще более способствует активации тромбоцитов. Факторы адгезии усиливают возможность колонизации ими вегетаций поврежденных клапанов. Благодаря фибрину, образуется так называемая «ловушка» форменных элементов крови, при этом за счет фибрина очаг инфекции ограничивается, что способствует недоступности микроорганизмов для фагоцитоза.

После инфицирования вегетаций они увеличиваются в размерах, индуцируется активный воспалительный процесс. В последующем это приводит к значительному повреждению клапанов, в них развиваются деструктивные изменения (возможны перфорации створок, отрыв створок клапана, разрывы хорд). В сущности, это приводит к формированию порока сердца, развивается клапанная недостаточность (функции клапана нарушаются), что приводит к регургитации крови.

Патологические процессы при инфекционном эндокардите могут происходить и на искусственных клапанах сердца. В этиологии протезного инфекционного эндокардита важное значение играет эпидермальный стафилококк, в качестве входных ворот для которого чаще всего выступают интраваскулярные катетеры [12]. В этих условиях вегетации формируются на структурах протеза, функция его нарушается, в результате чего протезный эндокардит может приводить к формированию фистулы – парапротезной регургитации, что сопровождается развитием внутрисосудистого гемолиза,

что также имеет значение в патогенезе этого заболевания. Полагают, что разрушение эритроцитов внутри сосуда происходит за счет того, что на мембрану эритроцитов действует высокий градиент давления в момент их проталкивания турбулентным потоком через парапротезное отверстие [13]. Также возможно формирование стеноза из-за образования большого количества тромботических масс.

Развитие инфекционного эндокардита может приводить к серьезным осложнениям. Длительная бактериемия способствует образованию метастатических инфекционных очагов разных органов, что приводит к поражению этих органов. Возможно формирование перивальвулярного абсцесса, в патологический процесс может вовлекаться проводящая система сердца с развитием тяжелых аритмий. Расстройства внутрисердечной гемодинамики способствуют недостаточности кровообращения. Определенную роль играют и тромбоэмболические осложнения. Особенно опасна эмболия инфицированными тромбами сосудов головного мозга. В целом, инфекционный эндокардит – это тяжелое заболевание, которое может приводить к полиорганной недостаточности на фоне персистирующей бактериемии и нарушения системной гемодинамики.

Лабораторные методы исследования крови выявляют увеличение скорости оседания эритроцитов, в ряде случаев анемию, лейкоцитоз (реже – лейкопению), высокие концентрации белков острой фазы (С-реактивный протеин), увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов.

В диагностике заболевания важное значение играет выявление возбудителя как причины инфекционного эндокардита. С этой целью проводят микробиологическое исследование крови. Однако, бактериемия при инфекционном эндокардите может отличаться транзиторным характером и невысокой концентрацией возбудителя в крови, что обуславливает высокую частоту этого заболевания с неустановленной этиологией [4]. Также проводятся определение иммуноглобулинов к антигенам возбудителей (иммуноферментный анализ), выявление нуклеиновых кислот патогена (полимеразная цепная реакция). К современным методам диагностики относится также матричная лазерная десорбционно/ионизационно времяпролетная масс-спектрометрия; с помощью данного метода проводится анализ рибосомальных белков, являющихся константными в пределах вида микроорганизма, что позволяет идентифицировать микроорганизмы с точностью до рода и вида [4].

Среди инструментальных методов диагностики большое значение имеет эхокардиографическое исследование, которое позволяет выявить вегетации на клапанах, перфорацию клапана или аневризмы, признаки недостаточности клапана, несостоятельность протеза клапана. Несмотря на то, что эхокардиография является методом выбора диагностики инфекционного эндокардита, следует учитывать, что чувствительность трансторакальной эхокардиографии в выявлении вегетаций составляет около 75%, абсцессов 50%; отрицательные результаты диагностики возможны на ранних стадиях заболевания [14]. В целом в диагностике инфекционного эндокардита используется комплексный клиничко-лабораторно-инструментальный подход. При отрицательных результатах диагностики по данным эхокардиограммы по показаниям может применяться компьютерная томография. Важное значение в диагностике инфекционного эндокардита имеет гистологическое исследование, с помощью которого выявляют деструктивные и воспалительные изменения клапанов и подклапанных структур.

Заключение

Инфекционный эндокардит – инфекционно-воспалительное заболевание эндокарда, протекающее преимущественно с поражением клапанов сердца. Патологические процессы могут происходить и на искусственных клапанах сердца. В этиологии инфекционного эндокардита наиболее значимыми возбудителями является грамположительная флора – стафилококки и стрептококки. Важными звеньями патогенеза этого заболевания являются бактериемия (как правило, на фоне уже поврежденного эндокарда); его повреждению предшествует нарушение внутрисердечной гемодинамики. Повреждение эндотелия сердечных клапанов и пристеночного эндокарда приводит к активации системы гемостаза. В последующем на поверхности поврежденного участка эндокарда образуются асептические вегетации, которые сформированы из фибрина и тромбоцитов. Бактериемия способствует инфицированию вегетаций, что в последующем приводит к разрушению клапанов. В диагностике инфекционного эндокардита используется комплексный подход, должны обязательно учитываться клинические и лабораторно-инструментальные критерии. Изучение патогенеза и совершенствование методов диагностики этого заболевания продолжается и в настоящее время.

Список литературы

- Беганская Л.А., Ройтман А.П., Бугров А.В., Долгов В.В., Морозов А.Г., Федорова Т.А. Современная лабораторная диагностика инфекционного эндокардита с позиций доказательной медицины // Медицинский алфавит. 2017. Т. 1. № 6(303). С. 11-19. EDN: YSLWTP.
- Vicent L., Luna R., Martínez-Sellés M. Pediatric Infective Endocarditis: A Literature Review // J Clin Med. 2022 Vol. 5. № 11. P. 3217. DOI: 10.3390/jcm11113217. PMID: 35683606; PMCID: PMC9181776.
- Асанов М.А., Казачек Я.В., Евтушенко А.В., Тепло-ва Ю.Е., Понасенко А.В. Сравнение бактериальной флоры, выделенной из периферической крови и клапанных структур сердца пациентов с инфекционным эндокардитом // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2022. Т. 7. № 2. С. 91-98. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.2.10. EDN: NEFUYL.
- Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д., Караулова Ю.Л., Писарюк А.С., Балацкий А.В., Акимкин В.Г. Современные тренды этиологической диагностики инфекционного эндокардита // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021. Т. 17. № 1. С. 153-164. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-02-14. EDN: HWSSEY.
- Marín-Cruz I., Pedrero-Tomé R., Toral, B. Infective endocarditis in pediatric patients: a decade of insights from a leading Spanish heart surgery reference center // Eur J Pediatr. 2024. Vol. 183. P. 3905–3913. DOI: 10.1007/s00431-024-05606-3.
- Eleyan L., Khan A.A., Musollari G. Infective endocarditis in paediatric population // Eur J Pediatr. 2021. Vol. 180. P. 3089–3100. DOI: 10.1007/s00431-021-04062-7.
- Abramczyk U., Cześniewicz P., Kusa J. Infective Endocarditis in Children as an Increasing Clinical Problem – A Case Series // Children. 2024. Vol. 11. № 3. P. 371. DOI: 10.3390/children11030371.
- Wahab M.A., Khan A.U., Mercadante S., Cafarella I., Bertolino L., Durante-Mangoni E. Deciphering the Complex Relationships Between the Hemostasis System and Infective Endocarditis // Journal of Clinical Medicine. 2025. Vol. 14. № 11. P. 3965. DOI: 10.3390/jcm14113965.
- Анищенко М.О., Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Клименко А.А. Инфекционный эндокардит: современный взгляд на патогенез // PMЖ. 2023. № 10. С. 43-47. EDN: NRUWZ.
- Chien S-J., Tseng Y-J., Huang Y-H., Liu H-Y., Wu Y-H., Chang L-S., Yang Y-H., Lin Y-J. Evaluation of Infective Endocarditis in Children: A 19-Year Retrospective Study in Taiwan // Journal of Clinical Medicine. 2023. Vol. 12. № 6. P. 2298. DOI: 10.3390/jcm12062298.
- Ekdahl K.N., Teramura Y., Hamad O.A., Asif S., Duehrkop C., Fromell K., Hong J., Kozarcanin H., Magnusson P.U., Nilsson B., Gustafson E., Huber-Lang M., Garred P. Dangerous liaisons: complement, coagulation, and kallikrein/kinin cross-talk act as a linchpin in the events leading to thromboinflammation // Immunological Reviews. 2016. Vol. 274. No. 1. P. 245-269. DOI: 10.1111/imr.12471. EDN: XTZGRT.
- Барсуков А.В., Гуляев Н.И., Шишкевич А.Н., Горина Н.С., Тьеренко В.В., Гордиенко А.В. Нозокомальный протезный инфекционный эндокардит: фокус на эпидермальный стафилококк // Лечение и профилактика. 2019. Т. 9. № 3. С. 68-78. EDN: CWNPGW.
- Пискунов С.А., Семенова М.Р. Этиология возникновения парапротезных фистул и технологии эндоваскулярного закрытия парапротезных фистул митрального клапана. Обзор литературы // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2018. № 52-53. С. 67-84. EDN: JQTUDX.
- Глазун Л.О. Ультразвуковая диагностика инфекционного эндокардита // Здравоохранение Дальнего Востока. 2019. № 3(81). С. 49-56. DOI 10.33454/1728-1261-2019-3-49-56. EDN: NXJJRO.