Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт морфологии человека»

На правах рукописи

Мозгалёва Наталья Владимировна

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В СОЧЕТАНИИ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

14.03.02 – патологическая анатомия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор Ю.Г. Пархоменко

Москва – 2019

Оглавление

Оглавление……...……... 2

Список сокращений……...… 4

Введение……...…… 5

Глава 1 Обзор литературы……... 11

1.1 Проводящая система сердца человека: морфологические особенности в норме, морфофункциональные аспекты поражения при некоторых инфекционных заболеваниях…….. 11

1.1.1 Отдельные морфологические особенности проводящей системы сердца в норме.……..……..…… 11

1.1.1.1Синусно-предсердный узел (СПУ).……. 11

1.1.1.2 Предсердно-желудочковый узел (ПЖУ)…….. 12

1.1.1.3 Предсердно-желудочковый пучок (ПЖП) и его ножки..……..……..……. 13

1.1.2 Морфофункциональные аспекты поражения ПСС при ВИЧ-инфекции.……..……..……. 15

1.1.3 Морфофункциональные аспекты поражения ПСС при некоторых бактериальных инфекциях..…….…..…… 17

1.2 Инфекционный эндокардит у ВИЧ-инфицированных……..…… 18

1.2.1. Определение……..……..…….. 18

1.2.2. Эпидемиология и патогенез……..…….. 18

1.2.3. Этиология……..……..…….. 20

1.2.4. Особенности клинического течения…….. 23

1.2.4.1. Влияние ВИЧ-инфекции на течение и прогноз ИЭ….. 23

1.2.4.2. Закономерности поражения различных отделов сердца…….. 24

1.2.4.3. Поражение миокарда…… 25

1.3 ПСС при ИЭ.……... 27

1.3.1 ПСС при ИЭ в общей популяции……. 27

1.3.2 ПСС при ИЭ в сочетании с ВИЧ-инфекцией…….. 30
Глава 2. Материал и методы исследования……..... 34
Глава 3. Результаты исследования……. 42
3.1 Морфологическая характеристика клапанного аппарата и рабочего миокарда при ИЭ и ГТ у ВИЧ-инфицированных……. 42
3.2 Морфологическая характеристика ПСС при ИЭ и ГТ у ВИЧ инфицированных…….. 51
3.2.1. Синусно-предсердный узел……. 51
3.2.2.Предсердно-желудочковый узел…….. 56
3.2.3. Предсердно-желудочковый пучок…….. 60
3.2.4. Правая ножка пучка Гиса……. 65
3.2.5. Левая ножка пучка Гиса……... 72
3.2.6. Общая характеристика морфологических изменений ПСС при ИЭ и ГТ у ВИЧ-инфицированных……. 76
3.3 Этиология ИЭ у ВИЧ-инфицированных……. 80
3.4 Клинико-демографические и анатомо-топографические факторы развития морфологических изменений ПСС при ИЭ и ГТ у ВИЧ-инфицированных……..... 86
3.4.1. Сравнительная характеристика закономерностей поражения отдельных элементов ПСС……... 86
3.4.2. Сравнительная характеристика морфологических изменений ПСС и окружающего РМ……... 89
3.4.3. Морфология ПСС и этиология ИЭ.……... 93
3.4.4. Сравнительная характеристика морфологических изменений ПСС при различной макроскопической локализации ИЭ…… 93
3.4.5. Сравнительная характеристика морфологических изменений ПСС у мужчин и женщин…….. 95
3.4.6. Сравнительная характеристика морфологических изменений 96

ПСС при различном иммунном статусе……

3.4.7. Сравнительная характеристика морфологических изменений ПСС в зависимости от длительности заболевания…….. 97

3.5. Электрокардиографические данные и морфофункциональные параллели изменений ПСС и рабочего миокарда……. 99

Глава 4. Обсуждение результатов……... 103

Глава 5 Заключение……... 112

Выводы…… 115

Список использованной литературы…..…… 117

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада

АК – аортальный клапан

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГТ – генерализованный туберкулез

ИЭ – инфекционный эндокардит

КЛС – клапан легочного ствола

ЛН – левая ножка пучка Гиса

МК – аортальный клапан

ПЖУ – предсердно-желудочковый узел

ПЖП – предсердно-желудочковый пучок, пучок Гиса

ПН – правая ножка пучка Гиса

ПСС – проводящая система сердца

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты

РМ – рабочий миокард

СПУ – синусно-предсердный узел

ТКК – трикуспидальный клапан

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

MRCoNS - метициллинрезистентные коагулазонегативные стафилококки

MRSA - метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus*

MSSA - метициллинчувствительные *Staphylococcus aureus*

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Несмотря на многолетнюю историю изучения, инфекционный эндокардит (ИЭ) остается смертельно опасным заболеванием. Заболеваемость ИЭ не только не уменьшается, но имеет тенденцию к увеличению, в частности, за счет распространения наркомании, иммунодефицитных состояний и особенно ВИЧ-инфекции [Habib G. et al, 2015; Baddour L.M., 2005]. Частота ИЭ у наркоманов выше, чем в общей популяции, и составляет по разным источникам от 1,5 до 80 на 1000 человек ежегодно [Hoen B., 2002; Демин А.А., 2002; Николаевский Е.Н., 2016]. Среди ВИЧ-инфицированных почти все случаи ИЭ приходятся на наркоманов, при этом заболевание поражает лиц трудоспособного возраста: средний возраст составляет 30 лет [Cecchi E. et al., 2007; Cicalini S. et al., 2006; Бокерия Л.А. и соавт., 2013; Лапутенко Т.А. и соавт., 2015]. Смерть наступает преимущественно от септикопиемии, ведущим синдромом является сердечно-сосудистая недостаточность, выраженность которой у больных ИЭ на фоне наркомании часто не соответствует масштабам поражения клапанного аппарата [Рыбакова М. Г., 2009; Htwe T.H., 2012; Федорова Т.А. и соавт., 2013]. Это явление объясняется поражением рабочего миокарда (РМ) различного генеза (миокардиты, миокардиальная дисфункция при сепсисе и др.), которое при ИЭ наркоманов встречается с частотой от 18,7 до 73% (при аутопсийных исследованиях до 100%) и может быть причиной диагностических ошибок вследствие недооценки значения ИЭ в патогенезе и танатогенезе [Филиппов П.Г., 2001; Филиппов М.Г, 2004; Филипенко П.С., 2009; Бокерия Л.А., 2013; Муздубаева Б.Т., 2016]. В литературе подробно описаны морфологические изменения рабочих кардиомиоцитов при ИЭ [Price S. et al., 1999; Капитульская Т.Б., 2009; Пархоменко Ю.Г., 2013; Федорова Т.А., 2013], в то время как данные о состоянии проводящей системы сердца (ПСС) представлены в основном анализом электрокардиографических (ЭКГ) изменений, а морфологические исследования недостаточны. Частота нарушений проводимости при ИЭ у наркоманов (в том числе ВИЧ-инфицированных) достигает 25,7-37,5%, у ненаркозависимых - от 1 до

15% [Уланова В.И., 2011; Бокерия Л.А., 2013, European Society of Cardiology (ESC), 2015]. Нарушения проводимости свидетельствуют о тяжелом течении ИЭ, а в случае персистенции являются предиктором летального исхода и показанием к хирургическому вмешательству [Meine T.J., 2001, Martines-Uruena N., 2012, Brown R.E., 2015 и др.].

Степень разработанности темы исследования

Морфологическое исследование ПСС при ИЭ, отличающееся определенной технической сложностью, не входит в стандартный протокол аутопсийного исследования и встречается в литературе преимущественно в виде описания отдельных клинико-морфологических наблюдений [Park M.Y., 2011; Martines-Uruena N., 2012; Brown R.E., 2015 и др.]. Общепризнанным источником поражения ПСС при ИЭ являются перивальвулярные абсцессы с вовлечением проводящих путей, в то же время отдельные исследования указывают на вероятную роль воспалительной инфильтрации в развитии атриовентрикулярных блокад при ИЭ [ESC, 2015, Ryu H.M., 2011]. В ходе ряда ЭКГ исследований было установлено, что блокады ножек пучка Гиса при ИЭ встречаются реже по сравнению с атриовентрикулярными блокадами [Martines-Uruena N., 2012; ESC, 2015]. Однако, проведенное Ю.Г. Пархоменко (2009) морфологическое исследование ПСС на малой выборке умерших от ИЭ наркоманов, напротив, установило преобладание поражения ножек пучка Гиса, при относительно редком вовлечении других отделов ПСС. Таким образом, морфологические особенности ПСС при ИЭ у ВИЧ-инфицированных остаются недостаточно изученными, в частности, требуют уточнения частота и характер поражения отделов ПСС и факторы его развития.

Цель исследования - охарактеризовать патоморфологические изменения проводящей системы сердца при ВИЧ-инфекции в сочетании с инфекционным эндокардитом.

Задачи исследования:

1. Определить частоту возникновения и характерные варианты морфологических изменений различных отделов проводящей системы сердца при

ВИЧ-инфекции в сочетании с инфекционным эндокардитом и генерализованным туберкулезом.

2. Сопоставить патоморфологические изменения проводящей системы сердца и рабочего миокарда.

3. Выявить спектр возбудителей инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных.

4. Сравнить патоморфологические изменения проводящей системы сердца при ВИЧ-инфекции в сочетании с инфекционным эндокардитом и генерализованным туберкулезом.

5. Сопоставить данные о морфологических изменениях проводящей системы сердца с результатами прижизненных электрокардиографических исследований.

Объект и предмет исследования – проводящая система сердца при ВИЧ-инфекции в сочетании с инфекционным эндокардитом, ее патоморфологические особенности.

Теоретической и методологической базой диссертации являются научные работы и методические разработки отечественных и зарубежных авторов в области инфекционного эндокардита, ВИЧ-инфекции и морфологии проводящей системы сердца.

Информационной базой исследования являются научные статьи в рецензируемых журналах, монографии, материалы конференций соответствующей научной тематики.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.03.02 – патологическая анатомия согласно пунктам 1, 3, 4.

Научная новизна

Поражение проводящей системы сердца выявлено во всех летальных случаях инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных и характеризуется воспалительными, дистрофическими, дисциркуляторными и склеротическими изменениями в различных сочетаниях, менее интенсивными в сравнении с рабочим миокардом. Наиболее часто поражается левая ножка пучка Гиса, затем, в порядке убывания, его основной ствол, правая ножка, предсердно-желудочковый

и синусно-предсердный узлы, что определяется степенью их анатомической изоляции от источников воспаления.

Впервые показано, что при сочетании ВИЧ-инфекции с инфекционным эндокардитом более характерна воспалительная инфильтрация проводящей системы сердца, а с генерализованным туберкулезом – отек стромы и липоматоз ее отделов, при этом закономерности частоты поражения отделов проводящей системы сердца едины для обоих заболеваний.

Впервые установлено, что основной возбудитель инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных – золотистый стафилококк, который чаще определяется не изолированно, а в составе полимикробных ассоциаций, преимущественно в сочетании с *Klebsiella pneumonia* и/или грибами рода *Candida,* реже с другими бактериями, а также с вирусами и простейшими.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные данные имеют теоретическое значение для уточнения патогенеза поражений сердца при ВИЧ-инфекции и туберкулезе. Эти результаты целесообразно использовать в образовательном процессе при подготовке врачей-инфекционистов, кардиологов, патологоанатомов. В клинической практике результаты исследования могут быть применены для оценки тяжести состояния пациента и прогнозирования течения заболевания, в дифференциальной диагностике, в частности, при оценке данных электрокардиографии, а также для комплексного клинико-морфологического анализа механизмов танатогенеза в ходе проведения патологоанатомического исследования. Данные об особенностях этиологии инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных составляют теоретическую основу для назначения врачами-инфекционистами и кардиологами своевременной, адекватной антимикробной терапии.

Методология и методы исследования. Методология базировалась на применении системного подхода, для реализации которого наряду с углубленным морфологическим анализом использованы современные диагностические методики с сопоставлением морфологических, этиологических и клинико-инструментальных данных. Проведен анализ научных публикаций отечественных

и зарубежных авторов в области морфологии проводящей системы сердца при инфекционных заболеваниях, в частности при инфекционном эндокардите, и его клинико-морфологических особенностей при сочетании с ВИЧ-инфекцией. На основании анализа определен круг задач исследования: определение этиологического спектра и морфологических характеристик проводящей системы сердца при инфекционном эндокардите в сочетании с ВИЧ-инфекцией, уточнение влияния клинико-демографических факторов, анатомо-топографических особенностей проводящей системы сердца и состояния рабочего миокарда на развитие патологических изменений проводящей системы сердца и сопоставление результатов с данными прижизненных электрокардиографических исследований. Было проведено сравнение морфологии проводящей системы сердца у ВИЧ-инфицированных, умерших от инфекционного эндокардита и генерализованного туберкулеза. В ходе исследования, при проведении патологоанатомических вскрытий, применен комплекс современных методов: морфологического (макроскопическое, гистологическое и гистохимическое исследование), микробиологического (бактериологическое, гистобактериоскопическое исследования), молекулярно-генетического (полимеразная цепная реакция) клинического (электрокардиография) и статистического.

Положения, выносимые на защиту

1. В проводящей системе сердца при ВИЧ-инфекции в сочетании с инфекционным эндокардитом развиваются воспалительные, дисциркуляторные и склеротические изменения, менее интенсивные в сравнении с изменениями рабочего миокарда, электрокардиографически характеризующиеся развитием блокад ножек пучка Гиса, при наиболее тяжелой морфологической патологии проводящей системы сердца. Наиболее часто поражается левая ножка пучка Гиса, затем, в порядке убывания, его основной ствол, правая ножка, предсердно-желудочковый и синусно-предсердный узлы.
2. Частота поражения различных отделов проводящей системы сердца определяется их анатомо-топографическими особенностями, обусловливающими

различную степень изоляции от очагов воспаления в эндокарде и рабочем миокарде.

3. При сочетании ВИЧ-инфекции с инфекционным эндокардитом преобладает воспалительная инфильтрация проводящей системы сердца, а с генерализованным туберкулезом – отек стромы и липоматоз.

4. В основе этиологии инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных лежат полимикробные ассоциации золотистого стафилококка с грибами рода *Candida* и/или *Klebsiella pneumoniae*.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе научной работы результатов обеспечена достаточным количеством наблюдений, применением апробированного современного научно-методического аппарата, соответствующего поставленным в диссертации цели и задачам, детальной статистической обработкой данных и проведением сравнительного анализа результатов с данными других исследователей. Основные положения работы были представлены в докладах на Всероссийской конференции «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (Москва, 2012 г.), Всероссийской конференции с международным участием "Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии" (Москва, 2014 и 2016 гг.), XV Ассамблее «Здоровье Москвы» (Москва, 2016 г.).

Личный вклад автора заключается в проведении патологоанатомических вскрытий с забором материала для гистологического, бактериологического и молекулярно-генетического исследований, изучении гистологических препаратов, осуществлении макро- и микрофотосъемки, анализе литературных данных по теме исследования, анализе и статистической обработки собственных результатов с написанием публикаций и текста диссертации.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 18 печатных работ, из них 3 статьи в изданиях, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практическую работу патологоанатомического отделения ГБУЗ Инфекционной клинической больницы №2 г. Москвы, а также в образовательный процесс на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Работа изложена на 138 страницах текста и проиллюстрирована 104 рисунками и 8 таблицами. Библиографический указатель включает 175 источников (71 отечественный и 104 иностранных).

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Проводящая система сердца человека: морфологические особенности в норме, морфофункциональные аспекты поражения при некоторых инфекционных заболеваниях

1.1.1 *Отдельные морфологические особенности проводящей системы сердца в норме*

Хотя история изучения проводящей системы сердца насчитывает уже более 100 лет, когда было установлено и доказано участие специализированных кардиомиоцитов в генерации и проведении сердечного импульса [Stannius H, 1852; His W, 1893; Keith A, 1906; Tawara S, 1906], однако активные исследования в этой области продолжаются до сих пор, и ученые зачастую не могут прийти к единому мнению относительно некоторых вопросов связанных с ее развитием, строением и функционированием, в том числе относительно количества и клеточного состава ее частей [Crick SJ et al, 1994; Пархоменко Ю.Г. с соавт., 2000; Митрофанова Л.Б. с соавт., 2006; Dobrzynski H et al, 2013; Van Weerd JH et al, 2016]. Тем не менее, гистологически основные структурные элементы ПСС, а именно *СПУ, ПЖУ, ПЖП и его левая и правая ножки*, изучены достаточно хорошо, и именно знание нормальной морфологии этих ключевых структур и их анатомо-топографических взаимосвязей с окружающим миокардом лежит в основе изучения патологии ПСС.

1.1.1.1 Синусно-предсердный узел (СПУ)

Известно, что в норме СПУ имеет ряд структурных особенностей, к которым можно отнести наличие крупной центральной артерии, которая является ветвью правой и/или левой огибающей коронарной артерии [James TN, 2002; Nerantzis CE et al, 2011, 2013], проходит через весь узел без значительного изменения диаметра и окружена муфтой из циркулярно расположенных коллагеновых и эластических волокон, что создает условия для ламинарного кровотока, способствующего бесперебойному кровоснабжению узла, и создает опорно-защитную основу для расположенных периартериально пейсмейкерных кардиомиоцитов [Пархоменко Ю.Г. с соавт., 2000; James TN, 2002].

Предполагают также, что пульсация центральной артерии СПУ связана с процессом генерации и синхронизации сердечного импульса [James TN, 2002]. СПУ имеет более компактную по сравнению с рабочим миокардом организацию за счет большого количества соединительнотканных волокон, формирующих сложнопетлистую трехмерную сеть, в том числе на периферии узла [Yanjing G, 1992; Пархоменко Ю.Г. с соавт., 2000; James TN, 2002]. Еще одной важной анатомической особенностью СПУ является его поверхностное расположение по отношению к рабочему миокарду (расстояние от узла до эпикарда – 0,3±0,1 мм) и локализация между пограничным гребнем и свободной стенкой правого предсердия, потому что в этой области, в непосредственной близости от узла, часто формируются тромбы, зачастую содержащие патологические включения, например массы лейкоцитов из различных источников инфекции [Chiu I et al, 1989; James TN, 2002; Sánchez-Quintana D et al, 2003]. Наиболее распространено представление о клеточном составе СПУ, согласно которому узел сформирован двумя типами проводящих кардиомиоцитов. Первые из них, называемые Р-клетки, – со светлой цитоплазмой, округлой или овальной формы, меньшего, по сравнению с рабочим миокардом, диаметра, группируются вокруг центральной артерии в кластеры по 3-4 клетки, окруженные соединительной тканью. На периферии узла Р-клетки сменяются другим типом клеток - Т-клетками (от англ. «transitional cells» - переходные, промежуточные клетки), которые имеют веретенообразную форму, тесно переплетаются с рабочими кардиомиоцитами, при этом длиннее последних и меньше их по диаметру [Crick SJ et al, 1994; James TN, 2002; Sánchez-Quintana D et al, 2003; Nerantzis CE et al, 2011]. СПУ не имеет соединительнотканной капсулы и, соответственно, четких границ с рабочим миокардом. [Пархоменко Ю.Г. с соавт., 2000; James TN, 2002; Anderson RH et al, 2003]

1.1.1.2 Предсердно-желудочковый узел (ПЖУ)

ПЖУ у взрослого человека имеет продолговатую форму и располагается на несколько миллиметров кпереди от устья венечного синуса, под эндокардом правого предсердия в области межпредсердной перегородки, над основанием

трикуспидального клапана, на правом фиброзном треугольнике («центральное фиброзное тело», треугольник Коха), в области слияния соединительной ткани митрального и аортального клапанов, септальной створки трикуспидального клапана и мембранозной части межжелудочковой перегородки [Chiu I et al, 1989; Пархоменко Ю.Г. с соавт., 1998; James TN, 2002; Sánchez-Quintana D et al, 2003]. Фиброзный треугольник ограждает ПЖУ от механического воздействия со стороны митрального клапана, который из четырех клапанов сердца испытывает наибольшую гемодинамическую нагрузку. В пренатальном периоде гемодинамическое воздействие со стороны МК на ПЖУ может играть роль в его морфогенезе, а также приводить к повреждению последнего и появлению фрагментов ПЖУ, как бы замурованных в фиброзном треугольнике, которые обычно исчезают к концу первого-второго года жизни, однако в ряде случаев могут персистировать и служить возможным источником электрической нестабильности сердца [James TN, 2002]. Специфический клеточный состав ПЖУ аналогичен СПУ и включает Р и Т клетки, однако в отличие от СПУ, где клетки собираются в кластеры, в ПЖУ они преимущественно одиночные, в виде тонких веретенообразных кардиомиоцитов, диаметр которых примерно в 2 раза меньше, чем рабочих кардиомиоцитов [Crick SJ et al, 1994; James TN, 2002; Nerantzis CE et al, 2013]. Относительно крупные кластеры Р-клеток видны только в области перехода ПЖУ в ПЖП [James TN, 2002]. ПЖУ не имеет соединительнотканной капсулы и содержит значительное количество соединительной ткани, хотя значительно меньшее, чем в СПУ, но увеличивающееся с возрастом [Пархоменко Ю.Г. с соавт., 1998, Waki K et al, 2000; James TN, 2002; Sánchez-Quintana D et al, 2003; Anderson RH, 2003]. Также ПЖУ имеет несколько крупных толстостенных сосудов с соединительнотканными муфтами, аналогичными центральной артерии СПУ, но меньшего диаметра [Пархоменко Ю.Г. с соавт., 1998, 2000; Sánchez-Quintana D et al, 2003].

1.1.1.3 Предсердно-желудочковый пучок (ПЖП)

Топографически ПЖП является непосредственным продолжением ПЖУ, проксимальная его часть проходит сквозь центральное фиброзное тело (поэтому

также имеет название «перфорирующий пучок») и распространяется вниз, проходя через нижний край перепончатой части межжелудочковой перегородки и затем отдавая ветви (обычно сначала левую, затем правую) [Пархоменко Ю.Г. с соавт., 1999, 2000; Sánchez-Quintana D et al, 2003]. Дистальная часть ПЖП определяется в межжелудочковой перегородке, чаще на вершине ее мышечного гребня и имеет хорошо выраженную капсулу из плотной соединительной ткани. На всем протяжении ПЖП представлен мелкими проводящими клетками («переходные клетки»), размером крупнее клеток ПЖУ, но в 1,5-2 раза меньше рабочих кардиомиоцитов, с более оксифильной цитоплазмой, окруженных тонкими прослойками соединительной ткани и ориентированными в едином направлении, по ходу пучка, что обусловлено его основной функцией – проведение импульса [Пархоменко Ю.Г. с соавт., 1999, 2000; James TN, 2002; Sánchez-Quintana D et al, 2003]. В отличие от СПУ, для которого характерно большое количество соединительной ткани, возрастающее с возрастом, и даже ПЖУ, для которого это менее выражено, любые проявления фиброза в ПЖП и его ножках следует считать патологическими [James TN, 2002].

Левая ножка (ЛН), отделяясь от дистальной части ПЖП, направляется от заслонок аортального клапана к верхушке сердца, отдавая многочисленные разветвления, и определяется на всем протяжении субэндокардиально [Пархоменко Ю.Г. с соавт., 1999; James TN, 2002; Sánchez-Quintana D et al, 2003; Van Weerd JH, 2016]. Клеточный состав ЛН неоднороден: в проксимальной части преобладают клетки, схожие с проводящими кардиомиоцитами ПЖП, которые в дистальном направлении постепенно сменяются на более крупные клетки, соответствующие диаметру рабочих кардиомиоцитов или превышающих его, со светлой оксифильной цитоплазмой, в большинстве случаев с характерной вакуолизацией (волокна Пуркинье). С обеих сторон ЛН окружена соединительнотканной капсулой, более тонкой и рыхлой со стороны подлежащего миокарда и более компактной и широкой со стороны эндокарда, которая может отсутствовать лишь в самой дистальной части ножки [Crick SJ et

al, 1994; Пархоменко Ю.Г. с соавт., 1999; Sánchez-Quintana D et al, 2003; Van Weerd JH, 2016].

Правая ножка (ПН) после отхождения от пучка проходит через миокард межжелудочковой перегородки в основании средней сосочковой мышцы правого желудочка и направляется к перегородочно-краевой трабекуле, соединяющей переднюю и среднюю сосочковые мышцы. На всем протяжении ПН окружена соединительнотканной капсулой и ее клеточное строение, аналогично ЛН, характеризуется постепенной сменой в дистальном направлении мелких проводящих кардиомиоцитов, характерных для ПЖП, более крупными вакуолизированными клетками [Пархоменко Ю.Г. с соавт., 1999; Sánchez-Quintana D et al, 2003].

1.1.2 *Морфофункциональные аспекты поражения ПСС при ВИЧ-инфекции*

Поражение сердца при ВИЧ-инфекции чаще наблюдают на поздних стадиях заболевания, при низком иммунном статусе (CD4+ < 100 кл/мкл), при этом электрокардиографические находки чаще неспецифичны и определяются характером вторичной патологии (дилятационная кардиомиопатия, миокардиты, инфекционный эндокардит, легочная гипертензия, кардиотоксический эффект антиретровирусной терапии, общеметаболические и нейрогуморальные сдвиги и др.) [Jenson HB et al, 1998; Галстян Ар.А. с соавт., 2002; Das MK et al, 2002; Nalmas S et al, 2007; Barbaro G et al, 1998, 2009; Bhardwaj A et al, 2009; Бартлетт Дж., 2009-2010; Якушин С.С. с соавт., 2011]. Нарушения ритма сердца и проводимости в целом мало характерны для ВИЧ-инфекции, чаще развиваются при сочетании вышеуказанных факторов с дисфункцией вегетативной нервной системы сердца, что может приводить к развитию рефрактерной сердечной недостаточности и сердечной смерти в 20% наблюдений [Craddock C et al, 1987; Becker K et al, 1997; Малая Л.Т., 1998; Barbaro G et al, 2009]. Основная причина возникновения нарушений проводимости при ВИЧ-инфекции – миокардиты различной этиологии, при этом гистологически наблюдают мононуклеарную инфильтрацию проводящей ткани, васкулиты, фрагментацию и фиброз ветвей пучка Гиса [Bharati S et al, 1989; Lipshultz SE et al, 1989; Barbaro G et al, 2009].

Преобладание тех или иных нарушений проводимости при ЭКГ неодинаково в различных исследованиях. Так, Barbaro G (2009) отмечает, что наиболее характерно развитие АВ-блокад 1 степени, реже – АВ-блокад 2 степени и блокад ножек пучка Гиса [Barbaro G et al, 2009]. Okoe (2017) наблюдал нарушения проводимости у 4,8% из 250 пациентов с ВИЧ-инфекцией (АВ блокада 1 степени - 2,4 %, блокады ножек пучка Гиса – 2,4%) [Okoe IC et al, 2017]. В работе Soliman EZ (2011) среди 4518 ВИЧ-инфицированных пациентов у 22,6% наблюдались нарушения внутрижелудочковой проводимости, в основном – неполная блокада левой ножки пучка Гиса (17,4%), и лишь у 0,1 % - нарушения атриовентрикулярной проводимости. [Soliman EZ et al, 2011]. Галстян (2002) по результатам анализа ЭКГ 153 больных с ВИЧ-инфекцией указывает на выявление блокад ножек пучка Гиса у 14,9% обследованных, в 8,4% случаев имели место другие изменения, отражающие нарушение проведения импульса дополнительным проводящим путям, в частности, пучку Бахмана и волокнам Джеймса [Галстян Ар.А., 2002].

Филиппов П.Г. (2001) указывает на преобладание у ВИЧ-инфицированных поражения рабочего миокарда над проводящей системой сердца, причем изменения последней (как гистологически, так и электрокардиографически) наиболее часто регистрируются в левой ножке пучка Гиса, а реже всего – в синусно-предсердном узле и носят преимущественно дистрофически-склеротический, а не воспалительный характер [Филиппов П.Г., 2001]. В том же исследовании указано, что изменения ЭКГ в основном наблюдаются на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и проявляются кроме блокады левой ножки пучка Гиса АВ блокадами различной степени и, реже, блокадой правой ножки пучка Гиса, которая в свою очередь, часто ассоциирована с наличием поражения перикарда.

Наряду со специфическими признаками поражения проводящей системы сердца, у 30,7% ВИЧ-инфицированных обнаруживают неспецифические нарушения реполяризации желудочков, а также нарушения внутрижелудочковой проводимости (местная очаговая пристеночная блокада), достигающие 11,1% [Галстян Ар.А., 2002; Okoe IC et al, 2017]. В основе подобных нарушений лежит

вегетативная дисфункция по типу гиперсимпатикотонии, а также воспалительные, дистрофические и гипертрофические изменения рабочего миокарда желудочков и вторичные изменения при внутрижелудочковых блокадах [Галстян Ар.А., 2002, Correia D et al, 2006].

Нередким электрокардиографическим спутником ВИЧ-инфекции является синдром удлиненного интервала QT, который является доказанным предиктором жизнеугрожающих аритмий и относится к ВИЧ-ассоциированным сердечно-сосудистым осложнениям [Sani MU et al, 2005; Border WL et al, 2007; Якушин С.С. с соавт., 2011, Бокерия О.Л. с соавт., 2015; Gaharwar R et al, 2015]. Частота данного осложнения может достигать 48%, причем его развитие чаще наблюдается при выраженном иммунодефиците (CD4 менее 200 кл/мкл) [Gaharwar R et al, 2015], а при коинфекции ВИЧ с вирусным гепатитом С риск развития пролонгированного интервала QT повышается на 30% [Nordin C et al, 2006; Border WL et al, 2007; Якушин С.С. с соавт., 2011, Бокерия О.Л. с соавт., 2015; Okoe IC et al, 2017].

1.1.3 *Морфофункциональные аспекты поражения ПСС при некоторых бактериальных инфекциях*

Литературные данные о состоянии ПСС при инфекционных заболеваниях преимущественно посвящены нарушениям ее функции, что нашло отражение в клинических исследованиях электрокардиографических данных при различных инфекциях. [Nalmas S et al, 2007; Богун Л.В., 2010]. Морфологические аспекты поражения ПСС отражены в литературе в меньшей степени, однако для отдельных заболеваний, например дифтерии, освещены достаточно широко. Ю.Г. Пархоменко и А.В. Чукбар с соавт. в период 1999-2001 гг. выполнили детальное исследование морфологии ПСС при дифтерии с проведением анатомо-клинических корреляций и сравнения с изменениями ПСС при некоторых других бактериальных инфекциях [Пархоменко Ю.Г. с соавт., 1999, 2000, 2001; Ющук Н.Д. с соавт. 2000, 2002]. В цикле работ было показано, что поражение ПСС является закономерным для различных инфекционных заболеваний, при этом оно

встречается реже, чем в рабочем миокарде, а характер и выраженность его зависит от множества факторов, таких как вид инфекции, длительность заболевания, а также от особенностей строения самой ПСС. Последнее нашло отражение в закономерностях поражения различных структур ПСС при дифтерии: наиболее часто поражались ножки пучка Гиса, затем ПЖП и ПЖУ, и наиболее редко – СПУ. При этом в ПСС спектр патоморфологических изменений был аналогичен таковому в рабочем миокарде: отек, сосудистые, дистрофические, некротические изменения, кровоизлияния, воспалительная инфильтрация и кардиосклероз. В случае же других бактериальных инфекций (бактериальная пневмония, рожа, менингококковая инфекция) сохранялся приоритет поражения ножек пучка Гиса, однако изменения носили в основном дисциркуляторно-дистрофический характер и не затрагивали СПУ.

1.2 Инфекционный эндокардит у ВИЧ-инфицированных

1.2.1 *Определение*

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – это воспаление клапанов сердца, пристеночного эндокарда, обусловленное прямым внедрением инфекционного агента. ИЭ – это разнородная группа патологических состояний, которые различаются своим клиническим течением, наличием или отсутствием предсуществующих поражений сердца, возбудителями и осложнениями [Habib G et al, 2009].

1.2.2 *Эпидемиология и патогенез*

Несмотря на многолетнюю историю изучения ИЭ, он остается смертельно опасным заболеванием, характеризующимся высокой смертностью и тяжелыми осложнениями. В последние десятилетия заболеваемость ИЭ не только не уменьшается, но, наоборот имеет тенденцию к увеличению, что обусловлено, в частности, широким распространением внутрисердечных и внутрисосудистых хирургических вмешательств, инъекционной наркомании, иммунодефицитных состояний [Baddour LM et al, 2005; Habib G et al, 2015]. Заболеваемость ИЭ в мире составляет 3-10 случаев на 100 000 человек в год, при этом пик отмечается в пожилом возрасте (старше 70 лет) [Van der Meer JT et al, 1992, Hogevik H et al,

1995; Berlin JA et al, 1995; Hoen B et al, 2002]. В России ежегодно регистрируется более 10000 новых случаев ИЭ, в последнее десятилетие наблюдается увеличение заболеваемости на 20-30%, в том числе за счет инъекционных наркоманов и ВИЧ-инфицированных (до 15-20 % случаев) [Чипигина Н.С. с соавт., 2010; Николаевский Е.Н. с соавт., 2006,2016]. Таким образом, ИЭ в развитых странах имеет масштабы медико-социальной проблемы [Николаевский Е.Н., 2016]. Среди инъекционных наркоманов заболеваемость ИЭ выше на несколько порядков по сравнению с общей популяцией и составляет 2—5 человек на 1000 в год, по отдельным данным достигая 6-10% [Hogevik H et al, 1995; Hoen B et al, 2002; Демин А.А. с соавт., 2002; Гусманов Д.С., 2013; Николаевский Е.Н. с соавт., 2006, 2016;]. При этом ВИЧ-инфекция имеет широкое распространение среди наркоманов (от 40 до 90%) [Cecchi E. et al., 2007]. Практически все случаи ИЭ у ВИЧ-инфицированных связаны с наркоманией, а инфекционный эндокардит у наркоманов имеет связь с ВИЧ-инфекцией, что связано с общим путем заражения через инъекции с использованием инфицированного материала [De Rosa FG et al, 2007; Николаевский Е.Н., 2016] У ВИЧ-инфицированных наркоманов развитие инфекционного эндокардита зарегистрировано в 6,3–34 % наблюдений, что в 2,6 раз чаще, чем среди ВИЧ-отрицательных наркозависимых лиц [Nahas RB et al, 1990; Scheidegger C, 1996; Spijkerman IJ et al, 1996; Manoff SB et al, 1996; Barbaro G, 2002; Smith DT et al, 2004; Наретдинова Р.Л., 2016]. При этом у наркозависимых лиц заболевание развивается преимущественно в трудоспособном возрасте (возраст пациентов составляет от 18 до 45 лет, средний возраст 24-31 год), с преобладанием среди заболевших лиц мужского пола (соотношение 2-4:1) [Corti ME et al, 2004; Cicalini S et al, 2006; Бокерия Л.А. с соавт., 2013; Лапутенко Т.А. с соавт., 2015]. Характерной особенностью наркозависимых пациентов с ИЭ в настоящее время является также высокая частота сопутствующего инфицирования вирусом гепатита С (57,3–96,8 % случаев) по сравнению с больными ИЭ без наркотической зависимости (4,1–19 % случаев) [Carrel T et al, 1993; Apple P et al, 2000; Приходько В.П., 2004; Филипенко П.С. с соавт. ,2010; Пономарева Е.Ю. с соавт., 2011; Уланова В.И. с

соавт., 2011; Бокерия Л.А. с соавт., 2013]. Предрасполагающими факторами к развитию ИЭ у наркоманов являются: травматизация эндокарда примесями во вводимых растворах, нестерильность инъецируемых растворов, приводящая к бактериемии и ослабление резистентности организма [Филипенко П.С. с соавт. ,2010; Гусманов Д.С., 2013; Шевченко Ю.Л., 2015]. При сохраненной структуре эндокарда осаждения на нем микробов не происходит, однако поврежденный эндокард легко подвергается колонизации микроорганизмами с формированием характерных вегетаций, с последующим разрушением клапанов и дополнительной микробной инвазией вегетаций, которые становятся самостоятельным источником бактериемии и эмболии, что приводит к прогрессированию ИЭ и развитию клинической картины [Муратов Р. М. с соавт., 2005; Шамсиев Г.А. с соавт., 2006; Филипенко П.С. с соавт. ,2010; Шевченко Ю.Л., 2015].

1.2.3 *Этиология*

В ходе многочисленных исследований не выявлено существенных отличий в структуре возбудителей эндокардита у ВИЧ-инфицированных наркоманов по сравнению с наркозависимыми пациентами без ВИЧ-инфекции [Cicalini S et al, 2006; Baddour LM et al, 2005; Cecchi E. et al., 2007; De Rosa FG et al, 2007; Murdoch DR et al, 2009]. Все исследователи отмечают абсолютное преобладание среди возбудителей ИЭ наркоманов золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*), частота выделения которого колеблется от 57,5% до 75%. [Carrel T et al, 1993; Baddour LM et al, 2005; Cicalini S et al, 2006; Cecchi E. et al., 2007; De Rosa FG et al, 2007; Murdoch DR et al, 2009; Пономарева Е.Ю. с соавт., 2011; Гусманов Д.С., 2013; Данилов А.И. с соавт., 2015; Шевченко Ю.Л., 2015; Наретдинова Р.Л., 2016 и др.]. В основном стафилококки представлены метициллин-чувствительными штаммами, метициллин- и оксациллин-резистентные и коагулазонегативные штаммы в большинстве исследований встречались гораздо реже (3-7%) [Cicalini S et al, 2006; De Rosa FG et al, 2007; Murdoch DR et al, 2009]. Хотя отдельные исследователи описывают случаи ИЭ у ВИЧ-инфицированных наркозависимых пациентов, вызванные *CA-MRSA (Community-associated methicillin-resistant*

Staphylococcus aureus) с частотой до 28 % и ИЭ наркоманов, в 13,1 % случаев вызванного коагулаза-негативными стафилококками [Gebo KA et al, 2006; Tsai HC et al, 2008; Данилов А.И. с соавт., 2015]. Помимо стафилококка наиболее типичными возбудителями эндокардита среди наркозависимых являются стрептококки, встречающиеся в 5-26% случаев [Nahas RB et al, 1990; Буткевич О.М. с соавт., 1991; Faber M et al, 1995; Barbaro G, 2002; Филиппов М.Г., 2004; Baddour LM et al, 2005; Cecchi E. et al., 2007; De Rosa FG et al, 2007; Cicalini S et al, 2006; Резник И.И. с соавт, 2006; Mathew J et al, 2008; Tsai HC et al, 2008; Murdoch DR et al, 2009; Тюрин В.П., 2013; Лапутенко Т.А. с соавт., 2015; Данилов А.И. с соавт., 2015]. Частота выделения энтерококков колебалась в пределах 4,4-20% [Faber M et al, 1995; Филиппов М.Г., 2004; Буткевич О.М. с соавт., 2005; Cicalini S et al, 2006; Резник И.И. с соавт, 2006; De Rosa FG et al, 2007; Mathew J et al, 2008; Тюрин В.П. с соавт., 2004, 2013; Бокерия Л.А. с соавт., 2013; Данилов А.И. с соавт., 2015; Лапутенко Т.А. с соавт., 2015; Ferri FF et al, 2015 и др.]. Грамотрицательная флора (*Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli* и др.) встречается в разных исследованиях с неоднородной частотой – от 0,4 до 22% [Faber M et al, 1995; Corti ME et al, 2004; Baddour LM et al, 2005; Буткевич О.М. с соавт., 2005; Cicalini S et al, 2006; Резник И.И. с соавт, 2006; De Rosa FG et al, 2007; Mathew J et al, 2008; Филипенко П.С. с соавт. ,2010; Тюрин В.П., 2013; Лапутенко Т.А. с соавт., 2015; Ferri FF et al, 2015; Данилов А.И. с соавт., 2015], при этом смертность пациентов может достигать 47% [Тюрин В.П., 2013]. Немалое значение в структуре этиологии ИЭ наркоманов – от 7,3 до 45% - имеет эпидермальный стафилококк [Faber M et al, 1995; Филиппов М.Г., 2004; Буткевич О.М. с соавт., 2005; Резник И.И. с соавт, 2006; Mathew J et al, 2008; Филипенко П.С. с соавт. ,2010; Пономарева Е.Ю. с соавт., 2011; Уланова В.И. с соавт., 2011; Тюрин В.П., 2013; Бокерия Л.А. с соавт., 2013]. ИЭ микотической этиологии, регистрируемый с частотой 1-11% ассоциирован в основном с грибами рода *Candida* [Faber M et al, 1995; Barbaro G, 2002; Miró J.M. et al, 2002; Филиппов М.Г., 2004; Baddour LM et al, 2005; Буткевич О.М. с соавт., 2005; Резник И.И. с соавт, 2006; Cicalini S et al, 2006; Cecchi E. et al., 2007; De

Rosa FG et al, 2007; Mathew J et al, 2008; Murdoch DR et al, 2009; Бокерия Л.А. с соавт., 2013; Филипенко П.С. с соавт. ,2010; Пономарева Е.Ю. с соавт., 2011; Тюрин В.П., 2013; Ferri FF et al, 2015]. В отдельных исследованиях наряду с Candida были выделены другие грибы (*Aspergillus fumigatus, Cryptococcus neoformans*) [Barbaro G, 2002; Тюрин В.П., 2013]. При этом микотическая этиология ИЭ признана независимым предиктором летального исхода [Miró J.M. et al, 2002; Cicalini S et al, 2006; Тюрин В.П., 2013]. Полимикробные ассоциации также характерны для ИЭ наркоманов. По данным различных исследований их частота варьирует от 1,8-12,5% [Baddour LM et al, 2005; Cicalini S et al, 2006; Cecchi E. et al., 2007; De Rosa FG et al, 2007; Филипенко П.С. с соавт. ,2010; Уланова В.И. с соавт., 2011; Бокерия Л.А. с соавт., 2013] до 21-72% случаев [Демин А.А. с соавт., 2002; Авраам Г. Х. с соавт., 2005; Буткевич О.М. с соавт., 2005; Капитульская Т.Б., 2009], в их структуре преобладает золотистый стафилококк в разноообразных сочетаниях с другими микроорганизмами, преимущественно энтерококком, эпидермальным стафилококком, кандидами, кишечной палочкой, клебсиеллой [Baddour LM et al, 2005; Cicalini S et al, 2006; Cecchi E. et al., 2007; De Rosa FG et al, 2007; Филипенко П.С. с соавт. 2010; Бокерия Л.А. с соавт., 2013; Гусманов Д.С., 2013]. Филиппов М.Г. (2004) указывает на высокую частоту выявления смешанной флоры (34,2%) при среднетяжелом течении ИЭ у ВИЧ-инфицированных (достоверно чаще, чем при тяжелом течении или в отсутствие ВИЧ-инфекции), что автор связывает с развитием выраженного иммунодефицита у данной группы больных [Филиппов М.Г., 2004]. Другие микроорганизмы, такие как *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridians, Salmonella, Haemophilus influenzae, Staphylococcus hominis* и др. выделяются спорадически и играют меньшую этиологическую роль [Nahas RB et al, 1990; Barbaro G, 2002]. Помимо стандартного бактериологического исследования для выявления этиологии эндокардита применяется, в частности, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), диагностическая ценность которого наиболее высока в случаях труднокультивируемых микроорганизмов и при отрицательных посевах крови у больных ИЭ [Habib 2009 и 2015]. Помимо

определения возбудителей бактериальной и грибковой природы, данный метод также позволяет выявлять вирусы, что документировано в отдельных работах, посвященных использованию ПЦР в этиологической диагностике ИЭ [Berlot G et al, 2003; Blumental S et al, 2011; Жирехина О.В. с соавт., 2008; Цинзерлинг В.А. с соавт., 2005]. Однако вопрос об этиологической роли вирусов в развитии ИЭ остается спорным, особенно в случае использования для исследования образцов крови, а не клапанов сердца [Fournier PE et al, 2011].

1.2.4 *Особенности клинического течения*

1.2.4.1 Влияние ВИЧ-инфекции на течение и прогноз ИЭ

Большинство исследований, направленных на выяснение влияния ВИЧ-инфекции на течение ИЭ, свидетельствуют, что в целом клиническая картина эндокардита и выживаемость у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без нее идентична [Cicalini S et al, 2001; Miró J.M. et al, 2002; De Rosa FG et al, 2007; Fernandez GML et al, 2009; Пономарева Е.Ю. с соавт., 2011; Якушин С.С. с соавт., 2011]. Однако сама вероятность возникновения ИЭ у ВИЧ-инфицированных наркоманов тесно взаимосвязана с иммунным статусом: частота развития ИЭ выше у наркоманов с ВИЧ-инфекцией сопровождающейся выраженным иммунодефицитом (уровень CD4 менее 200 кл. /мкл) [Wilson LE et al, 2002; Barbarini G et al, 2006; Cicalini S et al, 2006; Sudano I et al, 2006; Buba F, 2007; Ватутин Н.Т. с соавт., 2013]. В то же время, согласно данным Cecchi E. et al. уровень смертности от ИЭ у ВИЧ-инфицированных наркоманов был в несколько раз выше, чем у ВИЧ-негативных, причем почти все летальные случаи наблюдались у пациентов с низким иммунным статусом (CD4 менее 200 кл/мкл) и не встречались у больных с уровнем CD4 > 500 кл./мкл. Кроме этого в зарубежной литературе имеются неоднократные свидетельства о том, что на конечных этапах развития ВИЧ (т.е. в стадии СПИДа) встречается молниеносное течение ИЭ и отмечается повышение уровня смертности на 30% по сравнению с больными бессимптомной ВИЧ-инфекцией [Nahas RB et al, 1990; Ribera E et al, 1998; Cicalini S et al, 2001; Galai N et al, 2005]. Противоположные данные получены отечественными исследователями: показано, что течение ИЭ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в

стадии первичных проявлений, т.е. при высоком иммунном статусе, характеризуется большей тяжестью по сравнению с пациентами с ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных проявлений и, соответственно, низким иммунным статусом. При этом не отмечены случаи тяжелого течения ИЭ у ВИЧ-инфицированных с количеством СД4+ клеток менее 400 кл/мкл. Однако в той же работе выявлено негативное влияние развития ИЭ на течение ВИЧ-инфекции у пациентов с низким иммунным статусом: присоединение ИЭ у них сопровождалось быстрым прогрессированием сердечной недостаточности и усугублением иммунодефицита с развитием СПИДа [Ющук Н.Д. с соавт., 2001]. Rakhlin (2003) указывает на повышение летальности ВИЧ-инфицированных на 30% при присоединении ИЭ [Rakhlin N, 2003]. Т.е. вне зависимости от механизма развития осложнений, совместное течение эндокардита и ВИЧ-инфекции всегда оказывалось неблагоприятным для пациента.

1.2.4.2 Закономерности поражения различных отделов сердца

ИЭ у ВИЧ-инфицированных наркоманов, также как и у наркоманов без ВИЧ-инфекции, чаще развивается на нативных клапанах, без предсуществующего порока сердца, т.е. ИЭ носит первичный характер и основным фактором риска выступает инъекционная наркомания. [Apple P et al, 2000; Филиппов М.Г., 2004; Пономарева Е.Ю. с соавт., 2011; Бокерия Л.А. с соавт., 2013; Лапутенко Т.А. с соавт., 2015]. Различные исследователи указывают на преобладание правостороннего ИЭ с поражением трикуспидального клапана среди ВИЧ-инфицированных пациентов (до 57-80%), левосторонний же эндокардит (с поражением митрального и/или аортального клапанов) встречается реже (17-43 %), и наиболее редко – двухстороннее поражение (5-17%) [Carrel T et al, 1993; Cecchi E. et al., 2007; De Rosa FG et al, 2007; Fernandez GML et al, 2009; Бокерия Л.А. с соавт., 2013; Пономарева Е.Ю. с соавт., 2011; Наретдинова Р.Л., 2016] Среди ВИЧ-отрицательных наркоманов более распространён ИЭ аортального клапана, чем среди ВИЧ-положительных, и составляет 19,6% и 9% соответственно [De Rosa FG et al, 2007]. Некоторые исследования показывают преобладание поражения трикуспидального клапана у женщин, которое

связывают с трудностями при внутривенном введении наркотических препаратов у женщин из-за гендерно обусловленного меньшего диаметра сосудов, что сопровождается развитием подкожных абсцессов в области инъекций с последующей бактериемией и развитием эндокардита трикуспидального клапана [Wilson LE et al, 2002; De Rosa FG et al, 2007].

Смертность от ИЭ у наркоманов в большей степени зависит от локализации поражения на левой или правой стороне сердца, чем от поражения конкретного клапана, и составляет 3,7 % при правостороннем эндокардите и 38% - при левостороннем, причем риск летального исхода увеличивается при развитии 2-3 кардиальных или экстракардиальных осложнений ИЭ [Buba F, 2007; Fernandez GML et al, 2009]. Исследования ИЭ в сочетании с ВИЧ-инфекцией показывают ухудшение прогноза при поражении левых отделов сердца, так же, как и при низком иммунном статусе [Nahas RB et al, 1990; Ribera E et al, 1998; Buba F, 2007; De Rosa FG et al, 2007].

В отличие от прижизненных исследований, при патоморфологическом анализе летальных случаев ИЭ у наркоманов структура поражения клапанов сердца характеризуется возрастанием доли эндокардита левых отделов сердца. Так, в исследовании Dressler (1989), при анализе аутопсий 80 наркоманов с ИЭ левосторонний эндокардит составил 54%, правосторонний - 30%, двухсторонний – 16%. При этом сохранялось преобладание поражения трикуспидального клапана, зарегистрированное у 44% пациентов [Dressler FA et al, 1989]. Лапутенко Т.А. с соавт. (2015) при аутопсийном исследовании 24 летальных исходов от ИЭ у инъекционных наркоманов отметили изолированное поражение трикуспидального клапана в 50% случаев, в 33% случаев имел место левосторонний и в 17% - двухсторонний эндокардит [Лапутенко Т.А. с соавт., 2015]. В исследовании Филиппова М.Г. (2004) при анализе 17 аутопсийных случаев умерших от ИЭ в сочетании с наркоманией и ВИЧ-инфекцией, лишь у 1 пациента (6%) обнаружены вегетации только на трикуспидальном клапане, у остальных же больных (16 человек, 94%) выявлено поражение митрального клапана, в 12 случаях (70,6%) изолированное, в 4 случаях (23,5%) – сочетанное с

трикуспидальным клапаном. Это объясняется более тяжелым течением эндокардита с поражением МК у данной группы пациентов, чаще заканчивающимся летальным исходом по сравнению с ИЭ с поражением трикуспидального клапана [Филиппов М.Г., 2004].

1.2.4.3 Поражение миокарда

Клинические наблюдения указывают на часто наблюдаемое несоответствие между масштабами поражения клапанного аппарата и выраженностью сердечной недостаточности у больных ИЭ на фоне наркомании [Федорова Т.А. с соавт., 2013; Капитульская Т.Б., 2009; Рыбакова М. Г., 2009; Htwe TH et al, 2012; Стефаненко Н.И., 2015]. В патогенезе прогрессирования сердечной недостаточности у данной категории больных наряду с декомпенсацией сформировавшегося клапанного порока значительную роль играет миокардиальная дисфункция, имеющая многофакторную природу. При анализе поражения мышечной оболочки сердца при ИЭ у наркоманов исследователи отмечают более высокую частоту развития миокардита по сравнению с ненаркозависимыми пациентами. В клиническом исследовании Бокерии и соавт. (2013), в которое вошли 409 больных ИЭ, развитие острого диффузного миокардита осложнило течение ИЭ у наркоманов в 18,7 % случаев, против 5,0 % у ненаркозависимых [Бокерия Л.А. с соавт., 2013]. По другим данным, острым миокардитом осложняется 32-34% случаев ИЭ у наркоманов [Симоненко В.Б. с соавт., 1999; Филипенко П.С. с соавт. 2010], что приводит к прогрессирующей сердечной недостаточности [Симоненко В.Б. с соавт., 1999]. Уланова В.И. (2011) отмечает развитие диффузного миокардита в 25,7% случаев острого ИЭ у ВИЧ-инфицированных наркоманов. В исследовании Филиппенко П.С. с соавт. (2010) ИЭ у наркоманов осложнялся развитием миокардита в 73% случаев, что также сопровождалось нарушениями ритма и проводимости. В работах, основанных на анализе аутопсийных данных, процент поражения миокарда повышается до 86% [Симоненко В.Б. с соавт., 1999], а Филиппов М.Г. (2004) указывает на 100% вовлечение миокарда при ИЭ у ВИЧ-инфицированных наркоманов, преимущественно в виде диффузного миокардита.

Капитульская (2009) при описании поражения миокарда при ИЭ у наркоманов, кроме миокардитов, характеризующихся большей частотой и тяжелым, затяжным течением со склонностью к абсцедированию, указывает на прямое цитопатическое действие на миокард наркотической интоксикации. Хроническая наркотическая интоксикация приводит к развитию наркогенной кардиомиопатии, проявляющейся дезорганизацией миокарда в виде внутриклеточного миоцитолизиса и периваскулярного и перимускулярного кардиосклероза [Капитульская Т.Б., 2009]. Аналогичные данные получены Т.А. Федоровой и соавт. (2013): в миокарде умерших от ИЭ на фоне отека стромы определялась волнообразная деформация мышечных волокон с контрактурными изменениями кардиомиоцитов, миоцитолизисом. Данные изменения сочетались с мелкоочаговым кардиосклерозом (определяемым авторами термином «футлярный склероз») и сосудистыми поражениями [Федорова Т.А. с соавт., 2013]. Кроме указанных механизмов миокардиальная дисфункции при ИЭ может развиваться вследствие действия на кардиомиоциты различных гуморальных факторов инфекционного процесса (цитокины, оксид азота, компоненты системы комплемента и др.), при осложнении течения ИЭ развитием ДВС-синдрома и сепсиса [Price S et al, 2009; Пархоменко Ю.Г., Зайратьянц О.В, 2013; Филиппов П.Г., 2001; Моисеева О.М. с соавт., 2010; Muriová K et al, 2010; Стефаненко Н.И., 2015]. Наиболее уязвимы при этом субэндокардиальные слои миокарда [Price S et al, 2009]. Кроме этого, тахикардия сама по себе, которая сопровождает активное течение инфекционного процесса и развивается у 53% больных ИЭ [Berk WA, 1988], способствует ухудшению диастолической функции миокарда, в свою очередь приводящей к компрессии субэндокардиальных слоев миокарда и ухудшению субэндокардиальной перфузии [Муздубаева Б.Т., 2016].

1.3 ПСС при ИЭ

1.3.1 *ПСС при ИЭ в общей популяции*

Литературные данные о поражении проводящей системы сердца при ИЭ относятся преимущественно к клиническим исследованиям, основанными на

выявлении электрокардиографических признаков нарушения проводимости у пациентов с клиническим диагнозом ИЭ в сочетании с результатами ультразвуковой (эхокардиография) и иных видов прижизненной визуализации [Berk WA, 1988; Weisse AB et al, 1990; Miyamoto MI et al, 1997; Meine TJ et al, 2001; Богун Л.В., 2010; Ryu HM et al, 2011; Habib G et al, 2015]. Патоморфологические данные о состоянии ПСС при ИЭ представлены в меньшей степени, в основном ограничены рамками рутинного патологоанатомического исследования в случае наступления летального исхода, чаще в виде единичных клинико-морфологических наблюдений [Miyamoto MI et al, 1997; Kim NH et al, 2003; Chu CS, 2006; Bacchion F et al, 2007;Чукбар А.В. с соавт., 2009; Park MY et al, 2011; Martines-Uruena N et al, 2012; Katayama T et al, 2012; Brown RE et al, 2015; Kopelman HA et al, 2015], реже в структуре крупных клинических исследований [Wang K et al, 1972; Dinubile MJ et al, 1986; Passarino G et al, 2005]. Нарушения проводимости не относят к распространенным осложнениям ИЭ - их частота колеблется от 1 до 15% [Martines-Uruena N et al, 2012; Brown RE et al, 2015; Habib G et al, 2015]. Различия в определении частоты этого осложнения, в частности, объясняются включением или исключением из анализа атриовентрикулярной блокады 1 степени, возникновение которой не всегда считают обусловленным влиянием основного заболевания [Weisse AB et al, 1990]. Несмотря на их относительно невысокую частоту, развитие нарушений проводимости связывают с ухудшением прогноза для пациентов, в частности, с повышением риска тромбоэмболических осложнений и более высокой летальностью [Holt S et al, 1979; Dinubile MJ et al, 1986; Berk WA, 1988; Meine TJ et al, 2001; Ryu HM et al, 2011; Martines-Uruena N et al, 2012], особенно в случае персистирующих нарушений, которые в качестве предиктора летального исхода имеют даже большее значение, чем возраст больного или этиология эндокардита [Dinubile MJ et al, 1986]. Возникновение наиболее типичных нарушений проводимости – атриовентрикулярных блокад первой, второй, или третьей степени, - являются клиническим маркером развития перивальвулярных осложнений эндокардита, т.к. их связывают преимущественно с контактным

распространением инфекции с пораженного эндокарда створок клапана на клапанное кольцо и подлежащий миокард, в частности, проводящие пути [Miyamoto MI et al, 1997; Bacchion F et al, 2007; Богун Л.В., 2010; Martines-Uruena N et al, 2012], реже происходит распространение инфекции в результате микробной эмболии коронарных артерий) [Langaker OM et al, 1973; Holt S et al, 1979]. При этом указывают на преобладание среди пациентов с полной атриовентрикулярной блокадой эндокардита клапанов левой половины сердца (аортального, 36%; митрального, 33%), упоминания же о нарушениях проводимости при изолированном эндокардите трикуспидального клапана чаще носят характер единичных клинических наблюдений [Dinubile MJ et al, 1986; Fordyce CB et al, 2011; Martines-Uruena N et al, 2012]. Это наблюдение объясняют анатомо-топографическими расположением предсердно-желудочкового узла в центре треугольника Коха, примерно равноудаленно от некоронарной створки аортального клапана и передней створки митрального клапана, в то время как перегородочная створка трикуспидального клапана прилежит лишь к основанию треугольника Коха, т.е. периферической части ПЖУ [Martines-Uruena N et al, 2012; Habib 2015, Brown RE et al, 2015] Однако отдельные работы показывают, что зависимость нарушений проводимости от непосредственного распространения инфекции с клапанного эндокарда значительно слабее: в ходе исследования 100 наркозависимых пациентов с ИЭ и анализа данных литературы о 119 пациентах с документированными осложнениями ИЭ Weisse и Khan (1990) установили, что лишь у 60% пациентов с нарушениями проводимости обнаружены перивальвулярные абсцессы, еще у 4% развилась микробная эмболия коронарных артерий, и у 36% морфологический субстрат изменений ЭКГ идентифицирован не был. Напротив, среди больных с подтвержденными (хирургически или патоморфологически) перивальвулярными осложнениями ИЭ лишь у 15% были обнаружены атриовентрикулярные блокады на ЭКГ. Т.е. частота развития нарушений проводимости у больных с перивальвулярными осложнениями ИЭ соответствовала аналогичному параметру, указанному в литературе для когорты больных ИЭ в целом.

В отличие от полной атриовентрикулярной блокады, часто ассоциированной с наличием перивальвулярного абсцесса или фистулы, при развитии преходящих атриовентрикулярных блокад более вероятно наличие воспалительной инфильтрации в области проводящих путей, которая обусловливает непостоянный характер нарушения проводимости [Habib 2015, Ryu]. Нормализация внутрисердечной проводимости косвенно свидетельствует о хорошем ответе на антибактериальную терапию [Martines-Uruena N et al, 2012]. По сравнению с атриовентрикулярными блокадами блокады ножек пучка Гиса при ИЭ встречаются относительно редко [Martines-Uruena N et al, 2012; Habib 2015].

Различные исследователи сходятся во мнении о необходимости хирургического вмешательства у больных ИЭ, течение которого осложнилось нарушениями проводимости [Dinubile MJ et al, 1986; Brown RE et al, 2015; и др.]. В то же время отмечают положительный ответ на консервативное лечение антибиотиками у больных с эндокардитом трикуспидального клапана [Fordyce CB et al, 2011; Martines-Uruena N et al, 2012].

1.3.2 *ПСС при ИЭ в сочетании с ВИЧ-инфекцией*

В связи с отмеченной выше патогенетически обусловленной корреляцией инфекционного эндокардита и наркомании у ВИЧ-инфицированных, в научных исследованиях пациенты с совокупностью данной патологии преимущественно рассматриваются в составе единой группы. При этом данные о состоянии проводящей системы также в основном представлены результатами прижизненных электрокардиографических исследований. Филиппов М.Г. (2004) не выявил достоверных различий в электрокардиографических показателях пациентов с ИЭ при наличии и отсутствии ВИЧ-инфекции, большая частота и выраженность изменений ЭКГ наблюдалась при тяжелом течении эндокардита в обеих группах. При этом общая частота нарушений проводимости (АВ-блокады 1 и 2 степени, блокада левой ножки пучка Гиса) при сочетании ВИЧ и ИЭ достигала 37,5% и свидетельствовала о тяжести патологического процесса. Также по сравнению с ИЭ в общей популяции нарушения проводимости чаще были

ассоциированы с поражением трикуспидального клапана. Частота нарушений проводимости при ИЭ у наркоманов, в отличие от ИЭ у ненаркозависимых, достигает более значительных цифр: 25,7-37,5% [Филиппов М.Г., 2004; Уланова В.И. с соавт., 2011; Бокерия Л.А. с соавт., 2013]. В исследовании Л.А. Бокерия с соавт. (2013) у больных ИЭ на фоне наркомании нарушения проводимости выявлены в 30,9% случаев: АВ-блокада 1 степени - 15,9 %, 2 и 3 степени – по 1,9 %, синдром слабости синусного узла - 11,2 %. В исследовании Улановой В.И. (2011) нарушения ритма и проводимости при остром ИЭ у ВИЧ-инфицированных наркоманов развивались в 25,7% случаев, все при изолированном поражении трикуспидального клапана на фоне развившегося диффузного миокардита. При этом в работе отсутствует указание на наличие перивальвулярных осложнений у данных больных. Характерной особенностью данной группы больных (с миокардитом при ИЭ) явилось преобладание электрокардиографических признаков поражения ножек пучка Гиса над другими нарушениями проводимости: блокады ножек пучка Гиса отмечались у 58%, АВ блокада I степени - у 18%, синусовая тахикардия - у 100%, предсердная и желудочковая экстрасистолия выявлена в 38% случаев [Уланова В.И. с соавт., 2011]. Хотя аритмогенная патология является известным осложнением наркомании [Labi M, 1969; Duberstein JL et al, 1973; Lipski J et al, 1973; Frishman WH et al, 2003], при внезапной сердечной смерти наркоманов исследователи зачастую не обнаруживают существенных отличий в морфологии рабочего миокарда у наркоманов по сравнению с ненаркозависимыми [Kringsholm B et al, 1987; Fugelstad A et al, 2003; Passarino G et al, 2005]. Отдельные исследования, посвященные морфологическим аспектам проводящей системы при наркомании, напротив, показывают высокую частоту ее поражения у данной группы пациентов. Так, в исследовании Nerantzis et. al. (2011) проведено изучение и сравнение гистологических характеристик СПУ и перинодальной зоны у 50 героиновых наркоманов, умерших внезапно, и 50 ненаркозависимых мужчин, погибших в результате автокатастрофы. В 42% случаев у наркоманов выявлено замещение СПУ жировой тканью (от слабо выраженного липоматоза до

субтотального), в то время как у ненаркозависимых небольшое количество жировой ткани обнаружено в СПУ лишь в 14% случаев. В 44% случаев отмечалась очаговая лимфоплазмоцитарная инфильтрация перинодальных структур у наркоманов, причем в 36% она отмечалась во всех 3-х оболочках сердца (степень вовлечения СПУ в статье четко не указана), а у ненаркозависимых очаговая лимфогистиоцитарная воспалительная инфильтрация выявлена лишь в 6% случаев. Только у наркоманов обнаружены также воспалительные и дегенеративные изменения нервных ганглиев, окружающих СПУ (30%), межтрабекулярные тромбы в правом предсердии (26%), фибромускулярная дисплазия мелких ветвей артерии СПУ (16%) [Nerantzis CE et al, 2011]. При дальнейшем анализе атриовентрикулярной проводящей ткани в той же исследуемой группе Nerantzis C.E. et al., (2013) получены аналогичные результаты: в группе наркозависимых с большой частотой определялось жировое и фиброзное замещение проводящей ткани ПЖУ и ПЖП (50 и 44% соответственно), в то время как у ненаркозависимых наблюдалось лишь небольшое количество жировой и фиброзной ткани, найденное в 14% случаев в ПЖУ и в 10% - в ПЖП [Nerantzis CE et al, 2013]. Частота регистрации очаговой или диффузной воспалительной инфильтрации элементов атриовентрикулярной проводящей системы у наркоманов достигала 54% в ПЖУ, в ПЖП и его ножках – 22 и 36 % соответственно. У ненаркозависимых лишь в ПЖУ в 6% случаев зарегистрирована очаговая воспалительная инфильтрация. Исследователи указывают на возможную взаимосвязь описанных изменений ПСС с употреблением героина и их этиологическую роль в возникновении фатальной аритмии и внезапной смерти наркоманов [Nerantzis CE et al, 2011, 2013]. При этом в данных работах не учитывается возможное наличие инфекционной патологии в исследуемой группе, в частности не определен ВИЧ-статус, а зафиксированные воспалительные изменения оболочек сердца связываются только с фактором наркотизации. Другие авторы также упоминают о единичных случаях обнаружения воспалительной инфильтрации в ЛН у наркоманов, без объяснения причин ее развития [Kringsholm B et al, 1987].

Отдельные морфологические работы также указывают на преимущественное поражение периферических отделов ПСС при ИЭ у ВИЧ-инфицированных наркоманов: Ю.Г. Пархоменко и соавт. (2009) на основании морфологического анализа проводящей системы 12 наркоманов, умерших от ИЭ, показали, что повреждение ножек пучка Гиса (кровоизлияния, дистрофия проводящих клеток и тромбоваскулиты) встречалось во всех случаях, в то время как поражение ПЖП, ПЖУ и СПУ встречалось реже (5, 3 и 2 случая соответственно). При этом отсутствует указание на наличие перивальвулярных и интрамиокардиальных абсцессов, в элементах ПСС описана очаговая воспалительная инфильтрация [Чукбар А.В. с соавт., 2009].

Заключение

Анализ литературных данных позволяет прийти к заключению, что ИЭ в сочетании с ВИЧ-инфекцией развивается у молодых трудоспособных лиц, отличается тяжелым течением и высокой летальностью, в связи с чем представляет собой медико-социальную проблему, на настоящий момент не получившую адекватного решения. Ведущим синдромом при ИЭ является сердечно-сосудистая недостаточность, выраженность которой не всегда соответствует масштабам поражения клапанного аппарата. Исследования ПСС показали высокую частоту ее поражения при различных инфекционных заболеваниях, в частности дифтерии. Научные данные о состоянии ПСС при ИЭ, представлены в основном анализом электрокардиографических данных. Нарушения проводимости, частота которых при ИЭ варьирует в различных исследованиях от 1 до 37,5%, являются клиническим маркером ухудшением прогноза заболевания и предиктором летального исхода. Морфологический анализ ПСС технически сложен, поэтому работы, посвященные морфологии ПСС при ИЭ, чаще носят характер одиночных клинико-анатомических наблюдений. Вопрос закономерностей структурных изменений ПСС при сочетании ИЭ и ВИЧ-инфекции также остается недостаточно изученным, в частности имеются противоречия в определении частоты поражения различных элементов проводящей системы и факторов его развития.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика материала

2.1.1. Характеристика основной группы и группы сравнения

Исследование произведено на аутопсийном материале. Всего исследовано 75 сердец ВИЧ-инфицированных, умерших в г. Москве в период с 2009 по 2016 гг. и подвергнутых патологоанатомическому вскрытию в ГБУЗ инфекционной клинической больнице №2 ДЗМ. Критериями включения в основную группу, которая составила 50 наблюдений, считали одновременное наличие ИЭ, морфологически подтвержденного при аутопсии, ВИЧ-инфекции, подтвержденной методом иммунного блоттинга и наркомании, отмеченной в медицинской документации. Критерием исключения являлось отсутствие хотя бы одного из перечисленных условий. Группу сравнения составили 25 умерших ВИЧ-инфицированных наркоманов, у которых при патологоанатомическом вскрытии установлен диагноз генерализованного туберкулеза, подтвержденный гистологически обнаружением микобактерий туберкулеза при окраске по Цилю-Нильсену. Помимо наличия генерализованного туберкулеза и ВИЧ-инфекции критерием включения в группу сравнения являлось отсутствие у умерших инфекционного эндокардита и других макроскопических признаков поражения сердца. Основные демографические и клинические характеристики обеих групп представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Клинико-демографические характеристики исследованных групп

Параметры	Значения	
	Основная группа Инфекционный эндокардит	Группа сравнения Генерализованный туберкулез
Количество наблюдений, n	50	25
Возраст (медиана), лет	21-41 (33)	22-52 (38)
Соотношение мужчины/женщины, n (%)	37/13 (74%/26%)	18/7 (72%/28%)
Длительность заболевания (медиана, мода),	0-240 (медиана 13,	14-270 (медиана 120,

дней	мода 7)	мода 120)
Стадия ВИЧ, n (%): - 2Б - 3 - 4А - 4Б - 4В - неуточненная	 1 (2%) 8 (16%) 1 (2%) 8 (16%) 18 (36%) 14 (28%)	 0 0 0 0 25 (100%) 0
Другая сердечнососудистая патология, n (%): - токсикометаболическая кардиомиопатия - подострое и хроническое легочное сердце - инфекционный эндокардит в анамнезе	 0 0 4 (8%)	 10 (40 %) 6 (24%) 0
Сопутствующая патология: гепатит С, n (%)	43 (86%)	25 (100%)

В 44 наблюдениях основной группы (88%) обнаружена септикопиемия, осложнившая течение ИЭ и явившаяся причиной смерти посредством развития полиорганной недостаточности. Частота поражения внутренних органов в результате септикопиемии показаны на рис. 2.1. Смерть в 5 наблюдениях основной группы (10%) наступила от вторичных ВИЧ-ассоциированных инфекций, в одном случае (2%) смерть наступила от сердечно-сосудистой

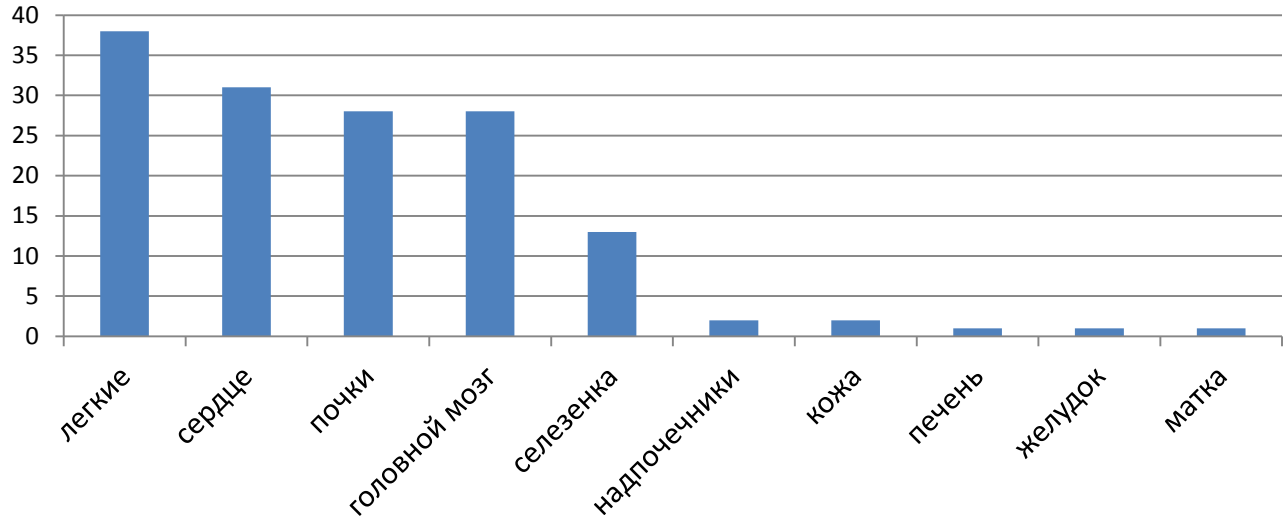


Рис. 2.1 Частота поражения внутренних органов в результате септикопиемии при ИЭ у ВИЧ-инфицированных, чел., n=44

недостаточности в результате декомпенсированного клапанного порока сердца в исходе длительно леченного ИЭ.

Показатели иммунного статуса, выраженные в количестве CD4+ лимфоцитов в периферической крови, были представлены в медицинской документации в 27 наблюдениях основной группы и 17-ти – группы сравнения (таблица 2.2).

Таблица 2. 2

Показатели иммунного статуса

Количество CD4+ лимфоцитов в периферической крови, кл/мкл (%)	Значения	
	Инфекционный эндокардит	Генерализованный туберкулез
0-199	17 (63%)	16 (94%)
200-599	8 (30%)	1 (6%)
>600 (норма)	2 (7%)	0
Всего	27 (100%)	17 (100%)

2.1.2 Исследование ПСС

Основные структурные элементы ПСС: СПУ, ПЖУ, ПЖП, ПН, ЛН выделены из сердец умерших основной группы и группы сравнения (всего 75 сердец) в ходе аутопсии и подвергнуты последующему гистологическому исследованию.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Морфологический метод

2.2.1.1 Макроскопическое исследование

Макроскопическое исследование сердца проводилось в ходе аутопсии с занесением наблюдений и морфометрических данных в протокол патологоанатомического исследования. Так как ПСС не является структурой, доступной полноценному макроскопическому изучению, на данном этапе получали сведения преимущественно о характере и локализации вегетаций на клапанном и/или пристеночном эндокарде и фиксировали наблюдаемые изменения оболочек сердца с забором соответствующего материала для гистологического исследования. Вскрытие сердца проводилось по

модифицированной методике, предложенной Ю.Г. Пархоменко с соавт. (2003), обеспечивающей сохранение целостности проводящих путей: два основных разреза проводили от верхушки к основанию сердца, через середину стенок желудочков, продолжая соответственно через правое и левое ушки сердца. Двумя дополнительными разрезами через переднюю стенку правого желудочка и стенку аорты достигали полного раскрытия камер сердца. Основываясь на четком знании топографии ПСС, которая отличается сравнительным постоянством, производили вырезку фрагментов, содержащих помимо отделов ПСС окружающие их структуры сердца, служившие дополнительным ориентиром для обнаружения ПСС в гистологических препаратах. Для исследования СПУ вырезали фрагмент правого предсердия, включающий синус полых вен с участком верхней полой вены до 1 см и основание правого ушка с пограничным гребнем. Для изучения ПЖУ вырезали фрагмент межпредсердной перегородки и мышечной части межжелудочковой перегородки (до 1 см) с перегородочной створкой трикуспидального клапана, отграниченный слева устьем венечного синуса, а справа – началом мембранозной части межжелудочковой перегородки. При продолжении верхнего и нижнего разрезов вправо и углублении разрезов в направлении желудочков, получали фрагмент мембранозной и мышечной частей межжелудочковой перегородки, на границе которых располагается перфорирующая часть ПЖП, а дистально можно проследить ветвление пучка на ПН и ЛН, направляющихся, соответственно, ближе к правой и левой поверхностям межжелудочковой перегородки. Наиболее доступной область обнаружения ПН (ее дистальной части) является перегородочно-краевая трабекула правого желудочка, которую забирали для гистологического исследования целиком. Для изучения проксимальной части ПН вырезали фрагмент межжелудочковой перегородки со стороны правого желудочка в основании перегородочно-краевой трабекулы с эндокардом и миокардом глубиной не менее 0,5-1 см, с учетом характерного для ПН интрамиокардиального расположения. Для исследования дистальной части ЛН, всегда располагающейся субэндокардиально, вырезали фрагмент межжелудочковой перегородки со

стороны левого желудочка, содержащий эндокард и миокард на глубину около 0,5 см, продолжая предыдущие разрезы от аортального клапана в направлении верхушки сердца.

2.2.1.2 Гистологическое исследование

Полученный при аутопсии материал фиксировался в 10% забуференном формалине не менее 24 часов, затем обрабатывался по стандартной гистологической методике посредством гистопроцессора «Excelsior ES» («Thermo Fisher Scientific», Великобритания) с последующей заливкой в парафин с использованием заливочной станции «Histostar» («Thermo Fisher Scientific», Великобритания). В рамках каждого случая изготовлено 13 парафиновых блоков: №1-7 содержали основные элементы ПСС (СПУ, ПЖУ, ПЖП, ПН, ЛН) с окружающими их оболочками сердца; №8-13 - пораженные и макроскопически интактные клапаны и фрагменты свободной стенки желудочков. Производили ступенчатые срезы толщиной 3-4 мкм с помощью микротома «Microm HM 325» («Thermo Fisher Scientific», Великобритания), которые окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, метиленовым синим, по Цилю-Нильсену, ШИК реакцией с использованием реактивов «Biovitrum» (Россия) и мультистейнера «Varistain Gemini ES» («Thermo Fisher Scientific», Великобритания). Световую микроскопию препаратов производили с использованием микроскопа «Axio Lab A1» («Carl Zeiss Microscopy GmbH», Германия).

2.2.2 Микробиологическое исследование

Этиологическая верификация является обязательным компонентом диагностики ИЭ. В клинической практике широко используется бактериологический посев периферической крови, в патологоанатомической же практике спектр средств установления возбудителя шире за счет возможности исследования непосредственно пораженных тканей и применения дополнительных методов.

2.2.2.1 Бактериологическое исследование

В процессе аутопсии, стерильным инструментом, производился забор фрагментов вегетаций и подлежащего пораженного эндокарда размером не менее 5х10 мм. Полученный материал помещали в стерильную чашку Петри и направляли на бактериологическое исследование методом посева в бактериологическую лабораторию ГБУЗ инфекционной клинической больницы №2 ДЗМ (зав. лаб. – к.м.н. Свистунова Т.С). Сбор и транспортировку материала осуществляли в соответствии с методическими указаниями Роспотребнадзора «МУ 4.2.2039-05» (утверждены 23.12.2005).

2.2.2.2 Гистобактериоскопическое исследование

При микроскопии гистологических срезов оценивали наличие микробных включений в различных тканях сердца. Массивные скопления стафилококка, характерные для ИЭ, при окраске гематоксилином и эозином приобретают интенсивный фиолетовый цвет и, как правило, хорошо различимы даже при небольшом увеличении. Дополнительную визуальную детекцию возбудителей проводили с помощью иммерсионной микроскопии с окрашиванием метиленовым синим и ШИК-реакцией.

2.2.3 Молекулярно-генетическое исследование

Материал от 32 умерших основной группы был дополнительно исследован методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В процессе аутопсии стерильным инструментом иссекали фрагменты пораженных и макроскопически интактных клапанов, а также миокарда в объеме 0,5 мл, которые переносили в стерильные пробирки и исследовали на базе лаборатории молекулярных методов диагностики отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (зав. отделом - к.м.н. Г.А. Шипулин, руководитель лаборатории – к.м.н. Шипулина Ольга Юрьевна, научные сотрудники Скачкова Татьяна Сергеевна и Сильвейстрова Ольга Юрьевна). Сбор, хранение и транспортировку биоматериала осуществляли согласно методическими указаниями Роспотребнадзора «МУ 1.3.2569-09» (утверждены 22.12.2009). Экстракция ДНК из материала проводилась с использованием набора реагентов ДНК-Сорб-С (ФБУНЦНИИЭ Роспотребнадзора). Полученные после

экстракции образцы ДНК анализировали методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени на приборе «Rotor–Gene Q» («Qiagen», ФРГ) в соответствии с инструкцией производителя. Произведено определение ДНК широкого спектра возбудителей: бактерий (*Staphylococcus sp.*, метициллин-чувствительного *Staphylococcus aureus (MSSA)*, метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus (MRSA)*, метициллин-резистентного коагулазонегативного *Staphylococcus aureus (MRCoNS), Streptococcus sp., Enterococcus sp., Haemophilus influenzae, Acinetobacter baumanii, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli)*, грибов (*Candida albicans, Candida glabrata, Candida krusei, Candida tropicalis/parapsilosis*), вирусов (*Human alphaherpesvirus 1,2, Human gammaherpesvirus 4, Human betaherpesvirus 5, Human betaherpesvirus 6*) и простейших (*Toxoplasma gondii*).

2.2.4 Ретроспективный анализ

Для анализа результатов клинического обследования использованы данные электрокардиографического исследования (ЭКГ) в 12-ти стандартных отведениях, полученные из историй болезни умерших. Всего проанализировано 59 исследований: 37 в основной, 22 - в группе сравнения. При оценке изменений ЭКГ использовали заключения специалистов отделений функциональной диагностики (преимущественно ГБУЗ ИКБ №2), содержащиеся в описательной части кардиограмм.

2.2.5 Клинико-анатомический анализ

Произведено сопоставление электрокардиографических данных с гистологическими и сделаны выводы о соответствии различных изменений ЭКГ морфологическому состоянию ПСС и рабочего миокарда.

2.2.6 Статистические методы.

Данные исследования были сгруппированы в виде таблиц в программе Microsoft Excel XP (Microsoft Corp., США), статистическая обработка выполнена в соответствии с рекомендациями для медицинских и биологических исследований с использованием программ Microsoft Excel XP и электронного

сервиса «Медстатистика» (medstatistic.ru/calculators.html). Для характеристики основных параметров исследуемых групп применены методы дескриптивной статистики: для количественных показателей (с учетом типа распределения) определяли средние величины, минимальные и максимальные значения, медианы и перцентили, для номинальных показателей рассчитаны относительные величины. Для оценки статистической значимости различий между основной группой и группой сравнения, изменений ПСС и РМ, а также выявления факторов, влияющих на морфологические изменения ПСС, использованы непараметрические методы расчета**.** Данные о соотношении этиологии, локализации ИЭ, пола, длительности заболевания и др. факторов и частоты и формы поражения различных отделов ПСС и РМ были заключены в таблицы сопряжённости. Поиск корреляций производили с помощью ряда критериев:

- при степени свободы более 1 использовали критерий χ^2;

- при степени свободы, равной 1 - критерий χ^2 с поправкой Йейтса;

- точный критерий Фишера применяли в случае редких наблюдений, когда величины ожидаемых значений более чем в 20% случаев не превышали 5 или хотя бы одно из ожидаемых значений не превышало 1.

Различие между выборками считали достоверным при вероятности ошибки $p<0,05$, согласно общепринятым для медико-биологических исследований критериями значимости утверждений. При сравнении групп наблюдений с левосторонним, правосторонним и двусторонним ИЭ на первом этапе сравнивали три группы вместе, поиск достоверных различий в частоте поражения отделов ПСС проводили с помощью критерия χ^2 для каждого отдела по отдельности. При выявлении статистически значимых различий в трех группах определяли, между какими именно группами существует разница. Для этого с помощью критерия χ^2 с поправкой Йеитса сравнивали каждую пару из трёх возможных. В случае отсутствия статистически значимых различий между группами, их объединяли в одну и сравнивали с третьей группой также с использованием критерия χ^2 с

поправкой Йеитса. Так как в таком случае производили двойное сравнение одних и тех же данных, критерий значимости увеличивали вдвое в соответствии с поправкой Бонферрони.

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Морфологическая характеристика клапанного аппарата и рабочего миокарда при ИЭ и ГТ у ВИЧ-инфицированных

У всех умерших основной группы при аутопсии обнаружены вегетации на клапанном и/или париетальном эндокарде, которые имели вид рыхлых крошащихся полиповидных наложений серовато-красного цвета, плотно спаянных с подлежащим эндокардом. Вегетации имели, как правило, значительные размеры (от 1 см в диаметре) и были или ведущим макроскопическим признаком поражения сердца в случае эндокардита трикуспидального клапана (ТКК, рисунок 3.1.1 а), или сочетались с другими проявлениями патологии сердца (фибринозный перикардит, геморрагический синдром, гипертрофия и некрозы миокарда) при ИЭ с вовлечением левой половины сердца, осложненном развитием септикопиемии по большому кругу кровообращения и/или клапанного порока (рисунок 3.1.1 б-г),

Наиболее часто был поражен ТКК (52%), далее в порядке убывания частоты: митральный клапан (МК), аортальный клапан (АК), париетальный эндокард и клапан легочного ствола (КЛС). Однако с учетом сочетанного поражения клапанов, наблюдалось равное соотношение эндокардита правой и левой половин сердца, реже встречался двухсторонний ИЭ (рисунок 3.1.2).

Гистологические характеристики оболочек сердца (эпи-, мио- и эндокарда), окружающих ПСС, оценивали в ходе изучения микропрепаратов ПСС, параллельно сопоставляя изменения проводящего и рабочего миокарда в соответствующей локализации (ушко правого предсердия, межпредсердная и межжелудочковая перегородка, перегородочно-краевая трабекула). Дополнительно в каждом случае исследовали препараты стенок обоих желудочков и створок всех 4-х клапанов (как пораженных, так и макроскопически интактных).

Во всех случаях выявлены множественные патологические изменения в

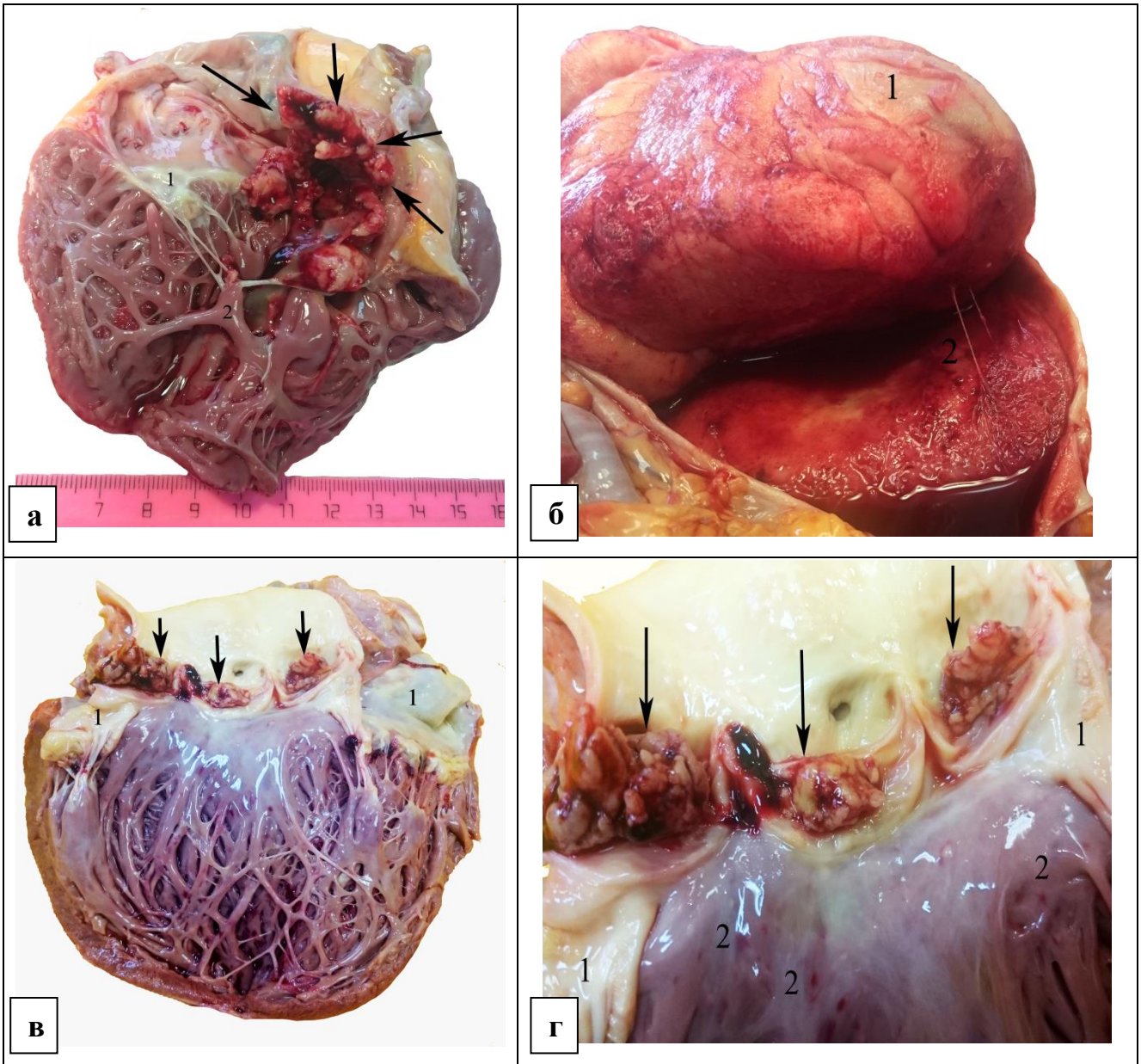


Рис. 3.1.1 Макроскопическое поражение сердца при ИЭ у ВИЧ-инфицированных: а - эндокардит ТКК, полости правого предсердия и желудочка вскрыты, на предсердной поверхности ТКК (1) массивные вегетации (указаны стрелками), видна передняя сосочковая мышца правого желудочка (2); б - фибринозный перикардит при ИЭ, сердечная сорочка вскрыта, на поверхности эпикарда (1) распространенные фибринозные наложения, в полости перикарда геморрагический выпот, спайки (2); в, г – ИЭ АК, полость левого предсердия, желудочка и аорта вскрыты, МК рассечен (1), на заслонках АК массивные вегетации (указаны стрелками), субэндокардиально в левом желудочке множественные кровоизлияния (2).

структурах, окружающих ПСС. В пораженных клапанах в 48 случаях из 50 (96%) очаговая деструкция эндокарда с фиксированными тромботическими массами,

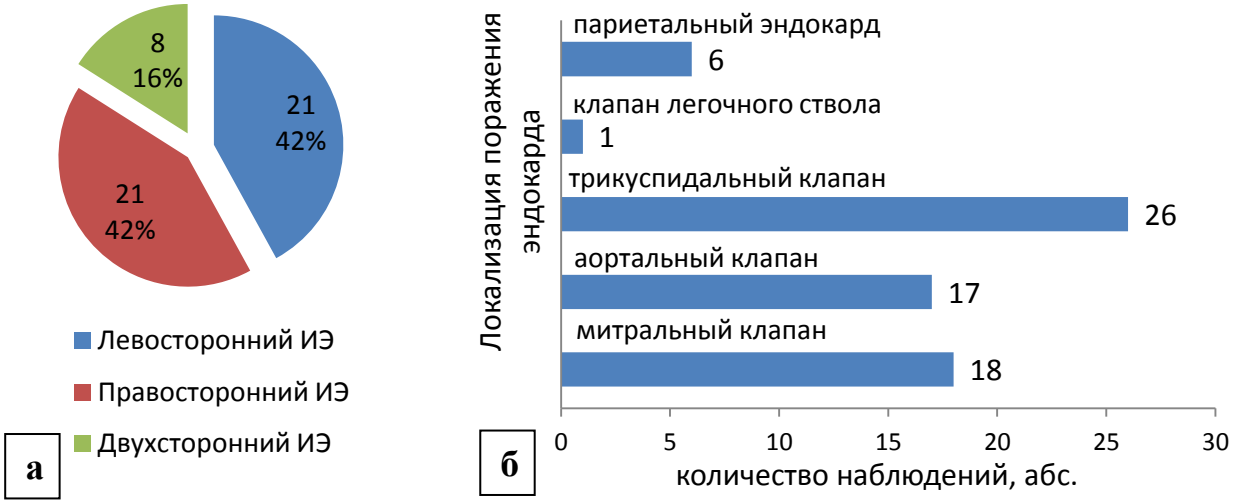


Рис. 3.1.2 Макроскопическая локализация поражения эндокарда в основной группе (n=50): а – частота поражения левой и правой половин сердца, абс. (%); б – суммарная частота поражения отдельных клапанов и париетального эндокарда, абс.

содержащими скопления стафилококка, сопровождалась развитием фибриноидного некроза и инфильтрацией створок, как правило в сочетании с их очаговыми склеротическими изменениями (рисунок 3.1.3 а). В 2х случаях (4%), у умерших с большой длительностью заболевания на фоне проводимой антибактериальной терапии отмечено преобладание фибропластических изменений клапанов в виде их утолщения, уплотнения, очаговой пролиферации фибробластов и эндотелиоцитов в сочетании с инфильтрацией единичными лимфогистиоцитарными клетками (рисунок 3.1.3 в). Таким образом, в 96% случаев обнаруженные изменения соответствовали 3 стадии активности согласно гистологической классификации активности ИЭ [Клинические рекомендации «Инфекционный эндокардит», МЗ РФ, 2016 г]. Тромбонекротические массы на пораженных створках зачастую имели слоистую структуру, когда детрит с микробными включениями снаружи был покрыт свежими наложениями фибрина

(рисунок 3.1.3 б). Макроскопически интактные клапаны при микроскопии также часто имели изменения, преимущественно в виде отека и разволокнения створок, а также очаговых фибропластических изменений, васкуляризации, микроповреждений эндокарда и слабовыраженной воспалительной инфильтрации.

Воспалительная инфильтрация оболочек сердца в различных сочетаниях носила лимфогистиоцитарный или смешанноклеточный характер с наличием полиморфноядерных лейкоцитов и была отмечена в рабочем миокарде в 47 случаях (94%), в эпикарде – в 38 (76%), париетальном эндокарде – в 27 (54%).

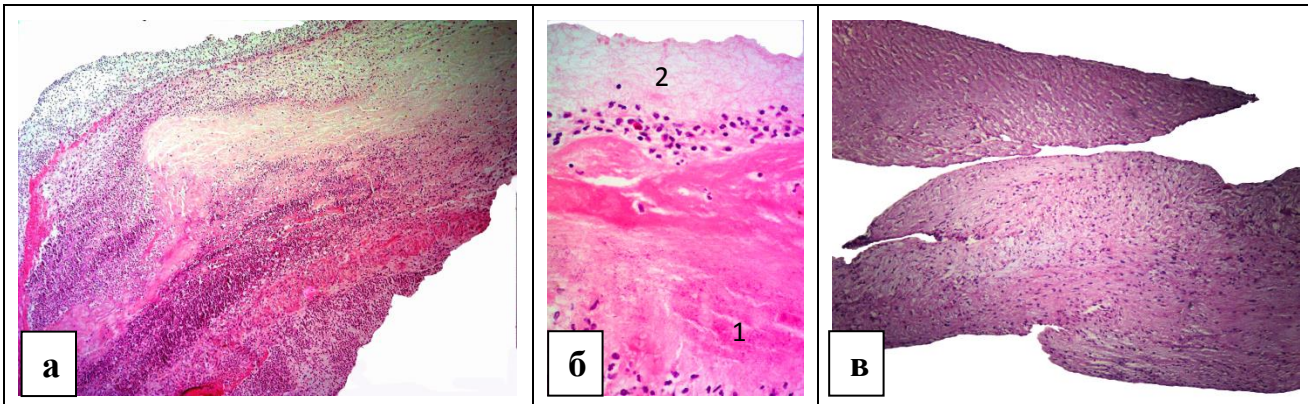


Рис. 3.1.3 Микроскопические изменения клапанов при инфекционном эндокардите. Окраска гематоксилином и эозином: а – субтотальная деструкция створки трикуспидального клапана, эндотелиальный слой отсутствует, массивные тромботические наложения, диффузная инфильтрация лейкоцитами; б – деталь предыдущего, пылевидные включения микробов в толще разрушенной створки (1), на поверхности свежие наложения фибрина (2); в – створки утолщены и уплотнены за счет фиброза, рыхло инфильтрированы. Окраска гематоксилином и эозином; а – х50, б – х400, в – х50.

Поражение париетального эндокарда также определялось на разных стадиях: от острого тромбоэндокардита с кокковыми включениями и инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами (рисунок 3.1.4 а, в), до субэндокардиального склероза с лимфогистиоцитарной инфильтрацией (рисунок 3.1.4 б, рисунок 3.1.7 а). Таким образом, с учетом клапанного поражения, в 38 наблюдениях (76%) наблюдалось сочетанное воспаление всех трех оболочек

сердца, т.е. имело место развитие панкардита. Наряду с септической тромбоэмболией и наличием скоплений кокков в просвете сосудов миокарда, определялась обтурация последних с развитием некротических васкулитов и острых метастатических абсцессов и ишемических некрозов миокарда (20 случаев, 40%) (рисунок 3.1.5). Также были характерны (41 случай, 82%) расстройства микроциркуляции: неравномерное полнокровие мелких сосудов миокарда, сладж-феномен, лейкостазы, а также внутримиокардиальные кровоизлияния (26, 52%) (рисунок 3.1.6 а)

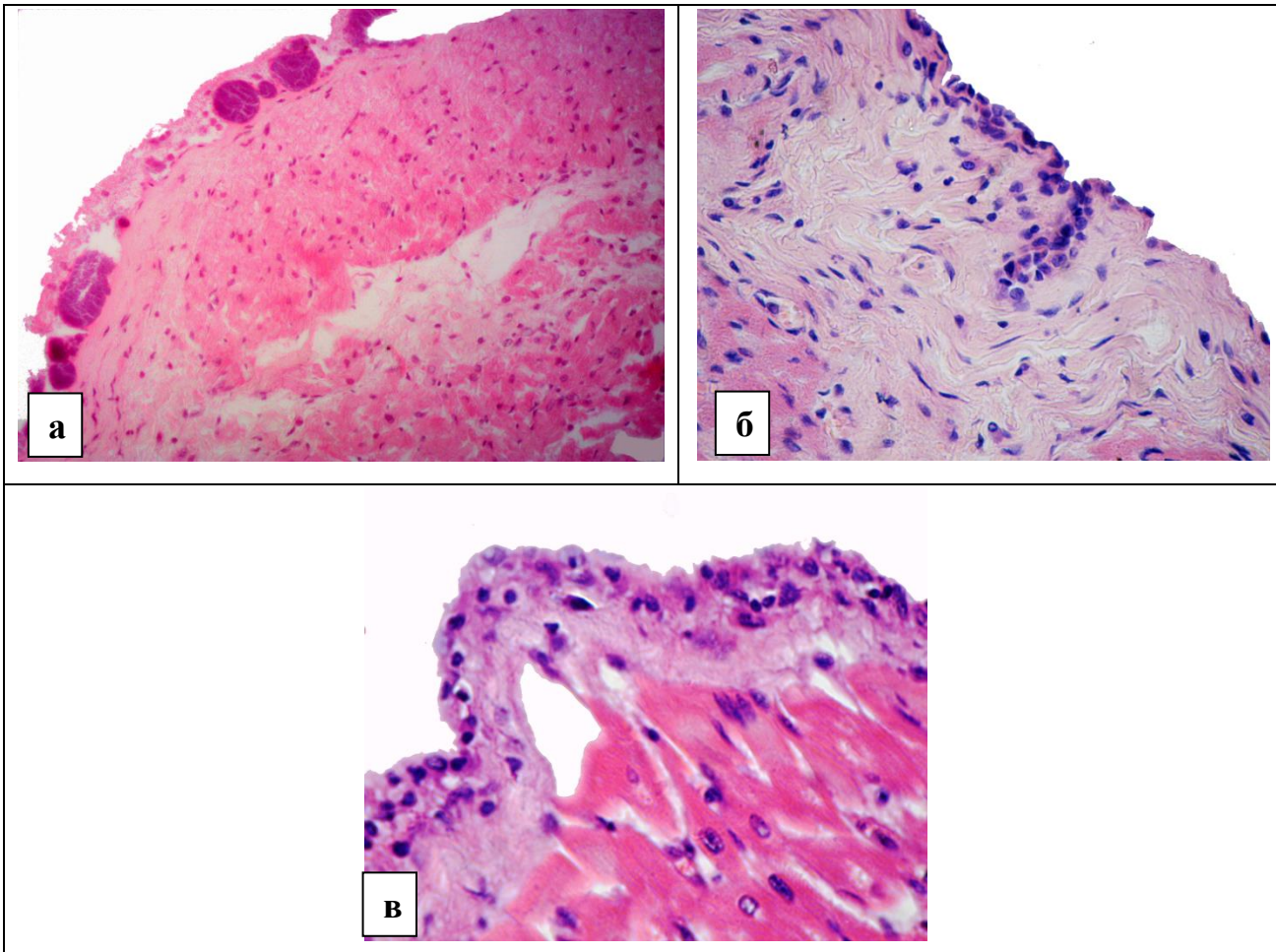


Рис. 3.1.4 Париетальный эндокардит при ИЭ. Окраска гематоксилином и эозином: а – острое повреждение эндокарда, в области деструкции эндотелиоцитов фиксированы фибриновые тромбы с включениями кокковой флоры; б, в – эндокард утолщен за счет пролиферации эндотелиоцитов и воспалительной инфильтрации, субэндокардиальный фиброз (б). Окраска гематоксилином и эозином; а - х100, б, в – х400.

Почти в трети случаев выявлены межтрабекулярные тромбы в ушке правого предсердия (15 случаев, 30%, рисунок 3.1.6 б). Указанные изменения развивались на фоне отека стромы миокарда (49 случаев, 98%) и сопровождались повреждениями рабочих кардиомиоцитов в виде контрактурных изменений и волнообразной деформации (45, 90%), вплоть до развития некрозов (миоцитолиза) в 31 случае (62%, рисунок 3.1.5).

Липоматоз рабочего миокарда различной интенсивности, от очагового до субтотального, обнаружен во всех случаях, при большей выраженности в предсердиях.

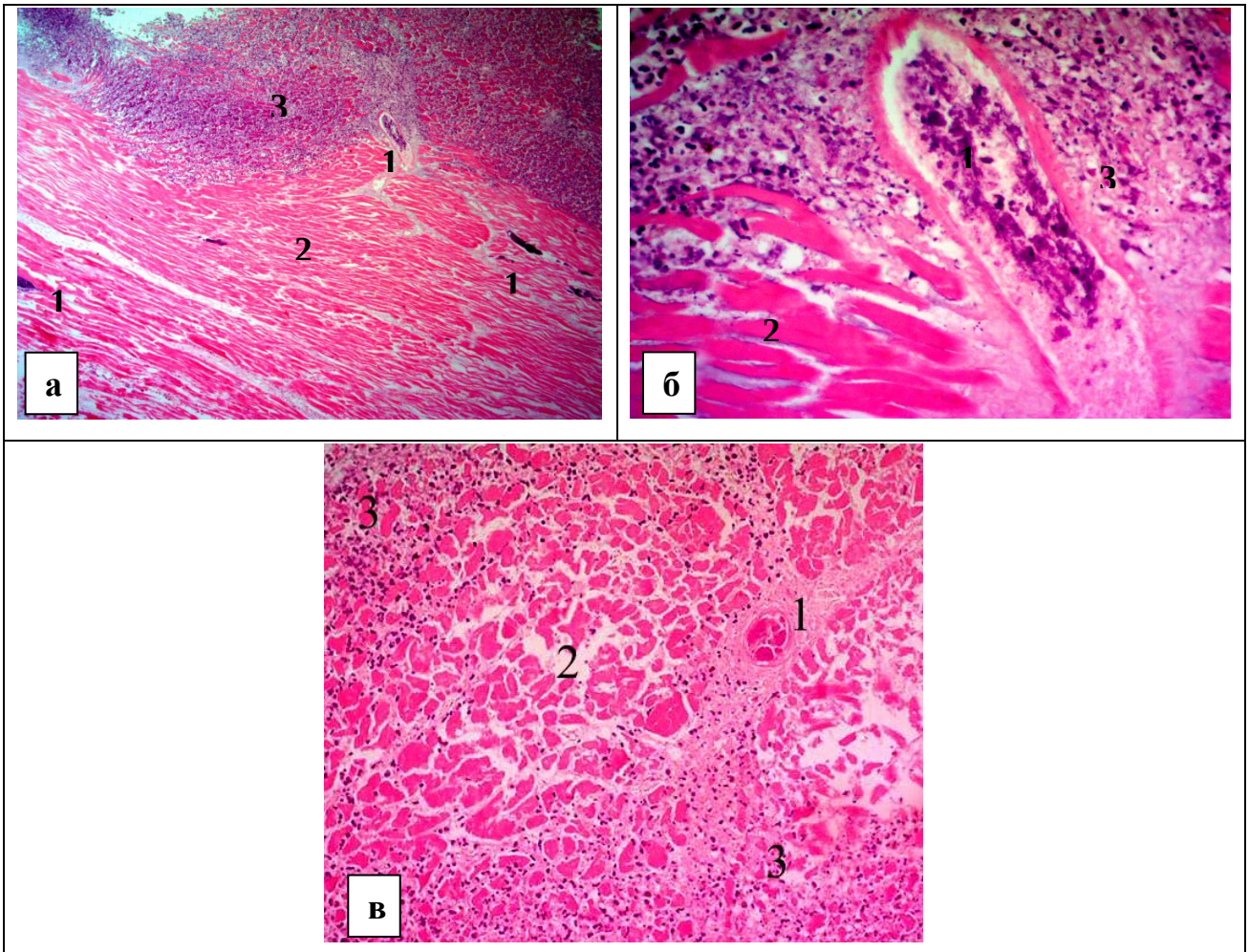


Рис. 3.1.5 Септическая эмболия рабочего миокарда при инфекционном эндокардите левой половины сердца у ВИЧ-инфицированных: множественные септические эмболы (1), ишемический некроз (2) и гнойное расплавление (3) окружающего миокарда. Окраска гематоксилином и эозином; а – х100, б – деталь предыдущего, х400, в – х200.

Склеротические изменения миокарда достигали 74% (37 случаев) и проявлялись множественными мелкими фокусами фиброза, которые часто имели субэндокардиальную локализацию и сочетались с проявлениями хронического фибропластического париетального эндокардита (рисунок 3.1.7 а). Также были характерны очаги фиброза, при окраске по Ван Гизону имеющие вид красных тонких тяжей, расположенных по ходу рабочих кардиомиоцитов (так называемый «футлярный склероз», рисунок 3.1.7 б). На поперечных срезах вышеописанные очаги имели сетчатый вид, со всех сторон окружая рабочие кардиомиоциты и как бы замуровывая их (рисунок 3.1.7 в).

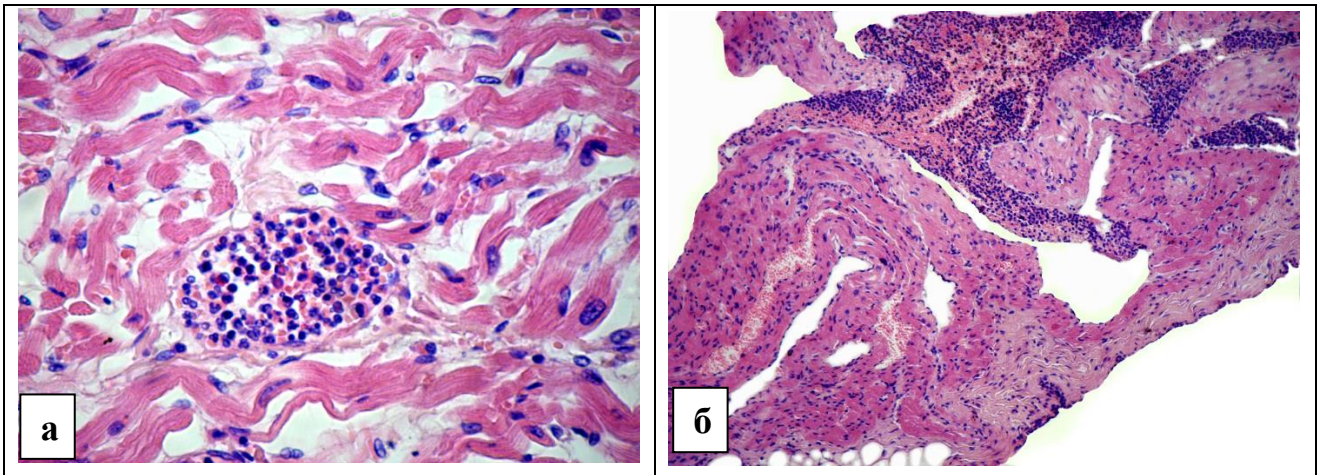


Рис. 3.1.6 Морфология рабочего миокарда при ИЭ: а - отек стромы миокарда, волнообразная деформация и контрактурные изменения рабочих кардиомиоцитов, лейкостаз в просвете микрососуда; б - тромбы в ушке правого предсердия. Окраска гематоксилином и эозином; а - х400, б - х50.

В группе сравнения макроскопические изменения сердец были не характерны, за исключением дряблости миокарда, отмеченной во всех случаях и прозрачного выпота в полости перикарда у 4-х умерших (16%). При микроскопическом исследовании у умерших группы сравнения во всех случаях отмечена неспецифическая патология рабочего миокарда с преобладанием отека стромы и очагового липоматоза (соответственно 25 и 20 случаев из 25), частота развития которых была сопоставима с основной группой. Встречаемость других патологических признаков (дистрофия рабочих кардиомиоцитов, очаговый фиброз, расстройства микроциркуляции) в группе сравнения в среднем была на

22% меньше, чем в основной (от 16 до 24%). Повреждения рабочих кардиомиоцитов в виде контрактурных изменений отмечены в 19 случаях (76%), в том числе в 5 случаях (20%) с развитием миоцитолиза. Мелкие очажки фиброза миокарда различной локализации встречались в 11 случаях (44%). В 12 случаях (48%) отмечены расстройства микроциркуляции (сладж-синдром, неравномерное полнокровие сосудов).

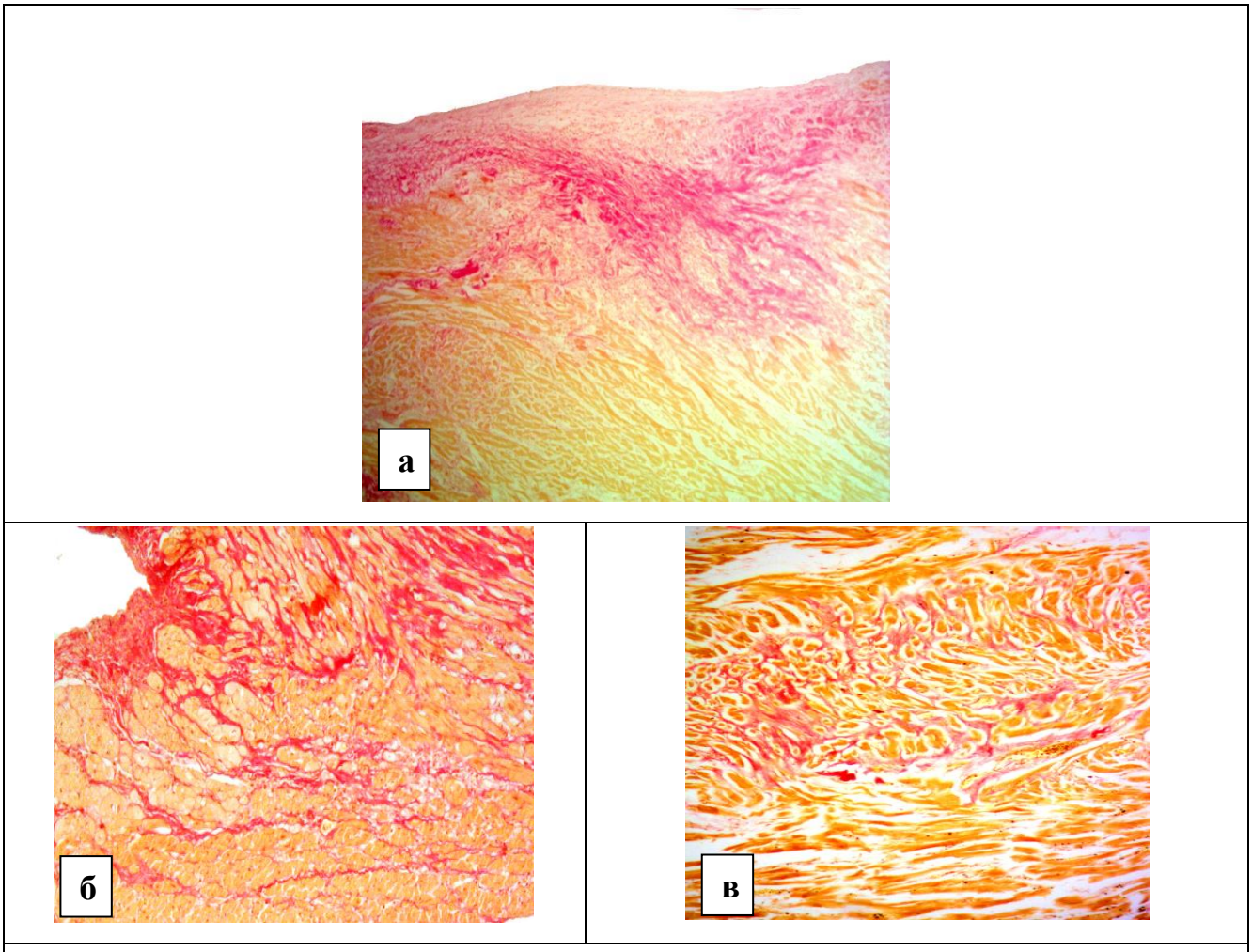


Рис. 3.1.7 Склеротические изменения эндокарда и рабочего миокарда при ИЭ: а – фиброз эндокарда левого желудочка, субэндокардиальный мелкоочаговый склероз миокарда; б – фиброз эндокарда, «футлярный склероз» рабочего миокарда (продольный срез); в – «футлярный склероз» рабочего миокарда (поперечный срез). Окраска по ван Гизону; а – х50, б – х100, в – х200

Максимальные же различия в морфологии РМ между двумя группами касались воспалительной инфильтрации, которая в группе сравнения встречалась в 1,5 раза реже, чем в основной (16 случаев, 64% против 94%, $p<0,01$), а также

некрозов рабочих кардиомиоцитов (20% при ГТ против 62% при ИЭ, p<0,01). Отличался и характер инфильтрации, которая при ГТ всегда была мелкоочаговой и имела практически исключительно лимфоцитарный состав (рис. 3.1.8 а), в одном случае были обнаружены включения единичных полиморфноядерных лейкоцитов.

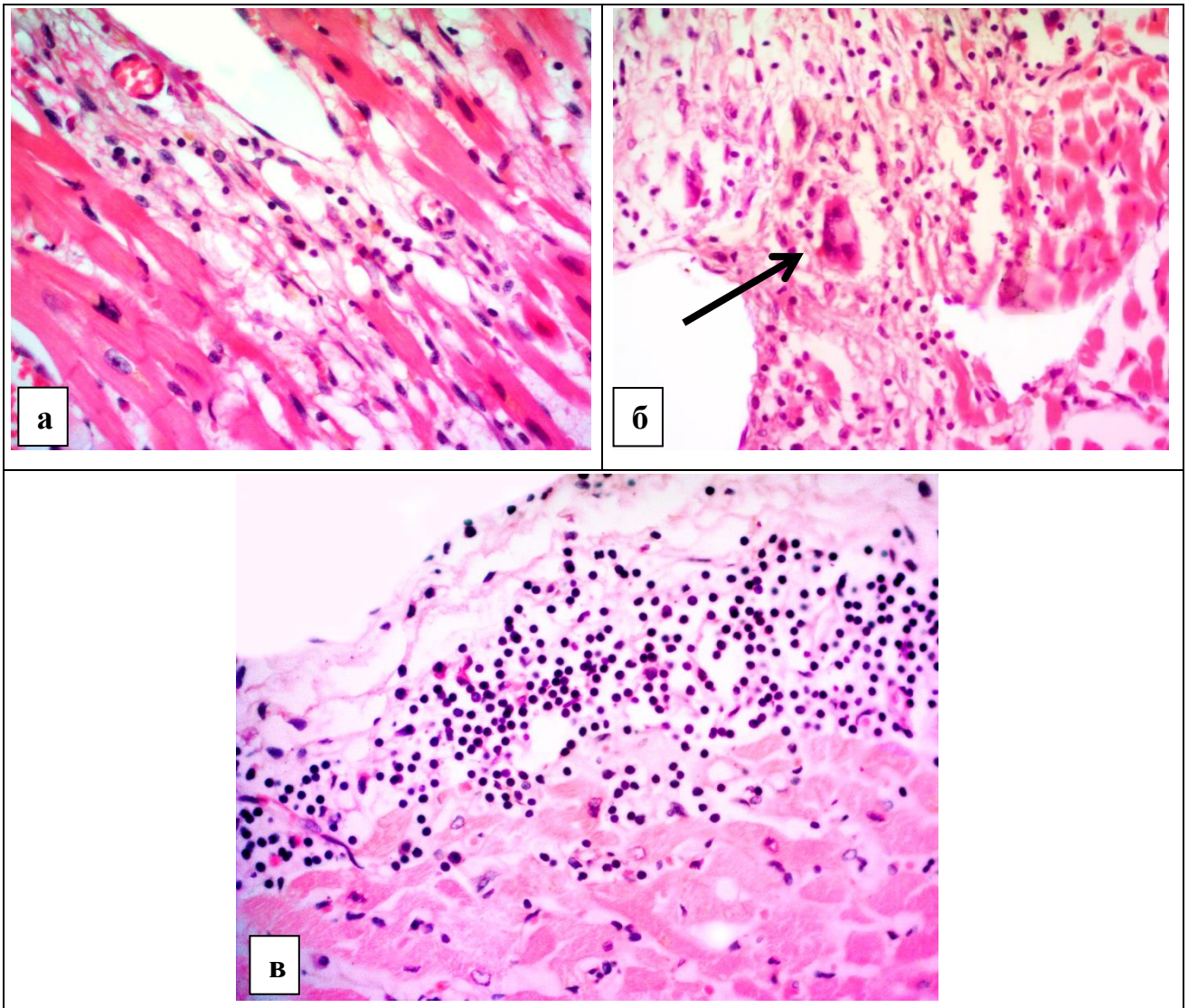


Рис. 3.1.8 Морфологические изменения рабочего миокарда при ГТ у ВИЧ-инфицированных: а – мелкоочаговая интерстициальная лимфоцитарная инфильтрация, очаговый липоматоз стромы, б - продуктивная гранулема с наличием гигантской многоядерной клетки Пирогова-Лангханса (указана стрелкой); в – очаговый эпикардит, лимфоцитарная инфильтрация из субэндокардиальной клетчатки распространяется на рабочий миокард левого желудочка; а, б, в - окраска гематоксилином и эозином, Х400.

Признаки специфического туберкулезного воспаления РМ обнаружены лишь у одного умершего группы сравнения и были представлены одиночной продуктивной гранулемой с наличием гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса (рис. 3.1.8 б). Помимо патологии рабочего миокарда, в группе сравнения в 11 случаях (44%) обнаружен очаговый эпикардит (рис. 3.1.8 в), в 6 случаях (24%) выявлены очаговые микроповреждения париетального эндокарда: в 4-х случаях преобладали фибропластические изменения в виде очагового утолщения эндокарда за счет фиброза и пролиферации эндотелиоцитов с инфильтрацией единичными лимфоцитами и макрофагами; в 2-х случаях обнаружено острое повреждение париетального эндокарда ушка правого предсердия и левого желудочка в виде его резкого отека и деструкции отдельных эндотелиоцитов с очаговыми наложениями фибрина. При этом воспалительная инфильтрация была не выражена, а в наложениях фибрина, а также строме и микрососудах подлежащего рабочего миокарда обнаружены включения коротких бацилл, морфологически схожих с энтеробактериями (окраска по Цилю-Нильсену отрицательная). Кроме этого, в 6-ти наблюдениях группы сравнения (24%) обнаружены признаки хронического вальвулита ТКК (слабовыраженная очаговая лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация основания створок) изолированно или в сочетании с аналогичным поражением МК (3 случая) и/или АК и КЛС (1 случай). Также более чем в половине случаев (14, 56%) отмечен очаговый фиброз клапанов сердца, преимущественно АК (13 случаев), реже МК, КЛС и ТКК (7, 3 и 2 случая соответственно).

3.2 Морфологическая характеристика ПСС при ИЭ и ГТ у ВИЧ инфицированных

3.2.1 Синусно-предсердный узел

СПУ в микропрепарате был представлен расположенными непосредственно под эпикардом скоплениями проводящих кардиомиоцитов среди большого количества соединительной ткани, сгруппированных вокруг крупного сосуда с выраженной соединительнотканной муфтой, расположенного, как правило, в геометрическом центре СПУ - центральной артерии узла (рисунок 3.2.1.1 а, б). В

большинстве препаратов центральная артерия визуализировалась в виде единственного ствола (31 случай, 62%), в других (19 случаев, 38%), в зависимости от уровня среза, можно было увидеть 2-3 крупных сосуда, меньшего диаметра - ветви центральной артерии узла.

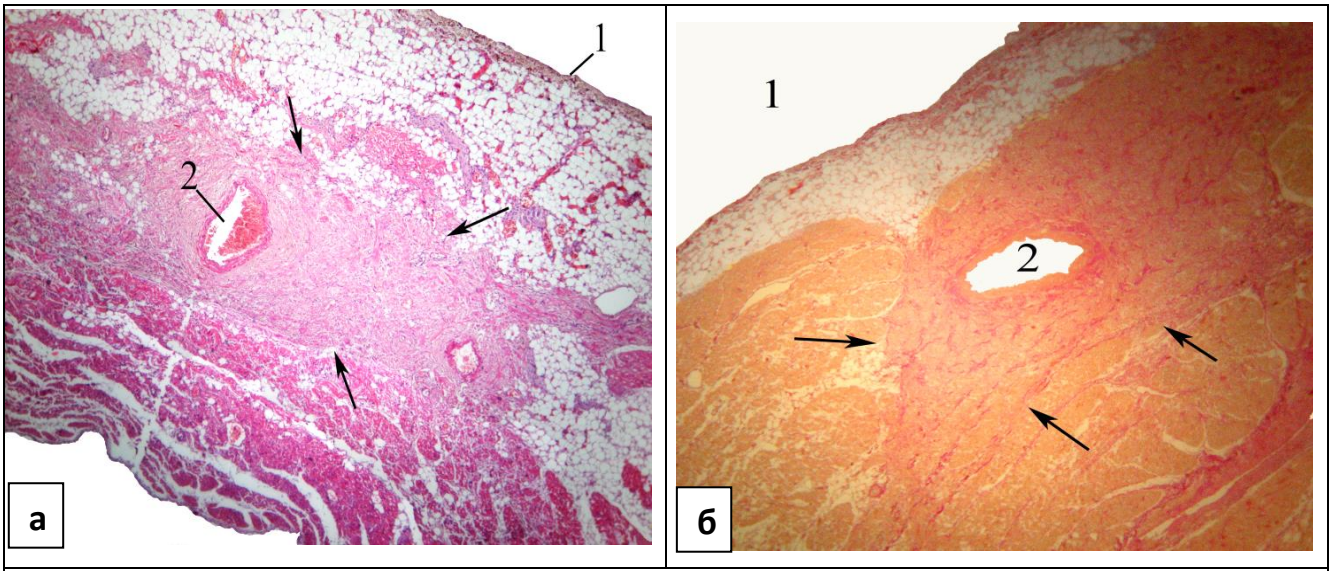


Рис. 3.2.1.1 СПУ при ИЭ у ВИЧ инфицированных, обзор: а, б - СПУ (указан стрелками) расположен под эпикардом (1), содержит крупную центральную артерию (2), б – соединительнотканная строма узла окрашена в красный цвет; а - окраска по Ван Гизону, б - окраска гематоксилином и эозином; а, б - Х50.

Для стандартизации описания в СПУ условно выделены центральная зона, непосредственно прилегающая к ЦА и/или ее ветвям, и периферическая зона, расположенная на границе с рабочим миокардом (рисунок 3.2.1.2 а, б). Морфологические изменения СПУ были выявлены в 36 наблюдениях (72%) и преимущественно были представлены липоматозом различных его зон (27 случаев, 54%). В 14 случаях липоматоз носил очаговый, характер и локализовался на периферии узла (рисунок 3.2.1.3 а, б), в 10 случаях – был выражен и в центральной части СПУ, из них в 3-х случаях с его субтотальным замещением таким образом, что сохранялась лишь узкая полоска ткани СПУ с единичными проводящими кардиомиоцитами вокруг ЦА. Липоматоз СПУ был ассоциирован с липоматозом и инфильтрацией РМ ($p<0,01$) и не зависел от возраста умерших. Наличие воспалительной инфильтрации в СПУ во всех случаях было ассоциировано с инфильтрацией в рабочем миокарде ($p<0,01$).

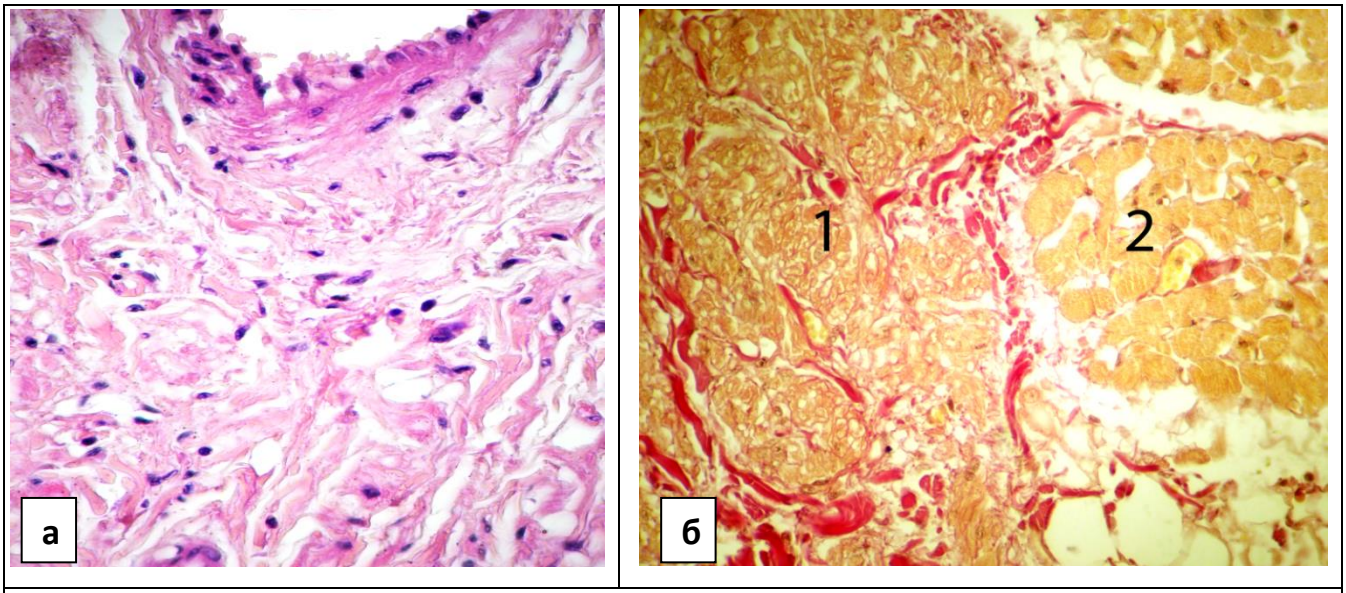


Рис. 3.2.1.2 СПУ при ИЭ у ВИЧ инфицированных: а – центральная зона узла прилежит к центральной артерии, окраска гематоксилином и эозином, Х200; б – периферическая зона узла (1) на границе с рабочим миокардом (2), клетки СПУ окраска по Ван Гизону, Х100.

Микроскопически в 23 случаях (46%) можно было проследить распространение воспалительных клеток с РМ на околоузловую клетчатку непосредственно на границе с СПУ, однако их проникновение в периферическую часть узла отмечено реже, лишь в 15 случаях (30%)(рисунок 3.2.1.3 в, г). В центральной части СПУ инфильтрация составила 6 случаев (12%), все в сочетании с соответствующим поражением периферической части. Таким образом, инфильтрация в центральной части СПУ отмечалась в 2,5 раза реже, чем в периферической, а в последней, в свою очередь, – в 1,5 раза реже, чем в окружающей жировой клетчатке. В 4-х случаях отмечено распространение отдельных воспалительных клеток с пораженного эпикарда на непосредственно прилегающую часть СПУ. Воспалительные изменения в узле в большинстве случаев были ассоциированы с липоматозом (12 случаев из 15, $p<0,05$).

Воспалительная инфильтрация в СПУ носила очаговый межуточный характер и была представлена единичными лимфоцитами (рисунок 3.2.1.4 а).

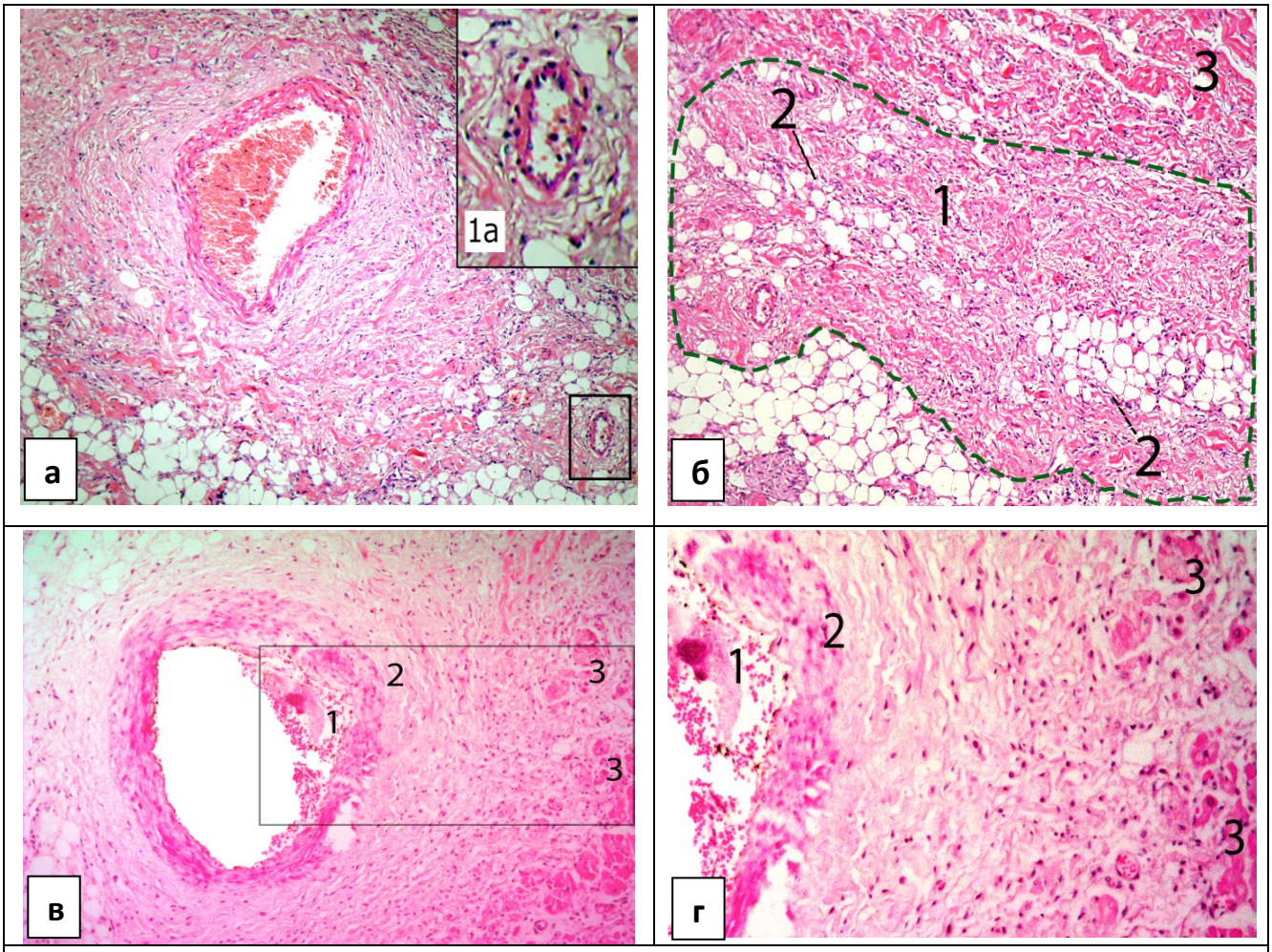


Рис. 3.2.1.3 Патология СПУ при ИЭ у ВИЧ инфицированных: а - липоматоз, очаговая воспалительная инфильтрация и васкулит (врезка 1а) в периферической части узла; б – фрагмент СПУ (1) с очагами липоматоза (2) и очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией, условная граница с РМ (3) выделена пунктиром; в, г – в просвете центральной артерии септический тромбоэмбол с включениями кокков (1), стенка артерии интактна, воспалительная инфильтрация распространяется на СПУ со стороны РМ (3). Окраска гематоксилином и эозином, а, б, в - Х100, г – деталь предыдущего, Х200

Лишь однократно, при массивной септикопиемии по большому кругу кровообращения у умершего с эндокардитом митрального клапана, в периферической части СПУ был обнаружен острый микроабсцесс. Однако и в этом случае микробные клетки внутри узла не визуализировались. Как указано выше, включения стафилококка лишь однократно обнаружены в просвете ЦА без

признаков васкулита и инвазии, также при ИЭ митрального клапана с септикопиемией по большому кругу кровообращения рисунок 3.2.1.3 в, г). Характерно, что в 80% случаев (12 из 15) инфильтрация СПУ сочеталась с его липоматозом ($p<0,05$). Дистрофические изменения проводящих кардиомиоцитов периферии узла (зернистость цитоплазмы, вакуолизация) наблюдали в 2-х случаях, также в сочетании с очаговым липоматозом (рисунок 3.2.1.4 б).

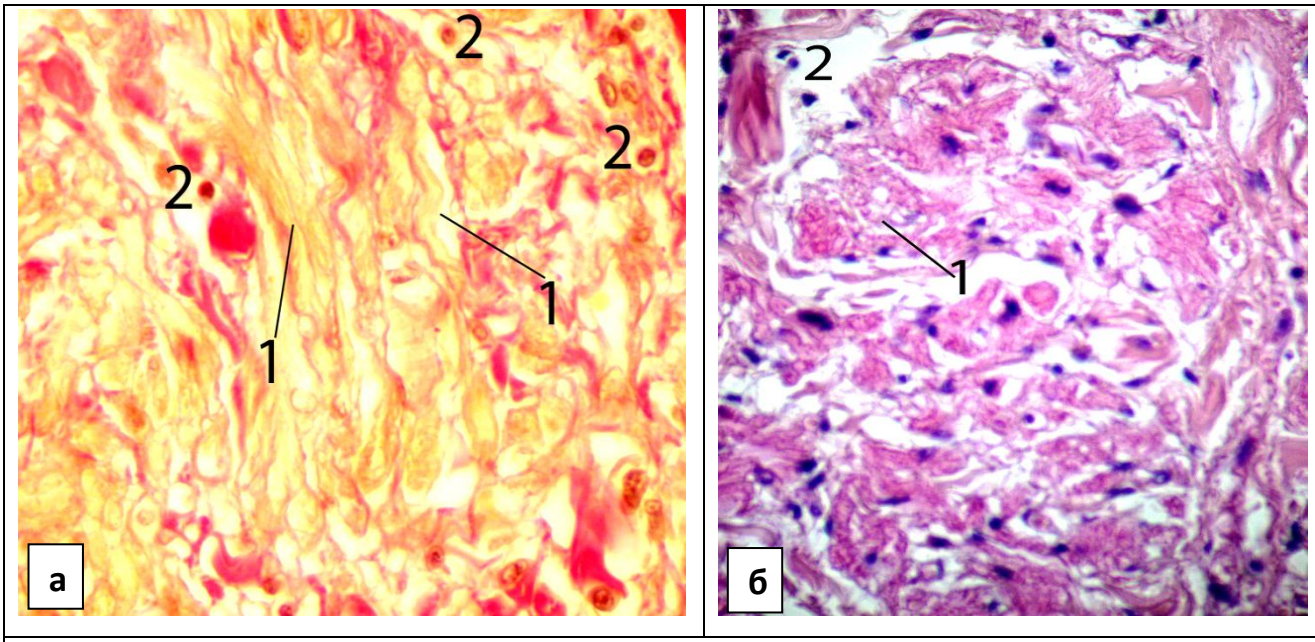


Рис. 3.2.1.4. Клетки СПУ при ИЭ у ВИЧ инфицированных: а –продольно ориентированные Т-клетки узла (1) удлиненной формы, инфильтрация единичными лимфоцитами в строме (2); б – зернистость цитоплазмы проводящих клеток, инфильтрация единичными лимфоцитами в строме (2); а - окраска по Ван Гизону, б - окраска гематоксилином и эозином; а, б - Х40.

Патологические изменения ЦА в виде локального разрыхления ее стенки и очаговой инфильтрации лимфоцитами адвентициального слоя отмечены в 4-х случаях (8%). С такой же частотой (4, 8%) встречались васкулиты мелких сосудов, расположенных в периферической части узла. Другие микрососудистые нарушения - паретическое полнокровие, лейкостазы – отмечены в 7 наблюдениях (14%). Кровоизлияния в СПУ составили всего 2 наблюдения (4%).

В группе сравнения морфологические изменения СПУ были зарегистрированы в 11 случаях (44%) и представлены практически исключительно его очаговым липоматозом. В 3-х случаях обнаружена очаговая

воспалительная лимфоцитарная инфильтрация в околоузловой клетчатке, не проникающая в СПУ. Однократно на периферии узла обнаружен слабовыраженный васкулит мелкого сосуда.

3.2.2. Предсердно-желудочковый узел

ПЖУ в микропрепарате определялся в области правого фиброзного треугольника в виде продолговатого скопления тонких веретенообразных клеток, диаметр которых примерно в 2 раза меньше, чем рабочих кардиомиоцитов, с несколько более оксифильной цитоплазмой. От эндокарда узел отделял пучок продольно ориентированных сократительных кардиомиоцитов (рисунок 3.2.2.1 а). ПЖУ не имел четкой капсулы, лишь местами между ним и рабочим миокардом, а также со стороны фиброзного треугольника встречались скопления жировой клетчатки и тонкие прослойки соединительной ткани (рисунок 3.2.2.1 б). Подобно СПУ ПЖУ содержал крупные сосуды, чаще 2 или 3, с наличием большого количества соединительной ткани с формированием периваскулярных муфт, несколько менее выраженных, чем в СПУ (рисунок 3.2.2.1 б).

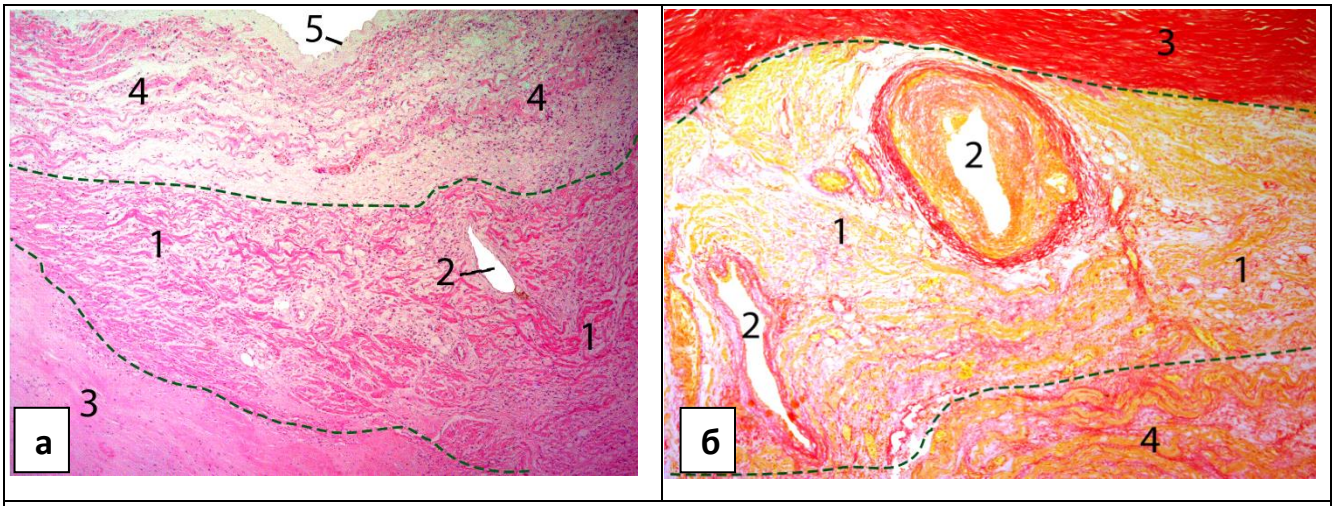


Рис. 3.2.2.1 ПЖУ при ИЭ у ВИЧ-инфицированных, обзор. Границы ПЖУ (1) выделены контуром, 2- сосуды ПЖУ, 3 - фиброзный треугольник, 4 – рабочие кардиомиоциты, 5 – эндокард; а - окраска гематоксилином и эозином, б - окраска по ван Гизону; а, б - Х50.

Патоморфологические изменения ПЖУ в основной группе зарегистрированы у 80% умерших (40 случаев). Наиболее часто отмечены воспалительные изменения, которые характеризовались очаговой воспалительной

инфильтрацией в прилежащей к узлу жировой клетчатке с распространением на его периферическую часть (30 случаев, 60%), реже в центральной части узла (18 случаев, 36%, рисунок 3.2.2.2 а, в, г). Клеточный состав инфильтратов был представлен в основном лимфоцитами, включения сегментоядерных лейкоцитов отмечены лишь в 2х случаях (4%). Воспалительные изменения ПЖУ включали циркуляторно-дистрофические нарушения в виде дистрофии проводящих кардиомиоцитов и паретического полнокровия микрососудов (по 7 случаев, 14%), в 4 наблюдениях (8%) выявлены васкулиты мелких сосудов периферии узла. Поражение же крупных сосудов ПЖУ - очаговая отслойка интимы с субинтимальными кровоизлияниями, очаговый фибриноидный некроз стенки, разрыхление и вакуолизация мышечной оболочки, - зафиксировано однократно, у пациентки с двухсторонним ИЭ, умершей от сердечно-сосудистой недостаточности при развитии недостаточности аортального клапана на фоне длительного лечения ИЭ. Поражение сосудов в данном случае сочеталось с множественной патологией ПЖУ, в т.ч. его диффузной лимфоцитарной инфильтрацией, распространенным липоматозом, фиброзом и миоцитолизом отдельных проводящих клеток. Вторым по частоте патологическим признаком был очаговый липоматоз ПЖУ, отмеченный в 28 случаях (56%), причем для большинства из них (21 случай из 28) было характерно сочетание липоматоза и инфильтрации узла (рисунок 3.2.2.2 а, 3.2.2.3 а-в). Очаговый фиброз узла наблюдался в 15 случаях (30%), в виде фиброзных тяжей различной толщины, проникающих в ПЖУ со стороны фиброзного треугольника и фрагментирующих его, при этом отдельные фрагменты узла оказывались со всех сторон окружены соединительной тканью и выглядели «замурованными» в фиброзном треугольнике (рисунок 3.2.2.2 б). Однократно очажок фиброза располагался в периферической части ПЖУ, на границе с РМ, вне связи с фиброзным треугольником. В 12 случаях из 15 отмечено сочетание фиброза с очаговой инфильтрацией ПЖУ. Некрозы (миоцитолиз) проводящих кардиомиоцитов ПЖУ, отмеченные в 2х случаях, сочетались с массивной воспалительной инфильтрацией ткани узла и развивались у умерших с ИЭ с поражением левых отделов сердца.

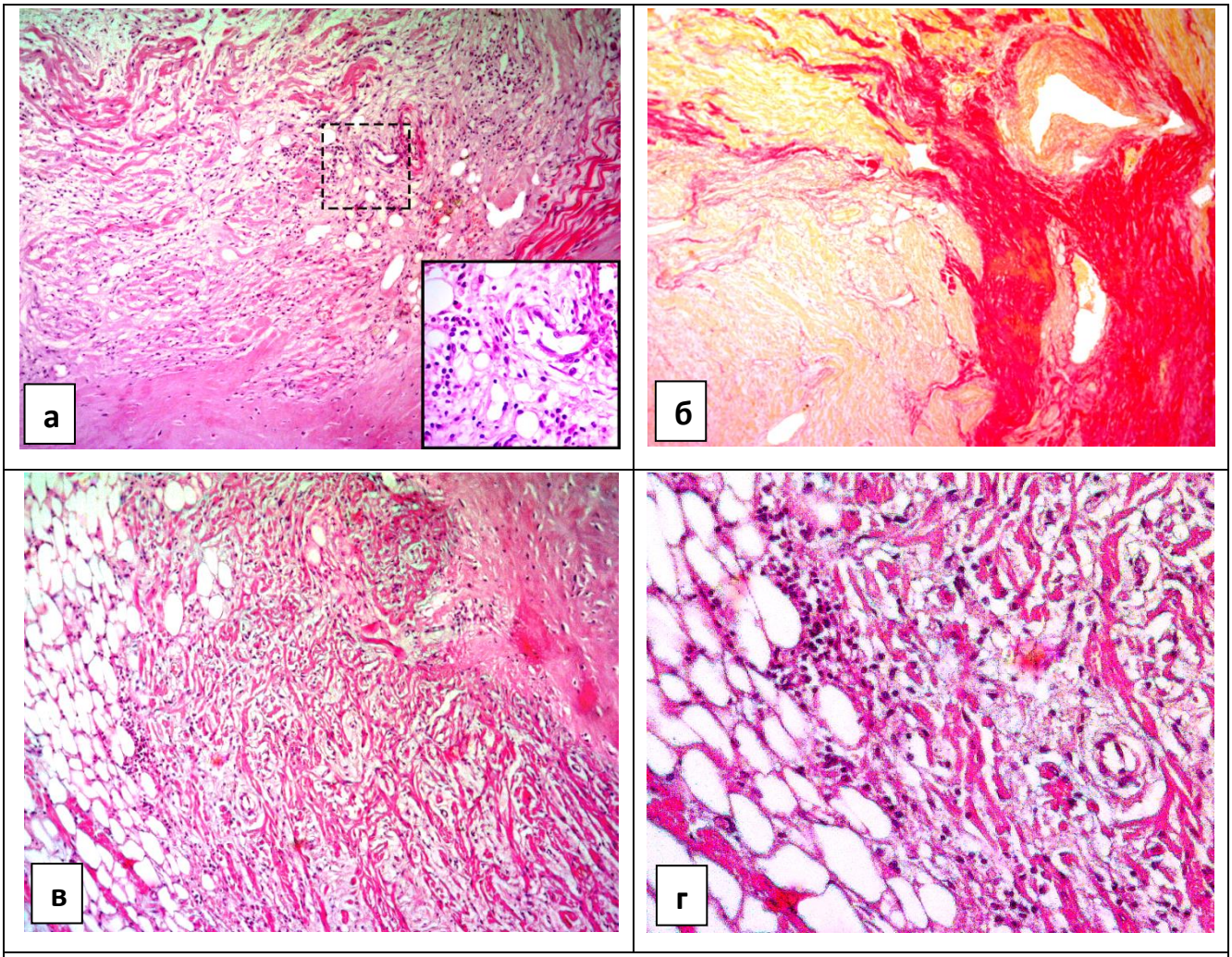


Рис. 3.2.2.2 Морфологические изменения ПЖУ при ИЭ у ВИЧ-инфицированных: а - воспалительная инфильтрация и липоматоз в ПЖУ (врезка 1а); б – фиброз ПЖУ; в, г – воспалительная инфильтрация распространяется с околоузловой клетчатки на ПЖУ; а, в, г – окраска гематоксилином и эозином, б – окраска по ван Гизону; а – х100, б – х50, в – х100, г – деталь предыдущего, Х200.

В группе сравнения, аналогично основной, была характерна высокая частота развития патологии ПЖУ (22 случая, 88%). Наиболее характерным патологическим признаком был фиброз узла, который наблюдался в 12 случаях (48%), несколько реже отмечен очаговый липоматоз ПЖУ (10 случаев, 40%). Воспалительная инфильтрация ткани ПЖУ в группе сравнения зафиксирована в 5 случаях, 20%, при этом она имела исключительно лимфоцитарный характер и была представлена единичными клетками. С такой же частотой наблюдался

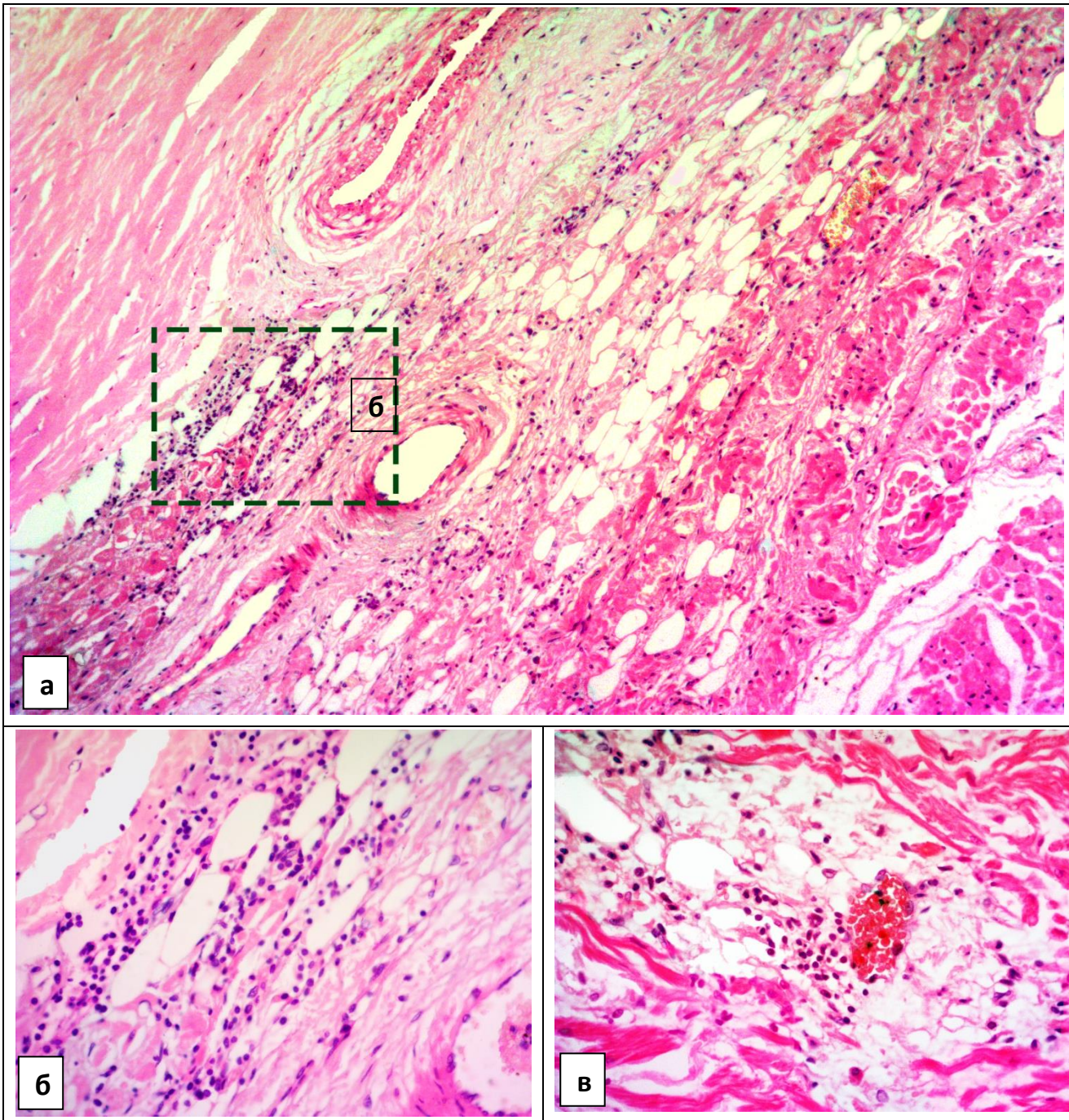


Рис. 3.2.2.3 Воспалительная инфильтрация ПЖУ при ИЭ у ВИЧ-инфицированных: а – в ПЖУ, прилежащем к фиброзному треугольнику сердца (1), 3 крупных сосуда, липоматоз узла сочетается с очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией (выделено пунктиром), в РМ (2) также очаговая воспалительная инфильтрация и липоматоз; б – деталь предыдущего; в – воспалительная инфильтрация в интерстиции ПЖУ, васкулит мелкого сосуда и очаговый липоматоз узла. Окраска гематоксилином и эозином; а – х100, б, в – х400.

межуточный отек ПЖУ при ГТ (5 случаев, 20%). Изменения проводящих кардиомиоцитов узла при ГТ в виде зернистости цитоплазмы зарегистрированы лишь однократно. Аналогично основной группе в наблюдениях группы сравнения не обнаружены кровоизлияния и абсцессы в ПЖУ, также в группе сравнения не выявлены характерные для основной группы расстройства микроциркуляции в узле и некрозы проводящих кардиомиоцитов.

3.2.3. Предсердно-желудочковый пучок

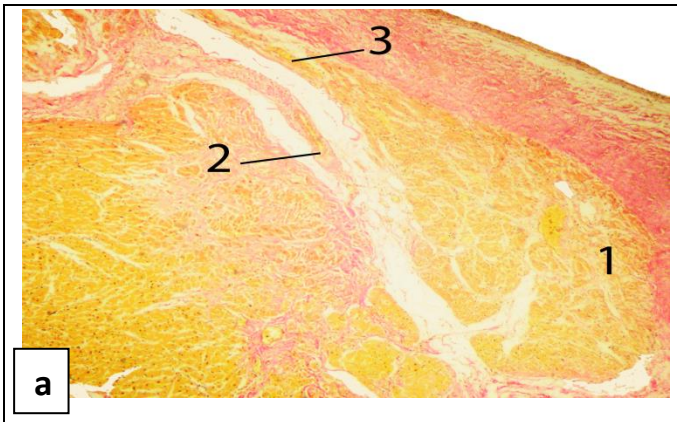
В ходе микроскопического исследования в основном стволе пучка Гиса (до его разделения на левую и правую ножки) условно можно было выделить 2 части.

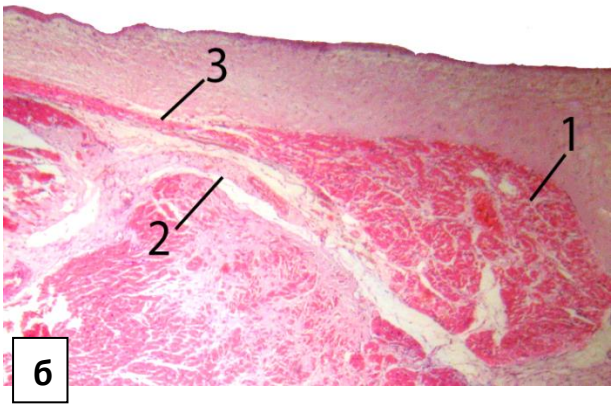
Проксимальная часть ПЖП располагалась внутри фиброзного узла сердца, образованного слиянием правого фиброзного треугольника, правого фиброзного кольца и перепончатой части межжелудочковой перегородки. Дистальная же часть определялась в межжелудочковой перегородке, чаще на вершине ее мышечного гребня и имела хорошо выраженную капсулу из плотной соединительной ткани (рисунок 3.2.3.1).

На всем протяжении ПЖП был представлен мелкими проводящими клетками в 1,5-2 раза меньше рабочих кардиомиоцитов, с более оксифильной цитоплазмой, ориентированными в едином направлении, по ходу пучка (рисунок 3.2.3.2).

Васкуляризация ПЖП была представлена сосудами микроциркуляторного русла, крупных же сосудов и выраженной соединительнотканной стромы, в отличие от узлов ПСС, не наблюдалось (рисунок 3.2.3.2 б).

Патоморфологические изменения ПЖП были зарегистрированы в 45 случаях (90%) и носили преимущественно воспалительно-дистрофический характер с преобладанием дистрофии проводящих кардиомиоцитов (27 случаев, 54%), несколько реже отмечен межуточный отек (26 случаев, 52%) и очаговая воспалительная инфильтрация (24 случая, 48%). Инфильтрация носила преимущественно лимфоцитарный характер (18 случаев, 36%), в 6 случаях (12%) - с примесью полиморфноядерных лейкоцитов (рисунок 3.2.3.3).





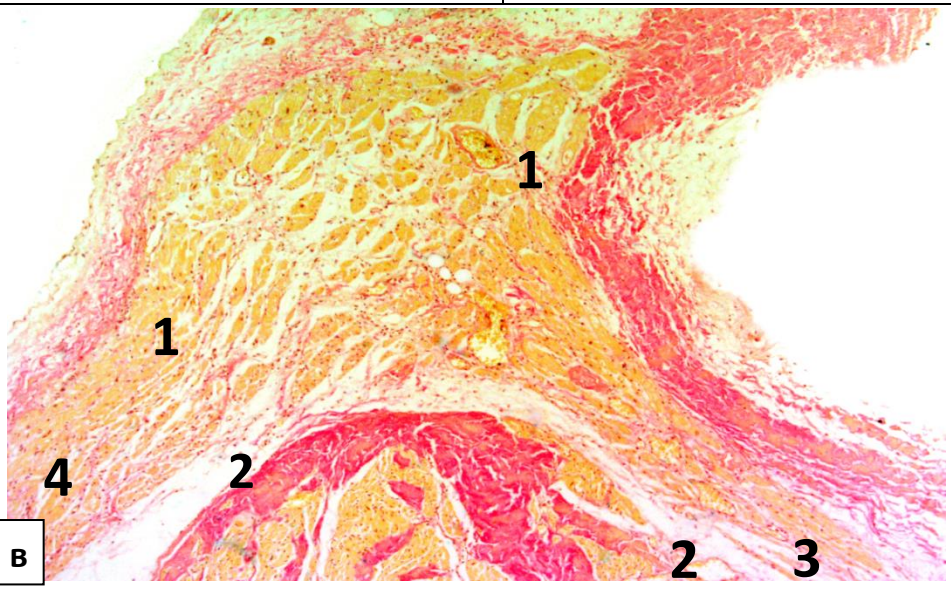
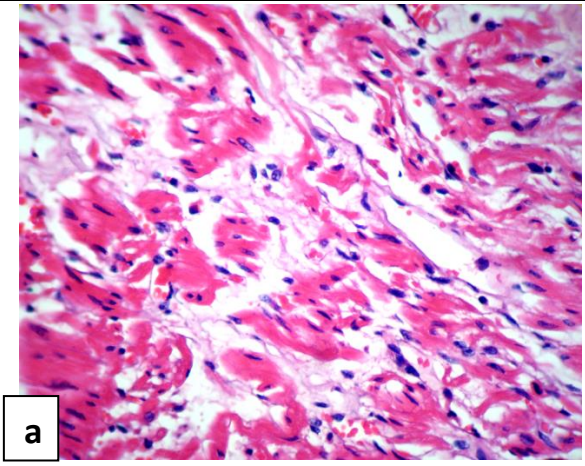


Рис. 3.2.3.1 Дистальная часть ПЖП при ИЭ у ВИЧ-инфицированных: а, б, в - ПЖП (1) на вершине мышечного гребня межжелудочковой перегородки, отделен от рабочего миокарда соединительнотканной капсулой (2), в - видно начало отходящих от ПЖП ножек - левой (3) и правой (4); а, в - окраска по ван Гизону, б - окраска гематоксилином и эозином; а-в - х50.



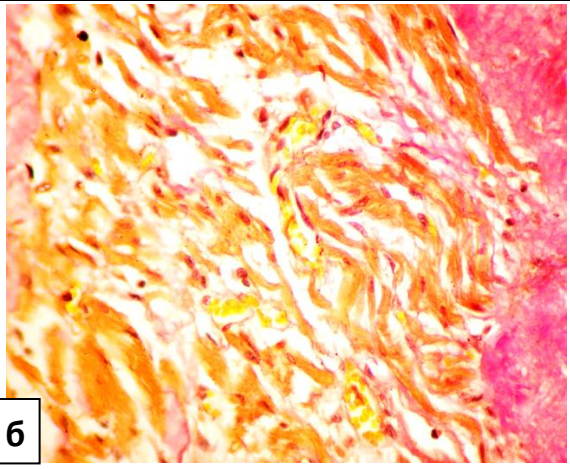
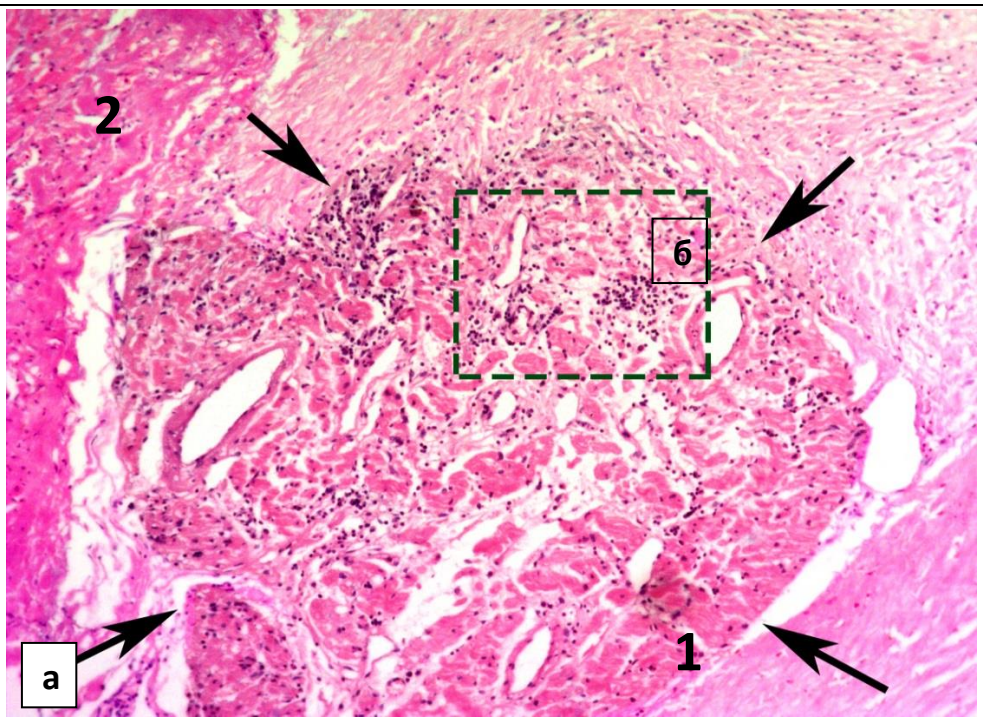


Рис. 3.2.3.2 Структура ПЖП при ИЭ у ВИЧ-инфицированных: а - окраска гематоксилином и эозином, б - окраска по Ван Гизону; а, б - х400.



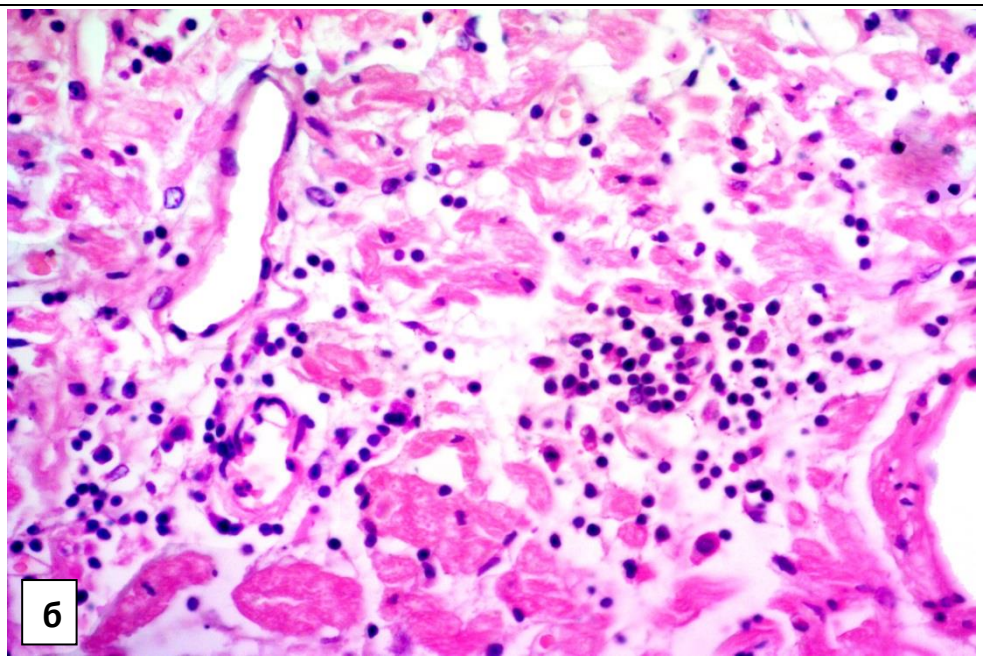


Рис. 3.2.3.3 Воспалительная инфильтрация ПЖП при ИЭ у ВИЧ-инфицированных: а – ПЖП (1, указан стрелками) отделен от РМ (2) фиброзной капсулой, содержит очаги воспалительной инфильтрации; б – увеличенный фрагмент предыдущего, лимфогистиоцитарная инфильтрация в интерстиции ПЖП, васкулиты мелких сосудов. Окраска гематоксилином и эозином; а - х100, б - х400.

Клапанные абсцессы сопровождали лишь 4 из 24 случаев наличия воспалительной инфильтрации в ПЖП (абсцесс основания створок митрального клапана – 3 случая, трикуспидального – 1 случай). В одном из приведенных случаев, при сочетанном эндокардите митрального и аортального клапанов, отмечено развитие массивного абсцесса клапанного кольца непосредственно на границе с проксимальной частью ПЖП (рисунок 3.2.3.4 а). При этом капсула пучка была частично лизирована,

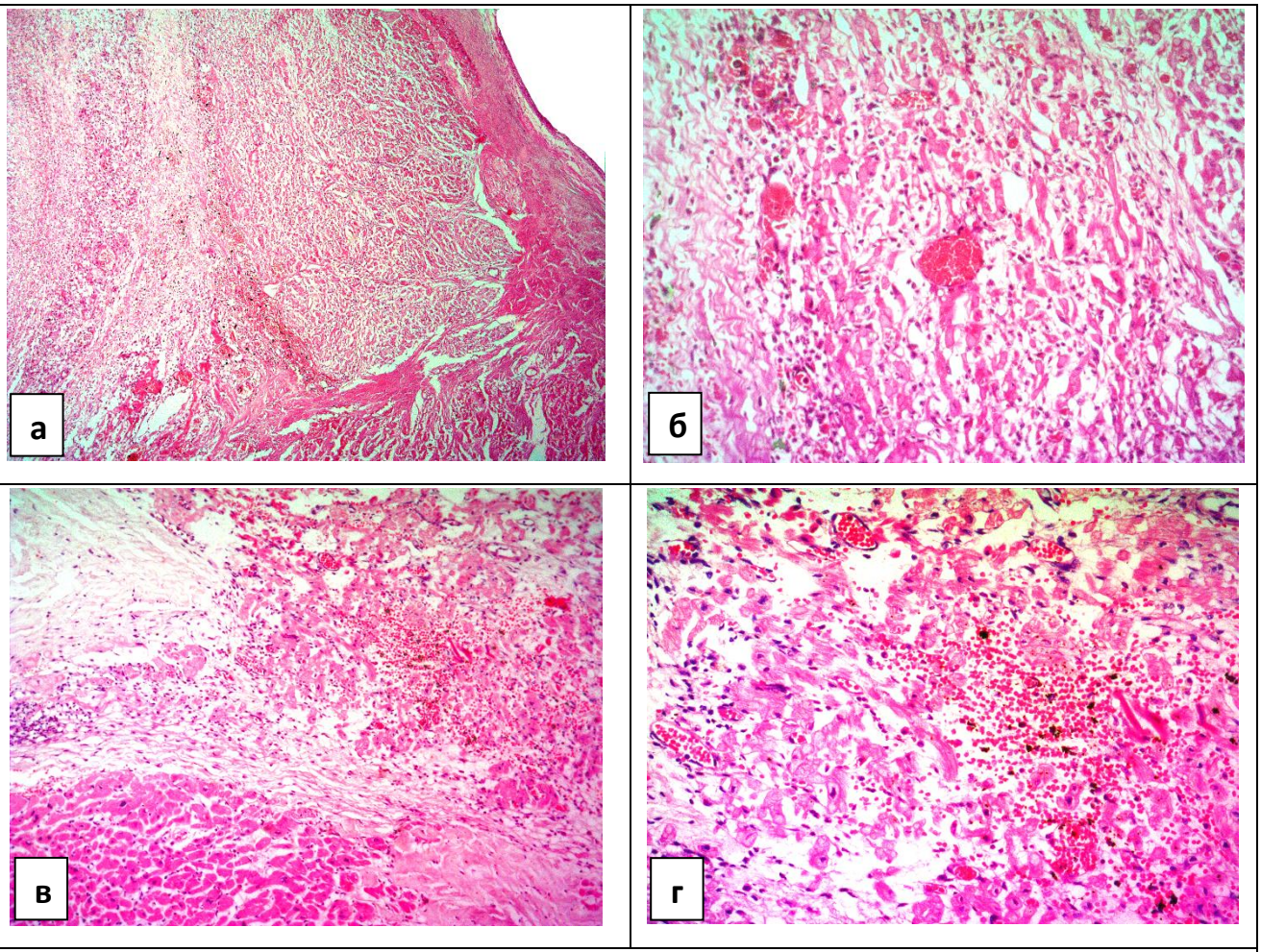


Рис. 3.2.3.4 Патология ПЖП при ИЭ у ВИЧ-инфицированных: а - абсцесс клапанного кольца (слева), частичный лизис капсулы ПЖП; б – деталь предыдущего, инфильтрация от капсулы ПЖП (слева) диффузно распространяется в глубину пучка, парез микрососудов ПЖП; в, г – в ПЖП воспалительная инфильтрация интерстиция, расстройства микроциркуляции и кровоизлияния, некрозы проводящих кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином; а - х50, б, г - х200, в - х100.

инфильтрирована лимфоцитами и полиморфноядерными лейкоцитами, очагово пропитана эритроцитами, наблюдался некроз отдельных проводящих кардиомиоцитов периферии ПЖП. Воспалительная инфильтрация диффузно распространялась со стороны абсцесса вглубь ПЖП, при этом ее выраженность была максимальной в области капсулы, далее постепенно снижалась (рисунок 3.2.3.4 б). Расстройства микроциркуляции в виде сладж-синдрома и паретического полнокровия микрососудов (рисунок 3.2.3.4 б) отмечены в ПЖП в 22 случаях (44%). Реже встречался фиброз ПЖП в виде очагов звездчатой или сетчатой формы (14 случаев, 28%) и очаговый липоматоз внутри пучка, интенсивность которого была значительно меньше, чем в узлах ПСС (12 случаев, 24%). Некрозы проводящих кардиомиоцитов ПЖП зарегистрированы в 6 случаях (12 %), с той же частотой встречались и кровоизлияния внутри пучка (рисунок 3.2.3.3 в, г).

В группе сравнения поражение ПЖП достигало 64% (16 случаев из 25). При этом преобладали дистрофические изменения проводящих кардиомиоцитов (11 случаев, 44%) и отек стромы (9 случаев, 36%). Реже встречался очаговый липоматоз и фиброз (6 и 4 случая соответственно, рисунок 3.2.3.5).

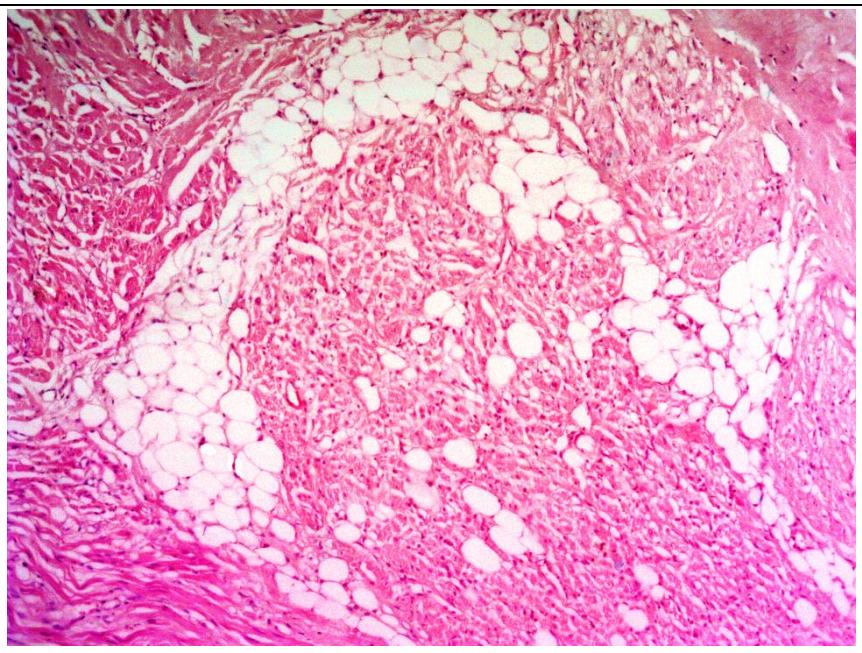


Рис. 3.2.3.5 Липоматоз ПЖП при ГТ. Окраска гематоксилином и эозином, х100.

Расстройства микроциркуляции (паретическое полнокровие микрососудов и сладж-синдром) в пучке зафиксированы в 4 наблюдениях (16%). Воспалительная инфильтрация ПЖП у умерших с ГТ носила очаговый, лимфоцитарный характер и была обнаружена всего в 2х случаях (8%).

3.2.4. Правая ножка пучка Гиса

Для стандартизации оценки изменений в ПН условно были выделены 2 части: проксимальная, начинающаяся от основного ствола ПЖП и проходящая в межжелудочковой перегородке, и дистальная, проходящая в перегородочно-краевой трабекуле к передней сосочковой мышце правого желудочка. Условной границей между проксимальной и дистальной частями ПН считали основание перегородочно-краевой трабекулы. Характерной анатомической особенностью перегородочно-краевой трабекулы в области прохождения дистальной части ПН, отмеченной в большинстве сердец, было наличие крупных толстостенных сосудов (одного или нескольких), которые своим строением напоминали сосуды, обнаруживаемые в ПЖУ: стенки их, наряду с выраженным мышечным слоем, характеризовались значительным количеством циркулярно расположенных соединительнотканных волокон в адвентициальном слое (рисунок 3.2.4.1 а, б). Эти сосуды располагались в непосредственной близости от ПН, что позволяло использовать их в качестве ориентира при микроскопическом обнаружении последней в препарате. В отдельных случаях сосуды имели непосредственную анатомическую связь с ПН: соединительнотканные волокна адвентиции распространялись в виде тяжа к капсуле ПН и сливались с ней (рисунок 3.2.4.1 а). При микроскопии ПН определялась в виде округлых или треугольной формы скоплений поперечно срезанных проводящих кардиомиоцитов (рисунок 3.2.4.1 а, рисунок 3.2.4.2 а, б), отличающихся от рабочих кардиомиоцитов несколько более светлой окраской и наличием характерной вакуолизации, окруженных капсулой из рыхлой волокнистой соединительной ткани (рисунок 3.2.4.2 в, 3.2.4.3 а). На периферии цитоплазмы отдельных вакуолизированных проводящих кардиомиоцитов определялись зерна гликогена (рисунок 3.2.4.3 б).

Рис. 3.2.4.1 Дистальная часть ПН при ИЭ у ВИЧ-инфицированных: а – поперечный срез перегородочно-краевой трабекулы правого желудочка с субэндокардиально расположенной ПН и крупным сосудом, соединительнотканные волокна адвентиции сосуда соединены с капсулой ПН; б – сосуд перегородочно-краевой трабекулы с соединительнотканной муфтой в адвентиции. Окраска по ван Гизону; а - х50, б – х100.

Наблюдались отличия в расположении различных частей ПН по отношению к париетальному эндокарду. Так, проксимальная часть ПН располагалась субэндокардиально (60%) или интрамиокардиально (40%), преимущественно в виде одиночного скопления проводящих клеток (88%), реже в виде 2-х стволов, каждый из которых был окружен капсулой из рыхлой волокнистой соединительной ткани (рисунок 3.2.4.2 б). В дистальной части, в составе перегородочно-краевой трабекулы правого желудочка, ПН всегда располагалась поверхностно, непосредственно под эндокардом в виде одного или двух, редко 3-х стволов (62%, 26% и 12% соответственно, рисунок 3.2.4.2 б). Непостоянное количество стволов ПН на поперечных срезах отражает индивидуальные особенности в уровне и типе ее ветвления. Патоморфологические изменения ПН у умерших с ИЭ наблюдались в 43 случаях (86%), из которых основную массу (33

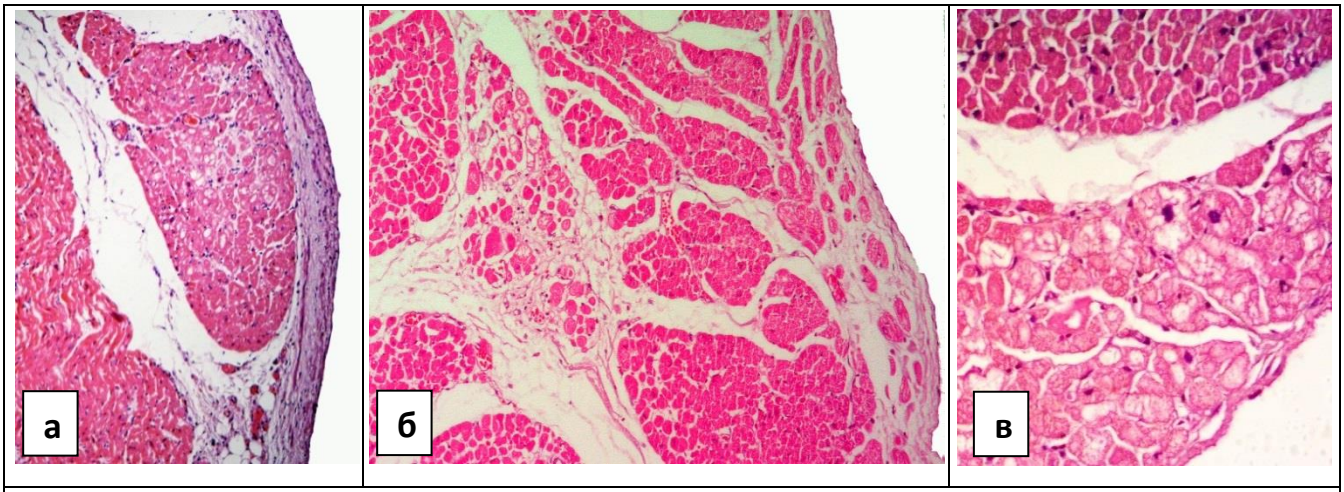


Рис. 3.2.4.2 ПН при инфекционном эндокардите у ВИЧ-инфицированных: а - дистальная часть ПН располагается непосредственно под утолщенным эндокардом в виде округлого скопления вакуолизированных кардиомиоцитов, отделена от РМ отечной рыхлой соединительной тканью; б - проксимальная часть ПН расположена в толще РМ в виде продолговатого скопления вакуолизированных кардиомиоцитов, окружена капсулой из отечной рыхлой соединительной ткани; в – проводящие кардиомиоциты ПН отделены от РМ капсулой и отличаются от рабочих кардиомиоцитов большими размерами, светлой цитоплазмой и вакуолизацией. Окраска гематоксилином и эозином; а - х100, б - х50, в – х200.

случая, 66%) составили признаки дистрофии проводящих кардиомиоцитов в виде зернистости цитоплазмы и гипервакуолизации (рисунок 3.2.4.4 а).

Воспалительная инфильтрация в ПН встречалась в 29 случаях (58%), причем в дистальной части в 1,7 раз чаще, чем в проксимальной (25 и 15 случаев соответственно, $p<0,05$). Инфильтрация носила очаговый характер и была представлена преимущественно единичными лимфогистиоцитарными клетками в интерстициальном пространстве ПН, в 6 случаях из 25 (24%) с примесью полиморфноядерных лейкоцитов (рисунок 3.2.4.4 б). В основном воспалительная инфильтрация ПН сочеталась с таковой в прилежащем РМ, откуда распространялась на жировую клетчатку, окружающую ПН, и проникала через тонкую рыхлую соединительнотканную капсулу в межклеточное пространство последней (рисунок 3.2.4.4 б).

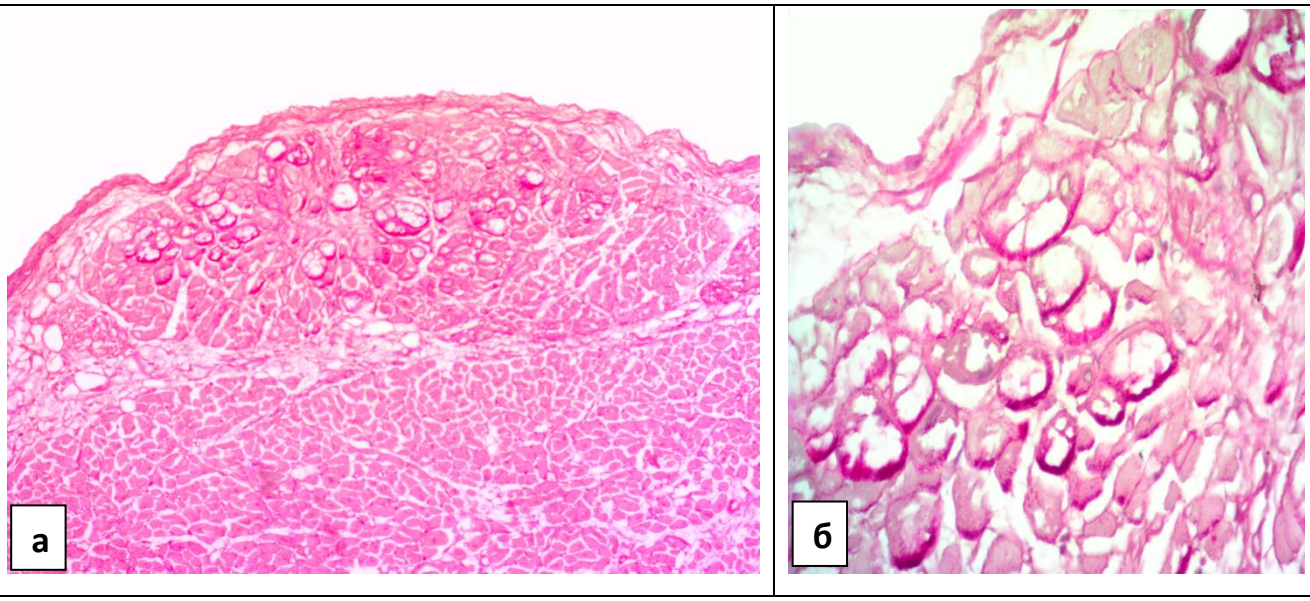


Рис. 3.2.4.3 Дистальная часть ПН при инфекционном эндокардите у ВИЧ-инфицированных: а - дистальная часть ПН расположена субэндокардиально в виде продолговатого скопления частично вакуолизированных крупных кардиомиоцитов, отделена от РМ соединительнотканной капсулой; б – цитоплазма отдельных вакуолизированных проводящих кардиомиоцитов ПН содержит ШИК-положительные включения гликогена, сконцентрированные на периферии клеток. ШИК-реакция; а – х5, б – х40.

Кроме этого наблюдалось распространение воспалительных элементов с пораженного париетального эндокарда, что было характерно для дистальной части ПН, располагавшейся субэндокардиально. В двух случаях воспалительная инфильтрация в проксимальной части ПН обнаружена при отсутствии поражения прилежащего РМ, но с выраженными гнойными процессами в проксимально или дистально расположенных отделах ПСС. В одном случае зарегистрирован абсцесс области клапанного кольца с выраженным поражением основания митрального клапана и распространением на ПЖП, а в другом – париетальный эндокардит правого желудочка с массивным хроническим абсцессом в области дистальной части ПН (рисунок 3.2.4.5). Отек интерстициального пространства ПН отмечен в 20 наблюдениях (40%), из них лишь в одном случае он являлся единственным

проявлением патологии ПН, а в 19 случаях сочетался с межуточной инфильтрацией и/или дистрофией проводящих кардиомиоцитов.

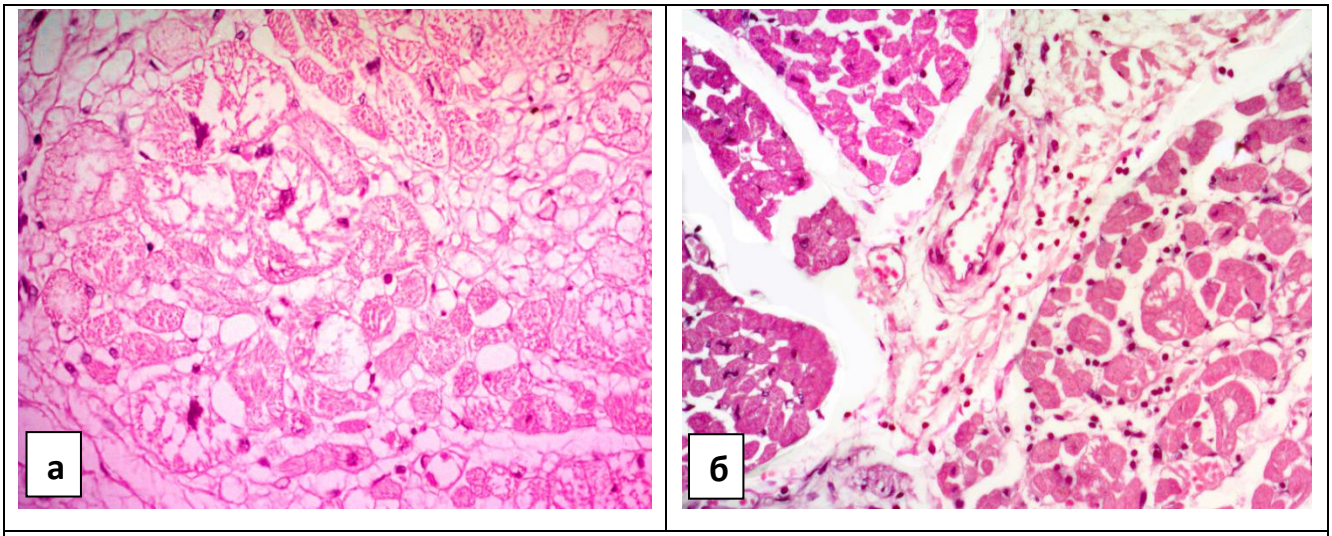


Рис. 3.2.4.4 Патологические изменения ПН при ИЭ у ВИЧ-инфицированных: а – гипервакуолизация и глыбчатый распад цитоплазмы проводящих кардиомиоцитов, б - очаговая лимфоцитарная инфильтрация окружающей клетчатки на границе с РМ с распространением в интерстициальное пространство ПН. Окраска гематоксилином и эозином; а – х40, б - х20.

Очаговый фиброз внутри ПН наблюдался в 11 случаях (22%), из них в 8 случаях в сочетании с межуточной инфильтрацией ПН (рисунок 3.2.4.6 а-в). В остальных 3х случаях фиброз был единственным проявлением патологии ПН или сочетался с интерстициальным отеком. Относительно редкой патологией были некрозы проводящих кардиомиоцитов ПН, обнаруженные лишь в дистальной части ножки (7 случаев, 14%). Очаговый липоматоз ПН, отмеченный в ее дистальной части лишь однократно, у больного, который в течение последнего года получал терапию по поводу генерализованного туберкулеза, при сроке последней госпитализации 48 суток. При аутопсии в данном случае наряду с признаками вяло прогрессирующего генерализованного туберкулеза обнаружен подострый инфекционный эндокардит митрального и аортального клапанов с развитием сепсиса, не диагностированный прижизненно. Лишь в одном из рассмотренных случаев основной группы отмечено развитие расстройства микроциркуляции в

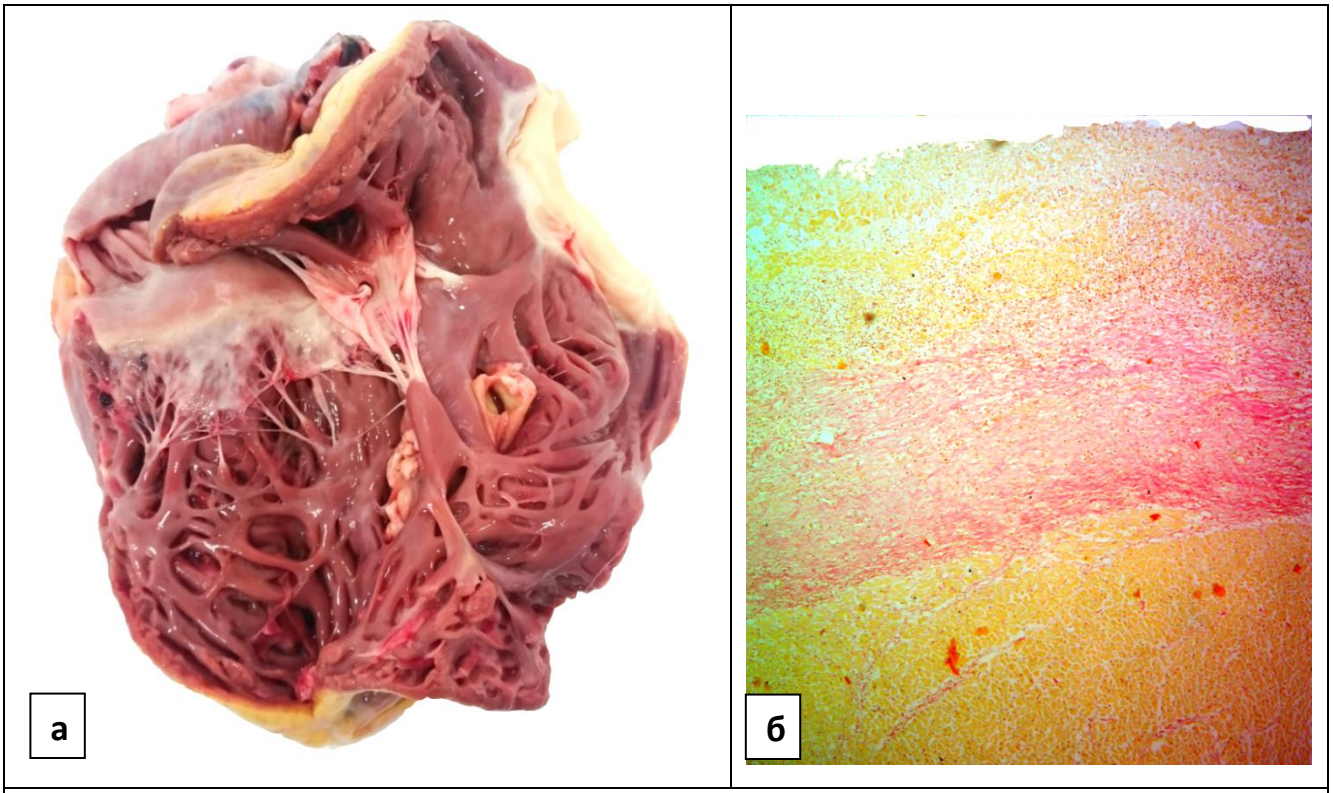


Рис. 3.2.4.5 Париетальный эндокардит правого желудочка с абсцессом межжелудочковой перегородки: а – макропрепарат, вегетации располагаются под передней сосочковой мышцей правого желудочка, в области перегородочно-краевой трабекулы, с деструкцией последней, б – микрофотография стенки абсцесса правого желудочка, под фибринозно-гнойными наложениями массивная зона фиброза, ПН не определяется; а – макропрепарат, б - окраска по ван Гизону, Х50.

виде капиллярного полнокровия ПН (рисунок 3.2.4.6 г), кровоизлияний внутри ПН не обнаружено.

В группе сравнения преобладали признаки дистрофии проводящих кардиомиоцитов ПН (20 случаев, 80%), реже встречался отек стромы (10 случаев, 40%) и очаговый фиброз ПН (6 случаев, 24%). Воспалительная инфильтрация ПН в группе сравнения была зафиксирована лишь

в 3х случаях и отличалась меньшей выраженностью и частотой по сравнению с ИЭ (12% против 56%, $p<0,01$). Имелись отличия и в клеточном составе инфильтратов, которые при ГТ были представлены единичными лимфоцитами и макрофагами, без примеси полиморфноядерных лейкоцитов. Очаговый липоматоз

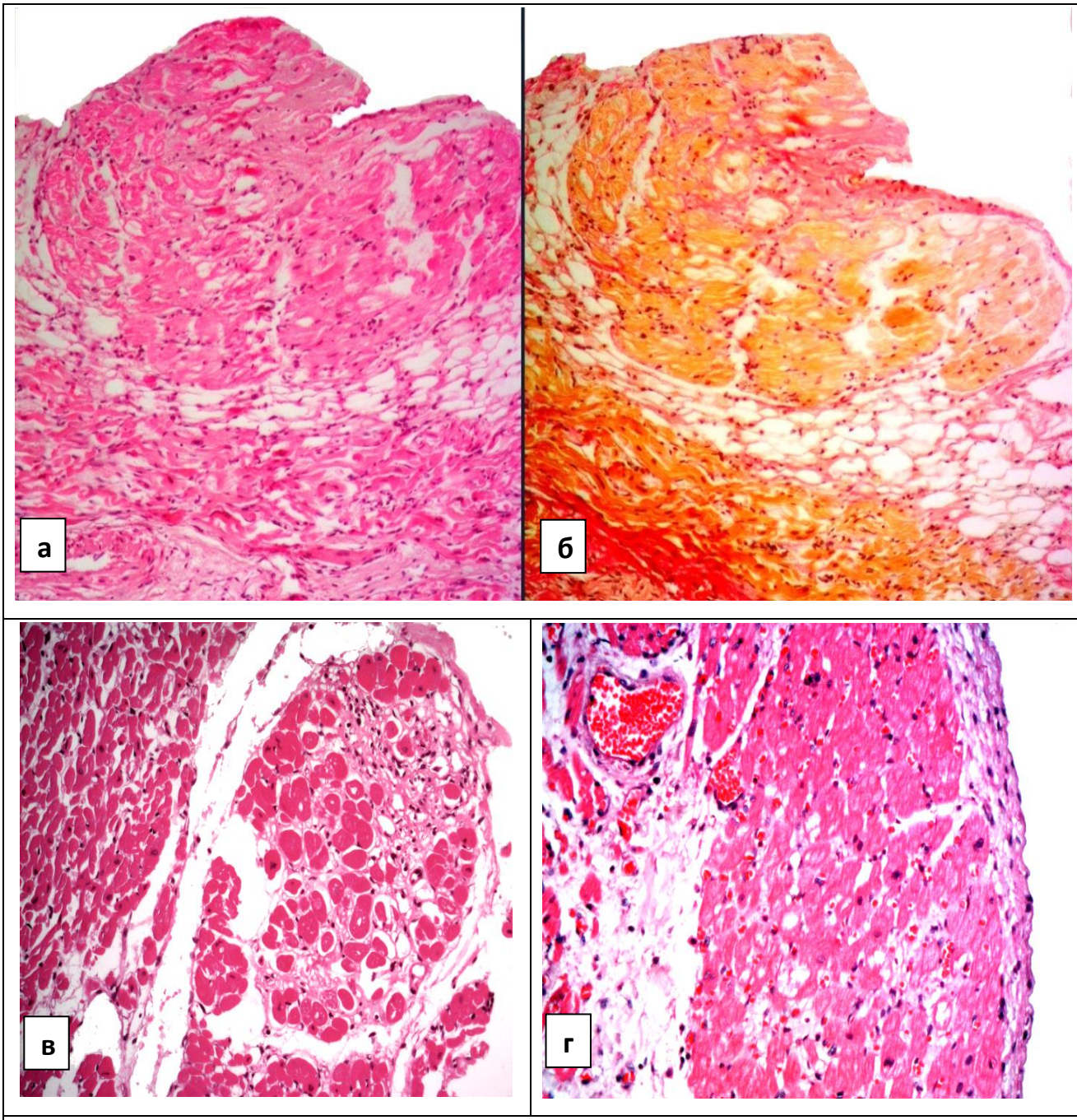


Рис. 3.2.4.6 Патологические изменения ПН при ИЭ у ВИЧ-инфицированных: а, б - очаговый фиброз эндокарда перегородочно-краевой трабекулы и субэндокардиально расположенной дистальной части ПН, очаговая лимфоцитарная инфильтрация ПН и РМ; в – очаговый фиброз ПН с лимфоцитарной инфильтрацией, г – паретическое полнокровие ПН и окружающей клетчатки, очаговая лимфоцитарная инфильтрация; а, в, г - окраска гематоксилином и эозином, б - окраска по ван Гизону; а, б, в – х100, г – х200.

ПН при ГТ встречался статистически значимо чаще, чем при ИЭ (16% против 2%, p<0,05, рисунок 3.2.4.7).

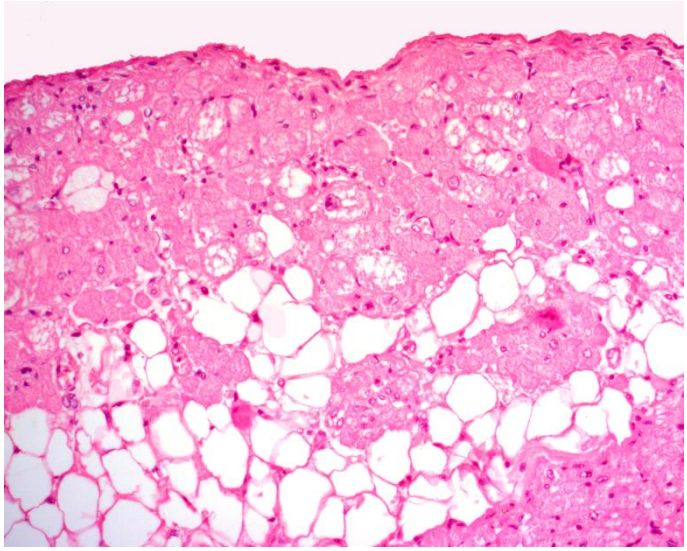


Рис. 3.2.4.7 Липоматоз проксимальной части ПН при ГТ. Окраска гематоксилином и эозином, X200.

Расстройств микроциркуляции и кровоизлияний внутри ПН при ГТ не обнаружено. Также, в отличие от основной группы, в группе сравнения не отмечены некрозы проводящих кардиомиоцитов и абсцессы ПСС.

3.2.5. Левая ножка пучка Гиса

ЛН после отхождения от дистальной части ПЖП определялась на всем протяжении субэндокардиально и направлялась от заслонок аортального клапана к верхушке сердца, отдавая многочисленные разветвления. С обеих сторон ЛН была окружена соединительнотканной прослойкой, которая была более тонкой и рыхлой со стороны подлежащего миокарда и более компактной и широкой со стороны эндокарда (рисунок 3.2.5.1 а). Клеточный состав ЛН был неоднороден: в проксимальной части, до ветвления, преобладали клетки, схожие с проводящими кардиомиоцитами ПЖП, которые в дистальном направлении постепенно сменялись на более крупные клетки, вдвое превышающие диаметр рабочих кардиомиоцитов и имели светлую оксифильную цитоплазму, в большинстве случаев с характерной вакуолизацией (рисунок 3.2.5.1 б).

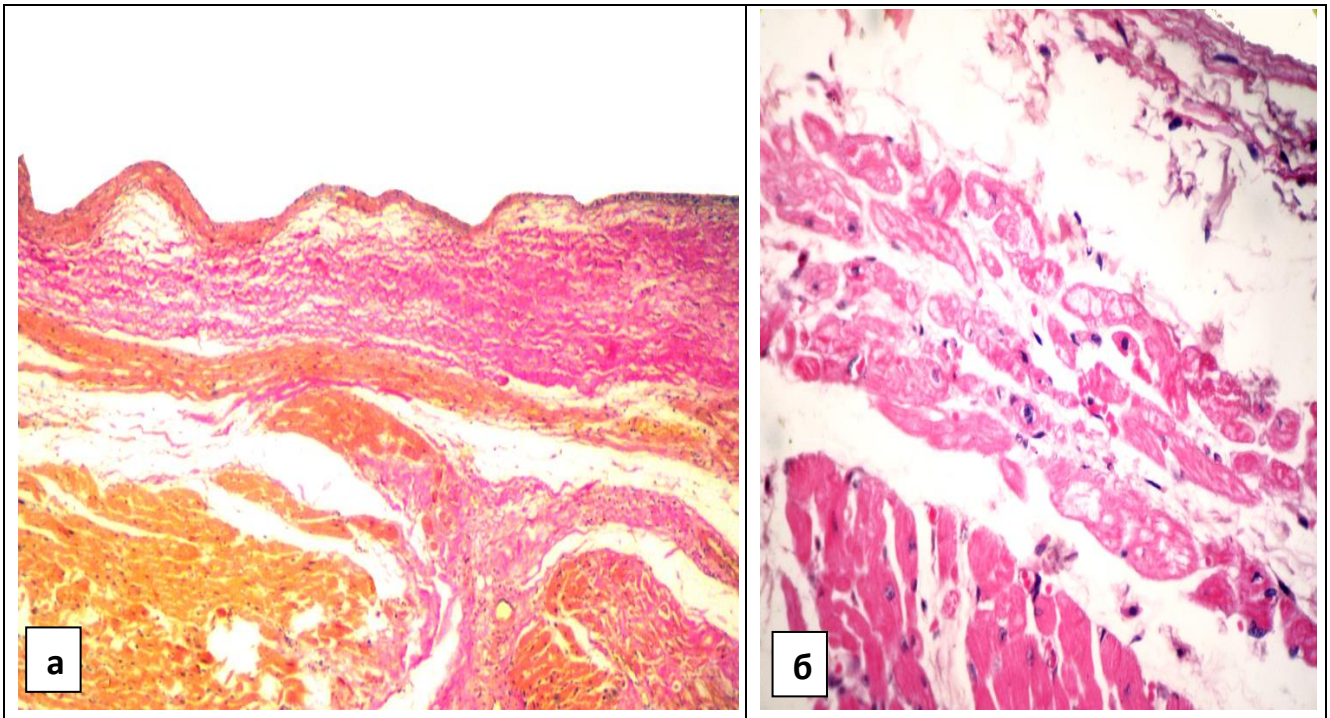


Рис. 3.2.5.1 ЛН при ИЭ у ВИЧ-инфицированного: а - ЛН располагается субэндокардиально в левом желудочке в виде продольного тяжа, с обеих сторон окружена соединительнотканной прослойкой; б – вакуолизированные проводящие кардиомиоциты ЛН под эндокардом, с обеих сторон окружены отечной клетчаткой; а - окраска по ван Гизону, б – окраска гематоксилином и эозином, а - Х50, б – Х200.

Патоморфологические изменения ЛН в различных сочетаниях зарегистрированы в основной группе во всех случаях. Наиболее часто, в 44 случаях (88%), отмечен отек клетчатки ЛН различной выраженности, вплоть до частичной отслойки ЛН от подлежащего рабочего миокарда и ее разволокнения (рисунок 3.2.5.2 а). В 37 случаях (74%) отек ЛН сопровождался диффузной или очаговой воспалительной инфильтрацией (рисунок 3.2.5.2 а, б), преимущественно лимфоцитарного характера (30 случаев, 60%), реже с примесью полиморфноядерных лейкоцитов (7 случаев, 14%). Воспалительные клетки располагались в интерстициальном пространстве ЛН, также отмечалось нарушение целостности ЛН за счет фрагментации проводящих кардиомиоцитов очагами инфильтрации, в том числе с признаками начинающейся организации (рисунок 3.2.5.2 в-д). Дисциркуляторные изменения (сладж-синдром и

паретическое полнокровие микрососудов) отмечены в ЛН в 17 случаях (34%). Примерно с такой же частотой встречался мелкоочаговый фиброз (16 случаев, 32%), в том числе в сочетании с фиброэластозом прилежащего эндокарда левого желудочка.

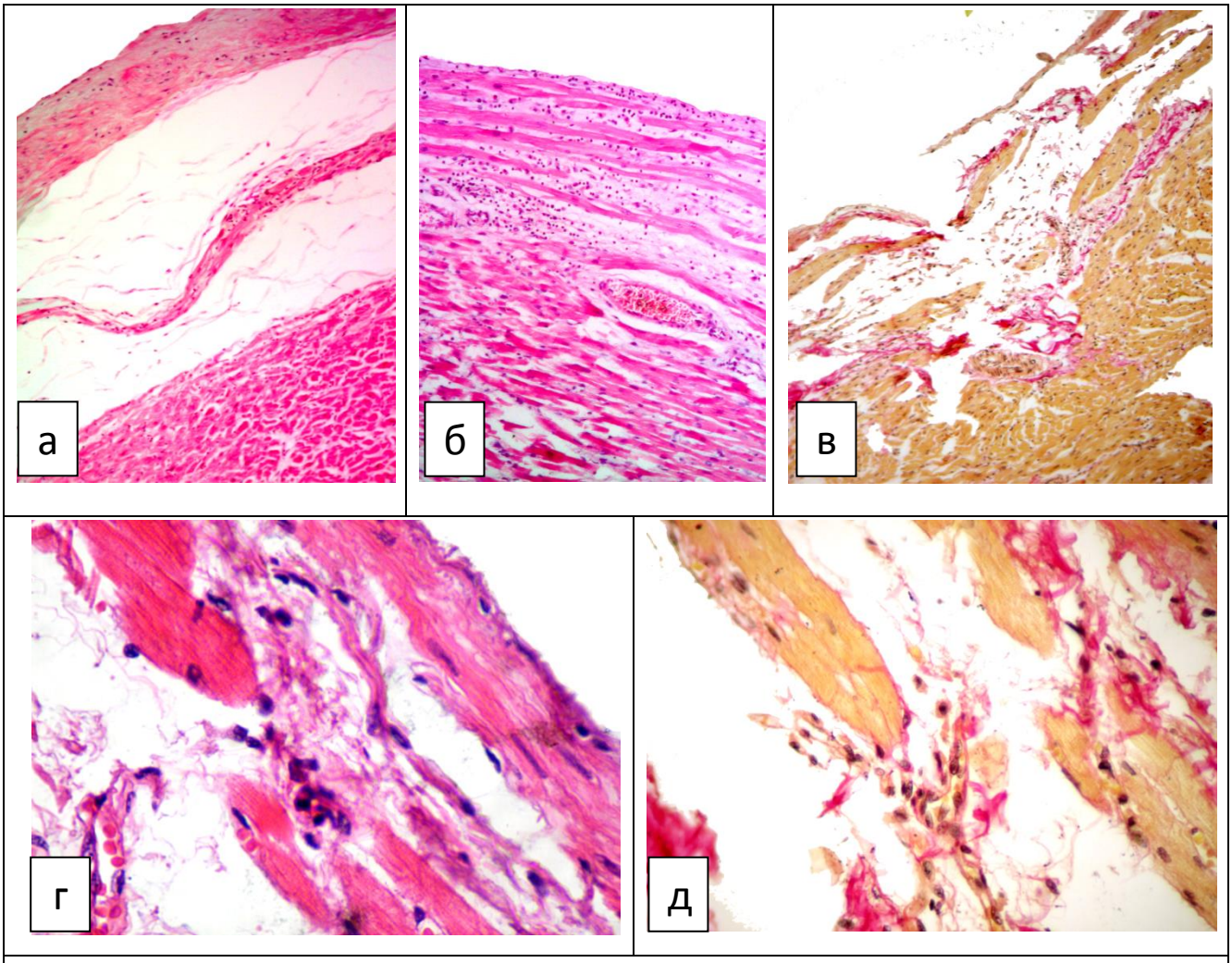


Рис. 3.2.5.2 Воспалительная инфильтрация ЛН при ИЭ: а – очаговая лимфоцитарная инфильтрация ЛН и окружающей клетчатки на фоне резкого отека последней с отслойкой ЛН от эндокарда и РМ; б – диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация ЛН и окружающей клетчатки на фоне межуточного отека, контрактурные изменения РМ; в, г, д – очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация ЛН с начинающимся фиброзированием и нарушением целостности проводящих кардиомиоцитов; а, б, г - окраска гематоксилином и эозином; в, д - окраска по ван Гизону; а, в - х50; б - х100, г, д - х400.

Деструктивные изменения ЛН, проявляющиеся некрозами проводящих кардиомиоцитов и острыми абсцессами составили 15 (30 %) и 3 случая (6%) соответственно. Морфологически острые абсцессы в ЛН были неотличимы от таковых в РМ и содержали включения кокков (рисунок 3.2.5.3 а, б). В 11случаях (22%) отмечены кровоизлияния, которые локализовались на границе РМ и ЛН с распространением на проводящие кардиомиоциты ЛН, что приводило к их разволокнению и отслойке ножки от подлежащего РМ (рисунок 3.2.5.3 в, г). Очаговый липоматоз ЛН был зарегистрирован лишь однократно.

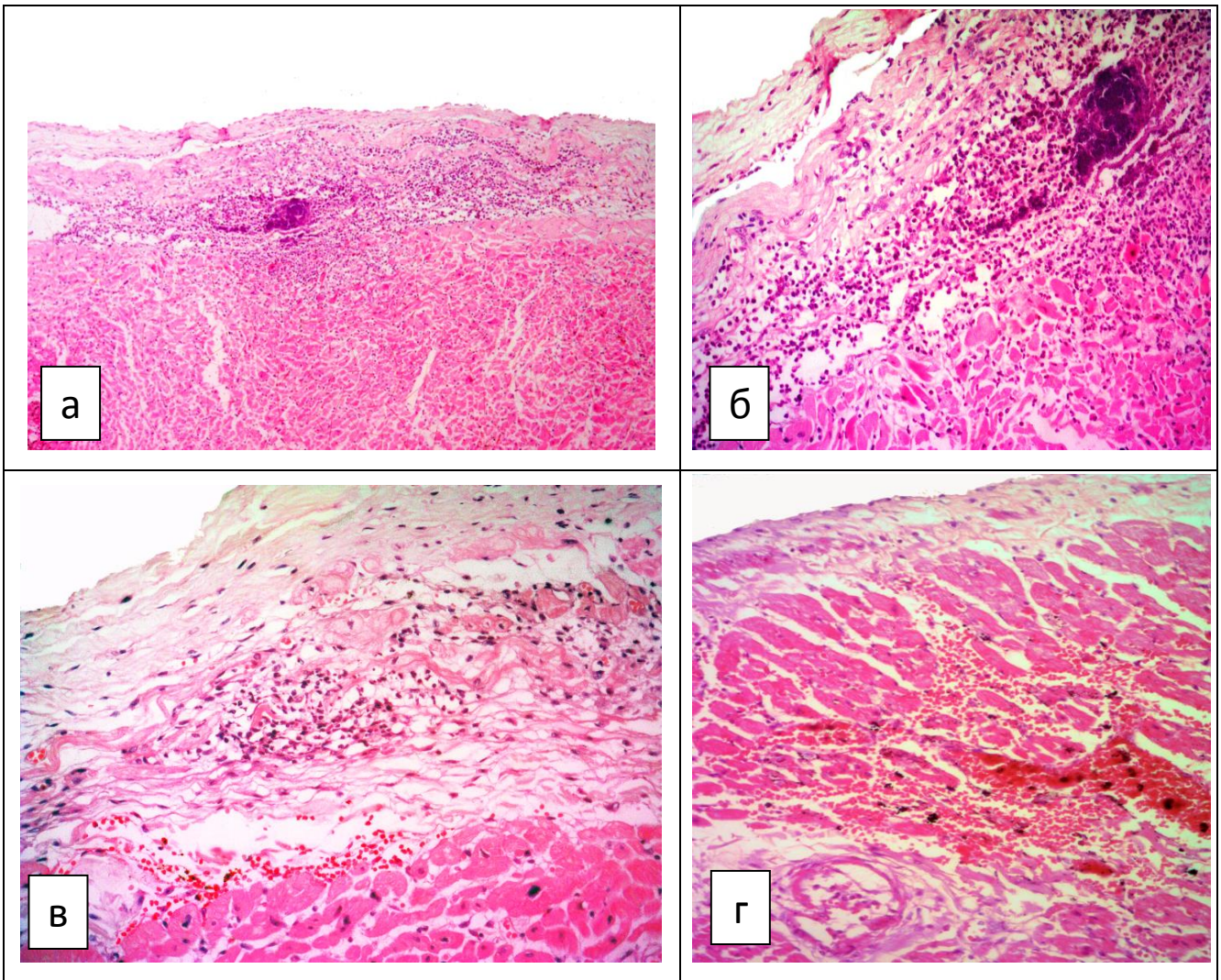


Рис. 3.2.5.3 Деструктивное поражение ЛН при ИЭ: а, б –септический метастаз в области ЛН с наличием кокковой флоры и формированием острого абсцесса; в – воспалительная инфильтрация в ЛН с формированием микроабсцесса, на границе ЛН и РМ – расслаивающее кровоизлияние; г – кровоизлияние в ЛН. Окраска гематоксилином и эозином; а - х50, б-г – х200.

В группе сравнения частота патоморфологических изменений ЛН составила 88% (22 из 25 случаев), при этом, аналогично основной группе, наиболее часто встречался отек стромы ЛН (18случаев, 72%) и дистрофия проводящих кардиомиоцитов (9 случаев, 36%). Воспалительная инфильтрация ЛН при ГТ обнаружена в 8 случаях (32 %) и носила исключительно лимфогистиоцитарный характер в виде единичных клеток или мелких очагов в интерстициальном пространстве ЛН. Очаговый липоматоз ЛН в группе сравнения зафиксирован в 5 случаях (20%, рисунок 3.2.5.4), расстройства микроциркуляции (застойное полнокровие и сладж-синдром) - в 4 случаях (16%). Очаговый фиброз и кровоизлияния в ЛН среди умерших с ГТ были представлены единичными наблюдениями (по 1 случаю), абсцессы и некрозы проводящих кардиомиоцитов в отличие от основной группы не наблюдались.

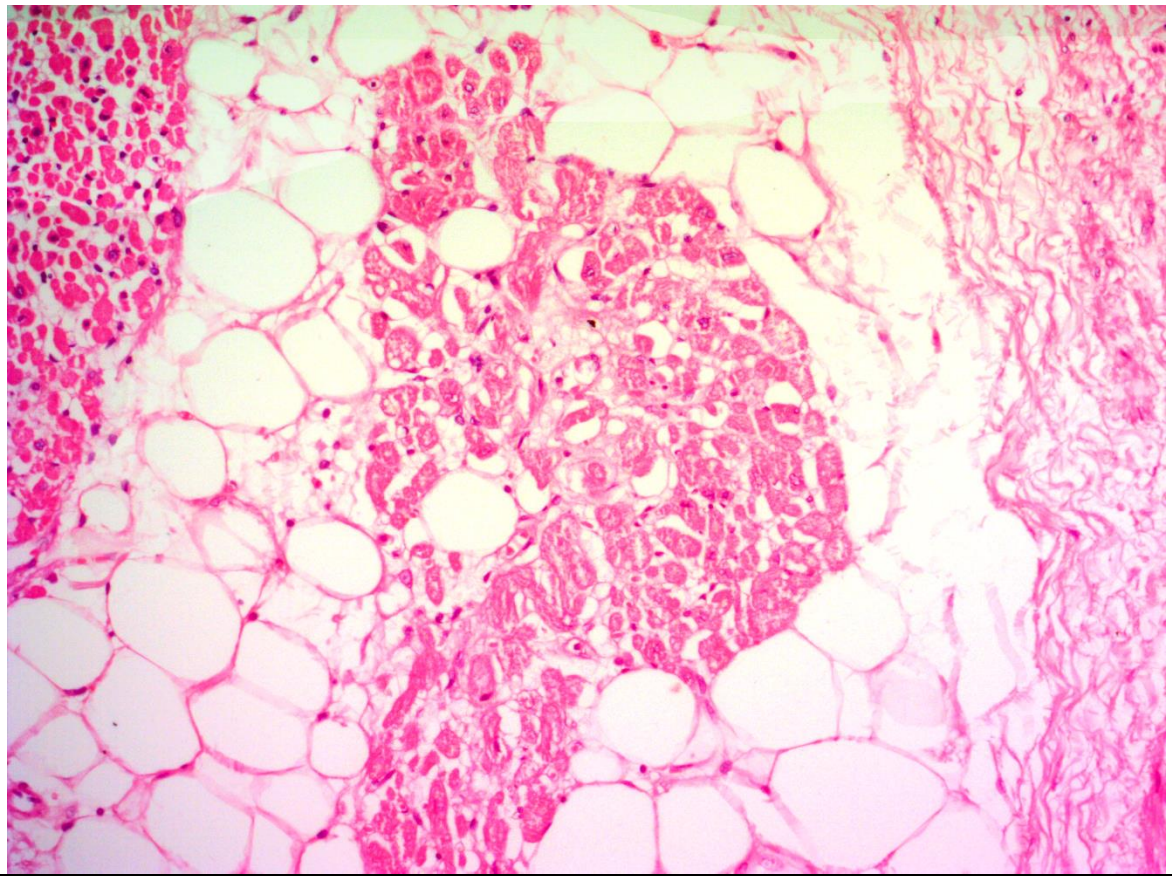


Рис. 3.2.5.4 Липоматоз ЛН при ГТ. Окраска гематоксилином и эозином, Х200.

3.2.6. Общая характеристика морфологических изменений ПСС при ИЭ и ГТ у ВИЧ-инфицированных

Морфологические изменения элементов ПСС обнаружены во всех случаях основной группы (таблица 3.2.6.1). Наиболее часто были отмечены воспалительные явления в виде отека стромы и воспалительной инфильтрации, которая обнаружена у 92% умерших (46 из 50). Клеточный состав инфильтратов во всех случаях был представлен лимфоцитами, в 15 случаях из 46 (33%) с примесью полиморфноядерных лейкоцитов (таблица 3.2.6.2). В основном воспалительная инфильтрация носила мелкоочаговый характер, однако в ряде случаев ее интенсивность варьировала до диффузного поражения и/или формирования абсцессов (5, 10%). В 84% случаев инфильтрация сопровождалась дистрофическими изменениями проводящих кардиомиоцитов в виде гипервакуолизации и глыбчатого распада цитоплазмы, вплоть до их некрозов (миоцитолиза) в 20 наблюдениях (40%). Реже отмечены циркуляторные нарушения (парез и неравномерное полнокровие микрососудов, сладж-синдром) в ПСС, а также очаговый липоматоз и склеротические изменения (фиброз) ее частей (таблица 3.2.6.1).

Общая частота морфологических изменений ПСС в основной группе и группе сравнения не имела статистически значимых различий, за исключением СПУ, который чаще поражался при ИЭ (74% против 40% при ГТ, $p<0,05$, таблица 3.2.6.1). В группе сравнения патологические изменения ПСС составили 92% и были представлены, в отличие от основной группы, в основном отеком стромы (22 случая, 88%) и липоматозом (18 случаев, 72%). Воспалительная инфильтрация ПСС в группе сравнения обнаружена в 13 случаях (52%), из них в 9 случаях (36%) инфильтраты были представлены исключительно лимфоцитами, в 3-х (12%) дополнительно содержали макрофаги, и только однократно - единичные полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ, 4% против 30% в основной группе, $p<0,05$).

Таблица 3.2.6.1.

Частота патоморфологических изменений ПСС при ВИЧ-инфекции в сочетании с ИЭ (N=50) и ГТ (n=25), абс.

Патологические изменения ПСС	Элементы ПСС									
	СПУ		ПЖУ		ПЖП		ПН		ЛН	
	ИЭ	ГТ	ИЭ	ГТ	ИЭ	ГТ	ИЭ	ГТ	ИЭ	ГТ
Воспалительная инфильтрация	15*	0#	30*	5#	26*	2	29*#	3	37*#	9#
Отек стромы	5	0	9	5	26	9	20	10	44#	18
Расстройства микроциркуляции	7	0	7	0	22*	4#	1	0	17	4#
Кровоизлияния	2	0	0	0	6	0	0	0	11	1#
Некрозы проводящих кардиомиоцитов	0	0	2	0	6	0	7	0	15	1
Абсцессы	1	0	0	0	0	0	1	0	3	0
Липоматоз	27	11	28	10	12	6	3	4	1*	5
Фиброз	0	0	15	12#	14	4	11	6#	16*	1
Патология всего	37*	10	40	23#	44	18	43	22#	50#	22#
Патология всего, в % от общего кол-ва исследований	74%*	40%	80%	92%#	88%	72%	86%	88%#	100%#	88%#

Примечания: * - статистически значимые отличия от значений контрольной группы, # - отсутствие статистически значимых отличий от соответствующих значений для окружающего рабочего миокарда.

Таблица 3.2.6.2.

Частота обнаружения ПЯЛ в составе воспалительных инфильтратов элементов ПСС в основной группе (N = 46 человек).

Элементы ПСС	Всего воспалительная инфильтрация ПСС (N = 46 чел.)		Наличие ПЯЛ		
	n, чел.	% от N	чел.	% от n	% от N
СПУ	15	33%	1	7%	2%
ПЖУ	30	65%	2	7%	7%
ПЖП	24	52%	6	25%	13%
ПН	29	63%	6	21%	13%
ЛН	37	80%	7	19%	15%
Всего случаев наличия ПЯЛ в ПСС с учетом сочетанного поражения элементов	-	-	15	-	33%

Частота воспалительной инфильтрации ПСС в основной группе статистически значимо превышала таковую в группе сравнения ($p<0,05$), различие составило в среднем 39% (от 30 до 44%, рисунок 3.2.6.1).

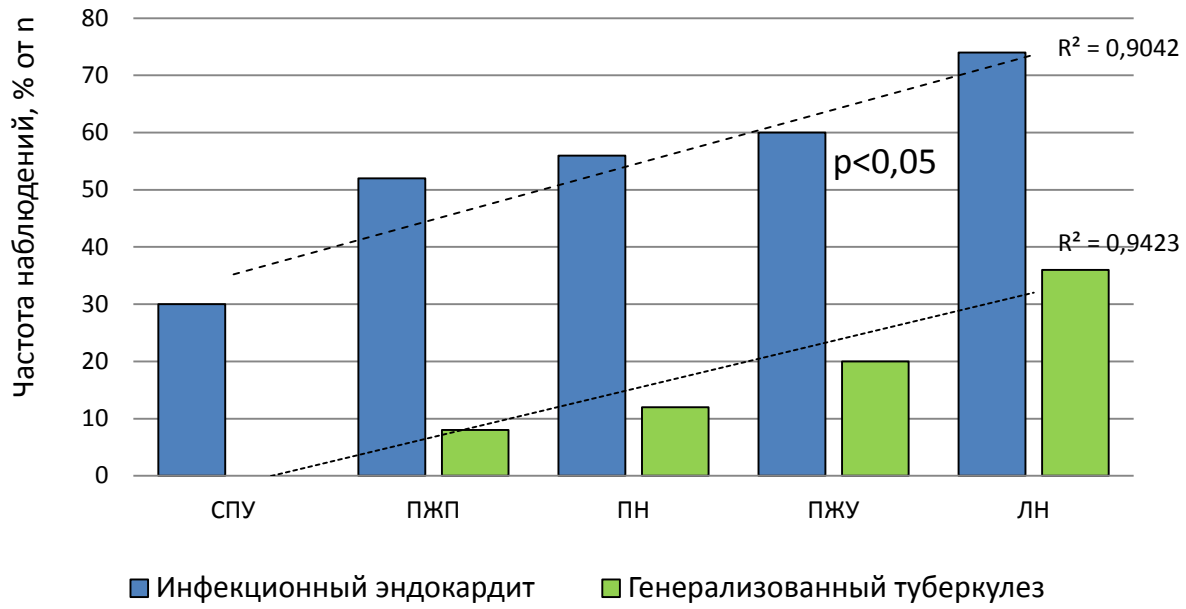


Рис. 3.2.6.1. Относительная частота развития воспалительной инфильтрации элементов проводящей системы сердца при инфекционном эндокардите (n=50) и генерализованном туберкулезе (n=25).

Наряду с наличием ПЯЛ в составе воспалительной инфильтрации ЛН у одного умершего группы сравнения обнаружены микроскопические признаки поражения эндокарда: фиброз и петрификация митрального клапана с наличием инкапсулированного микроабсцесса в свободной части створки, а также очаговая лимфоцитарная инфильтрация в основании трикуспидального клапана.

Очаговая воспалительная инфильтрация ЛН определялась в ее проксимальной части, в субмитральной области, и сопровождалась очаговым склерозом и инфильтрацией прилежащего эндокарда. Вероятно, в данном случае имело место субклиническое течение ИЭ, не диагностированное прижизненно.

В основной группе по сравнению с группой сравнения чаще развивались дисциркуляторные расстройства в ПЖП (44% против 16%, $p<0,05$) и фиброз ЛН (32% против 4%, $p<0,05$). Липоматоз ЛН, напротив, преобладал в группе сравнения (20% против 2% в основной группе, $p<0,05$). Деструктивное поражение ПСС (абсцессы и некрозы проводящих кардиомиоцитов) для группы сравнения, в отличие от основной, было не характерно. Исключение составил обнаруженный однократно миоцитолиз отдельных проводящих кардиомиоцитов проксимальной части ЛН в вышеописанном случае сочетания ГТ с воспалительными изменениями митрального и трикуспидального клапанов и поражением субмитрально расположенной части ножки.

3.3 Этиология ИЭ у ВИЧ-инфицированных

С целью установления этиологии ИЭ фрагменты пораженных клапанов от всех умерших направляли на бактериологический посев в бактериологическую лабораторию ГБУЗ ИКБ №2, параллельно микропрепараты пораженных клапанов подвергнуты гистобактериоскопическому исследованию. Фрагменты как пораженных, так и макроскопически интактных клапанов и миокарда от 32 умерших дополнительно были исследованы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением широкого спектра возбудителей бактериальной, грибковой, вирусной, а также протозойной природы. Результаты бактериологического и ПЦР исследований представлены в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1

Этиология ИЭ по данным бактериологического и ПЦР-исследований

Этиологический агент	Бактериологическое исследование (n = 50), абс., %	ПЦР исследование (n = 32), абс., %	Суммарно бактериологическое и ПЦР исследования (n = 50), абс., %
Staphylococcus aureus всего	45 (90%)	29 (91%)	46 (92%)
Staphylococcus aureus изолированно	14 (28%)	7 (22%)	10 (20%)
Staphylococcus aureus в ассоциациях	31 (62%)	22 (69%)	36 (72%)
Грибы рода *Candida*	25 (50%)	17 (53%)	30 (60%)
Klebsiella pneumoniae	16 (32%)	17 (53%)	23 (46%)
Escherichia coli	5 (10%)	12 (38%)	13 (26%)
Acinetobacter baumanii	1 (2%)	6 (19%)	6 (12%)
Proteus vulgaris	3 (6%)	0 (0%)	3 (6%)
Pseudomonas aeruginosa	1 (2%)	3 (9%)	4 (8%)
Steptococcus pyogenes	1 (2%)	2 (6%)	2 (4%)
Enterococcus faecalis	1 (2%)	1 (3%)	2 (4%)
Steptococcus pneumoniae	0 (0%)	1 (3%)	1 (2%)
Human gammaherpesvirus 4 (Epstein-Barr virus)	не определялся	18 (56%)	не применимо
Human alphaherpesvirus 1 (Herpes simplex virus 1)	не определялся	8 (25%)	не применимо
Human betaherpesvirus 6 (Human herpesvirus 6)	не определялся	3 (9%)	не применимо
Human betaherpesvirus 5 (Cytomegalovirus)	не определялся	2 (6%)	не применимо
Toxoplasma gondii	не определялся	2 (6%)	не применимо
Этиология не установлена	3 (6%)	1 (3%)	2 (4%)

При сопоставлении данных бактериологического и ПЦР исследований отмечена практически полная идентичность результатов по лидирующим параметрам. Так, в обоих исследованиях в подавляющем большинстве случаев выделен *Staphylococcus aureus,* суммарная частота выявления которого составила 92% (46 наблюдений). При этом стафилококк преимущественно встречался в виде микробных ассоциаций (36 наблюдений, 72%), в которых ведущие места занимают *Klebsiella pneumoniae* (23 наблюдения, 46%) и грибы *Candida* (30 наблюдений, 60%). У 10 умерших (20%) *Staphylococcus aureus* был выявлен в качестве единственного возбудителя. Изолированное (без стафилококка) выявление других микробов, отмечено лишь в 2-х случаях, причем бактериологические данные были подтверждены методом ПЦР. В одном из них обнаружены грибы Candida, в другом – микст *Candida*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecium.* В 3-х случаях при бактериологическом и гистобактериоскопическом исследовании возбудитель ИЭ не был обнаружен, при этом в одном из них ПЦР-исследование показало наличие ДНК стафилококка, Klebsiella pneumoniae и грибов Candida (умерший после длительной антибиотикотерапии), в другом случае ПЦР не выявило наличие инфекционной ДНК в аутопсийном материале; в третьем – ПЦР не проводилось. Таким образом, при суммарном учете данных всех примененных методов этиологию удалось установить в 96% наблюдений. Суммарная этиологическая структура представлена на рисунке 3.3.1.

Частота выделения *Klebsiella pneumoniae* при ПЦР исследовании была несколько выше, чем при бактериологическом (53% против 32%), однако различие было статистически не значимым ($p>0,05$). В то же время при ПЦР-исследовании существенно возрастает частота обнаружения других представителей грамотрицательной флоры, таких как *E. Coli* (в 3,8 раз, $p<0,01$) и *Ac. Baumanii* (в 9,5 раз, $p<0,05$). Сравнительная характеристика частот выявления бактериальных и грибковых возбудителей при различных исследованиях представлена на рисунке 3.3.2.

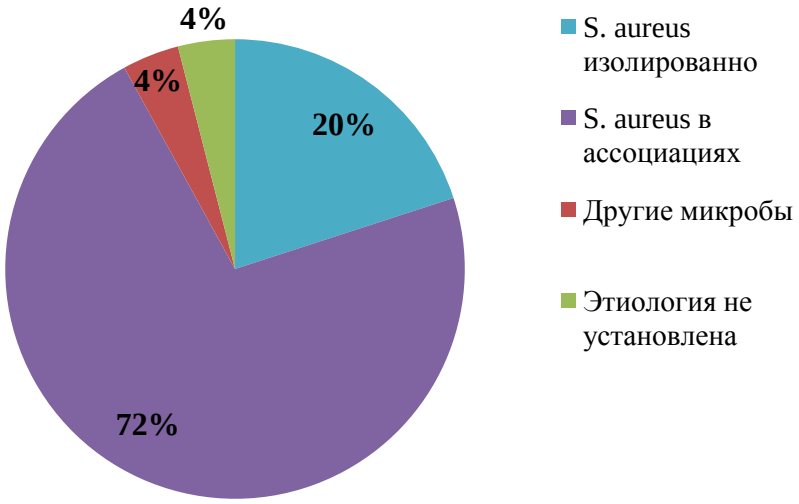


Рис. 3.3.1 Этиологическая структура ИЭ с учетом бактериологического и ПЦР исследований

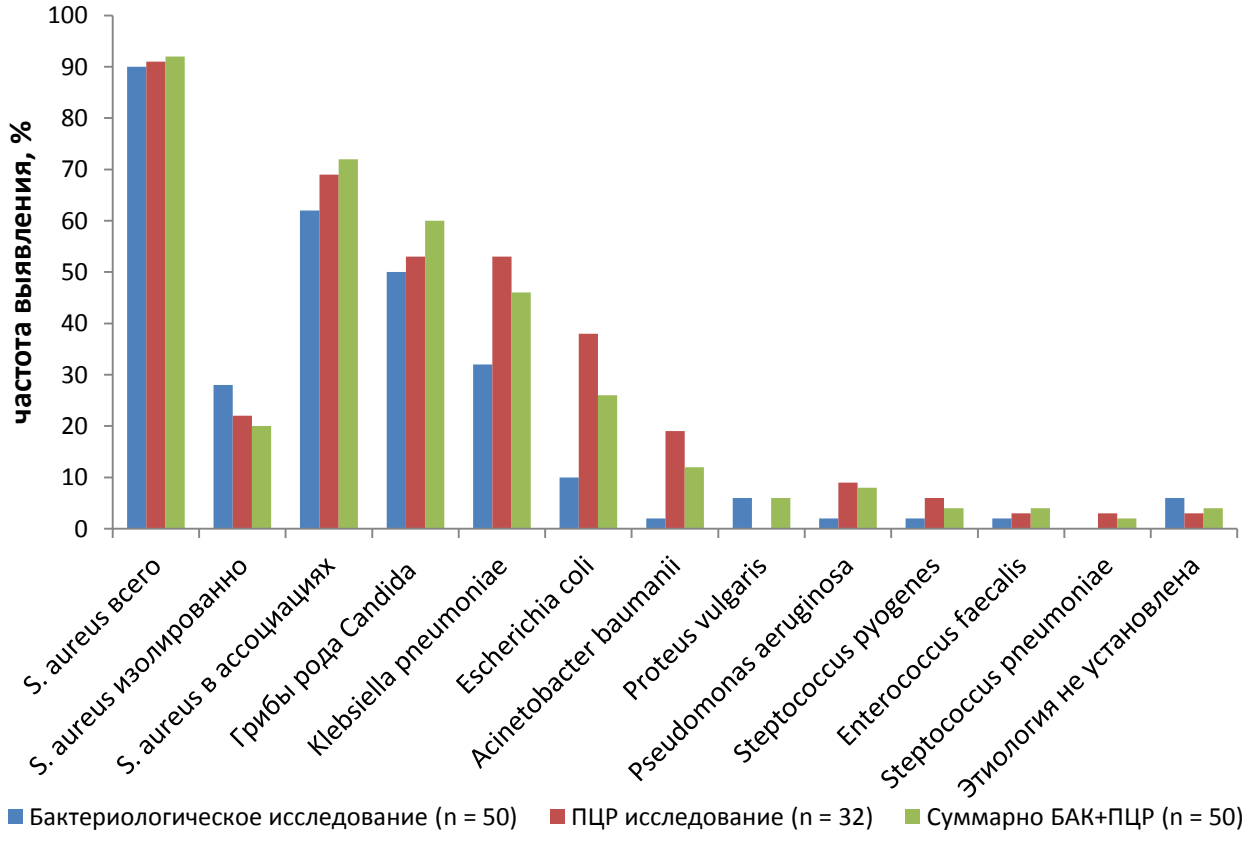


Рис. 3.3.2 Этиология ИЭ у ВИЧ-инфицированных наркоманов. Характеристика частот выявления бактериальных и грибковых возбудителей при бактериологическом и ПЦР исследованиях.

Оценка методом ПЦР гетерогенности штаммов стафилококка в отношении антибиотикочувствительности показала абсолютное преобладание метициллинчувствительных штаммов – до 86%. Примечательным было выявление сочетания у одного умершего MSSA с MRSA или MRCoNS почти в трети наблюдений – 9 случаев из 29 (31%). При этом суммарная доля выявления MRSA (с учетом сочетанного выявления) составила 10 случаев (34 %) (таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2

Соотношение штаммов стафилококка в основной группе по данным ПЦР (n=29).

Штаммы стафилококка	**MSSA**	**MSSA+ MRSA**	**MSSA+ MRCoNS**	**MRSA**	**MRCoNS**	**Всего MSSA**	**Всего стафилококки**
Кол-во человек	16	7	2	3	1	25	29
% от n	55%	24%	7%	10%	3%	86%	100%

При ПЦР исследовании в аутоптатах также обнаружена ДНК вирусов (в порядке убывания частоты): Human gammaherpesvirus 4, Human alphaherpesvirus 1, Human betaherpesvirus 6, Human betaherpesvirus 5. ДНК протозойной инфекции Toxoplasma gondii выявлена в сердце у 2х умерших. Характерной особенностью ПЦР исследования явилось обнаружение ДНК инфекционных агентов не только в пораженных, но и макроскопически интактных клапанах, а также в миокарде.

В ходе микроскопического исследования тканей умерших, у которых выявлена ДНК возбудителей, инвазия которыми может быть оценена с помощью стандартных гистологических методик, гистологического подтверждения данных ПЦР получено не было. В частности, в клапанах и миокарде не отмечено признаков инфекции Human betaherpesvirus 5 (цитомегаловирусная инфекция) в виде клеток с характерной трансформацией типа «совиного глаза», также в тканях не обнаружены тканевые цисты и свободные формы (брадизоиты) Toxoplasma gondii (при окраске гематоксилином и эозином и ШИК-реакции). При гистобактериоскопическом исследовании регистрировалась практически исключительно кокковая флора, причем всегда в сочетании с характерными

деструктивными изменениями в миокарде и клапанном и пристеночном эндокарде (рисунок 3.1.3б, 3.1.4а, 3.3.3).

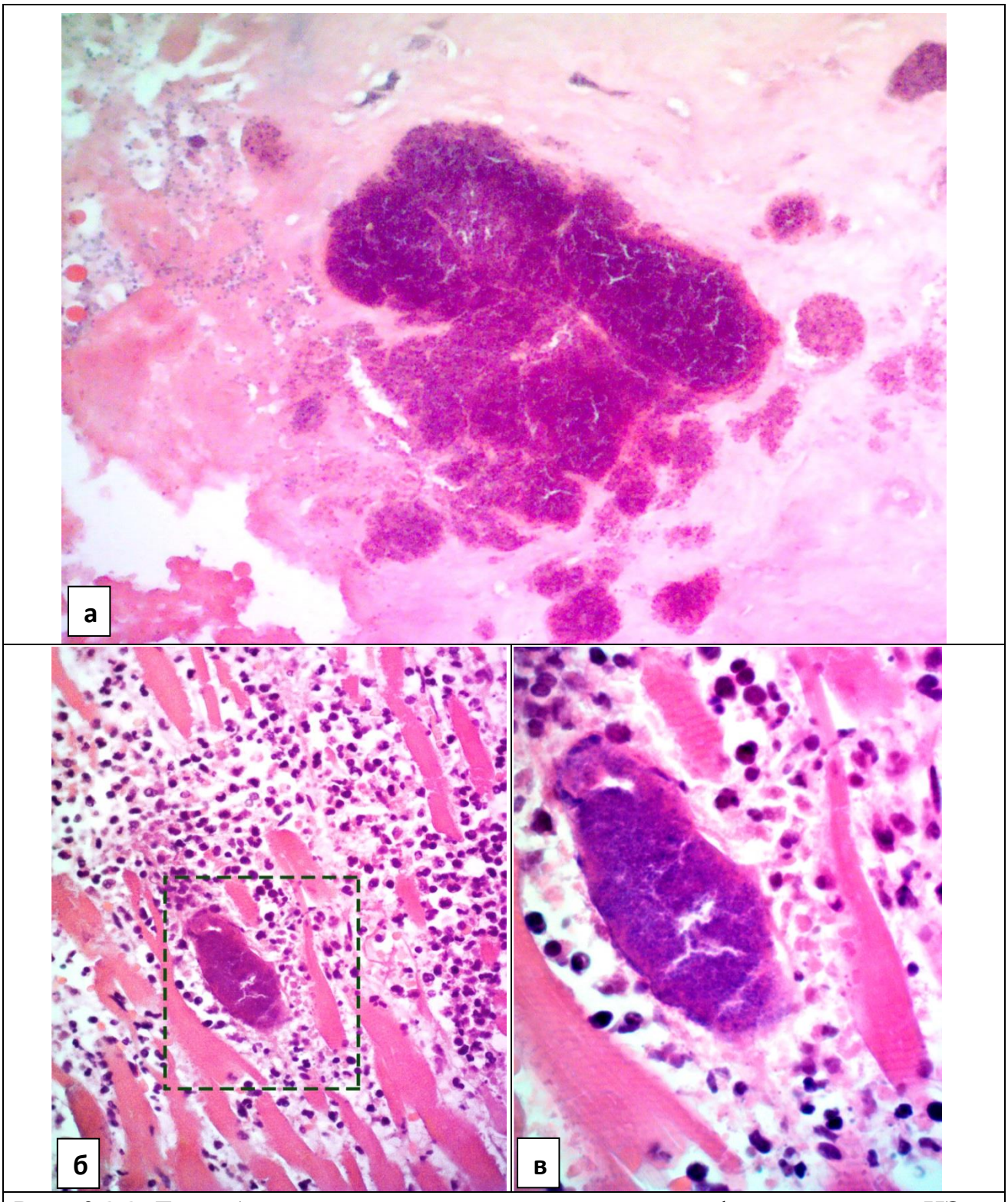


Рис. 3.3.3 Гистобактериоскопическое определение стафилококка при ИЭ у ВИЧ-инфицированных: а – базофильные скопления стафилококка в пораженном клапане; б, в – в рабочем миокарде. Окраска гематоксилином и эозином; а, б – х400; в – деталь предыдущего, х1000.

В пораженных клапанах скопления кокков визуализировались в 40 наблюдениях (80%), в рабочем миокарде кокковые эмболы и/или метастазы обнаружены в 15 наблюдениях (30 %). Кокковидные палочки, морфологически сходные с клебсиеллой, и фрагменты псевдомицелия грибов определялись лишь однократно, в сочетании с кокками, в массе клапанных вегетаций. В случаях длительно протекающего эндокардита, или на фоне проведенной антибактериальной терапии гистологически определялись воспалительно-рубцовые изменения при отсутствии видимого инфекта. При гистобактериоскопическом исследовании ПСС септические метастазы с абсцедированием и наличием кокковой флоры обнаружены лишь в 2-х случаях, оба в ЛН (рисунок 3.2.5.3 а, б). Однократно в центральной артерии СПУ обнаружен стафилококковый эмбол, при отсутствии реактивных изменений со стороны интимы сосуда и других структур СПУ (рисунок 3.3.4).

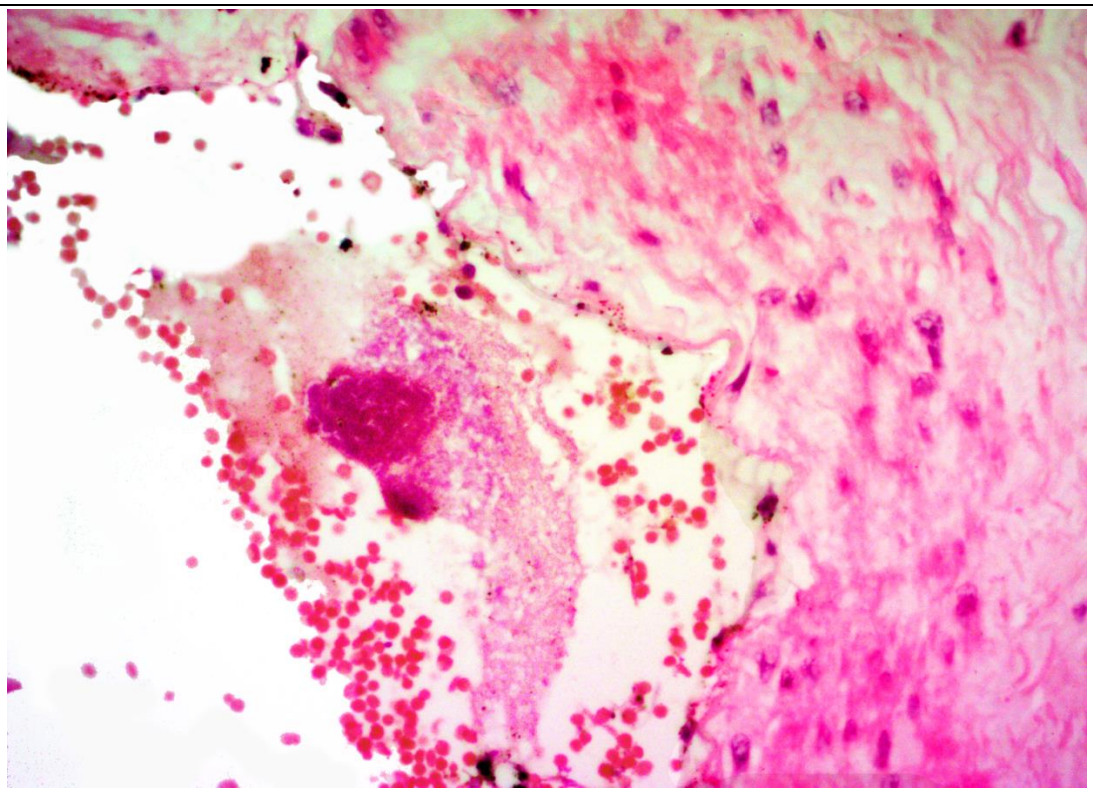


Рис. 3.3.4 Стафилококковый эмбол в центральной артерии синусно-предсердного узла: базофильные скопления кокковой микрофлоры в просвете сосуда, повреждения эндотелия и реактивные изменения в стенке артерии и прилежащих структурах узла отсутствуют; окраска гематоксилином и эозином, Х40.

3.4 Клинико-демографические и анатомо-топографические факторы развития морфологических изменений ПСС при ИЭ и ГТ у ВИЧ-инфицированных

3.4.1 Сравнительная характеристика закономерностей поражения отдельных элементов ПСС

Морфологические изменения ПСС в различных сочетаниях обнаружены во всех исследованных сердцах основной группы. Анализ общей частоты поражения элементов ПСС в основной группе показал ее нарастание от центральных отделов ПСС (СПУ) к периферическим (ПЖП и его ножки). Так, наиболее редко встречались патоморфологические изменения СПУ (37 случаев из 50, 74%), затем ПЖУ (40 случаев, 80%), ПН (43 случая, 86%), ПЖП (44 случая, 88%) и ЛН, которая была поражена в 100% случаев (таблица 3.2.6.1).

В группе сравнения общая частота патологии ПСС также была минимальной в СПУ (10 случаев из 25, 40%) и имела тенденцию к нарастанию «от центра к периферии», однако, в отличие от основной группы, возрастала доля поражения ПН (22 случая, 88%) и ПЖУ (23 случая из 25, 92%), которая в группе сравнения даже незначительно превышала таковую в основной (на 12% и 2% соответственно, различия статистически не значимы, рисунок 3.4.1.1).

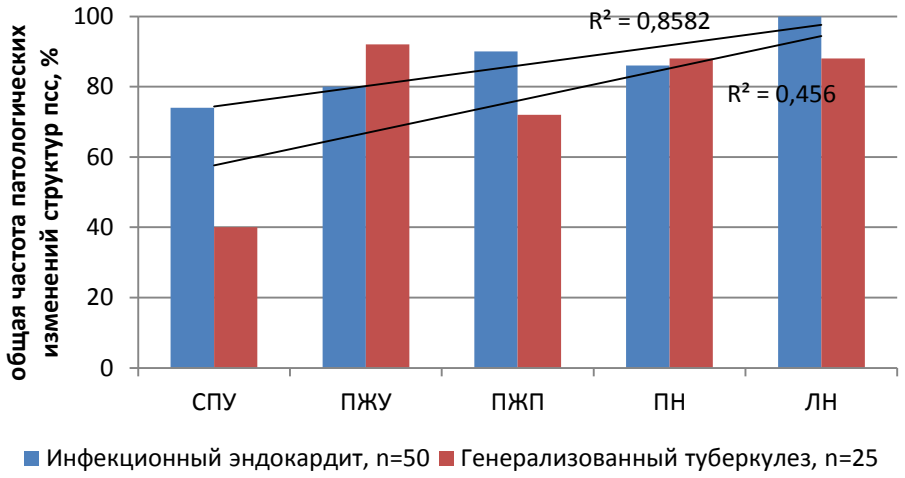
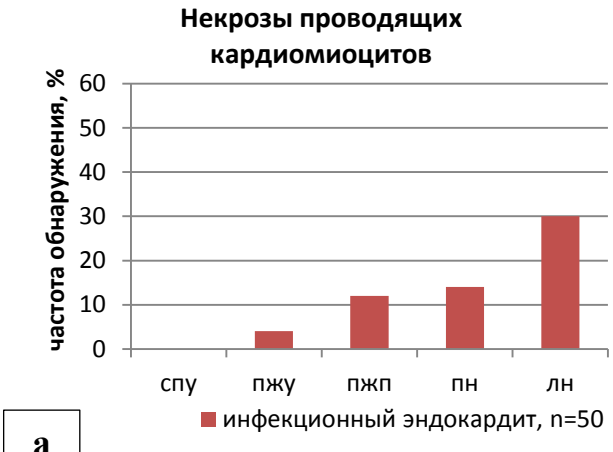


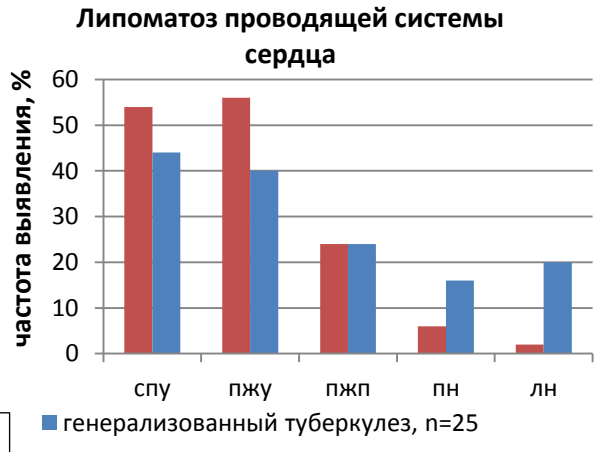
Рис. 3.4.1.1 Общая частота поражения элементов проводящей системы сердца при инфекционном эндокардите (n=50) и генерализованном туберкулезе (n=25) у ВИЧ-инфицированных, %

Выявлена единая для основной группы и группы сравнения анатомическая закономерность развития воспалительной инфильтрации ПСС: наиболее редко поражался СПУ, далее, в порядке возрастания, ПЖП, ПН, ПЖУ и ЛН (рисунок 3.2.6.1). В 7 случаях основной группы (18,9 %) отмечено развитие воспаления одновременно во всех элементах ПСС. При ИЭ воспалительная инфильтрация в периферической части СПУ была отмечена в 2,5 раза чаще, чем в центральной, и в большинстве случаев была ассоциирована с липоматозом узла (12 случаев из 15, $p<0,05$). В основной группе в проксимальной части ПН инфильтрация обнаружена в 1,8 раз реже, чем в дистальной ($p<0,05$), а в последней, в свою очередь, – в 1,5 раза реже, чем в ЛН ($p<0,05$). ПЯЛ в 80% случаев (12 наблюдений из 15) были обнаружены в ПЖП и его ножках, в то время как в инфильтратах СПУ и ПЖУ ПЯЛ присутствовали в 1 и 2 случаях соответственно.

Некрозы проводящих кардиомиоцитов в СПУ не наблюдались, затем их частота постепенно увеличивалась от 6 случаев (12%) в ПЖУ к периферии ПСС, достигая в ЛН 15 случаев (30%) (рисунок 3.4.1.2 а). Для липоматоза ПСС отмечена обратная тенденция: как в основной группе, так и в группе сравнения наиболее часто ему были подвержены узлы ПСС – СПУ и ПЖУ, а наиболее редко



а

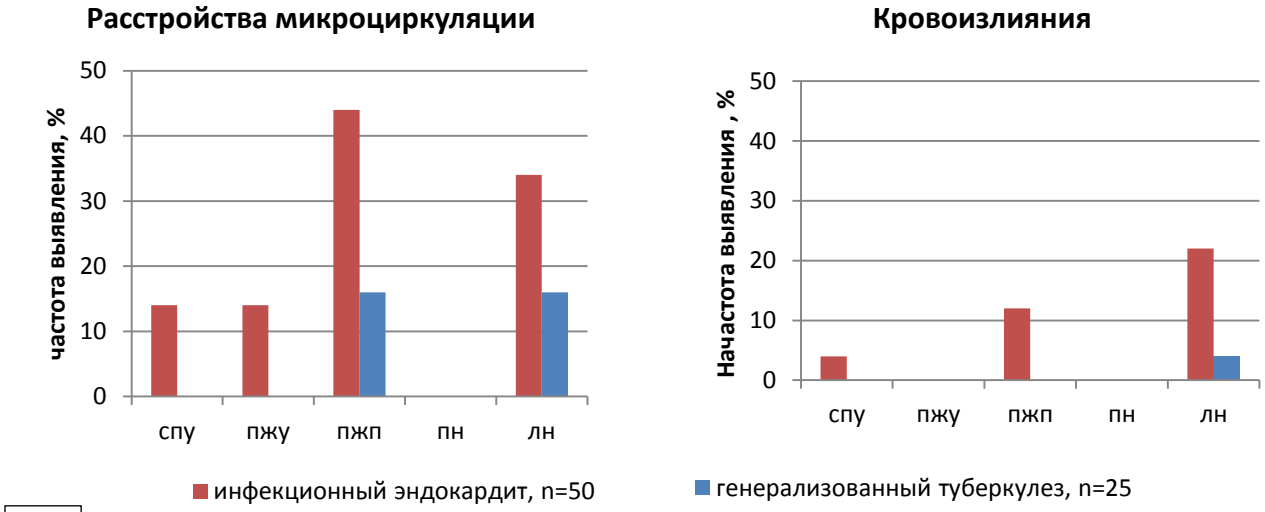


б

Рис. 3.4.1.2 Относительная частота развития некрозов проводящих кардиомиоцитов (а) и липоматоза (б) проводящей системы сердца при инфекционном эндокардите (n=50) и генерализованном туберкулезе (n=25) у ВИЧ-инфицированных, %.

– ножки пучка Гиса, ПЖП занимал промежуточное положение (рисунок 3.4.1.2 б).

Расстройства микроциркуляции в основной группе наиболее часто зафиксированы в ПЖП и ЛН (44% и 34% случаев), реже в СПУ и ПЖУ (по 14%). В группе сравнения же расстройства микроциркуляции отмечены только в ПЖП и ЛН (по 16%). Кровоизлияния при ИЭ также чаще обнаружены в ЛН и ПЖП (22% и 12% соответственно), реже – в СПУ (4%). При ГТ кровоизлияния в ПСС выявлены только в ЛН (4% случаев). В ПН не было обнаружено ни одного случая развития расстройств микроциркуляции и/или кровоизлияний ни в основной группе, ни в группе сравнения (рисунок 3.4.1.3).



а б

Рис. 3.4.1.3 Относительная частота развития расстройств микроциркуляции (а) и кровоизлияний (б) в проводящей системе сердца при инфекционном эндокардите (n=50) и генерализованном туберкулезе (n=25) у ВИЧ-инфицированных, %.

Очаговые фиброзно-склеротические изменения в ПСС при ИЭ наиболее часто обнаружены в ЛН (16 случаев, 32%), далее, в порядке убывания частоты, в ПЖУ (15 случаев, 30%), ПЖП (14 случаев, 28%) и ПН (11 случаев, 22%). При ГТ, в отличие от основной группы, фиброз преобладал в ПЖУ (12 случаев, 48%), в ЛН же отмечен лишь однократно, а в ПН и ПЖП составил 6 4 случая (24 и 16 % соответственно).

3.4.2 Сравнительная характеристика морфологических изменений ПСС и рабочего миокарда

Характер морфологический изменений ПСС при ИЭ соответствовал таковым в РМ, однако в последнем частота развития патологии была статистически значимо выше, чем в соответствующих отделах ПСС ($p<0,05$), при этом разница составила от 20 до 86% в зависимости от локализации и типа поражения (рисунок 3.4.2.1). Исключение составили дистрофия проводящих кардиомиоцитов ПЖП и его ножек, воспалительная инфильтрация ПН и ЛН и отек стромы ЛН, которые были сопоставимы по частоте с таковыми в РМ. (рисунок 3.4.2.2).

Воспалительная инфильтрация РМ в сравнении с ПСС отличалась большей интенсивностью, а клеточный состав инфильтратов характеризовался преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов (28 случаев, 56%), в то время как в ПСС инфильтрация носила преимущественно лимфогистиоцитарный характер с примесью единичных полиморфноядерных лейкоцитов менее чем в трети случаев (15, 30%, $p<0,05$). Обнаружена взаимосвязь между миокардитом в РМ и наличием воспалительной инфильтрации в СПУ ($p<0,01$), в то же время, несмотря на поверхностное расположение узла непосредственно под эпикардом, статистически значимой взаимосвязи между наличием эпикардита и воспалительной инфильтрации в узле не выявлено($p>0,05$). Это свидетельствует в пользу преимущественного распространения воспаления на клетки СПУ с РМ, а не с эпикарда. Косвенно данное наблюдение подтверждается тем, что в группе сравнения при высокой частоте эпикардита (56% случаев) ни разу не зарегистрирована инфильтрация в синусном узле.

Отдельные виды тяжелой патологии, характерные для РМ, в некоторых отделах ПСС были слабо выражены или не определялись вовсе. Так, в ПН и ПЖУ не встречались кровоизлияния, а в ПЖУ и ПЖП – абсцессы, в то время как в РМ соответствующей локализации эти изменения достигали 42% и 40% соответственно (рисунок 3.4.2.3).

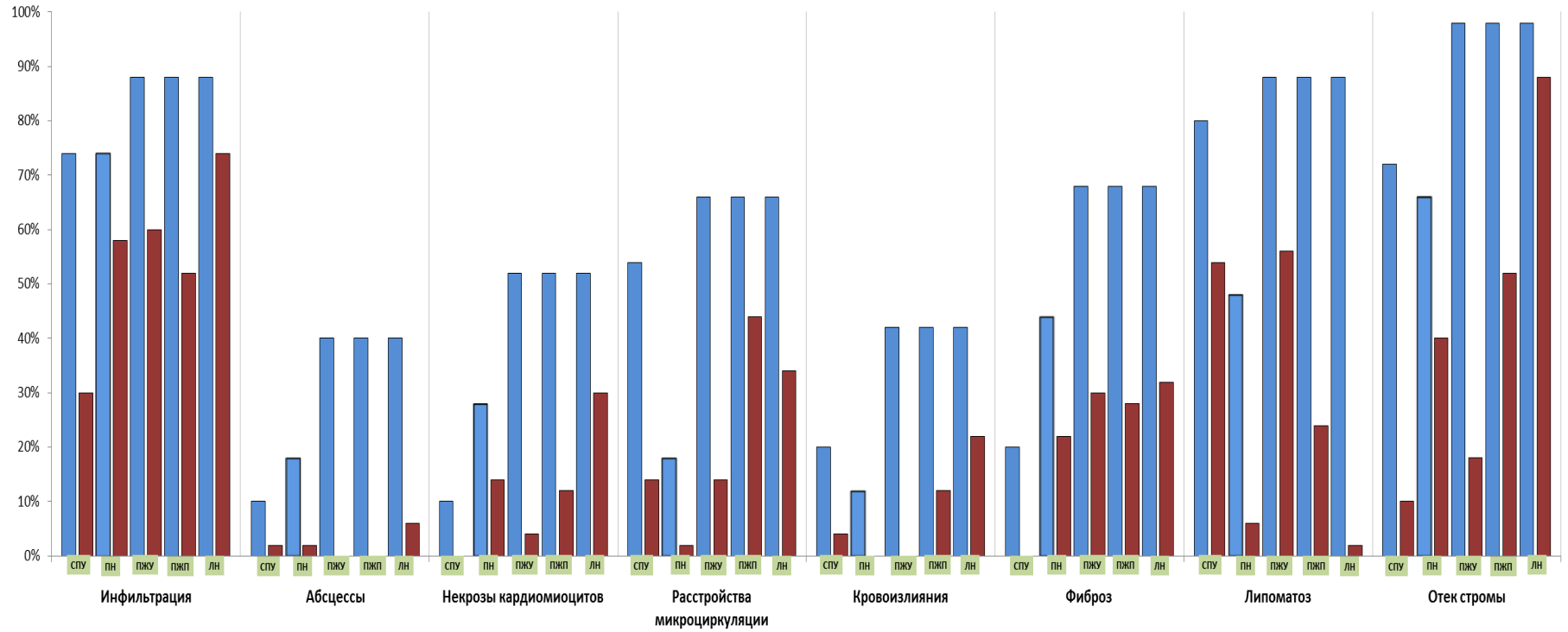


Рисунок 3.4.2.1 Относительная частота морфологических изменений элементов проводящей системы сердца (красным) и окружающего рабочего миокарда (синим) при инфекционном эндокардите у ВИЧ-инфицированных (n=50), %

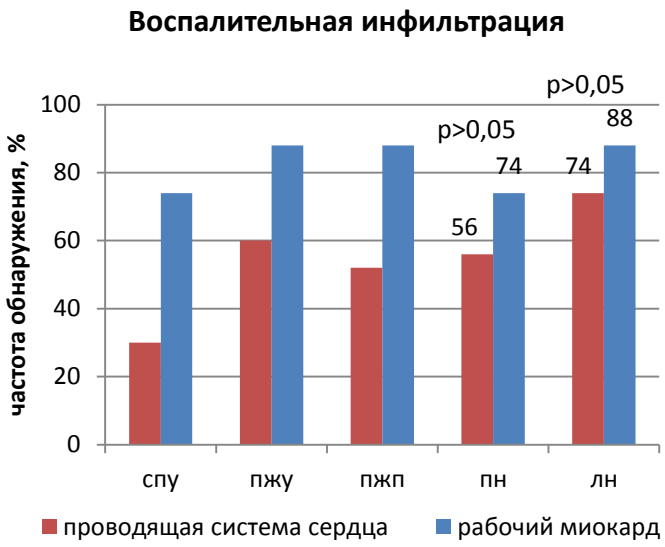
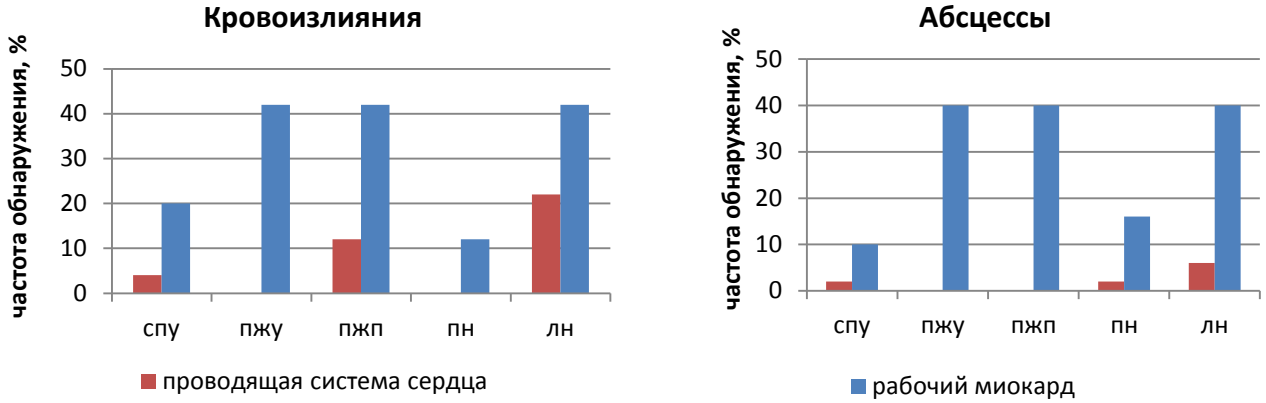


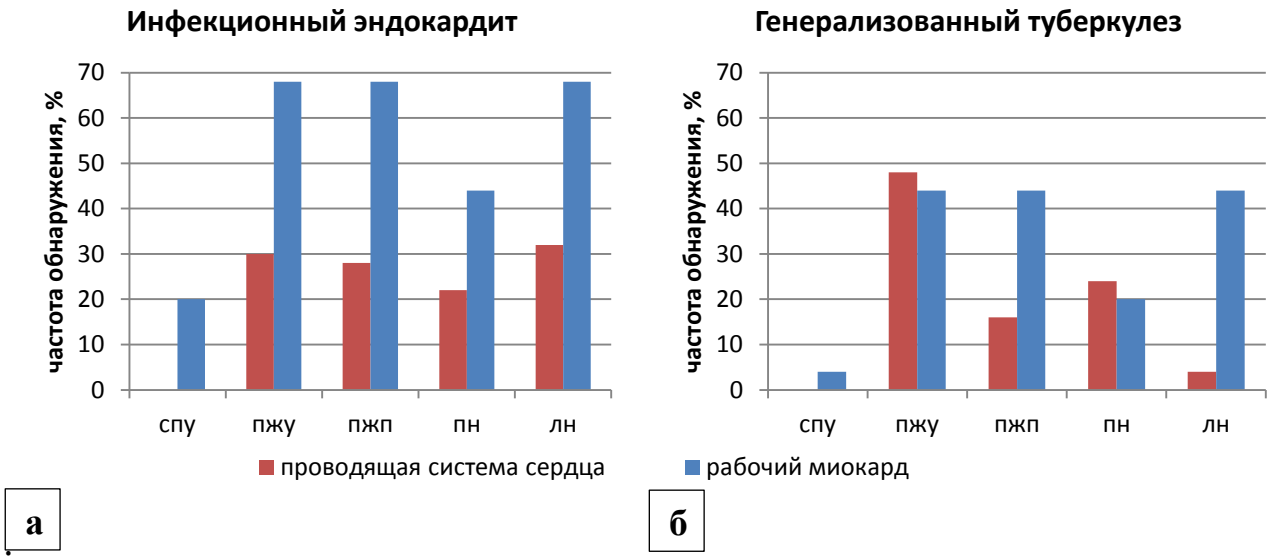
Рис. 3.4.2.2 Относительная частота развития воспалительной инфильтрации проводящей системы сердца и окружающего рабочего миокарда при инфекционном эндокардите у ВИЧ-инфицированных (n=50), %.



а · **б**

Рис. 3.4.2.3 Относительная частота развития кровоизлияний (а) и абсцессов (б) в элементах проводящей системы сердца и окружающего рабочего миокарда при инфекционном эндокардите у ВИЧ-инфицированных (n=50), %.

Деструктивные изменения в виде некрозов кардиомиоцитов при ГТ были не характерны и составили единичные наблюдения в РМ (4, 16%), в ПСС же отмечены минимум в 2 раза реже, чем в РМ, в группе сравнения частота очагового фиброза ПН и ПЖУ не уступала таковой в окружающем РМ (рисунок 3.4.2.4).



а б

Рис. 3.4.2.4 Относительная частота развития фиброза в проводящей системе сердца и окружающем рабочем миокарде при инфекционном эндокардите (а, n=50) и генерализованном туберкулезе (б, n=25) у ВИЧ-инфицированных, %

3.4.3 Морфология ПСС и этиология ИЭ

Случаи ИЭ, в которых золотистый стафилококк был представлен в составе микробных ассоциаций в сравнении со случаями, где золотистый стафилококк был единственным возбудителем, характеризовались большей частотой развития дистрофических изменений проводящих кардиомиоцитов обоих узлов ПСС (6 и 12% для СПУ и ПЖУ соответственно, при только стафилококковом ИЭ – 0%), а также ЛН (49% против 9%, $p<0,05$). Абсцессы в ПСС и воспалительная инфильтрация одновременно всех элементов ПСС также обнаружены только при полимикробной этиологии ИЭ. При монокультуральном стафилококковом ИЭ в 2 раза чаще встречалась воспалительная инфильтрация ПЖУ (100% случаев против 51% при ИЭ, вызванном микробными ассоциациями, $p<0,05$). Зависимости морфологических изменений ПСС от вида микробов-ассоциантов не выявлено.

В частности, увеличение частоты развития некрозов ПЖП и его ножек (от 10 до 17%), а также кровоизлияний в ЛН у умерших, в сердцах которых была выделена *Klebsiella pneumoniae*, было статистически не значимым ($p>0,05$). Случаи с наличием в аутоптатах сердца ДНК *Human gammaherpesvirus 4* (18, 56%) также не имели отличий в структурных изменениях ПСС и РМ.

3.4.4 Сравнительная характеристика морфологических изменений ПСС при различной макроскопической локализация ИЭ

Макроскопическое поражение эндокарда в основной группе было распределено таким образом, что в большинстве случаев (29 из 50, 58%) наблюдалось вовлечение левой половины сердца (лево- и двухсторонний эндокардит), исключительно правосторонний эндокардит отмечен у 21 умершего (42%). При сопоставлении локализации ИЭ и морфологических изменений ПСС отмечено преобладание деструктивного поражения ПСС при эндокардите с вовлечением левых камер сердца по сравнению с исключительно правосторонним ИЭ. Так, некрозы проводящих кардиомиоцитов ПЖУ наблюдались только при эндокардите с вовлечением левых камер сердца, а в ПЖП и ПН встречались в несколько раз чаще (17% и 21% соответственно против 5% и 5% при правостороннем эндокардите, $p<0,05$). В то же время в ЛН частота развития некрозов при эндокардите различной локализации практически не различалась (рисунок 3.4.4.1).

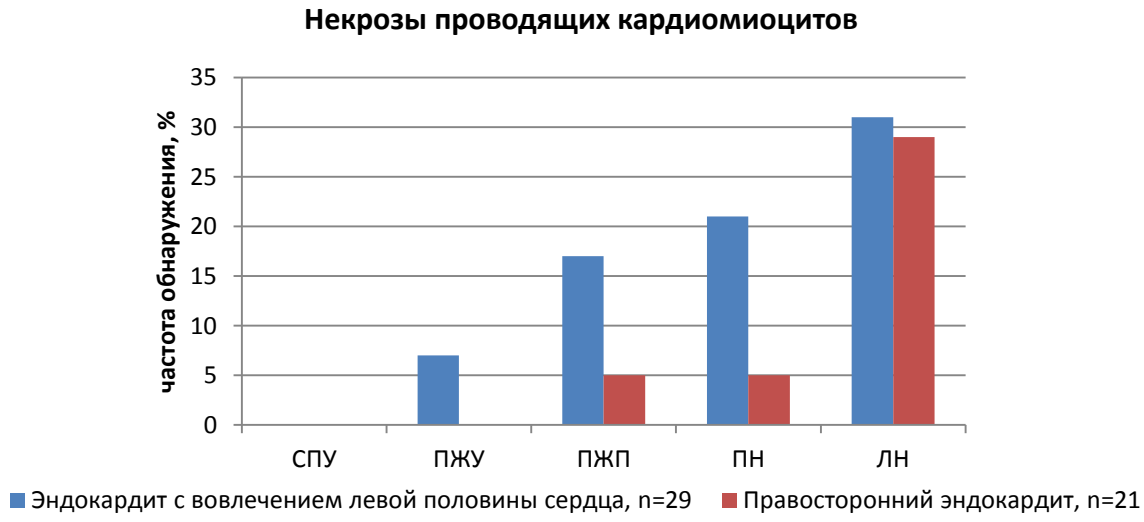


Рис. 3.4.4.1 Относительная частота развития некрозов проводящих кардиомиоцитов в зависимости от макроскопической локализации инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных, %

Абсцессы в ЛН (всего 3 случая) и СПУ (1 случай) развивались исключительно при левостороннем ИЭ и носили метастатический характер вследствие микробной эмболии коронарных сосудов. Единственное наблюдение абсцесса ПН было связано с контактным распространением воспаления при париетальном эндокардите правого желудочка, осложненного развитием абсцесса межжелудочковой перегородки.

При эндокардите с вовлечением левой половины сердца отмечено относительное преобладание частоты развития фиброза всех элементов ПСС, однако статистически это отличие было не значимым.

В РМ при ИЭ с вовлечением левых камер микроабсцессы в миокарде встречались в 2 раза чаще, чем при правостороннем (59% против 29%, $p<0,05$), а кровоизлияния – в 2,4 раза чаще (69% против 29%, $p<0,05$). Некрозы рабочих кардиомиоцитов в целом в РМ отмечены в 1,5 раза чаще при ИЭ с поражением левых камер, чем при правостороннем (72% против 48%), а в РМ левого желудочка - в 2 раза (66% против 33%, $p<0,05$). В основном указанные различия были обусловлены возрастанием доли поражения РМ левого желудочка при ИЭ с вовлечением левой половины сердца. Статистически значимой взаимосвязи частоты развития других патологических изменений ПСС и РМ при ИЭ (в частности, воспалительной инфильтрации) и локализации эндокардита не выявлено.

3.4.5 Сравнительная характеристика морфологических изменений ПСС у мужчин и женщин

Отмечены половые различия в макроскопической локализации ИЭ. Так, у мужчин эндокардит с вовлечением левой половины сердца преобладал над правосторонним (65% против 35%), в то время как у женщин это соотношение было обратным (38% против 62%, рисунок 3.4.5.1).

Общая частота развития патологии ПСС в основной группе не имела статистически значимых половых различий. Отмечено относительно более частое развитие фиброза ПСС у мужчин, статистически подтвержденное только для ЛН (у мужчин 15 случаев, 41%, у женщин - 1 случай, 8%, $p<0,05$, рисунок 3.4.5.2).

При этом у мужчин частота фиброза ЛН при левостороннем ИЭ лишь незначительно превышала таковую при правостороннем (46% против 31%, p>0,05).

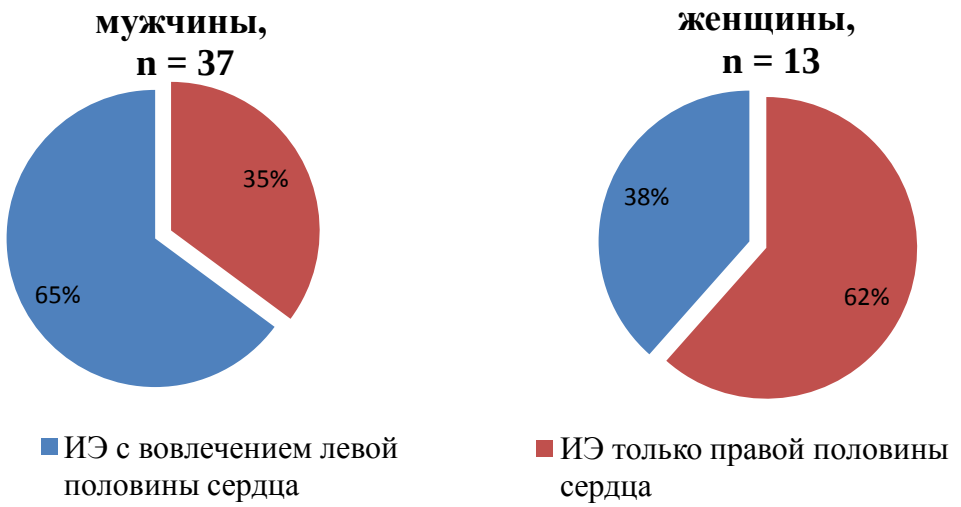


Рис. 3.4.5.1 Соотношение частоты поражения правых и левых отделов сердца при инфекционном эндокардите в зависимости от пола, %

У мужчин относительно чаще отмечены некрозы кардиомиоцитов ЛН (35% против 15% у женщин) но статистически эти различия были не значимы (p>0,05). Абсцессы в ПСС (5 случаев, 14%) и воспалительная инфильтрация одновременно во всех элементах системы (7 случаев,18,9 %) отмечены исключительно у мужчин.

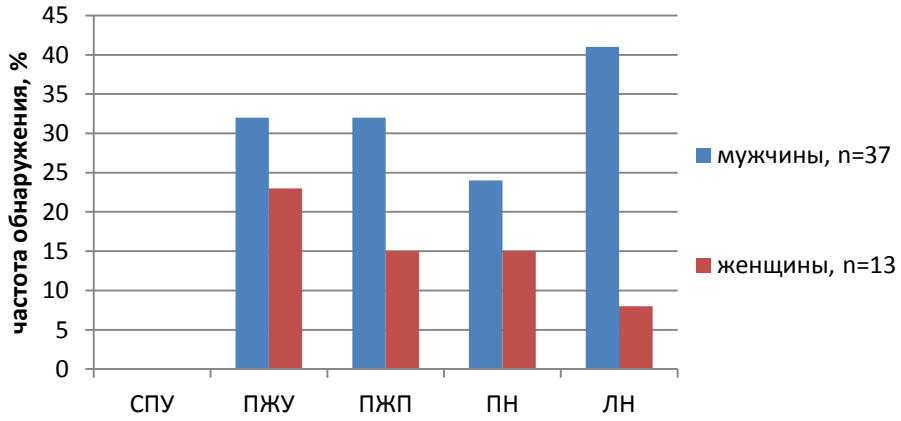


Рис. 3.4.5.2 Относительная частота развития фиброза проводящей системы сердца при инфекционном эндокардите у ВИЧ-инфицированных в зависимости от пола, %

В группе сравнения не выявлено половых различий в характере и частоте поражения ПСС. Половые различия отмечены лишь для РМ левого желудочка: очаговый фиброз данной локализации отмечен исключительно у мужчин (61%, 11 случаев). Также у мужчин относительно чаще встречалась дистрофия рабочих кардиомиоцитов (56% против 14% у женщин, $p>0,05$).

3.4.6 Сравнительная характеристика морфологических изменений ПСС при различном иммунном статусе

Для анализа взаимосвязи иммунного статуса и патологии ПСС случаи основной группы с известным количеством CD4+ в периферической крови (27 человек) были разделены на две подгруппы: умершие с глубоким иммунодефицитом (количество CD4+ < 200 кл/мкл, 17 случаев) и с уровнем CD4+ ≥ 200 кл/мкл (10 случаев, таблица 2.2). Статистически значимых отличий в частоте развития патологии элементов ПСС между двумя подгруппами не выявлено, за исключением кровоизлияний в ЛН, которые наблюдались чаще при количестве CD4+ ≥ 200 кл/мкл – 40% против 6% при CD4+ < 200 кл/мкл ($p<0,05$). *В группе* сравнения взаимосвязь степени иммунодефицита и поражения ПСС не оценивали, т.к. для 94% умерших с известным иммунным статусом (15 из 16), был характерен глубокий иммунодефицит, и лишь один имел уровень CD4+ > 200 кл/мкл.

3.4.7 Сравнительная характеристика морфологических изменений ПСС в зависимости от длительности заболевания

Для оценки зависимости патологии ПСС от длительности заболевания наблюдения основной группы были разделены на несколько подгрупп в зависимости от длительности заболевания от анамнестически определенной манифестации до смерти (таблица 3.4.7.1).

Смерть в большинстве случаев наступила в первые 2 недели от начала заболевания (I и II подгруппы), в IV же подгруппе были сосредоточены 5 из 6 случаев ИЭ без развития сепсиса, в том числе 3 случая с перенесенным ИЭ в анамнезе.

Таблица 3.4.7.1

Подгруппа	Длительность заболевания, суток	Количество наблюдений, чел.
I	0-7	19
II	8-14	7
III	15-30	11
IV	>30	13

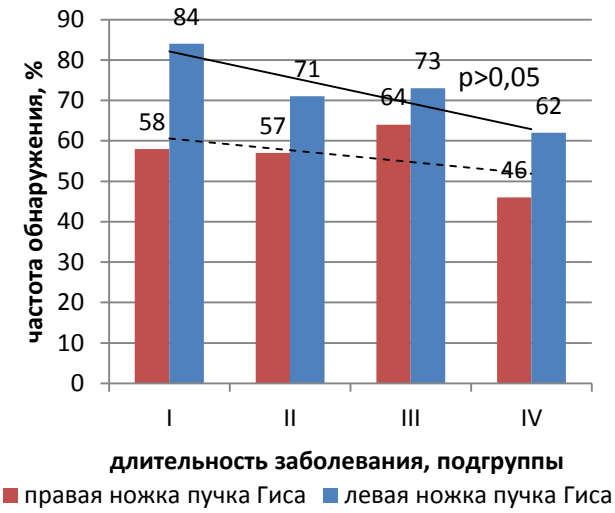
При этом в отличие от I-III подгрупп, где преобладало поражение трикуспидального клапана (63, 57 и 64% соответственно), в IV подгруппе на первое место вышло поражение аортального клапана (9 случаев из 13, 63%), а трикуспидальный клапан был вовлечен лишь в 3-х случаях (23%). Из 17 случаев поражения аортального клапана 9 выявлены у умерших в сроки более 30 дней от начала заболевания ($p<0,05$).

Относительно суммарной частоты поражения ПСС между подгруппами не выявлено существенных различий. Исключение составила общая частота патологических изменений СПУ, которая была максимальной у умерших I подгруппы (95 %), а затем убывала по мере увеличения длительности заболевания, достигая во II и III подгруппе 71% и 45% соответственно, и вновь несколько увеличивалась при смерти после 30 дней - 62 % у умерших IV подгруппы ($p<0,05$).

Воспалительная инфильтрация в структурах ПСС встречалась при любой длительности заболевания. При этом инфильтрация одновременно всех элементов ПСС отмечена только в I и II группах (6 и 2 случая соответственно). В СПУ отмечено постепенное снижение частоты развития воспалительной инфильтрации от 47% (9 человек из 19) в I подгруппе до 15% (2 из 13) в IV подгруппе (рисунок 3.4.7.1а). В ножках пучка Гиса (ПН и ЛН) инфильтраты наблюдались во всех подгруппах с практически равномерной частотой, незначительное снижение последней отмечено лишь в IV подгруппе (рисунок 3.4.7.1б). В ПЖУ воспалительная инфильтрация максимально часто наблюдалась во II подгруппе (6 случаев из 7, 86%), а минимально (5 случаев из 13, 38%) – в IV (различие статистически не значимо, $p>0,05$). В основном стволе ПЖП отмечено

незначительное преобладание воспалительной инфильтрации в I подгруппе (64% против 29%, 36% и 46% во II-IV подгруппах соответственно, p>0,05).

а



б

Рис. 3.4.7.1. Частота воспалительной инфильтрации СПУ (а) и ножек пучка Гиса (б) при инфекционном эндокардите у ВИЧ-инфицированных (n=50) в зависимости от длительности заболевания, %.

Обнаружена зависимость клеточного состава инфильтратов ПСС от длительности заболевания: из 15 случаев обнаружения полиморфноядерных лейкоцитов в структурах ПСС 9 случаев (60%) зарегистрированы в I подгруппе, 5 (33%) – во II, и только один случай (7%) – в IV (p<0,05), у умершего с париетальным эндокардитом правого желудочка и хроническим абсцессом межжелудочковой перегородки в области ПН.

Расстройства микроциркуляции в СПУ в основном наблюдались в I подгруппе: 5 случаев из 19 (26%), в то время как во II и IV группах отмечено по 1 случаю. Не обнаружено взаимосвязи между склеротическими изменениями ПСС и длительностью заболевания. Лишь в ПЖУ частота развития очагового фиброза была несколько выше в IV подгруппе - 46%, в то время как в I, II и III подгруппах она практически не различалась и составила 21, 29 и 27% соответственно, однако это различие статистически также было не значимо (p>0,05). Статистически значимых различий между подгруппами в частоте развития иной патологии ПСС, в частности дистрофических изменений проводящих клеток, не выявлено.

В группе сравнения оценку взаимосвязи морфологических изменений ПСС и длительности заболевания не проводили, т.к. все летальные случаи наступили при длительности заболевания более 30 дней.

3.5 Электрокардиографические данные и морфофункциональные параллели изменений ПСС и рабочего миокарда

Электрокардиографические исследования (ЭКГ) прижизненно были выполнены в 59 случаях, из них 37 случаев основной группы и 22 – группы сравнения (таблица 3.5.1).

Таблица 3.5.1

Данные электрокардиографии

Параметры	Основная группа (n=37)	Группа сравнения (n=22)
ЧСС, ударов в минуту (медиана)	92-160 (120)	58-150 (102,5)
Тип изменения ЧСС (n (%)): - синусовая тахикардия с ЧСС > 100 ударов в минуту - тахикардия с ЧСС 90-100 ударов в минуту - брадикардия - нормальная ЧСС	 36 (97%) 1 (3%) 0 0	 12 (55%) 2 (9%) 2 (9%) 6 (27%)
Неспецифические изменения миокарда (нарушение реполяризации), n (%)	19 (51%)	18 (82%)
Признаки перегрузки (гипертрофии) желудочков: - правого - левого	 4 (11 %) 2 (5%)	 9 (41%) 7 (32%)
Удлинение интервала Q-T, n (%)	4 (11%)	2 (9%)
Экстрасистолия, n (%)	1 (3%)	0

Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, n (%)	4 (11%)	4 (18%)
Неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, n (%)	1 (3%)	0
Замедление атриовентрикулярной проводимости	0	1 (5%)
Нарушения проводимости всего, n (%)	5 (14%)	5 (23%)
Отсутствие изменений ЭКГ	0	2 (9%)

Анализ данных ЭКГ в основной группе показал наличие во всех случаях синусовой тахикардии, при этом в 36 из 37 случаев частота сердечных сокращений (ЧСС) превышала 100 ударов в минуту. Вторым по частоте ЭКГ признаком при ИЭ (19 случаев, 51%) были диффузные неспецифические изменения РМ желудочков, отражающие нарушение реполяризации. Указанные изменения встречались почти в 3 раза чаще при лево- и двухстороннем эндокардите с септикопиемией по большому кругу кровообращения (14 случаев) чем при ИЭ с вовлечением только правой половины сердца (5 случаев) и гистологически сопровождались воспалительными и некротическими изменениями в РМ и проявлениями геморрагического синдрома в виде интрамиокардиальных кровоизлияний.

ЭКГ наблюдения нарушений проводимости при ИЭ отмечены в 5 наблюдениях (14%). В 4-х случаях зарегистрирована неполная блокада ПН: 3 случая при правостороннем, 1 – при левостороннем эндокардите. Гистологически во всех случаях обнаружена воспалительная инфильтрация в дистальной части ПН, в том числе в одном из случаев имел место абсцесс межжелудочковой перегородки с фокальным гнойным расплавлением в области отхождения перегородочно-краевой трабекулы с лизисом дистальной части ПН (Рис. 3.3.4.4). В проксимальной части ПН, располагавшейся в межжелудочковой перегородке, изменения проявлялись отеком и дистрофией проводящих кардиомиоцитов (3

случая) и инфильтрацией единичными лимфоцитами (1 случай). Неполная блокада передней ветви ЛН зафиксирована однократно, у больного с эндокардитом аортального клапана, умершего на 45 день госпитализации от множественных вторичных ВИЧ-ассоциированных инфекционных заболеваний на фоне глубокого иммунодефицита.

Морфологически в этом случае имели место воспалительно-склеротические изменения рабочего миокарда, париетальный фибропластический эндокардит в верхней трети медиальной стенки левого желудочка, с распространением воспалительной инфильтрации в расположенную субэндокардиально проксимальную часть ЛН.

Примечательным ЭКГ наблюдением было удлинение интервала QT, зарегистрированное в основной группе в 4-х случаях, в каждом из которых имел место эндокардит митрального клапана (изолированно или в сочетании с другими клапанами). Гистологически при этом наблюдалась выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью ПЯЛ миокарда левого желудочка (в том числе ЛН) с некрозами кардиомиоцитов и кровоизлияниями, а также очаговый париетальный эндокардит левого желудочка.

*При ГТ п*атологические изменения ЭКГ зафиксированы в 20 случаях (91%). Наряду с преобладанием тахикардии (14 случаев, 64 %), встречалась брадикардия и нормальная ЧСС (2 и 6 случаев соответственно). Частота неспецифических изменений миокарда достигала 82% (18 из 22 случаев). Также определялись признаки перегрузки (гипертрофии) желудочков: правого – в 9 случаях (41%), левого – в 7 (32%).

Частота нарушений проводимости на ЭКГ в группе сравнения составила 23% (5 случаев): в 4 случаях отмечена неполная блокада ПН, морфологически во всех случаях сопровождавшаяся дистрофией проводящих кардиомиоцитов дистальной части ПН, а в 3-х случаях – и субэндокардиально расположенной проксимальной части ПН. При этом в РМ перегородочно-краевой трабекулы и прилежащей межжелудочковой перегородки отмечена очаговая межуточная инфильтрация, выраженная дистрофия кардиомиоцитов субэндокардиальной

зоны, очаговый липоматоз и фиброз. Однократно зарегистрировано замедление атриовентрикулярной проводимости, при этом гистологически обнаружены васкулиты мелких сосудов и очаговый липоматоз периферической части ПЖУ, а также очаговый фиброз пучка Гиса в сочетании с дистрофией проводящих кардиомиоцитов и отеком стромы обеих его ножек.

Удлинение интервала QT зарегистрировано у двух пациентов с ГТ, при этом выраженных морфологических изменений ПСС не отмечено, в рабочем миокарде наблюдался отек и дистрофия кардиомиоцитов, очаговый фиброз.

Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Морфологические изменения ПСС (воспалительные, дистрофические, дисциркуляторные, склеротические) в различных сочетаниях в нашем исследовании были обнаружены во всех случаях как основной группе, так и группе сравнения, и соответствовали изменениям окружающего РМ, однако отличались меньшей выраженностью и частотой. Частота развития миокардита в РМ в основной группе составила 94% что согласуется с данными других аутопсийных исследований, согласно которым миокардитом осложняются от 86 до 100% случаев ИЭ у ВИЧ-инфицированных. [Симоненко В.Б. с соавт., 1999; Филиппов М.Г., 2004; Филипенко П.С. с соавт. 2010]. В РМ при ИЭ чаще в сравнении с ПСС развивались деструктивные (некрозы кардиомиоцитов, абсцессы) и дисциркуляторные изменения. Исключение составили дистрофия проводящих кардиомиоцитов ПЖП и воспалительно-дистрофические изменения обеих его ножек, частота которых была сопоставима с таковой в РМ. Полученные результаты соотносятся с данными, полученными Ю. Г. Пархоменко и А.В. Чукбаром в 1990-2001 в ходе изучения ПСС при дифтерии и некоторых других бактериальных инфекциях, согласно которым узлы и пучки ПСС поражались реже, чем рабочий миокард [Пархоменко Ю.Г., Чукбар А.В.1990-2001]. Данная закономерность обусловлена анатомическими и топографическими особенностями структур ПСС, обеспечивающих их относительную изоляцию от РМ, и большую устойчивость к развитию патологии по сравнению с последним.

Общая частота развития патологии ПСС в основной группе была минимальной в СПУ, затем следовали (в порядке возрастания) ПЖУ, ПЖП, ПН и ЛН. Таким образом, имела место тенденция к нарастанию частоты поражения «от центра к периферии» ПСС. В группе сравнения указанная тенденция сохранялась частично: наиболее редко был поражен СПУ, затем ПЖП, ПН и ЛН и ПЖУ. Данное наблюдение подтверждает данные, полученные Ю.Г. Пархоменко и А.В. Чукбаром для других инфекционных заболеваний (дифтерия, менингококцемия, бактериальная пневмония, рожа): в пределах ПСС наиболее часто и серьёзно повреждались (в порядке убывания частоты) ЛН, ПН и ПЖП, реже ПЖУ и СПУ

[Пархоменко Ю.Г. с соавт., 2000, 2001]. Наблюдаемая закономерность обусловлена особенностями анатомии и топографии элементов ПСС. Так, СПУ в норме отличается более плотной относительно РМ структурой за счет компактной организации и большого количества соединительнотканных волокон, а также имеет крупную центральной артерию с муфтой из циркулярно расположенных коллагеновых и эластических волокон, обеспечивающей ламинарный кровоток в узле. Указанные особенности обуславливают высокую защищенность СПУ, что объясняет его относительно редкое поражение. В нашем исследовании воспалительная инфильтрации ПСС в обеих группах наиболее редко развивалась в СПУ, далее, в порядке возрастания частоты, в ПЖП, ПН, ПЖУ и ЛН. Возрастание частоты воспалительных изменений ПЖУ при ИЭ по сравнению с другими инфекционными заболеваниями, вероятно, обусловлено непосредственной анатомической близостью узла к основанию трикуспидального клапана, который был поражен у большинства умерших и являлся дополнительным источником контактного распространения инфекции.

Максимальное количество патологических изменений среди структур ПСС было зарегистрировано в ножках пучка Гиса. Причем в проксимальной части ПН воспалительная инфильтрация обнаружена реже, чем в дистальной ($p<0,05$), а в последней, в свою очередь реже, чем в ЛН ($p<0,05$). Это связано с анатомо-топографическими особенностями ножек пучка Гиса, которые на всем протяжении отграничены от окружающих структур лишь прослойкой рыхлой волокнистой соединительной ткани [Пархоменко Ю.Г. с соавт., 1999]. Проксимальная часть ПН в основном представлена компактным одиночным пучком проводящих кардиомиоцитов и часто располагается интрамиокардиально, дистальная же часть в виде одного или нескольких пучков занимает, как правило, субэндокардиальное положение. ЛН на всем протяжении расположена субэндокардиально и за счет многочисленных ветвлений и поверхностного расположения имеет большую площадь соприкосновения с эндокардом [Пархоменко Ю.Г. с соавт., 2000]. Указанные структурно-топографические особенности ПН и ЛН с одной стороны объясняют их меньшую по сравнению с

РМ вовлеченность в патологический процесс, с другой стороны – более частое поражение ЛН относительно ПН и дистальной части ПН относительно проксимальной. Это соотносится с имеющимися в литературе данными об общих топографических закономерностях поражения сердца при миокардитах различной этиологии, согласно которым наиболее уязвимыми являются папиллярные мышцы и мясистые трабекулы, а также субэндокардиальные отделы сердца [Моисеева О.М., 2010]. Это связывают с патологическим действием провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов и гиперпродукцией поврежденным эндотелием (в том числе эндокардом) оксида азота, оказывающих угнетающее действие на сократительную функцию миоцитов [Price S, 1999; Моисеева О.М., 2010; Муздубаева Б.Т., 2015]. Кроме того, синусовая тахикардия, которая является характерным спутником инфекционных процессов и была зарегистрирована у всех умерших основной группы, способствует ухудшению диастолической функции миокарда, что в свою очередь приводит к компрессии субэндокардиальных слоев миокарда и ухудшению субэндокардиальной перфузии [Муздубаева Б.Т., 2015].

В отличие от своих ножек, основной ствол ПЖП имеет относительно высокую анатомическую защищенность за счет изоляции соединительнотканной капсулой и тканью фиброзного узла от окружающих структур, что обусловливает более низкую частоту развития патологических явлений в ПЖП по сравнению с РМ и ЛН [Пархоменко Ю.Г. с соавт., 1999, 2000; James TN, 2002; Nerantzis CE et al, 2013]. В то же время, при ИЭ воспаление в ПЖП отмечалось чаще, чем при других описанных в литературе инфекционных заболеваниях, – более чем в половине случаев. Вероятно, этот факт связан с непосредственной анатомической близостью ПЖП к первичному клапанному очагу инфекции в сердце. Это предположение подтверждается наличием воспаления ПЖП уже в первые дни развития септикопиемии.

В настоящем исследовании золотистый стафилококк в качестве этиологического агента ИЭ составил 92%, что соответствует современным

представлениям об этиологии ИЭ у наркоманов, в том числе ВИЧ-инфицированных [Murdoch DR, 2009, Habib G, 2015; Пономарева Е.Ю, 2011]. При общем преобладании метициллинчувствительных стафилококков, доля метициллинрезистентных штаммов (с учетом сочетанного выявления) составила 34%, что согласуется с данными исследования Gebo KA (2006), согласно которому при ИЭ у ВИЧ-инфицированных наркоманов метициллинрезистентные штаммы определялись с частотой 28% [Gebo K. A. 2006]. Данные относительно частоты микробных ассоциаций при ИЭ у ВИЧ-инфицированных варьируют от 1,8-12,5% [Cecchi E, 2007; Уланова В.И., 2011] до 72% [Демин А.А., 2002, Буткевич О.М., 2005]. В нашем исследовании частота выявления ассоциаций стафилококка с другими микроорганизмами была очень высока - 72%, что, вероятно, обусловлено не только особенностями исследуемой группы (летальные случаи с заведомо более тяжелым течением), но и анализом в ходе микробиологических исследований аутоптатов пораженных клапанов вместо венозной крови, традиционно используемой в клинической практике. Немалую роль в эффективном выявлении возбудителей ИЭ сыграло также комплексное использование бактериологического и молекулярно-генетического методов. В структуре микробных ассоциаций ведущие места занимали грибы *Candida* (60%) и *Klebsiella pneumoniae* (46%), реже (в порядке убывания частоты) встречались *Escherichia coli*, *Acinetobacter Baumanii*, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, Steptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis и Steptococcus pneumoniae, что согласуется с результатами некоторых отечественных исследователей [Демин А.А., 2002, Буткевич О.М., 2005]. Микотическая этиология ИЭ признана независимым предиктором летального исхода [Miró J.M, 2002; Cicalini S, 2006, Тюрин В.П., 2013] и отражает иммуноскомпрометированность умерших, что и нашло выражение в высокой частоте выявления грибов Candida в основной группе. Суммарная доля грамотрицательных бактерий составила 62% (31 случай), что значительно превышает соответствующие цифры в литературных источниках – от 0,4 до 22% [De Rosa FG, 2007; Mathew J, 2008; Лапутенко Т.А., 2015, Данилов А.И., 2015; Буткевич О.М., 2005]. Ассоциации патогенных стафилококков с

грамотрицательными бактериями, в частности Klebsiella pneumoniae, характерны для ИЭ и других современных гнойно-септических инфекций [Бокерия Л.А. и др., 2013; Жадинский Н.В. и др., 2013]. При этом за счет взаимовлияния ассоциативных симбионтов происходит повышение их патогенной активности (адгезивной, гемолитической, антилизоцимной, антикомплементарной, антиинтерфероновой, ДНК-азной и др.) в сравнении с монокультурами [Очилова Р.А., 2004; Жадинский Н.В. и др., 2013; Бухарова Е.В. и др., 2014]. В настоящем исследовании случаи ИЭ, вызванные микробными ассоциациями отличались большей частотой дистрофии проводящих кардиомиоцитов узлов ПСС и ЛН, развитием абсцессов и ПСС и воспалительной инфильтрации одновременно всех ее элементов.

Также при ПЦР исследовании в аутоптатах обнаружена ДНК вирусов (в порядке убывания частоты): Human gammaherpesvirus 4, Human alphaherpesvirus 1, Human betaherpesvirus 6, Human betaherpesvirus 5 и ДНК протозойной инфекции Toxoplasma gondii, без соответствующего гистологического подтверждения инвазии.

Более чем у половины умерших основной группы (58%) имел место ИЭ с поражением левой половины сердца (лево- и двухсторонний) при сохранении преобладания эндокардита трикуспидального клапана (52%), что согласуется с данными литературы, согласно которым летальные случаи ИЭ наркоманов характеризуются большей частотой поражения левой половины сердца [Dressler FA, 1989; Филиппов М.Г., 2004; Лапутенко Т.А., 2015]. Левосторонняя локализация ИЭ была ассоциирована с большей частотой деструктивного поражения миокарда (некрозы кардиомиоцитов и абсцессы) как в РМ, так и в ПСС. В основном это было связано с возрастанием доли поражения РМ левого желудочка при ИЭ левой половины сердца. При этом в ЛН высокая частота некрозов проводящих кардиомиоцитов отмечена вне зависимости от локализации эндокардита. Это связано с вышеописанными анатомо-топографическими особенностями ЛН (расположение в субэндокардиальных слоях миокарда, наиболее уязвимых при развитии сепсис-ассоциированной миокардиальной

дисфункции [Price S, 1999; Филиппов П.Г., 2001, Моисеева О.М., 2010; Muriová K et al, 2010; Пархоменко Ю.Г., Зайратьянц О.В, 2013; Стефаненко Н.И., 2015].

Соотношение умершмх мужского и женского пола в основной группе составило 2,8:1, что отражает большую распространенность среди мужчин наркомании, основного патогенетического звена ИЭ у ВИЧ-инфицированных [Corti ME et al, 2004; Cicalini S et al, 2006; Лапутенко Т.А. с соавт., 2015]. При равной частоте развития патологии ПСС у мужчин и женщин, у лиц мужского пола чаще обнаружены некрозы проводящих кардиомиоцитов и склеротические изменения ЛН, а также абсцессы и сочетанное воспалительное поражение всех элементов ПСС. Более частое обнаружение деструктивных изменений ПСС у мужчин, вероятно связано с преобладанием у них ИЭ с поражением левых отделов сердца.

Среди умерших основной группы с известным иммунным статусом для большинства (63%) был характерен тяжелый иммунодефицит с количеством CD4+ < 200 кл/мкл. Согласно данным большинства научных исследований низкий иммунный статус при ИЭ у ВИЧ-инфицированных ассоциирован с тяжелым течением заболевания и большей вероятностью летального исхода [Nahas RB et al, 1990; Ribera E et al, 1998; Cicalini S et al, 2001; Galai N et al, 2005; Cecchi E et al, 2007]. В нашем исследовании не выявлено статистически значимой взаимосвязи патологии ПСС и иммунного статуса, за исключением кровоизлияний в ЛН, которые наблюдались достоверно чаще при количестве CD4+ ≥ 200 по сравнению с глубоким иммунодефицитом ($p<0,05$).

Патология ПСС при ИЭ у ВИЧ-инфицированных определялась при любой длительности заболевания, однако наиболее тяжелые воспалительные изменения – с поражением СПУ или одновременным вовлечением всех элементов ПСС – отмечены в первые 2 недели от клинической манифестации, что, вероятно, указывает на более тяжелое течение ИЭ, определяющее раннюю летальность. Полиморфноядерные лейкоциты в составе инфильтратов ПСС также преимущественно определялись в первые 14 дней заболевания, в более поздние сроки была характерна исключительно лимфоцитарная инфильтрация.

Зависимости развития склеротических изменений ПСС от длительности заболевания не выявлено, что может быть обусловлено трудностью определения точного времени начала заболевания, а также волнообразным течением ИЭ, когда острые воспалительные процессы развиваются на фоне уже имеющихся рубцовых изменений.

Статистически значимых различий в общей частоте патологических изменений ПСС в при ИЭ и ГТ у ВИЧ-инфицированных не обнаружено. В то же время, в основной группе статистически значимо чаще отмечено развитие воспалительной инфильтрации ПСС ($p<0,05$), в то время как в группе сравнения преобладали дистрофические изменения проводящих кардиомиоцитов. Клеточный состав инфильтратов на фоне преобладания в обеих группах лимфоцитов, в основной группе характеризовался большим содержанием ПЯЛ ($p<0,05$). Типичные для ИЭ деструктивные изменения ПСС – абсцессы и некрозы проводящих кардиомиоцитов – для случаев ГТ были не характерны. Таким образом, морфологические изменения ПСС в обеих группах соответствовали изменениям окружающего РМ и отражали общие тенденции развития патологического процесса в миокарде при соответствующей нозологии.

Анализ данных ЭКГ показал, что нарушения проводимости при ИЭ у ВИЧ-инфицированных были представлены блокадами ножек пучка Гиса и развивались сравнительно редко – в 14% случаев, что соответствует аналогичному показателю при ИЭ у лиц без ВИЧ-инфекции - от 1 до 15 % [DiNubile MJ, 1986; Ryu HM, 2011]. В группе сравнения частота нарушений проводимости достигала 23 %, хотя поражение ПСС не типично для туберкулеза и лишь при его хроническом течении отмечают возрастание роли сердечно-сосудистых осложнений, в том числе, в результате побочного действия противотуберкулезной терапии [Панкова Л.И., 1990; Новикова Л.Н. 2003; Мишин В.Ю., 2004; Поляков В.П., 2010]. Вероятно, обнаружение в нашем исследовании ЭКГ-признаков поражения ПСС почти у четверти умерших с ГТ обусловлено длительным течением заболевания, его полиорганным характером и тяжестью на фоне иммунодефицита, а также

особенностями исследованной группы, включающей случаи с летальным исходом.

В обеих группах преобладали неспецифические изменения ЭКГ, характеризующие состояние РМ, что подтверждается морфологическими данными. Так, во всех наблюдениях частота и выраженность гистопатологических изменений в РМ была больше, чем в ПСС, а наиболее тяжелые дистрофические, воспалительные и некротические изменения РМ отмечены при эндокардите с вовлечением левой половины сердца и ГТ. Это свидетельствует о высокой защищенности ПСС от действия патогенных факторов по сравнению с РМ, обусловленной анатомическими особенностями системы [Пархоменко Ю.Г. с соавт., 2000; 2003].

Преобладание в структуре нарушений проводимости при ИЭ и ГТ у ВИЧ-инфицированных блокад ножек пучка Гиса согласуется с результатами, описанными Улановой В.И. (2011) для случаев ИЭ у ВИЧ инфицированных наркоманов, осложненных развитием диффузного миокардита [Уланова В.И. с соавт., 2011]. Морфологический анализ подтвердил преимущественное поражение периферических отделов ПСС (ножек пучка Гиса) в основной группе, при этом лишь выраженные морфологические изменения системы (некрозы, тяжелая дистрофия, распространенная воспалительная инфильтрация, фиброз) сопровождались появлением нарушений проводимости на ЭКГ. Общая же частота определения морфологических признаков поражения ПСС в обеих группах была значительно выше, чем по данным ЭКГ (до 100%), что также говорит о высокой стабильности функционирования ПСС.

Отдельного внимания заслуживают случаи обнаружения удлиненного интервала QT, встречавшиеся в обеих группах со схожей частотой – 9% случаев ИЭ и 11% - ГТ. Известно, что синдром удлиненного QT является предиктором жизнеугрожающих аритмий и относится к ВИЧ-ассоциированным сердечно-сосудистым осложнениям [Border WL, 2007; Якушин С.С., 2011; Бокерия О.Л., 2015]. По данным отдельных исследований при коинфекции ВИЧ с вирусным гепатитом С риск этого осложнения повышается на 30% [Якушин С.С., 2011]. В

нашем исследовании все умершие из обеих групп имели коинфекцию ВИЧ и гепатита С, обусловленную инъекционным путем наркотизации. Морфологические изменения в обеих группах в случаях удлиненного интервала QT были неспецифичны и проявлялись преимущественно в рабочем миокарде в виде отека и дистрофии кардиомиоцитов. При этом у всех больных ИЭ с удлинением интервала QT наблюдалось поражение митрального клапана (изолированно или в сочетании с поражением других клапанов).

Глава 5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что морфологические изменения ПСС: воспалительные, дистрофические, дисциркуляторные, склеротические, - в различных сочетаниях были характерны для всех летальных случаев ИЭ у ВИЧ-инфицированных. При этом в целом в ПСС отмечено преобладание воспалительных изменений (воспалительная инфильтрация и отек стромы), а среди ее отделов наиболее часто поражались левая и правая ножки пучка Гиса, затем (в порядке убывания частоты) ПЖП, ПЖУ и СПУ. Это соответствует описанному для других заболеваний преимущественному поражению периферических отделов ПСС по сравнению с ее узлами, связанному с особенностями их топографии – преимущественно субэндокардиальным положением и большой площадью контакта с РМ и пораженным эндокардом.

Изменения ПСС при ИЭ у ВИЧ-инфицированных по характеру соответствовали изменениям окружающего РМ, однако отличались меньшей интенсивностью и частотой, что соответствует закономерностям поражения ПСС при другой инфекционной патологии и связано с анатомическими особенностями системы, обеспечивающими ее более высокую защищенность в сравнении с РМ (формирование соединительнотканных капсул, толстостенные сосуды с соединительнотканными муфтами, компактная организация и др.).

Морфологические изменения ПСС при ГТ и ИЭ на фоне ВИЧ-инфекции имеют общие закономерности развития, в частности, тенденцию к преимущественному поражению ее периферических отделов и соответствие изменениям РМ при большей интенсивности последних, что также свидетельствует об определяющей роли анатомо-топографических факторов в развитии поражения структур ПСС. В тоже время в исследованных группах отличается характер изменений ПСС - при ГТ преобладает отек стромы и липоматоз, а при ИЭ – воспалительная инфильтрация. При ГТ воспалительная инфильтрация ПСС встречалась значительно реже, чем при ИЭ и не имела в составе полиморфноядерных лейкоцитов.

Определена этиологическая структура ИЭ у ВИЧ-инфицированных, которая характеризуется абсолютным преобладанием золотистого стафилококка, который, в отличие от случаевс ИЭ без ВИЧ-инфекции, преимущественно определялся не изолированно, а в виде микробных ассоциаций с грибами Candida и/или *Klebsiella pneumoniae*, реже с *Escherichia coli* и *Acinetobacter baumanii*. При этом суммарно грамотрицательная микрофлора выделена более чем в половине случаев (62%), а выявление других бактерий носило единичный характер. Установлено, что случаи полимикробного ИЭ характеризуются развитием более тяжелых воспалительных изменений ПСС в виде абсцессов и сочетанного поражения всех ее элементов независимо от вида микробов-ассоциантов. Исследование методом ПЦР в сочетании с традиционным бактериологическим исследованием обеспечивало более эффективное выявление грамотрицательной микрофлоры, а также определение возбудителя после проведенной антибиотикотерапии и типирование стафилококка в отношении антибиотикочувствительности. В структуре штаммов стафилококка преобладал MSSA (86%), доля MRSA (с учетом сочетанное выявления различных штаммов) составила 31%. При ПЦР исследовании в миокарде и клапанах также обнаружена ДНК вирусов герпеса 1, 4, 5 и 6 типов и Toxoplasma gondii. Этиологическая роль данных возбудителей не может быть однозначно определена в виду отсутствия соответствующих гистологических признаков инвазии. Гистобактериоскопическое исследование показывало лишь наличие в тканях скоплений стафилококка при массивной инвазии последним и не позволило выявить весь спектр возбудителей.

Кроме особенностей анатомии разных отделов ПСС и этиологических факторов на ее изменения при ИЭ влияют и другие факторы. Так, левосторонняя локализация ИЭ была ассоциирована с большей частотой деструктивного поражения миокарда (некрозы кардиомиоцитов и абсцессы) как в РМ, так и в ПСС. Только у умерших мужского пола наряду с преобладанием левостороннего ИЭ обнаружены абсцессы ПСС и сочетанное воспалительное поражение всех ее элементов, также у них чаще встречались склеротические изменения ЛН. При количестве CD4+ $\geq$ 200 в основной группе достоверно чаще наблюдались

кровоизлияния в ЛН по сравнению с умершими с глубоким иммунодефицитом ($p<0,05$). Одновременное обнаружение в ПСС острых воспалительных и склеротических изменений отражает волнообразное течение ИЭ, при этом наиболее тяжелые воспалительные изменения ПСС и ПЯЛ в структуре инфильтратов отмечены в первые две недели от клинической манифестации ИЭ.

Нарушения проводимости в виде блокад левой и правой ножек пучка Гиса зафиксированы прижизненно на ЭКГ у 14% ВИЧ-инфицированных с ИЭ и соответствовали максимальным морфологическим изменениям соответствующих элементов ПСС (тяжелая дистрофия, некрозы проводящих кардиомиоцитов). При этом частота обнаружения патологии ПСС при морфологическом исследовании значительно превышала частоту ее функциональных проявлений в виде изменений ЭКГ. Результаты клинико-анатомического анализа при ИЭ у ВИЧ инфицированных с одной стороны свидетельствуют о стабильности функции ПСС даже в условиях выраженных патологических изменений, а с другой – подтверждают наибольшую уязвимость ее периферических отделов и призывают лечащего врача к повышенной настороженности в отношении сердечнососудистых осложнений у данного контингента больных.

Выводы

1. В проводящей системе сердца при ВИЧ-инфекции в сочетании с инфекционным эндокардитом во всех случаях выявлены воспалительные, дисциркуляторные и склеротические изменения в различных сочетаниях с преобладанием воспалительной инфильтрации и отека стромы. Эти изменения менее интенсивны по сравнению с таковыми в рабочем миокарде. Наиболее часто поражается левая ножка пучка Гиса, далее, в порядке убывания, основной ствол пучка Гиса, правая ножка, предсердно-желудочковый и синусно-предсердный узлы.

2. Определяющую роль в частоте развития патоморфологических изменений различных отделов проводящей системы сердца играют их анатомо-топографические особенности: наличие или отсутствие соединительнотканной капсулы, близость расположения к пораженному эндокарду и площадь контакта с очагами воспаления в рабочем миокарде.

3. В структуре возбудителей инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных преобладает золотистый стафилококк, встречающийся преимущественно в составе полимикробных ассоциаций в сочетании с грибами рода *Candida* и/или *Klebsiella pneumoniae*, а также другими грамотрицательными бактериями – *Escherichia coli* и *Acinetobacter baumanii.*

4. Патоморфологические изменения проводящей системы сердца при ВИЧ-инфекции в сочетании с инфекционным эндокардитом характеризуются преобладанием воспалительных изменений, а в сочетании с генерализованным туберкулезом – отеком стромы и липоматозом при общих для обоих заболеваний закономерностях поражения отделов проводящей системы.

5. Морфологические изменения проводящей системы сердца и рабочего миокарда, которые характерны для всех умерших от инфекционного эндокардита, в 51% случаев сопровождаются неспецифическими электрокардиографическими изменениями, а нарушения проводимости характеризуются блокадами ножек пучка Гиса и развиваются в 14% случаев, при наиболее тяжелом поражении проводящей системы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авраам Г.Х. Особенности современного течения инфекционного эндокардита у инъекционных наркоманов/ Г.Х. Авраам, Г.А. Пичко, Е.Н. Николаевский // Актуальные вопросы кардиологии: тезисы докл. XII практ. конф. с междунар. участием. – Тюмень, 2005. – С. 4–5.
2. Бартлетт Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009–2010/ Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. – М.: Р. Валент, 2010. – С. 490.
3. Богун Л.В. Электрокардиографические нарушения при инфекционных заболеваниях/ Л.В. Богун// Болезни и антибиотики. – 2010. – Т.1. – №3. – С. 45-52.
4. Бокерия О.Л. Синдром удлиненного Q-T-интервала/ О.Л. Бокерия, М.К. Санакоев// Анналы аритмологии. – 2015. – Т.12. – №2. – С.114-127.
5. Буткевич О.М. Инфекционный эндокардит: резистентность к терапии и методы ее преодоления/ О.М. Буткевич, Т.Л. Виноградова// Кардиология. – 2005. – №3. – С.92–94.
6. Буткевич О.М. Лечение инфекционного эндокардита/ О.М. Буткевич, Т.Л. Виноградова// Кардиология. – 1991. – №1. – С.102-104.
7. Выявление инфекционных агентов в сердечных клапанах при эндокардите методом ПЦР/ О.В. Жирехина, А.Б. Чухлович, К.А. Сысоев [и др.]// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2008. №4. – С.96 - 98.
8. Галстян Ар.А. Нарушение проводимости сердца у больных с ВИЧ-инфекцией/ Ар.А. Галстян, А.А. Тер-Галсян, Л.Н. Мхитарян// Укр. кардіол. журн. – 2002. – №1. – С.98-105.
9. Гусманов Д.С. Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов/ Д.С. Гусманов// Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2013. – Т.14. – №1. – С.18-25.
10. Демин А.А. Инфекционный эндокардит инъекционных наркоманов/ А.А. Демин, В.П. Дробышева, О.Ю. Вельтер. – Новосибирск: Экор. книга, 2002. – С. 168.

11. Жадинский Н.В. Пато- и саногенетические аспекты раневого процесса (обзор литературы)/ Н.В. Жадинский, А.Н. Жадинский// Украинский журнал хирургии. – 2013. – Т.2. – №21. – С.158-162.
12. Закономерности строения и топографии образований проводящей системы сердца человека с позиций биомеханики/ Ю.Г. Пархоменко, Ю.М. Аникин, А.В. Чукбар, О.А. Тишкевич// Российские морфологические ведомости. – 2000. – №1-2. – С.69-74.
13. Инфекционный эндокардит у наркоманов: течение и исходы/ Т.А. Лапутенко, Я.А. Горбатовский, Н.А. Трошкина [и др.]// Медицина в Кузбассе. Специальный выпуск. – 2015. – №2. – С12-14.
14. Капитульская Т.Б. Иммуноморфологическая характеристика повреждения миокарда и почек при инфекционном эндокардите у наркоманов: диссертация...к.м.н. – СПб. 2009. – С.102.
15. Клинические и структурные параллели изменений проводящей системы сердца и миокарда у больных дифтерией/ Н.Д. Ющук, Ю.Г. Пархоменко, А.В. Чукбар [и др.]// Терапевтический архив. – 2002. – №.1. – С.33–37.
16. Клинические рекомендации «Инфекционный эндокардит»/ Утв. МЗ РФ в 2016 г. – ID: КР54. http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/376#doc_terms
17. Клиническое течение первичного изолированного активного инфекционного эндокардита трикуспидального клапана до и после операции/ Г.А. Шамсиев, Р.М. Муратов, С.И. Бабенко, Н.Н. Соболева// Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – М., 2006. – Т.7. – №3. – Приложение. – 40с.
18. Малая Л.Т. Вирус иммунодефицита человека и сердце/ Л.Т. Малая// Лікування та діагностика. – 1998. – №4. – С.13-17.
19. Методические указания «МУ 1.3.2569-09 Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I - IV групп патогенности»/ Утв. Роспотребнадзором 22.12.2009. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4801. – Дата размещения: 12 ноября 2015 г.

20. Методические указания «МУ 4.2.2039-05.4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» / Утв. Роспотребнадзором 23.12.2005. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4750. – Дата размещения: 11 ноября 2015 г.
21. Митрофанова Л.Б. Морфологическая характеристика межпредсердной перегородки и проводящая система сердца/ Л.Б. Митрофанова, В.А. Иванов, П.Г. Платонов// Морфология. – 2007. – Т.132. – №5. – С.52-57.
22. Мишин В.Ю. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии/ В.Ю. Мишин, В.И. Чуканов, Ю.Г. Григорьев. – М.: «Компьютербург», 2004. – С 208.
23. Муздубаева Б.Т. Нарушения миокардиальной функции при сепсисе/ Б.Т. Муздубаева// Анналы хирургии. – 2016. – Т.21. – №5. – С.293–299.
24. Наретдинова Р.Л. Поражение сердца при ВИЧ-инфекции III и IV стадии/ Р.Л. Наретдинова/ Научный медицинский вестник Югры. – 2016. – Т.1. №9. – С.21-22.
25. Николаевский Е.Н. Инфекционный эндокардит (современное состояние проблемы): Монография/ Е.Н. Николаевский, Г.Г. Хубулава, Б.Б. Удальцов. – Самара: «Афорт», 2006. – С 198.
26. Николаевский Е.Н. Инфекционный эндокардит как медико-социальная проблема современной России/ Е.Н. Николаевский// Новая наука: стратегия и векторы развития. – 2016. – Т.6-2. – №88. – С.26-29.
27. Новикова Л.Н. Патофизиологические механизмы сердечной недостаточности у больных туберкулезом легких: автореферат дис…д.м.н. – М., 2003. – С 41.
28. Опыт хирургического лечения эндокардита митрального клапана вирусной этиологии/ В.А. Цинзерлинг, А.В. Павлов, Е.В. Немченко, Л.Б. Митрофанова// Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2005. – №5. – С.99-10.
29. Особенности морфологические изменений проводящей системы сердца при некоторых инфекционных заболеваниях/ Ю.Г. Пархоменко, А.В. Чукбар, О.А.

Тишкевич, В.С. Братанов// Морфологические ведомости (приложение). – 2004. – №1-2. – С.79.

30. Особенности поражения миокарда при инфекционном эндокардите/ Т.А. Федорова, Л.В. Кактурский, С.Я. Тазина [и др.]// Клиническая медицина. – 2013. – №7. – С.70-74.
31. Очилова Р.А. Биологические свойства штаммов K.pneumoniae и S.aureus, выделенных в виде монокультур и ассоциаций, при дисбактериозах кишечника у детей с бронхолегочной патологией: автореферат дис... к.б.н. – Уфа, 2004. – С 22.
32. Панкова Л.И. Появление побочных реакций со стороны сердечнососудистой системы при лечении больных активным туберкулезом легких/ Л.И. Панкова// Современные проблемы кардиологии: сборник научных трудов. – Харьков, 1990. – С.130-131.
33. Пархоменко Ю.Г. Гистоархитектоника левой ножки предсердно-желудочкового пучка проводящей системы сердца человека/ Ю.Г. Пархоменко, А.В. Чукбар, О.А. Тишкевич// Российские морфологические ведомости. – 1999. – №1-2. – С.195-197.
34. Пархоменко Ю.Г. К методике морфологического исследования проводящей системы сердца человека/ Ю.Г. Пархоменко, А.В. Чукбар, О.А. Тишкевич// Архив патологии. – 2003. – Т.65. – №4. – С.55-57.
35. Пархоменко Ю.Г. Морфологические изменения проводящей системы сердца при дифтерии/ Ю.Г. Пархоменко, А.В. Чукбар, О.А. Тишкевич// Архив патологии. – 2001. – №1. – С.11-15.
36. Пархоменко Ю.Г. Морфологические изменения в проводящей системе сердца при дифтерии в зависимости от топографо-анатомических особенностей расположения отдельных ее структур/ Ю.Г. Пархоменко, А.В. Чукбар, О.А. Тишкевич// Российские морфологические ведомости. – 1999. – №3-4. – С.66-67.
37. Пархоменко Ю.Г. Особенности гистоархитектоники правой ножки предсердно-желудочкового пучка проводящей системы сердца/ Ю.Г.

Пархоменко, А.В. Чукбар, О.А. Тишкевич// Российские морфологические ведомости. – 1999. – №3-4. – С.133-136.

38. Пархоменко Ю.Г. Особенности гистоархитектоники предсердно-желудочкового пучка (пучка Гиса) проводящей системы сердца человека/ Ю.Г. Пархоменко, А.В. Чукбар, О.А. Тишкевич// Российские морфологические ведомости. – 1999. – №1-2. – С.192-194.
39. Пархоменко Ю.Г. Особенности строения и топографии синусно-предсердного узла проводящей системы сердца человека/ Ю.Г. Пархоменко, А.В. Чукбар, О.А. Тишкевич// Российские морфологические ведомости. – 2000. – №1-2. – С.74-77.
40. Пархоменко Ю.Г. Результаты исследования строения предсердно-желудочкового узла и пучка проводящей системы сердца у людей, умерших от дифтерии/ Ю.Г. Пархоменко, А.В. Чукбар, О.А. Тишкевич// Российские морфологические ведомости. – 1999. – №1-2. – С.116-117.
41. Пархоменко Ю.Г. Сепсис. Инфекционный эндокардит. Этиология, патогенез, классификация, патологическая анатомия: руководство для врачей/ Ю.Г. Пархоменко, О.В. Зайратьянц, О.В. Макарова. – М., 2013. – 104 с.
42. Пархоменко Ю.Г. Сопоставление морфологических изменений проводящей системы сердца и окружающего миокарда при заболевании дифтерией/ Ю.Г. Пархоменко, А.В. Чукбар, О.А. Тишкевич// Российские морфологические ведомости. – 1999. – №3-4. – С.191-196.
43. Пархоменко Ю.Г. Строение и топография предсердно-желудочкового узла проводящей системы сердца человека/ Ю.Г. Пархоменко, А.В. Чукбар, О.А. Тишкевич// Российские морфологические ведомости. – 1998. – №3-4. – С.65-70.
44. Пархоменко Ю.Г. Строение предсердно-желудочкового узла проводящей системы сердца у людей, умерших от дифтерии/ Ю.Г. Пархоменко, А.В. Чукбар, О.А. Тишкевич// Морфология. – 1998. – Т.113. – №3. – С.91.
45. Пархоменко Ю.Г. Структурные закономерности морфологических изменений проводящей системы и окружающего миокарда при менингококцемии,

стафилококковой пневмонии и роже/ Ю.Г. Пархоменко, А.В. Чукбар, О.А. Тишкевич// Российские морфологические ведомости. – 2000. – №3-4. – С.56.

46. Пархоменко Ю.Г. Структурные закономерности морфологических изменений проводящей системы сердца и окружающего миокарда при заболевании дифтерией/ Ю.Г. Пархоменко, А.В. Чукбар, О.А. Тишкевич// Российские морфологические ведомости. – 2000. – №3-4. – С.121-125.
47. Патогенный потенциал Klebsiella spp. и Staphylococcus aureus при ассоциативном симбиозе у детей первого года жизни/ Е.В. Бухарова, В.В. Долгих, С.М. Попкова [и др.]// Успехи современного естествознания. – 2014. – Т.12. – №2. – С.20-24.
48. Поляков В.П. Некоронарогенные и инфекционные заболевания сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения): Руководство для врачей/ В.П. Поляков, Е.Н. Николаевский, Г.А. Пичко. – Самара: Самарский государственный медицинский университет Росздрава, 2010. – 355 с.
49. Пономарева Е.Ю. Особенности течения инфекционного эндокардита на фоне ВИЧ/СПИДА у инъекционных наркоманов/ Е.Ю. Пономарева, А.А. Рощина, А.П. Ребров// Клиницист. – 2011. – №3. – С.19-23.
50. Поражение сердечно-сосудистой системы при ВИЧ-инфекции/ Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, О.И. Лагуненкова, А.Н. Шевелёк// Серце і судини. – 2013. – №4. – С.116-122.
51. Приходько В.П. Особенности хирургического лечения инфекционного эндокардита у наркоманов/ В.П. Приходько// X Всерос. съезд серд.-сосуд. хир: тез. докл. – М., 2004. – С. 48.
52. Резник И.И. Инфекционный эндокардит наркоманов: особенности течения в зависимости от этиологии клапанной локализации/ И.И. Резник, А.В. Михайлов, Э.М. Идов// Совершенствование высокотехнологической медицинской помощи населению Свердловской области: сб. науч. тр. – Екатеринбург, 2006. – С. 62–65.

53. Рыбакова М.Г. Морфологические изменения миокарда и почек при инфекционном эндокардите у наркоманов/ М.Г. Рыбакова// Архив патологии. – 2009. – Т.71. – №1. – С30-3.
54. Симоненко В.Б. Инфекционный эндокардит: современное течение, диагностика, принципы лечения и профилактики/ В.Б. Симоненко, С.А. Колесников// Клин. мед. – 1999. – №3. – С.44–49.
55. Сопоставление морфологических и клинических данных о состоянии проводящей системы сердца и миокарда у больных дифтерией/ Н.Д. Ющук, Ю.Г. Пархоменко, А.В. Чукбар [и др.]// Российские морфологические ведомости. – 2000. – №3-4. – С191–196.
56. Спорные вопросы диагностики миокардитов/ О.М. Моисеева, Л.Б. Митрофанова, А.В. Пахомов [и др.]// Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2010. – Т.9. №4. – С.234-241.
57. Сравнительная клинико-социальная характеристика и структура оперативных вмешательств, проводимых на клапанах сердца при активном инфекционном эндокардите у наркозависимых пациентов и лиц, не употребляющих внутривенные наркотики/ Л.А. Бокерия, И.И. Скопин, И.В. Самородская [и др.]// Анналы хирургии. – 2013 – №1. – С.15-21.
58. Стефаненко Н.И. Маркеры воспаления, эндотелиальной и миокардиальной дисфункции при инфекционном эндокардите: автореф. дис…к.м.н. – М., 2015. – 26 с.
59. Тактика хирургического лечения активного инфекционного эндокардита трикуспидального клапана/ Р.М. Муратов, И.И. Скопин, Г.А. Шамсиев [и др.]// Анналы хирургии. – 2005. – №1. – С.23–29.
60. Течение и исходы инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных больных/ Н.Д. Ющук, П.Г. Филиппов, М.Г. Филиппов, М.В. Нагибина// Журнал медицинской эпидемиологии и инфектологии. – 2001. – Т.4. – С.82-88.

61. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты: руководство/ В.П. Тюрин; под ред. Ю.Л. Шевченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 368 с.
62. Тюрин В.П. Современные взгляды на лечение энтерококкового эндокардита/ В.П. Тюрин, Ю.Г. Тихонов// Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2004. – Т.6. – №4. – С.360–364.
63. Уланова В.И. Клинико-морфологические особенности инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных инъекционных наркоманов/ В.И. Уланова, В.И. Мазуров, В.А. Цинзерлинг// Клинич. мед. – 2011. – №3. – С.70–74.
64. Филипенко П.С. Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов. Часть 1. Особенности этиологии, патогенеза и течения/ П.С. Филипенко, Е.А. Драгоман// Клиническая медицина. – 2010. – Т.88. – №1. – С.9–14.
65. Филиппов М.Г. Течение и исходы острого инфекционного эндокардита у больных с ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. ... к.м.н. – М., 2004. – 28 с.
66. Филиппов П.Г. Поражение сердечно-сосудистой системы при некоторых инфекционных болезнях: автореф. дис. ... д.м.н. – М., 2001. – 49 с.
67. Характер поражения проводящей системы сердца при инфекционных эндокардитах у ВИЧ-инфицированных наркоманов/ А.В. Чукбар, Ю.Г. Пархоменко, О.А. Тишкевич [и др.]// Материалы VI Всероссийского съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. – Саратов, 23-26 сентября 2009. – Морфология. – 2009. – Т.136. – №4. – С152а.
68. Чипигина Н.С. Инфекционный эндокардит: изменение предрасполагающих факторов и эволюция возбудителей/ Н.С. Чипигина, А.В. Белостоцкий// Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2010. – Т.9. – №4. – С.242-250.
69. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии/ Ю.Л. Шевченко. – М.: Династия, 2015. – 448 с.

70. Этиология инфекционного эндокардита в России/ А.И. Данилов, И.В. Алексеева, В. Аснерт [и др.]// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т.17. – №1. – С.4-10.
71. Якушин С.С. ВИЧ-инфекция и сердечно-сосудистые осложнения/ С.С. Якушин, Е.В. Филиппов// Клиницист. – 2011. – №2. – С.6-12.
72. Anderson, R.H. The morphology of the cardiac conduction system/ S.Y. Ho, R.H. Anderson// Novartis Found Symp. – 2003. – Vol.250. – P.6-17. – Discussion. – P.18-24, 276-9.
73. Apple, P. Causes and rates of death among methadone maintenance patients before and after the onset of the HIP/AIDS epidemic/ P. Apple, H. Joseph, B. Richman// Mount. Sinai. J. Med. – 2000. – Vol.67. – P.444–451.
74. Bacchion, F. Infective endocarditis in bicuspid aortic valve: atrioventricular block as sign of perivalvular abscess/ F. Bacchion, S. Cukon, G. Rizzoli [et al]// Cardiovasc. Pathol. – 2007. – Vol.16, №4. – P.252-255.
75. Baddour, L.M. Infective Endocarditis. Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. A Statement for Healthcare Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association – Executive Summary/ L.M. Baddour, W.R. Wilson, A.S. Bayer [et al]// Circulation. – 2005. – Vol.111, №23. – P.394–434.
76. Barbarini, G. Incidence of the involvement of the cardiovascular system in HIV infection/ G. Barbarini, G. Barbaro// AIDS. – 2003. – Vol.17. – P.S46-S50.
77. Barbaro, G. Cardiovascular complications in the acquired immunodeficiency syndrome/ G. Barbaro, E.F. da Silva// Revista da Associacao Medica Brasileira. – 2009. – Vol.55, №5. – P.621–30.
78. Barbaro, G. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome. A multicenter clinical-pathological study/ G. Barbaro, G. Di Lorenzo, G. Barbarini [et al]// AIDS Res Hum Retroviruses. – 1998. – Vol.14. – P.1071-7.

79. Barbaro, G. Cardiovascular manifestations of HIV infection/ G. Barbaro// Circulation. – 2002. – Vol.106 – P.1420-5.
80. Becker, K. Characterization and natural course of cardiac autonomic nervous dysfunction in HIV-patients/ I. Gorlach, K. Becker// Cardiologia. – 1997. – Vol.42, №6. – P.751-757.
81. Berk, W.A. Electrocardiographic findings in infective endocarditis/ W.A. Berk// J. Emerg. Med. – 1988. – Vol.6. – P.129-32.
82. Berlin, J.A. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990/ J.A. Berlin, E. Abrutyn, B.L. Strom [et al]// Am J Cardiol. – 1995. – Vol.76. – P.933-936.
83. Berlot, G. Cytomegalovirus endocarditis/ G. Berlot, R. Bussani// Minerva anestesiol. – 2003. – Vol.69. – P.801-5.
84. Bharati, S. Conduction system abnormalities in children with acquired immunodeficiency syndrome/ S. Bharati, V.V. Joshi, E.M. Connor [et al]// Chest. – 1989. – Vol.96. –P.406–413.
85. Bhardwaj, A. Cardiovascular Manifestation of HIV: Review/ A. Bhardwaj, R. Parikh, J. Daoko [et al]// J Antivir Antiretrovir. – 2009. – Vol.1, №1. – P.011-016. – doi:10.4172/jaa.1000002
86. Blumental, S. Enteroviral infection of a cardiac prosthetic device/ S. Blumental, M. Reynders, A. Willems [et al]// Clin Infect Dis. – 2011. – Vol.52. – P.710-16.
87. Border, W.L. Sudden infant death syndrome and long Q-T syndrome: the zealots versus the naysayers/ W.L. Border, D.W. Benson// Heart Rhythm. – 2007. – Vol.4, №2. – P.167–169.
88. Brown, R.E. Infective endocarditis presenting as complete heart block with an unexpected finding of a cardiac abscess and purulent pericarditis/ R.E. Brown, J.M. Chua Chiaco, J.L. Dillon [et al]// Journal of Clinical Medicine Research – 2015. – Vol.7, №11. – P.890-895.
89. Buba, F. Cardiovascular Opportunistic Infections in HIV Disease/ F. Buba// Biomedical Research. – 2011. – Vol.22, №3. – P.279-284.

90. Barbaro, G. Cardiovascular Disease in AIDS/ G.Barbaro, F. Boccara. – 2nd ed. – Springer-Verlag Mailand, 2009. – 246 p.
91. Carrel, T. Endocarditis in Intravenous Drug Addicts and HIV Infected Patients: Possibilities and Limitations of Surgical Treatment/ T. Carrel , A. Schaffner, P. Vogt [et al]// J Heart Valve Dis. – 1993. – Vol.2, №2. – P.140-147.
92. Carrel, T. Surgery of endocarditis in the drug dependent and HIV patient. A prospective comparison with conservative treatment/ T. Carrel, A. Schaffner, M. Pasic [et al]// Helv Chir Acta. – 1993. – Vol.60, №3. – P.439-45.
93. Cecchi, E. Infective endocarditis in drug addicts: role of HIV infection and the diagnostic accuracy of Duke criteria/ E. Cecchi, M. Imazio, M. Tidu [et al]// Journal of Cardiovascular Medicine. – 2007. – Vol.8, №3. – P.169-175.
94. Chiu, I. Is the sinus node visible grossly? A histological study of normal hearts/ I. Chiu, C.R. Hung, S.W. How, M.R. Chen// Int J Cardiol. – 1989. – Vol.22. – P.83-7.
95. Chu, C.S. Ruptured sinus of valsalva and complete atrioventricular block complicating fulminant course of infective endocarditis: a case report and literature review/ C.S. Chu, C.C. Sheu, K.T. Lee [et al]// Kaohsiung J Med Sci. – 2006. – Vol.22, №8. – P.398-403.
96. Cicalini, S. Profile of infective endocarditis in a referral hospital over the last 24 years/ S. Cicalini, V. Puro, C. Angeletti [et al]// Journal of Infection. – 2006. – Vol.52, №2. – P.140-146.
97. Cicalini, S. Infective endocarditis in patients with human immunodeficiency virus infection/ S. Cicalini, G. Forcina, F.G. De Rosa// Journal of Infection. – 2001. – Vol.42, №4. – P.267-271.
98. Correia, D. Power spectral analysis of heart rate variability in HIV-infected and AIDS patients/ D. Correia, L.A. Rodrigues De Resende, R.J. Molina [et al]// Pacing Clin Electrophysiol. – 2006. – Vol.29. – P.53-8.
99. Corti, M.E. Evaluation of 61 episodes of. infective endocarditis in intravenous drug abusers and human immunodeficiency type 1 virus infection/ M.E. Corti, O.J. Palmieri, M.F. Villafane [et al]// Rev. Argent. Microbiol. – 2004. – Vol.36, №2. – P.85–87.

100. Craddock, C. Cardiorespiratory arrest and autonomic neuropathy in AIDS/ C. Craddock, G. Pasvol, R. Bull [et al]// Lancet. – 1987. – Vol.2. – P.16-18.

101. Crick, S.J. Innervation of the Human Cardiac Conduction System/ S.J. Crick, J. Wharton, M.N. Sheppard [et al]// Circulation. – 1994. – Vol.89. – P.1697-1708. – doi: 10.1161/01.CIR.89.4.1697.

102. Das, M.K. Cardiac arrhythmias in HIV disease/ M.K. Das// Cardiovascular Reviews and Reports. – 2002. – Vol.23, №4. – P.208-212.

103. De Rosa, F.G. Infective endocarditis in intravenous drug users from Italy: the increasing importance in HIV-infected patients/ F.G. De Rosa, S. Cicalini, F. Canta [et al]// Infection. – 2007. – Vol.35, №3. – P.154-160.

104. DiNubile, M.J. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis/ M.J. DiNubile, S.B. Calderwood, D.M. Steinhaus, A.W. Karchmer// The American Journal of Cardiology. – 1986. – Vol.58, №13. – P.1213-1217.

105. Dinubile, M.J. Heart block during bacterial endocarditis: a review of the literature and guidelines for surgical intervention/ M.J. Dinubile// Am J Med Sci. – 1984. – Vol.287. – P.30-2.

106. Dobrzynski , H. Structure, function and clinical relevance of the cardiac conduction system, including the atrioventricular ring and outflow tract tissues/ H. Dobrzynski , R.H. Anderson, A. Atkinson [et al]// Pharmacol Ther. – 2013. – Vol.139, №2. –P.260-88. – doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.04.010.

107. Dressler, F.A. Infective endocarditis in opiate addicts: analysis of 80 cases studied at necropsy/ F.A. Dressler, W.C. Roberts// The American journal of cardiology. – 1989. – Vol.63, №17. – P.1240-1257.

108. Duberstein, J.L. A clinical study of an epidemic of heroin intoxication and heroin-induced pulmonary edema/ J.L. Duberstein, D.M. Kaufman// Am J Med. – 1971. – Vol.51. – P.704-14.

109. Faber, M. Staphilococcus aureus endocarditis in Danish intravenous drug users: high population of left side endocarditis/ M. Faber, N. Frimant-Moller, F. Espersen// Scand. J. Infect. Dis. – 1995 – V Vol., №5. – P.183–187.

110. Fernandez, G.M.L. Endocarditis caused by Staphylococcus aureus: A reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome/ G.M.L. Fernandez, J.J. Gonzales Lopez, A. Goyenechea [et al]// Medicine (Baltimore). – 2009. – Vol.88, №1. – P.1-22. – doi: 10.1097/MD.0b013e318194da65.

111. Ferri, F.F. Ferri's Clinical Advisor: 5 Books in 1, Expert Consult/ F.F. Ferri. – St Louis: Mosby, 2015. –1824 p.

112. Fordyce, C.B. Complete heart block associated with tricuspid valve endocarditis due to extended spectrum beta lactamase producing Escherichia coli/ C.B. Fordyce, R.A. Leather, E. Partlow, E.A. Swiggum// Can J Cardiol. – 2011. – Vol.27, №2. – P.263.e17-20. – doi: 10.1016/j.cjca.2010.12.011.

113. Fournier, P.E. Viral Endocarditis or Simple Viral Disseminated Infection? Correspondence/ P.E. Fournier, R. Rermi Charrel, D. Raoult// Clinical Infectious Diseases. – 2011. – Vol.53, №12. – P.1298.

114. Frishman, W.H. Cardiovascular manifestations of substance abuse, part 2: alcohol, amphetamines, heroin, cannabis and caffeine/ W.H. Frishman, A.D. Vecchio, S. Sanal, A. Ismail// Heart Dis. – 2003. – Vol.5. – P.253-71.

115. Fugelstad, A. Use of morphine and 6-monoacetylmorphine in blood for the evaluation of possible risk factors for sudden death in 192 heroin users/ A. Fugelstad, J. Ahlner, L. Brandt [et al]//Addiction. – 2003. – Vol.98. – P.463-70.

116. Gaharwar, R. Association of electrocardiogram abnormalities in human immunodeficiency virus infected patients with special reference to QTc interval/ R. Gaharwar, S.B. Molke, A.P. Singh, O.P. Jatav// Int J Adv Med. – 2015. – Vol.2, №4. – P.379-382.

117. Galai, N. Prognostic factors for survival differ according to CD4+ cell count among HIV-infection drug users: pre-HAART and HAART ears/ N. Galai, D. Vlahov, J. C. Bareta, [et al]// J Acquir Immune Defic Syndr. – 2005. – Vol.38, №1. – P.74-81.

118. Gebo, K.A. Incidence of, risk factors for, clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort/ K.A. Gebo [et al]//

Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2006. – Vol.43, №4. – P.426-432.

119. Habib, G. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009) The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)/ G. Habib [et al]// European heart journal. – 2009. – Vol.30, №19. – P. 2369-2413.

120. Habib, G. 2015 ESC (European Cociety of Cardiology) Guidelines for the management of infective endocarditis/ G. Habib, P. Lancellotti, M.J. Antunes [et al]// European Heart Journal. – 2015. – 54 p.

121. His, W.Jr. Die Thätigkeit des embryonalen Herezens und deren Bedeutung für die Lehre von der Herzbewegung bein Erwachsenen/ W.Jr. His// Arb Med Klinik Leipzig. – 1893. – Vol.1. – P.14-49.

122. Hoen, B. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France/ B. Hoen, F. Alla, C. Selton-Suty [et al]// JAMA. – 2002. – Vol.288. – P.75-81.

123. Hogevik, H. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study/ H. Hogevik, L. Olaison, R. Andersson [et al]// Medicine (Baltimore). – 1995. – Vol.74. – P.324-339.

124. Holt, S. Interatrial abscess/ S. Holt, A.A. Martinez, N. Coulshed// Postgrad Med J. – 1979. – Vol.55, №641. – P.207-209.

125. Htwe, T.H. Cardiac emergencies: infective endocarditis, pericarditis and myocarditis/ T.H. Htwe, N.M. Khardori// Med. Clin. N. Am. – 2012. – Vol.96, №6. – P.1149-69.

126. James, T.N. Structure and Function of the Sinus Node, AV Node and His Bundle of the Human Heart: Part I – Structure/ T.N. James// Progress in Cardiovascular Diseases. – 2002. – Vol.45, №3. – P.235-267.

127. Jenson, H.B. Cardiac cancers in HIV-infected patients/ Jenson H.B., Pollock B.H. – In: Cardiology in AIDS. – Lipshultz S.E. ed. – NY: Chapman & Hall, 1998. – P. 255–63.

128. Katayama, T. Complete atrioventricular block and infective endocarditis in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy/ T. Katayama, Y. Tsuruya, S. Ishikawa// Intern Med. – 2012. – Vol.51, №7. – P.749-753.

129. Keith, A. The auriculo-ventricular bundle of the human heart/ A. Keith, M.W. Flack// Lancet. – 1906. – Vol.2. – P.359-64.

130. Kim, N.H. A Case of Complete Heart Block Complicating Bacterial Endocarditis/ N.H. Kim, J.W. Jeong, K.H. Yun [et al]// Korean Circ J. – 2003. – Vol.33, №6. – P.528-532.

131. Kopelman, H.A. Myocardial abscess with complete heart block complicating anaerobic infective endocarditis/ H.A. Kopelman, B.S. Graham, M.B. Forman// Br Heart J. – 1986. – Vol.56, №1. – P.101-104

132. Kringsholm, B. Lung and heart pathology in fatal drug addiction. A consecutive autopsy study/ B. Kringsholm, P. Christoffersen// Forensic Sci Int. – 1987. – Vol.34. – P.39-51.

133. Labi, M. Paroxysmal atrial fibrillation in heroin intoxication/ M. Labi// Ann Intern Med. – 1969. – Vol.71. – P.951-9.

134. Langaker, O.M. Myocardial abscess due to Salmonella typhimurium/ O.M. Langaker, K. Svanes// Br Heart J. – 1973. – Vol.35, №8. – P.871-873.

135. Lipshultz, S.E. Cardiovascular manifestations of human immunodeficiency infection in infants and children/ S.E. Lipshultz, S. Chanock, S.P. Sanders [et al]// Am J Cardiol. – 1989. – Vol.63. – P.1489–97.

136. Lipski, J. The effect of heroin and multiple drug abuse on the electrocardiogram/ J. Lipski, B. Stimmel, E. Donoso// Am Heart J. – 1973. – Vol.86. – P.663-8.

137. Manoff, S.B. Human immunodeficiency virus infection and infective endocarditis among injecting drug users/ S.B. Manoff [et al]// Epidemiology. – 1996. – Vol.7, №6. – P.566-570.

138. Martines-Uruena, N. Transient trifascicular block secondary to tricuspide valve endocarditis/ N. Martines-Uruena, C. Hernandez, I.C. Duro [et al]// Rev Esp Cardiol. – 2012. – Vol.65, №8. – P.767-8.

139. Mathew, J. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings and outcome of infection endocarditis in intravenous drug users/ J. Mathew, T. Addai, A. Anand [et al]// Heart J. – 2008. – Vol.155. – P.1641-1648.

140. Meine, T.J. Cardiac conduction abnormalities in endocarditis defined by the Duke criteria/ T.J. Meine, R.E. Nettles, D.J. Anderson [et al]// Am. Heart J. – 2001. – Vol.142. – P.280-5.

141. Miró, J.M. Infective endocarditis in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients/ J.M. Miró, A. del Río, C.A. Mestres// Infectious disease clinics of North America. – 2002. – Vol.16, №2. – P.273-295.

142. Miyamoto, M.I. Cardiac conduction abnormalities preceding transoesophageal echocardiographic evidence of perivalvar extension of infection in a case of Salmonella prosthetic valve endocarditis/ M.I. Miyamoto, A.M. Hutter, J.H. Blum, D.F. Torchiana// Heart. – 1997. – Vol.78. – P.416-8.

143. Murdoch, D.R. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study/ D.R. Murdoch, G.R. Corey, B. Hoen [et al]// Arch Intern Med. – 2009. – Vol.169, №5. – P.463–473.

144. Muriová, K. Myocardial dysfunction in sepsis - definition and pathogenetic mechanisms/ K. Muriová, J. Maláska, F. Otevrel [et al]// Vnitr Lek. – 2010. – Vol.56, №3. – P.220-5.

145. Nahas, R.B. Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type I-negative and -positive patients/ R.B. Nahas, M.P. Weinstein, J. Bartels, D.J. Bocke// Journal of Infectious Diseases. – 1990. – Vol.162., №4. – P.967-970.

146. Nalmas, S. Electrocardiographic Changes in Infectious Diseases/ S. Nalmas, R.Nagarakanti, J. Slim, E. Abter, E. Bishburg// Hospital Physician. – 2007. – Vol.3. – P.15-27.

147. Nerantzis, C.E. Variation in the blood supply of the sinus node/ C.E. Nerantzis, H. Anninos, P.N. Koutsaftis// Surg Radiol Anat. – 2010. – Vol.32. – P.983-984

148. Nerantzis, C.E. Histologic findings of the Atrioventricular Conductive System in street heroin addicts, victims of sudden unexpected death/ C.E. Nerantzis, C.M. Couvaris, S.C. Pastromas [et al]// J Forensic Sci. – 2013. – Vol.58, №1. – P.S99-104.

149. Nerantzis, C.E. Histologic findings of the sinus node and the perinodal area in street heroin addicts, victims of sudden unexpected death/ C.E. Nerantzis, S. Koulouris, S.K. Marianou [et al]// J Forensic Sci. – 2011. – Vol.56. – №3. – P.645-48.

150. Nerantzis, C.E. Sinus node artery originating from the posterior part of the right coronary artery/ C.E. Nerantzis, S. Koulouris, S.Pastromas [et al]// Surg Radiol Anat. – 2011. – Vol.33. – P.373-375.

151. Nordin, C. Importance of hepatitis C coinfection in the development of QT prolongation in HIV-infected patients/ C. Nordin, A. Kohli, S. Beca [et al]// J Electrocardiol. – 2006. – Vol.39. – P.199-205.

152. Okoe, I.C. Electrocardiographyc abnormalities in treatment-naïve HIV-subjects in south-east Nigeria/ I.C. Okoe, E.N. Anyabolu// Cardiovascular journal of Africa. – 2017. – Vol.28: online publication. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5730734/. – DOI: 10.5830/CVJA-2017-013.

153. Park, M.Y. Complete Atrioventricular Block due to Infective Endocarditis of Bicuspid Aortic Valve/ M.Y. Park, H.K. Jeon, B.J. Shim [et al]// J Cardiovasc Ultrasound. – 2011. – Vol.19, №3. – P.140-143.

154. Passarino, G. Histopathological findings in 851 autopsies of drug addicts, with toxicologic and virologic correlations/ G. Passarino, G. Ciccone, R. Siragusa, P. Tappero, F. Mollo// Am J Forensic Med Pathol. – 2005. – Vol.26. – P.106-16.

155. Price, S. Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications/ S. Price, P.B. Anning, J.A. Mitchell, T.W. Evans// European Heart Journal. – 1999. – Vol.20. – P.715-724.

156. Rakhlin, N. Cardiac Manifestations of HIV/ N. Rakhlin, P. Hsue, D.M. Cheitlin// HIV InSite Knowledge Base Chapter. – October 2005. – P.43.

157. Ribera, E. Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users/ E. Ribera, J.M. Miro, E. Cortes [et al]// Archives of internal medicine. – 1998. – Vol.158, №18. – P.2043-2050.

158. Ryu, H.M. Presence of conduction abnormalities as a predictor of clinical outcomes in patients with infective endocarditis/ H.M. Ryu, M.H. Bae, S.H. Lee, J.H. Lee [et al]// Heart and vessels. – 2011. – Vol.26, №3. – P.298-305.

159. Sánchez-Quintana, D. Anatomy of Cardiac Nodes and Atrioventricular Specialized Conduction System/ D. Sánchez-Quintana, S.Y. Ho// Rev Esp Cardiol. – 2003. – Vol.56, №11. – P.1085-92.

160. Sani, M.U. Human immunodeficiency virus (HIV) related heart disease: A review/ M.U. Sani, B.N. Okeahialam, S.H. Aliyu, D.A. Enoch// Wien Klin Wochenschr. – 2005. – Vol.117, №3. – P.73-81.

161. Scheidegger, C. Incidence and spectrum of severe medical complications among hospitalized HIV-seronegative and HIV-seropositive narcotic drug users/ C. Scheidegger, W. Zimmerli// AIDS. – 1996. – Vol.10, №12. – P.1407-1414.

162. Smith, D.T. A Comparison of HIV-Positive Patients with and without Infective Endocarditis: An Echocardiographic Study — The Emory Endocarditis Group Experience/ D.T. Smith, M. Sherwood, R. Crisel [et al]// The American Journal of Medical Scinces. – 2004. – Vol.328, №3. – P.145–149.

163. Soliman, E.Z. Prevalence and Prognostic Significance of ECG Abnormalities in HIV-infected Patients: Results from the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study/ E.Z. Soliman, R.J. Prineas, M.P. Roediger [et al]// J Electrocardiol. 2011. – November. – Vol.44, №6. – P.779–785. – doi:10.1016/j.jelectrocard.2010.10.027.

164. Spijkerman, I.J. Human immunodeficiency virus infection and other risk factors for skin abscesses and endocarditis among injection drug users/ I.J. Spijkerman, E.J. van Ameijden, G.H. Mientjes, R.A. Coutinho, A. van den Hoek// J Clin Epidemiol. – 1996. – Oct. – V.49. – Vol.10. – P.1149-54.

165. Stannius, H. Zwei Reihen physiologischer Versuche. 1. Versuche am Froschherzen/ H. Stannius// Archiv für Anatomie and Physiologie. – Vol.1852. – P.85

166. Sudano, I. Cardiovascular disease in HIV infection/ I. Sudano, L.E. Spieker, G. Noll [et al]// Am. Heart J. – 2006. – Vol.151. – P.1147-1155.

167. Tawara, S. Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens/ S. Tawara. – Jena: Gustav Fischer, 1906. – P.135–49.

168. Tsai, H.C. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infective endocarditis with Panton-Valentine leukocidin gene in an injection drug user with HIV infection/ H.C. Tsai, P.J. Chao, C.L. Sy [et al]// Internal Medicine. – 2008. – Vol.47, №16. – P.1485-1489.

169. Van der Meer, J.T. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. I. Patient characteristics/ J.T. Van der Meer, J. Thompson, H.A. Valkenburg, M.F. Michel// Arch Intern Med. – 1992. – Vol.152. – P.1863-1868.

170. Van Weerd, J.H. The formation and function of the cardiac conduction system/ J.H. Van Weerd, V.M. Christoffels// Development. – 2016. – Vol.143. – P.197-210. – doi:10.1242/dev.124883.

171. Waki, K. Morphology of the human atrioventricular node is age dependent: a feature of potential clinical significance/ K. Waki, J.S. Kin, A.E. Becker// J Cardiovasc Electrophysiol. – 2000. – Vol.11. – P.1144-51.

172. Wang, K. Complete heart block complicating bacterial endocarditis/ K. Wang, F. Gobel, D.F. Gleason, J.E. Edwards// Circulation. – 1972. – Vol.46. – P.939-47.

173. Weisse, A.B. The Relationship Between New Cardiac Conduction Defects and Extension of Valve Infection in Native Valve Endocarditis/ A.B. Weisse, M.Y. Khan// Clin. Cardiol. – 1990. – Vol.13. – P.337-345.

174. Wilson, L.E. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users/ L.E. Wilson, D.L. Thomas, J. Astemborski, T.L. Freedman [et al]// Journal of Infectious Diseases. – 2002. – Vol.185, №12. – P.1761-1766.

175. Yanjing, G. The internal architecture of human sinoatrial node/ G. Yanjing, T. Yunxi, J. Xuebao// Acta Anatomica Sinica. – 1992. – Vol.23, №2. – P.123-128.