

Гематологическая маска инфекционного эндокардита как причина лихорадки неясного генеза: клинический случай

Лутохина Ю. А., Андрущишина Т. Б., Эрдниев Т. Н., Мехтиева Г. А., Петушков И. Л., Яснева А. С., Благова О. В.

ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Лихорадка неясного генеза, несмотря на широкие диагностические возможности современной медицины, остается непростой проблемой для клиницистов. Нередко для постановки правильного диагноза необходимо всестороннее обследование пациента, а также совместная работа врачей разных специальностей.

Пациент, 57 лет, госпитализирован в связи с эпизодом потери сознания, немотивированным снижением массы тела и ежедневными вечерними подъемами температуры до 38-39°C, сопровождающимися ознобом и повышенным потоотделением. Ранее обследовался у терапевта, кардиолога и неоднократно у гематолога: данных за инфекционное заболевание, нарушения ритма и проводимости, множественную миелому, лимфопролиферативное заболевание не получено, диагностирована моноклональная гаммапатия неопределенного значения (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS). В анализах крови обнаружены нейтрофильный лейкоцитоз — 9,8 тыс./мкл, анемия средней степени тяжести. Пациент был госпитализирован для установления причины лихорадки неясного генеза. При осмотре в ходе аускультации сердца выявлен систолический шум в проекции митрального клапана, который ранее отсутствовал. При эхокардиографии обнаружены подвижное экзопозитивное образование на митральном клапане, тяжелая митральная регургитация, в связи с чем диагностирован инфекционный эндокардит. Проводилась эмпирическая антибактериальная терапия цефтриаксоном и левофлоксацином. В дальнейшем посеве крови получен рост представителя НАСЕК-группы, *Aggregatibacter actinomycetem comitans*, чувствительного к обоим препаратам. В ходе обследования пациента установлена одонтогенная природа эндокардита. На фоне лечения достигнута стойкая нормотермия, значительная положительная динамика в анализах крови, однако терапия фторхинолонами привела к развитию тендинопатии. В связи с сохраняющейся митральной не-

достаточностью 3 ст. пациенту в плановом порядке выполнено протезирование митрального клапана. При наблюдении в динамике состояние пациента удовлетворительное.

Особенностью данного клинического случая является атипичное течение инфекционного эндокардита, протекающего под гематологической маской, что затруднило его диагностику. При обследовании пациента с лихорадкой неясного генеза необходимо обязательно включать в спектр возможных причин инфекционный эндокардит, принимая во внимание не только классическую клиническую картину, но и многочисленные маски этого заболевания. **Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, НАСЕК, лихорадка неясного генеза, гематологическая маска, анемия, моноклональная гаммапатия неопределенного значения, MGUS, тендинопатия, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 07/06-2024

Рецензия получена 26/06-2024

Принята к публикации 05/07-2024



Для цитирования: Лутохина Ю. А., Андрущишина Т. Б., Эрдниев Т. Н., Мехтиева Г. А., Петушков И. Л., Яснева А. С., Благова О. В. Гематологическая маска инфекционного эндокардита как причина лихорадки неясного генеза: клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(8):4070. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4070. EDN IJRSLM 

Hematologic mask of infective endocarditis as a cause of fever of unknown origin: a case report

Lutokhina Yu. A., Andrushchishina T. B., Erdniev T. N., Mekhtieva G. A., Petushkov I. L., Yasneva A. S., Blagova O. V.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Fever of unknown origin (FUO), despite the wide diagnostic potential of modern medicine, remains a difficult problem for clinicians. Often, making a correct diagnosis requires a comprehensive examination of the patient, as well as the joint work of doctors from different specialties.

A 57-year-old male patient was hospitalized due to an episode of loss of consciousness, unmotivated weight loss and daily evening temperature rises to 38-39°C, accompanied by chills and increased sweating. Previously, he was examined by a general practitioner, a cardiologist, and repeatedly by a hematologist. There was no evidence of an

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: lebedeva12@gmail.com

[Лутохина Ю. А. — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-7154-6794, Андрущишина Т. Б. — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0001-7940-4443, Эрдниев Т. Н. — студент, ORCID: 0000-0003-4253-1646, Мехтиева Гюнель Арзу кызы — студент, ORCID: 0000-0002-9423-1920, Петушков И. Л. — студент, ORCID: 0000-0002-9204-4064, Яснева А. С. — студент, ORCID: 0000-0003-3009-4143, Благова О. В. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-5253-793X].

infectious disease, arrhythmias, multiple myeloma, lymphoproliferative disorders. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) was diagnosed. Blood tests revealed neutrophilia (9800 cells/ μ l) and moderate anemia. The patient was hospitalized to determine the FUO cause. Heart auscultation revealed a systolic murmur in the mitral valve, which was previously absent. Echocardiography revealed a mobile masses on the mitral valve, severe mitral regurgitation, and therefore infective endocarditis was diagnosed. Empirical antibiotic therapy with ceftriaxone and levofloxacin was administered. Further blood culture revealed growth of a HACEK representative *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, sensitive to both drugs. Examination established the odontogenic nature of endocarditis. During treatment, stable normothermia and significant blood count improvement were achieved. However, fluoroquinolone therapy led to tendinopathy. Due to persistent grade 3 mitral regurgitation, the patient underwent routine mitral valve replacement. Further follow-up revealed satisfactory condition of the patient.

A feature of this case is the atypical course of infective endocarditis, occurring under a hematological mask, which made its diagnosis difficult. When examining a FUO patient, infective endocarditis should be included in the range of possible causes, taking into account not only the typical clinical picture, but also the numerous masks of this disease.

Keywords: infective endocarditis, HACEK, fever of unknown origin, hematological mask, anemia, monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS, tendinopathy, case report.

Relationships and Activities: none.

Lutokhina Yu. A.* ORCID: 0000-0002-7154-6794, Andrushchishina T. B. ORCID: 0000-0001-7940-4443, Erdniev T. N. ORCID: 0000-0003-4253-1646, Mekhtieva G. A. ORCID: 0000-0002-9423-1920, Petushkov I. L. ORCID: 0000-0002-9204-4064, Yasneva A. S. ORCID: 0000-0003-3009-4143, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X.

*Corresponding author: lebedeva12@gmail.com

Received: 07/06-2024

Revision Received: 26/06-2024

Accepted: 05/07-2024

For citation: Lutokhina Yu. A., Andrushchishina T. B., Erdniev T. N., Mekhtieva G. A., Petushkov I. L., Yasneva A. S., Blagova O. V. Hematologic mask of infective endocarditis as a cause of fever of unknown origin: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024; 23(8):4070. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4070. EDN IJRSLM

ИЭ — инфекционный эндокардит, ЛЖ — левый желудочек, ЛНГ — лихорадка неясного генеза, ЭхоКГ — эхокардиография, HACEK — *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, and *Kingella kingae*; MGUS — Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (моноклональная гаммапатия неопределенного значения).

Ключевые моменты

- При обследовании пациента с лихорадкой неясного генеза необходимо включать в спектр возможных причин инфекционный эндокардит (ИЭ).
- Гематологическая маска ИЭ может вызывать объективные трудности при постановке диагноза.
- Длительная антибактериальная терапия ИЭ требует мониторинга побочных эффектов, с которыми клиницисты редко сталкиваются при коротких курсах назначения антибиотиков.

Key messages

- When evaluating a patient with fever of unknown origin, infective endocarditis (IE) should be included in the range of possible causes.
- Hematological mask of IE can cause difficulties in making a diagnosis.
- Long-term antibiotic therapy for IE requires monitoring for side effects, which clinicians rarely encounter with short antibiotic courses.

Введение

Лихорадка неясного генеза (ЛНГ) — диагноз, с которым часто сталкиваются врачи разных специальностей в клинической практике. Это состояние характеризуется повышением температуры тела $>38,3^{\circ}\text{C} \geq 3$ раз на протяжении ≥ 3 нед.; причём его этиологию установить не удается, несмотря на 1 нед. стационарного обследования [1]. Чаще всего причиной данной лихорадки являются инфекционные заболевания, злокачественные новообразования, а также воспалительные заболевания соединительной ткани [2]. ЛНГ должна становиться для пациента не заключительным диагнозом, а поводом для детального дообследования, поскольку за этим диагнозом могут скрываться туберкулёз, ВИЧ-инфекция, инфекционный эндокардит (ИЭ), лейкозы, лимфомы, болезнь Крона, системная красная волчанка, саркоидоз и др. жиз-

неугрожающие заболевания, требующие адекватной этиотропной и патогенетической терапии.

Несмотря на достижения современной медицины, проблема ЛНГ не утратила своей актуальности. Сложность заключается в том, что нередко для постановки правильного диагноза необходимо всестороннее обследование пациента, а также совместная работа врачей разных специальностей.

В настоящей статье представлен клинический случай, иллюстрирующий этапы обследования и лечения пациента, который поступил в клинику в связи с ЛНГ. В ходе диагностического поиска было верифицировано наличие ИЭ, который не был своевременно распознан на догоспитальном этапе в связи с тем, что основное внимание уделялось внесердечным проявлениям ИЭ, имитировавшим картину иного заболевания (маска ИЭ [3]).

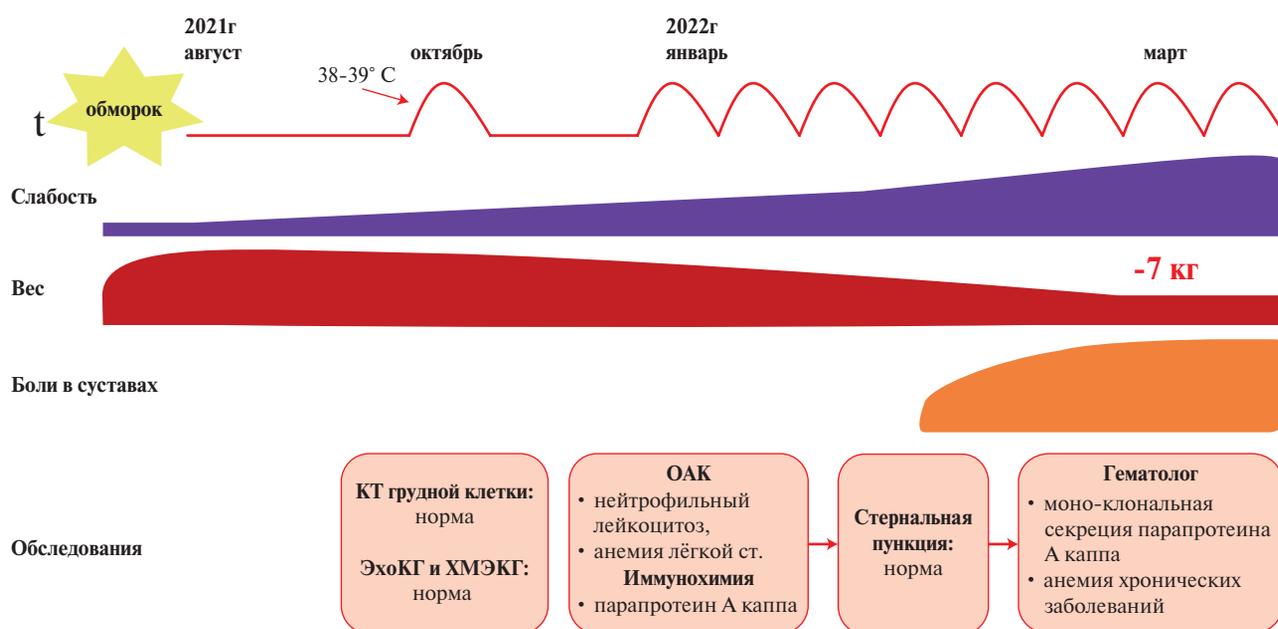


Рис. 1 Графический анамнез пациента Ш. (временная шкала).

Примечание: КТ — компьютерная томография, ОАК — общий анализ крови, ст. — степень, ХМЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЭхоКГ — эхокардиография.

Клинический случай

Информация о пациенте

Пациент Ш., 57 лет, поступил в больницу с жалобами на ежедневные подъемы температуры тела до 38-39°C по вечерам в течение 5 ч, сопровождающиеся ознобом, повышенным потоотделением, купирующиеся самостоятельно, на общую слабость, быструю утомляемость (рисунок 1).

Из анамнеза известно, что вплоть до 57 лет считал себя здоровым человеком, за медицинской помощью не обращался, не обследовался, физические нагрузки переносил хорошо.

В августе 2021г однократный эпизод потери сознания в вертикальном положении (во время жары на похоронах). В конце октября 2021г эпизод повышения температуры тела до 38-39°C, кашля не отмечал. При выполнении компьютерной томографии органов грудной клетки инфильтративных изменений не выявлено. В последующем температура тела нормализовалась, однако сохранялись общая слабость, быстрая утомляемость, похудел на 5 кг за несколько месяцев.

С января 2022г вновь стал отмечать ежедневные подъемы температуры тела до 38-39°C по вечерам в течение 5 ч, сопровождающиеся ознобом, повышенным потоотделением, в течение последнего месяца возникли боли в коленных, голеностопных суставах. Обследовался амбулаторно у терапевта, кардиолога, инфекциониста и гематолога. На электрокардиограмме (ЭКГ): ритм синусовый, признаки значимой гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). При эхокардиографии (ЭхоКГ) — увеличение конечного диастолического размера ЛЖ до

6 см, фракция выброса не снижена, клапаны не изменены. В анализе крови — нейтрофильный лейкоцитоз (9,8 тыс./мкл), анемия средней степени тяжести. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и мочи в зоне бета-2-глобулинов выявлен моноклональный компонент, представленный парапротеином А каппа (1,39 г/л), в моче следовые количества парапротеина А каппа.

При выполнении стеральной пункции (от 20.01.2022) — костномозговой пунктат полиморфный с небольшим избытком бластов (2,4%) и расширением гранулоцитарного ряда (промиелоциты снижены (0,4%), повышение метамиелоцитов (20%), нейтрофильных миелоцитов (19,8%), снижение лимфоцитов до 16% (эритроцитоз нормобластический с чертами мегалобластоидности). Состояние расценено гематологом как моноклональная секрция парапротеина А каппа, или моноклональная гаммапатия неопределенного значения (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS), анемия хронического заболевания легкой степени. Данных за множественную миелому, лимфопролиферативное заболевание не получено. В анализе крови на антитела к Ig SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) к RBD-домени S ниже диагностического титра. Поступил в Факультетскую терапевтическую клинику им. В. Н. Виноградова 22 марта 2022г.

Результаты физикального осмотра

При первичном осмотре в отделении состояние средней степени тяжести. Рост 170 см. Вес 65,0 кг. Индекс массы тела 22,49 кг/м². Температура тела 37,5°C. Кожные покровы обычной окраски. Пастоз-

Таблица 1

Данные лабораторного обследования пациента

| Показатель | При поступлении | Перед выпиской | После хирургического лечения | Референсные значения |
|---|-----------------|----------------|------------------------------|----------------------|
| Общий анализ крови | | | | |
| Эритроциты, $10^{12}/л$ | 3,52 | 4,19 | 4,59 | 4,3-6,1 |
| Гемоглобин, г/л | 87,1 | 107 | 132 | 132-180 |
| Гематокрит, % | 26,4 | 34,8 | 38,5 | 39-52 |
| Цветовой показатель | 0,74 | 0,77 | 0,86 | 0,8-1,05 |
| Лейкоциты, $10^9/л$ | 13,55 | 9,77 | 8,44 | 4-11 |
| Тромбоциты, $10^9/л$ | 660 | 508 | 364 | 150-450 |
| СОЭ, мм/ч | 110 | 80 | 7 | 2-20 |
| Нейтрофилы, % | 78,96 | 47,9 | 50 | 45-72 |
| Лимфоциты, % | 14,56 | 35,1 | 38,4 | 18-44 |
| Моноциты, % | 4,98 | 8,9 | 7,7 | 2-12 |
| Эозинофилы, % | 1,07 | 7,1 | 3,1 | 0-5 |
| Базофилы, % | 0,43 | 1,0 | 0,8 | 0-5 |
| Нейтрофилы, $10^9/л$ | 10,71 | 4,68 | 4,22 | 1,5-7 |
| Лимфоциты, $10^9/л$ | 1,97 | 3,43 | 3,24 | 1-3,7 |
| Моноциты, $10^9/л$ | 0,67 | 0,87 | 0,65 | 0,1-0,7 |
| Эозинофилы, $10^9/л$ | 0,14 | 0,69 | 0,27 | 0-0,4 |
| Базофилы, $10^9/л$ | 0,06 | 0,1 | 0,06 | 0-0,1 |
| Биохимический анализ крови | | | | |
| Креатинин, мкмоль/л | 94 | 96 | 104 | 80-115 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 77 | 75 | 67,8 | >90 |
| СРБ, мг/л | 123,7 | 14 | 3,7 | 0-5 |
| Ферритин, нг/мл | 631 | 330 | 132 | 30-300 |
| Железо, мкмоль/л | 1,8 | 6,8 | 10,99 | 11-33 |
| Коагулограмма | | | | |
| Фибриноген, г/л | 6,4 | 4,9 | 3,89 | 1,8-4 |
| Исследование мочи по Нечипоренко | | | | |
| Лейкоциты, кл./мл | 1000 | 4500 | 250 | <2000 |
| Эритроциты, кл./мл | 17500 | 5750 | 100 | <1000 |

Примечание: кл. — клеток, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

ность голеней. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16/мин. Область сердца: пульсация верхушечного толчка определяется в 6 межреберье, на 1 см кнаружи от среднеключичной линии. Тоны сердца ритмичны, приглушены. Интенсивный систолический шум в проекции верхушки сердца, распространяющийся на левую подмышечную область. Частота сердечных сокращений 75 уд./мин, артериальное давление 110/70 мм рт.ст. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень не увеличена. Пальпируется нижний полюс селезенки. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Щитовидная железа при пальпации не увеличена.

Предварительный диагноз

Подострый ИЭ с поражением митрального клапана.

Временная шкала (рисунок 1).**Диагностическая оценка**

При поступлении в клинику по данным клинического анализа крови отмечалась микроцитарная гипохромная анемия средней степени тяжести — эритроциты — $3,52 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 87,1 г/л, гематокрит — 26,4%, средний объем эритроцита (mean corpuscular volume, MCV) — 75 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (mean cell hemoglobin, MCH) — 24,7 пг, цветовой показатель — 0,74. Кроме того, в анализах крови присутствовал ярко выраженный воспалительный синдром: нейтрофильный лейкоцитоз — $13,55 \times 10^9/л$, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 110 мм/ч, концентрации ферритина — до 631 нг/мл, С-реактивного белка — до 123,7 мг/л (таблица 1).

В общем анализе мочи обращала на себя внимание микрогематурия (эритроциты — 15-20 в поле зрения), что было верифицировано при исследовании мочи по Нечипоренко — эритроциты 17500 клеток/мл.

По данным ЭхоКГ выявлен пролапс задней створки митрального клапана с митральной регургитацией 3 ст., из межпредсердной перегородки в сторону левого предсердия определялось подвижное эхопозитивное образование размерами 8×5 мм. Далее было выполнена чреспищеводная ЭхоКГ, по данным которой подтверждено наличие вегетации на задней створке митрального клапана размером 8×4 мм.

Таким образом, наиболее вероятной причиной ЛНГ представлялся ИЭ. Проведен 3-кратный посев крови на высоте лихорадки, после которого по согласованию с клиническим фармакологом начата эмпирическая монотерапия цефтриаксоном 2,0 г внутривенно (в/в).

В состоянии пациента на фоне антибактериальной терапии отмечена положительная динамика в виде тенденции к снижению температуры тела, однако в вечерние часы ее подъемы до 37,7°С сохранялись, в связи с чем к лечению был добавлен левофлоксацин 1000 мг/сут., после чего температура полностью нормализовалась.

В посевах крови во всех 3-х пробах получен рост микроорганизма из НАСЕК-группы *Aggregatibacter actinomycetem comitans*, чувствительного как к цефтриаксону, так и к левофлоксацину. Кроме того, проводилась кардиотропная терапия конкором и верошипином.

В рамках поиска источника инфекции пациент был осмотрен стоматологом: подтверждена одонтогенная природа эндокардита. Больной не обращался к стоматологу >20 лет. При осмотре выявлены 7 кариозно измененных зубов, генерализованный периодонтит, подвижность зубов 3 ст. После экстракции суммарно 7 зубов (в два этапа) отмечался однократный эпизод повышения температуры тела до 37,8°С, в дальнейшем температура тела стойко нормализовалась.

В анализах мочи сохранялась микрогематурия. При ультразвуковом исследовании почек патологических изменений не выявлено, в связи с чем изменения в анализе мочи рассмотрены как проявление специфического гломерулонефрита в рамках ИЭ.

В динамике отмечено снижение провоспалительных показателей крови (таблица 1), нарастания признаков нефрита также не отмечено, напротив, в анализе мочи по Нечипоренко количество эритроцитов снизилось до 5750 клеток/мл.

На 15 сут. пребывания в стационаре пациент стал отмечать боль, отек и гиперемия в области левой стопы в отсутствие предшествующей травмы. Выполнено ультразвуковое исследование: данных за тромбоз вен нижней конечности не получено, однако ближе к медиальному краю стопы со стороны подошвы обнаружена межмышечная гематома (скопление жидкости) 12×25 мм. В анализах крови отмечен воспалительный ответ в виде нейтрофиль-

ного лейкоцитоза, нарастания острофазовых показателей, гиперурикемии не отмечено. Консультирован ревматологом. Состояние расценено как тендинопатия на фоне терапии левофлоксацином. Рекомендовано местное и системное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. По согласованию с клиническим фармакологом доза препарата была снижена до 500 мг/сут., затем левофлоксацин был отменен.

В контрольных анализах крови отмечена тенденция к снижению уровня провоспалительных маркеров. На фоне проводимого лечения достигнута стойкая нормотермия, гемодинамические показатели оставались в пределах нормальных значений.

Пациент консультирован кардиохирургом, рекомендовано оперативное лечение (протезирование митрального клапана) в плановом порядке.

Клинический диагноз

Основное заболевание: вторичный подострый ИЭ, вызванный *Aggregatibacter actinomycetem comitans*, с поражением митрального клапана и формированием недостаточности 3 ст. Пролапс митрального клапана.

Осложнения: хроническая сердечная недостаточность IIА стадии, 1-2 функционального класса. Острый гломерулонефрит, гематурическая форма, с исходом в выздоровление. Хроническая болезнь почек 3б стадии — скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ минимально 42 мл/мин/1,73 м². Тендинопатия обеих стоп на фоне терапии левофлоксацином. Анемия хронических заболеваний средней степени тяжести.

Фоновое заболевание: моноклональная гаммапатия неопределенного значения (уровень парапротеина А каппа 1,39 г/л).

Дифференциальная диагностика

Трудности, возникшие с постановкой диагноза ИЭ на догоспитальном этапе, связаны с атипичным течением заболевания. ИЭ протекал под так называемой гематологической маской, когда на первый план в клинической картине выходили высокий нейтрофильный лейкоцитоз с анемией, сопровождавшиеся лихорадкой, что нередко встречается при миелопролиферативных заболеваниях. В связи с этим пациент неоднократно направлялся к гематологу. Даже после того, как изменения, полученные по результатам стеральной пункции, были расценены гематологом как вторичные, дальнейший поиск возможного очага инфекции не дал результатов. Амбулаторно не проводилось повторной ЭхоКГ (ни трансторакальной, ни чреспищеводной), т.к. ИЭ не был включен в спектр возможных причин ЛНГ. Вместе с тем, уже при первичном осмотре пациента при госпитализации в клинику обращал на себя внимание интенсивный систолический шум в области верхушки сердца, а тяжелая митральная недостаточность и вегетация были об-

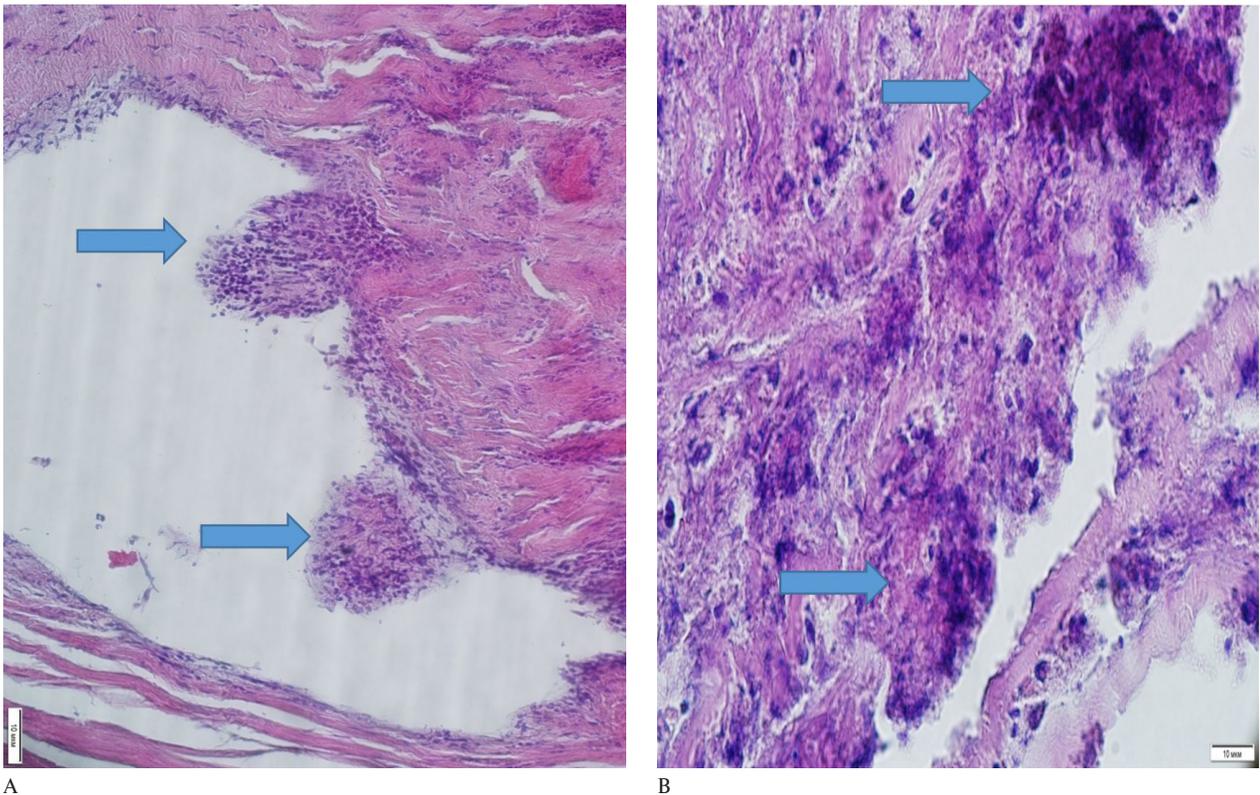


Рис. 2 Препараты клапанов сердца, полученные во время хирургического вмешательства: А) Участки фибриноидного некроза в клапане; В) Тромботические наложения с примесью колонии микробов на поверхности клапана.

наружены при трансторакальной ЭхоКГ и в дальнейшем верифицированы при чреспищеводном исследовании.

Медицинские вмешательства

06.06.2022 пациенту была выполнена операция: протезирование митрального клапана из миниторакотомного доступа. По данным морфологического исследования иссеченного клапана поставлен диагноз: септический (инфекционный) эндокардит склерозированного митрального клапана (рисунок 2).

Динамика и исходы

17.08.2022 пациенту проведена контрольная ЭхоКГ: функция протеза митрального клапана не нарушена, камеры сердца вернулись к нормальным размерам, митральная регургитация не >1 ст., локальная и глобальная сократимость ЛЖ не нарушены. В клиническом и биохимическом анализах крови патологических изменений не выявлено (таблица 1), как и в общем анализе мочи и анализе мочи по Нечипоренко.

На данный момент, спустя 2 года после хирургического лечения, состояние пациента остается удовлетворительным, результаты ЭхоКГ без отрицательной динамики.

Обсуждение

ИЭ является одной из частых причин ЛНГ [2]. Заболеваемость ИЭ варьирует от 46,3 до 150 чело-

век/1 млн жителей/год, соотношение мужчин и женщин составляет 2:1 [4]. Лишь в 1-3% случаев возбудителями ИЭ становятся бактерии группы НАСЕК. Средний срок постановки диагноза ИЭ составляет от 1 (*Haemophilus spp.*) до 3 мес. (*Aggregatibacter* и *Cardiobacterium spp.*) [5, 6]. В описанном нами случае прошло около 8 мес. от начала заболевания, прежде чем был поставлен верный диагноз. От момента появления первого эпизода лихорадки (октябрь 2021г) и стойкого повышения температуры (январь 2022г) до назначения этиотропного лечения прошло 5 и 3 мес., соответственно.

Существуют различные варианты атипичного течения ИЭ, именуемые "масками ИЭ", которые затрудняют постановку правильного диагноза. К таковым относится почечная маска, которая может проявляться симптомами острого гломерулонефрита, выходящего на первый план в клинической картине; эмболическая маска, когда наиболее яркими проявлениями заболевания становятся эмболии в почки, головной мозг (с развитием инсульта), селезенку; сосудистая маска, при которой болезнь начинается с развития геморрагического васкулита; кардиологическая, проявляющая себя развитием инфаркта миокарда и нарушениями ритма; неврологическая маска, при которой в начале заболевания могут развиваться менингит, инфаркт мозга или субарахноидальное кровоизлияние [7]. Кроме того, ИЭ может начинаться по типу острого инфекционного заболе-

вания, например, гриппа, малярии и других инфекций [4]. В данном же случае сложность установления причины ЛНГ заключалась в том, что ИЭ протекал под гематологической маской, которая проявлялась нейтрофильным лейкоцитозом и анемией, в связи с чем пациент неоднократно был проконсультирован гематологом. Примечательно, что на протяжении всего периода диагностического поиска на амбулаторном этапе больному не была назначена антибиотикотерапия. Именно на этом основании до получения результатов посевов крови было принято решение о назначении монотерапии цефтриаксоном, к которому в последующем оказался чувствителен выделенный возбудитель. Вместе с тем, на 3 сут. у пациента сохранялись подъемы температуры тела в вечернее время, в связи с чем к лечению был добавлен левофлоксацин с последующей отменой цефтриаксона.

ИЭ, вызванный *Aggregatibacter Actinomycetem comitans*, представляет собой подострое или хроническое заболевание, при котором выраженность симптомов (основным из которых является лихорадка) может меняться, что усложняет раннюю диагностику. Диагноз в острой фазе ставится крайне редко [6]. Представители *Aggregatibacter* обнаруживаются в 36% случаев эндокардитов, вызванных НАСЕК-группой [5]. Это грамотрицательные бактерии, которые являются частью нормальной флоры полости рта и верхних дыхательных путей человека. В частности, *Aggregatibacter Actinomycetem comitans* наиболее распространена в десневых и наддесневых щелях и является частой причиной агрессивного периодонтита [8]. Как правило, эти микроорганизмы определяются у пациентов с ранее существовавшим структурным заболеванием сердца [5]. У нашего пациента при ЭхоКГ выявлен пролапс задней створки митрального клапана, который, вероятно, и послужил фоном для развития настоящего заболевания.

Поскольку данные бактерии являются обитателями ротовой полости, они способны попадать в кровоток во время стоматологических манипуляций или на фоне заболеваний пародонта. Существует исследование, в котором проанализировано 102 случая ИЭ, вызванного конкретно *Aggregatibacter actinomycetem comitans* [6]. Установлено, что у 43 пациентов из 102 одним из главных факторов риска развития эндокардита послужило стоматологическое заболевание (кариес и болезни пародонта). Спонтанная бактериемия на фоне кариозного поражения зубов становится причиной ИЭ [6]. Из анамнеза пациента известно, что он многие годы не посещал врачей, в т.ч. стоматологов, т.к. считал себя здоровым и не нуждающимся в консультациях специалистов. Причиной возникновения ИЭ в данном случае стало кариозное поражение 7 зубов пациента.

Основной линией лечения ИЭ, вызванного бактериями группы НАСЕК, являются цефтриак-

сон и фторхинолоны [4]. На фоне лечения данными препаратами у пациента отмечались положительная динамика в отношении провоспалительных показателей, улучшение общего состояния, была достигнута стойкая нормотермия. Вместе с тем, поскольку ИЭ лечится длительным приёмом антибактериальных препаратов в больших дозах, растёт вероятность возникновения различных побочных эффектов препаратов. Терапия фторхинолонами связана с риском развития тендинопатии, которая может возникнуть в среднем через 18 сут. от начала приёма [9]. В описанном случае тендинопатия проявилась ещё в более ранние сроки — на 12 сут. С целью регресса симптомов тендинопатии левофлоксацин был отменён. Тем не менее, суммарная продолжительность антибактериальной терапии составила около 3 нед., что является достаточным сроком для подавления инфекционного процесса при ИЭ нативного клапана [4]. Пациенту было успешно выполнено хирургическое лечение в связи с сохраняющейся тяжелой митральной регургитацией. При наблюдении за пациентом в динамике было отмечено существенное улучшение его состояния: возросла толерантность к физическим нагрузкам и полностью нормализовались лабораторные показатели, при ЭхоКГ размеры камер сердца пришли в норму, данных за дисфункцию протеза не получено.

Следует отдельно отметить наличие у больного MGUS. Распространенность олигосекреторной моноклональной гаммапатии в популяции >50 лет, к которой принадлежит наш пациент, составляет не <3% [10, 11]. MGUS — самостоятельная гематологическая патология, и не является "маской" ИЭ. В то же время, есть данные, согласно которым MGUS повышает риск инфекций [12]. В частности, в литературе описано 3 случая развития ИЭ у больных MGUS (в 2-х случаях возбудителем являлась *Coxiella Burnetii*, а в одном *Lactobacillus plantarum*) [13-15]. Тем не менее, ИЭ не относится к заболеваниям, ассоциированным с MGUS.

Заключение

При обследовании пациента с ЛНГ необходимо обязательно включать в спектр возможных причин ИЭ, принимая во внимание не только классическую клиническую картину, но и многочисленные маски этого заболевания. В связи с продолжительной антибактериальной терапией ИЭ следует сохранять настороженность в отношении высокого риска развития побочных эффектов, в т.ч. тех, с которыми врачи редко сталкиваются в рутинной клинической практике.

Прогноз для пациента

В целом, прогноз для пациента благоприятный. Однако он находится в группе высокого риска рецидива ИЭ (ранее перенесенный ИЭ плюс протезиро-

ванный митральный клапан), что требует антибактериальной профилактики при вмешательствах, сопровождающихся бактериемией.

MGUS имеет благоприятное течение с частой прогрессированием в злокачественную форму ~1% в год, однако требуется регулярный скрининг в виде оценки клинического анализа крови и тестов на моноклональную гаммапатию [10, 11].

Литература/References

- Mukhin N.A. Fever of unknown origin. Pharmateca. 2011;19:9-14. (In Russ.) Мухин Н.А. Лихорадка неясного генеза. Фарматека. 2011;19:9-14.
- Fusco FM, Pisapia R, Nardiello S, et al. Fever of unknown origin (FUO): Which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005-2015 systematic review. BMC Infect Dis. 2019;19(1):653-63. doi:10.1186/s12879-019-4285-8.
- Vinogradova TL, Chipigina NS, Butkevich OM. Diagnosis of infectious endocarditis with extra-cardiac (systemic) manifestations. Bulletin of the Russian State Medical University. 2001;1;40-3. (In Russ.) Виноградова Т.Л., Чипигина Н.С., Буткевич О.М. Диагностика инфекционного эндокардита с внесердечными (системными) проявлениями. Вестник РГМУ. 2001;1;40-3.
- Tyurin VP. Infectious endocarditis: a guide edited by Yu.L. Shevchenko, 2nd ed., reprint. and additional M.: Geotar-Med, 2013. 368 p. (In Russ.) Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты: руководство под ред. Ю.Л. Шевченко, 2-е изд., перераб. и доп. М.: Гэотар-Мед, 2013. 368 с. ISBN: 978-5-9704-2554-1.
- Demin AA, Kobalava ZhD, Skopin II, et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(10):5233. (In Russ.) Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И. и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств у взрослых. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):5233. doi:10.15829/1560-4071-2022-5233.
- Paturel L, Casalta JP, Habib G, et al. Actinobacillus actinomycetemcomitans endocarditis. Clin Microbiol Infect. 2004;10(2):98-118. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.00794.x.
- Chipigina NS, Ozeretskiy KS. Infectious endocarditis: extra-cardiac manifestations. Heart. 2003;2(5):231-5. (In Russ.) Чипигина Н.С., Озеретский К.С. Инфекционный эндокардит: внесердечные проявления. Сердце. 2003;2(5):231-5.
- Revest M, Egmann G, Cattoir V, et al. HACEK endocarditis: state-of-the-art. Expert Rev Anti Infect Ther. 2016;14(5):523-30. doi:10.1586/14787210.2016.1164032.
- Alves C, Mendes D, Marques FB. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(10):1431-43. doi:10.1007/s00228-019-02713-1.
- Smirnov AV, Afanasyev BV, Poddubnaya IV, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: Consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment. Nephrology. 2019;23(6):9-28. (In Russ.) Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. Нефрология. 2019;23(6):9-28. doi:10.36485/1561-6274-2019-23-6-9-28.
- Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia. 2010;24(6):1121-7. doi:10.1038/leu.2010.60.
- Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: a population-based study. Haematologica. 2012;97(6):854-8. doi:10.3324/haematol.2011.054015.
- Bozza S, Graziani A, Borghi M, et al. Case report: Coxiella burnetii endocarditis in the absence of evident exposure. Front Med (Lausanne). 2023;4;10:1220205. doi:10.3389/fmed.2023.1220205.
- Struve J, Weiland O, Nord CE. Lactobacillus plantarum endocarditis in a patient with benign monoclonal gammopathy. J Infect. 1988;17(2):127-30. doi:10.1016/s0163-4453(88)91599-x.
- Marschall HU, Döller G. Chronische. Q-Fieber-Infektion (Q-Fieber-Endokarditis) mit benigner monoklonaler Gammopathie [Chronic Q fever infection (Q fever endocarditis) with benign monoclonal gammopathy]. Internist (Berl). 1985;26(10):640-2.

Информированное согласие

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 01.06.2024).

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.