

ПРОТЕЗЕН КЛАПЕН ЕНДОКАРДИТ – СЪВРЕМЕНЕН ДИАГНОСТИЧЕН И ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД

Д-р Борислав Ацев

МБАЛ "Света Екатерина"

АКТУАЛНИ ПРОБЛЕМИ НА ПРОТЕЗНИЯ КЛАПЕН ЕНДОКАРДИТ

Повече от 40 години протезният клапен ендокардит (ПКЕ) създава сериозни медицински, социални и финансови проблеми на оперираните пациенти и лекуващите им лекари даже в най-реномираните кардиохирургични болници в света. В миналото болните с ендокардит на оперираните клапи бяха обречени на смърт. В последните две десетилетия тази жестока присъда беше променена вследствие напредъка в диагностичните методи и терапевтичните подходи, но независимо от това според различни автори смъртността от заболяването се движи между 20 и 70%. Протезният клапен ендокардит е най-тежкото усложнение на сърдечното клапно протезиране. Той е ендоваскуларна микробна инфекция на части от клапната протеза или на реконструирана нативна сърдечна клапа. Заболяването е наблюдавано за първи път през 1961 г. при няколко починали болни с митрално клапно протезиране и описано по-късно от кардиолози и кардиохирурзи. Протезният клапен ендокардит е рядко, но сериозно усложнение на клапното протезиране, с честота около 0,1 - 4 % годишно, а според други съвременни автори 0,1-2,3 % за година.

Високата смъртност на протезния клапен ендокардит и големите финансови разходи за лечение (10000-15000 евро за лечебен курс) го правят истинско житейско изпитание за болните и техните близки и професионално и етично изпитание за лекарите. В обичайните случаи пациентите се изписват в първите 6-7 дни след операцията при липса на усложнения, а готовата протезният клапен ендокардит може да не се диагностицира. Изписването на пациента у дома или в неспециализирани клиники води до забавяне на диагностичния процес и закъсняло начало на лечението с тежки последствия, както показва изследване на фондация Фабалоро в Аржентина. Една от причините за възникващите трудности в етиологията, диагнозата и лечението на ПКЕ е, че специалистите, които се занимават с проблемите на ПКЕ, са от различни специалности - интернисти, кардиолози, инфекционисти, сърдечни хирурзи, микробиолози и често имат различни и едностранчиви подходи към болния. Малко институции могат да наблюдават и изследват голямо число пациенти с ПКЕ, което прави труден статистическият анализ. Независимо от напредъка и създаването на ISCID през 1980 г., през последните 20 години на миналия век проучванията бяха предимно ретроспективни, много малко многоцентрови и с неголеми групи болни. Прогрес в развитието на изследването на инфекциозния ендокардит и в частност ПКЕ внесе новия многонационален консорциум International Collaboration on Endocarditis (ICE), който към настоящия момент включва повече от 50 центъра в над 20 страни в различни континенти. Многонационалният характер на ICE от началото на новия век може да осъществи глобален поглед върху заболяването и представлява удобна възмож-

ност за провеждане на рандомизирани проучвания по тестване на терапевтични лечебни стратегии. Първите съобщения за мултицентрово проучване на ПКЕ от ICE датират от 2001 г.

ИМА ЛИ КОНСЕНСУС ПО КЛАСИФИКАЦИЯТА НА ПРОТЕЗНИЯ ЕНДОКАРДИТ?

Докаато в последните години на миналия век много автори затвърждаваха мнението, че за ранен трябва да се счита ПКЕ, проявяващ се в рамките на 1 година, то сегашните публикации и препоръки се обединяват около мнението, че за ранен трябва да се счита ПКЕ, проявяващ се в първите 60 дни след операцията, а късен - след тези 60 дни. За да се разбира правилно този въпрос, който е много важен за избора на терапевтично поведение и за изхода от лечението, трябва да разгледаме ранния ПКЕ като съществуващ и придобит, което отговаря на новите европейски препоръки. Изхождайки от тази класификация можем да обясним проявата на симптомите в различен период от време след операцията. Така например болният може да бъде изписан от болницата без особени прояви на ПКЕ, особено на фона на антибиотична терапия и по-късно да се разгърне картина на болестта, което прави отличаването на продължително латентно протичане на инфекцията от ново инфектиране много трудно.

Късният ендокардит най-често е вследствие на обща инфекция или различни добавени заболявания. Според сигнификантните разлики в микробиологичните данни при ПКЕ времето за прекъсване на връзката между ранния и късния ПКЕ трябва да се разглежда като една година след операцията. На основата на натрупания практически опит в нашата институция при 85 болни, ние разделихме ранния ПКЕ на 2 периода – много ранен, който е диагностициран в първите 10 дни след операцията, и ранен – диагностициран до 3 месеца след операцията. Установихме, че средното време за поставяне на диагнозата в много ранния период е 8,16 дни, а в ранния 58,26 дни. Късният ПКЕ се отличаваше съществено по своята изява във времето.

ИМА ЛИ НУЖДА ОТ МОДИФИКАЦИЯ НА КРИТЕРИИТЕ НА DUKE ЗА ДИАГНОСТИКА НА ПКЕ?

Латен стандарт за диагностичното уточняване на инфекциозния ендокардит са критериите на Duke от 1994 г. По тези правила се провежда и диагностичният процес при ПКЕ. За съжаление съществува необходимост от модификация на критериите на Duke и адаптирането им за по-бърза и точна диагностика на ПКЕ, което доказват шест проучвания на Duke University Medical Center. На първо място, най-предизвикателната задача е идентификацията на етиологичния агент. Хемокултурата е важен тест, но за съжаление от 3 до 31% от всички случаи културите остават негативни. Разбира се, този въпрос е пряко свързан с времето на заразяване и определяне на входната врата, но най-сигнификантно лимитира вероятността за положителни хемокултури предварителната антимикуробна терапия. Нашите данни показаха още по-малка тежест на микробиологичните критерии в диагностиката на ПКЕ. Само в 33,8% бяха изолирани положителни хемокултури при болните с ПКЕ. Освен антимикуробната терапия роля играе и различният период на позитивизиране на различните микроорганизми. От тези данни става ясно, че при ПКЕ е неуместно да се приема на първо място положителната хемокултура като голям критерий. Много по-важен критерий за прогнозата на заболяването е изолирането на конкретен причинител. ICE-SAPVIE проучването при 335 болни установи голямо разнообразие на причинители. Смъртоносните *S. aureus* и *CNS* се срещат с еднаква честота по 16% и дават общо 50% смъртност. Нова и по-бърза лабораторна диагностика представиха учени от Университета в Глазгоу на базата на гру-

на от 3-антигенни ELISA тестове за идентифициране на Грам-положителни коки.

За протезните клапи трансторакалната ехокардиография (ТТЕ) по правило е недиагностична. Трансезофагеалната (ТЕЕ) спечели място като стандартен диагностичен метод поради високата резолюция (91-100% специфичност). Негативната ТЕЕ се явява важен прогностичен и клиничен показател за отхвърляне на диагнозата ПКЕ в 68-97%. Според нашите проучвания този метод е особено важен при много ранния ендокардит на протезите, защото вегетации се откриват при 91.9% от болните в тази група, а за всички групи този процент е 87.1%.

Диагнозата на ПКЕ е често трудна и зависи от развитието на процесите в отделните случаи. Най-постоянният симптом е температурата с вероятност на проявление в около 85 % от случаите на ранен ПКЕ и от 58 до 79% от болните с късен ПКЕ. Диапазонът на повишение на температурата е различен под влияние на прилагано вече антибиотично лечение. Нашите резултати показват, че всяко повишение на температурата при оперирани болни изисква насочено диагностично поведение за ПКЕ. Ние установихме в 80% от всички случаи наличие на фебрилитет, като при ранния ПКЕ този процент е значително по-висок (89.5%), отколкото при късния (69%). Третият по тежест симптом са промените в клиничко-лабораторните данни. Анемията при нашите 85 болни се прояви със средна стойност на хемоглобина 109.20, като в много ранния стадий тя се явява съществен симптом в 70.3% от случаите, докато неговото значение е малко при късния ПКЕ едва в 48.3%. Допълнителен критерий към общия процес е повишената скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ) - средно 58,89. Като решаващи за диагнозата на ПКЕ се приемат повишената температура и ехокардиографската находка. При късния ендокардит те се допълват от сърдечна недостатъчност, емболия и други усложнения.

ИМА ЛИ ПРОГРЕС В ЛЕЧЕНИЕТО НА ПКЕ?

През 2001 г. Шестият международен симпозиум по инфекциозен ендокардит на базата на 7 проспективни регистъра в 5 страни и изследвани 335 пациенти с ПКЕ отчете, че прогресът в лечението на ПКЕ за съжаление не е голям за последните 20 години. В момента повечето проучвания сравняват резултатите от медикаментозното и медикаментозно-хирургичното лечение. Сега надделява мнението, че комбинираното медикаментозно-хирургично лечение е за препоръчване, но много клиничисти препоръчват реоперация само при наличие на големи вегетации с тромбоемболични епизоди, застойна сърдечна недостатъчност, клапна дисфункция или по-вирулентни микроорганизми. Трудностите при вземане на терапевтично решение произтичат от факта, че ПКЕ е комплексно заболяване и в индивидуален план се развива много разнообразно. Последните данни на ICE са анализ на 362 болни с ПКЕ, от които 51,9% са оперирани, а останалите са лекувани само медикаментозно. Болничната смъртност при двете групи е почти еднаква - 21,3 % срещу 26,4 %. Анализът показва, че хирургичното лечение не е независим прогностичен фактор за преживяемостта на болните с ПКЕ и това налага дългосрочно проследяване на резултатите за избиране на правилно терапевтично поведение. Нашите резултати дадоха нов поглед върху този проблем. Ранното започване на лечението в много ранната фаза на ПКЕ (първите 10 дни), определя значително намаляване на смъртността в болницата и увеличаване на едногодишната преживяемост. В сравнение с втората (до 3 месеца) група смъртността е 4.8 пъти по-ниска, а едногодишната преживяемост е 1.5 пъти по-висока, независимо от методите на лечение.

Приетата схема за емпирично лечение на ПКЕ – ванкомицин 15 мг/кг интравенозно на 12 ч., рифампицин 300-450 мг р.о.на 8 ч. и гентамицин 1 мг/кг на 8 ч. интравенозно, намалява необходимостта от оперативно лечение, но не влияе на

болничната смъртност и едногодишната преживяемост. По-важен е фактът, че антибиотичното лечение, което започва в първите 10 дни след операцията, сигнификантно намалява необходимостта от реоперация и подобрява прогнозата. Това обаче не се отнася за болните, при които медикаментозното лечение е започнало по-късно. Тогава за предпочитане е оперативното лечение да се съчетае с подходящи антибиотици както при ранния, така и при късния ендокардит.

Много е важно продължителността на лечението да е не по-малка от 4-6 седмици, а за аминокликозидите до 2 седмици. В търсене на най-ефективния терапевтичен подход ICE проучва усилено множество прогностични критерии. Например SAVIE показва при 68 болни, че стафилококус ауреус и мозъчният инсулт са основните фактори, които влошават прогнозата и определят високата смъртност, докато ранното клапно репротезиране не подобрява съществено преживяемостта. През 2003 г. излезе публикация за 214 случая с ПКЕ, събрани от 34 центъра в 15 страни. 21 болни с ПКЕ са били диагностицирани до 60 дни след клапното протезиране и 69 след 365 дни. Най-честата индикация за оперативно лечение беше клапната регургитация (54.5%) при проведено оперативно лечение при 52.3% от болните. Мозъчният инсулт (13.5%), сърдечната недостатъчност (31.2%), вътресърдечният абсцес (33,2%) са най-честите усложнения на ПКЕ. Прави впечатление, че въпреки големия процент на оперирани болни, смъртността се запазва висока. Тези резултати почти изцяло се потвърдиха от мултицентровия анализ, проведен в 39 центъра в 16 страни и показан през тази година на редовния симпозиум по ендокардит. Последните европейски рекомендации ясно определят показанията за оперативно лечение именно на базата на посочените прогностични критерии. В тях се включват ранния протезен ендокардит, протезната дисфункция и обструкция, перивалвуларните усложнения, персистираща инфекция 7-10 дни и неефективна антибиотична терапия, емболични инциденти. Няма да разглеждаме подробно въпроса за видовете хирургично лечение поради липсата на достатъчно категорични данни за преимуществата на едни или други видове протези въпреки надеждите, които се възлагат на хомографта и другите биологични протези.

ПКЕ продължава да бъде тежко усложнение на клапната сърдечна хирургия и ефективността на съвременното лечение е недостатъчна. Нашият принос в решаването на този проблем се състои в това, че включваме идея, която навяваме се ще бъде доразвита и в други центрове в рамките на ICE. Съвременната статистическа обработка на данните показва решаващото значение на ранната диагноза на ПКЕ за правилното терапевтично поведение и успешния изход от заболяването. Пример за това е сравнително ниската смъртност при болни, започнали лечение през първите 10 дни - 12,3%, докато за периода 11 дни – 3 месеца този процент нараства до 31,3%, а при късния ПКЕ до 56,3%. Създаването на общ регистър в България на болните от инфекциозен ендокардит ще допринесе за създаване на целенасочена програма за решаване на този проблем в страната и ще ни направи пълноправни участници в световните научни организации, занимаващи се с проблема.