

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования**

**«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский  
университет имени академика И.П. Павлова»**

**Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и  
функциональной диагностики с клиникой

## **ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ**

**(патогенез, клиническая картина, диагностика, подходы к терапии)**

*Учебно-методическое пособие для клинических ординаторов,  
врачей общей практики, кардиологов*

**Санкт-Петербург**

**2019**

УДК

ББК

И 74

Составители: О.А. Беркович, Е.А. Баженова, Е.И. Баранова, О.Д. Беляева, О.Н. Жданова, А.Я. Гудкова, Н.А. Корельская, О.М.Моисеева

Под редакцией академика РАН, д.м.н., профессора Е.В. Шляхто

Рецензент:

Заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, д.м.н., профессор В.И.Трофимов

Утверждено на заседании ЦМК факультета последипломного образования ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова. Протокол № 1от 22.01.2019

И74       Инфекционный эндокардит: учебно-методическое пособие/сост.: О.А. Беркович [и др.]; под редакцией Е.В.Шляхто. - СПб.:РИЦ ПСПбГМУ, 2019. – с.

ISBN

Пособие составлено в соответствии с учебным планом и рабочей программой изучения дисциплины кардиология. В данном пособии приводятся современные сведения об этиологии, патогенезе и клинических проявлениях инфекционного эндокардита. Детально представлены современные методы его диагностики, профилактики и лечения. Подробно описаны наиболее часто встречающиеся клинические ситуации. Содержание пособия соответствует клиническим протоколам обследования и лечения, принятым в РФ за период 2014-2018 годов и рекомендованным Минздравом РФ для использования в учебном процессе. Оно предназначено для клинических ординаторов, врачей общей практики.

ISBN

@РИЦ ПСПбГМУ, 2019

### **Список используемых сокращений**

АБ	– антибиотики
ВПС	– врожденные пороки сердца
ИЭ	– инфекционный эндокардит
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
СН	– сердечная недостаточность
ТТЭхоКГ	– трансторакальная эхокардиография
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧП ЭхоКГ	– чреспищеводная эхокардиография
ЭПК	– эндокардит протезированного клапана
ЭхоКГ	– эхокардиография

## Содержание

Список используемых сокращений .....	4
История изучения инфекционного эндокардита .....	5
Команда эндокардита.....	11
Определение, эпидемиология, этиология и патогенез инфекционного эндокардита.....	13
Классификация инфекционного эндокардита.....	20
Клиника инфекционного эндокардита.....	22
Диагностика инфекционного эндокардита.....	25
Особенности инфекционного эндокардита у различных групп населения.....	32
Принципы терапии инфекционного эндокардита .....	34
Показания к хирургическому лечению инфекционного эндокардита .....	38
Профилактика инфекционного эндокардита.....	39
Литература .....	41
Приложение .....	42

## История изучения инфекционного эндокардита [1]

Первое упоминание об инфекционном эндокардите (ИЭ) относится к началу XVI в. и принадлежит личному лейб-медику короля Генриха II и Екатерины Медичи Ж.Ф.Фернелю. Через несколько лет Л.Ривьер (1646) описал эндокардит аортального клапана: при аутопсии пациента, обратившегося с жалобами на сердцебиение и одышку, у которого были обнаружены «маленькие круглые выросты, самый большой из которых был размером с лесной орех и закрывал выходной тракт левого желудочка». Это описание вошло в его монументальный труд «Opera medica universa», опубликованный в 1674 году. Спустя 60 лет Дж.Б.Морганьи (1734) описал 36-летнего пациента с «жидкостью в легких», редким пульсом, отеками и гонореей, у которого при аутопсии был выявлен ревматический порок аортального клапана, осложнившийся эндокардитом.

Личный медик Наполеона и основоположник клинической медицины во Франции Ж.-Н.Корвизар ввел термин «вегетация». В своей монографии он первым описал инфекционное поражение митрального клапана и предположил, что вегетации могут быть сифилитического генеза, иметь разные размеры, вплоть до гигантских, и вызывать обструкцию кровотока через клапаны сердца. Британский врач Дж.Ходгсон (1815) первым описал случай дистальной эмболии при эндокардите аортального клапана. После изобретения стетоскопа французским врачом Р.Т. Лаэннеком (1816) началась новая эра в кардиологии. Это открытие позволило выявлять эндокардит при жизни. Р. Лаэннек описал несколько случаев ИЭ и первым отметил, что вегетации располагаются по току крови.

Первое детальное описание эндокардита принадлежит французскому врачу-терапевту Ж.Буйо (1834). Именно он ввел термины «эндокард» и «эндокардит» и описал три периода поражения клапана при эндокардите: 1) образование кровяных сгустков, размягчение, изъязвление и нагноение; 2)

организация и фиброз отдельных участков; 3) уплотнение и кальцификация участка поражения эндокарда с сужением отверстия клапанов сердца или без него.

В XIX в. представления о клинической картине ИЭ и его осложнениях расширились. Британский врач У. Киркс описал левосторонний эндокардит, проявляющийся лихорадкой, профузным потоотделением, кожной сыпью, систолическим шумом и инсультами, вызванными эмболией, и правосторонний, развитие которого может осложняться эмболией в легочную артерию. Во второй половине XIX в. известные клиницисты Ж.-М. Шарко и А. Вульпиан пришли к выводу, что гипертермия, озноб и спленомегалия - симптомы эндокардита, возникающие вследствие действия токсинов, выделяющихся воспаленным эндокардом.

Э.Ф. Винг, врач из Норвегии, первым предположил, что эндокардит имеет инфекционную природу. В.Дж. Хейберг, профессор-патологоанатом из Норвегии, выявил поражение митрального клапана по типу «язвенного эндокардита» с множественными вегетациями, сочетающееся с многочисленными инфарктами в почках и селезенке.

Б. Брамвелл (1884), врач невролог из Эдинбурга, опубликовал обзор всех имеющихся данных об этом заболевании, включая этиологию, патологоанатомическую картину, клинические проявления, дифференциальный диагноз, прогноз и кратко лечение. Он отметил, что левосторонний ИЭ встречается чаще, чем правосторонний, детально описал такие варианты поражения, как вегетация, абсцесс створки и аневризма, перфорация створки, разрушение хорды, представил несколько иллюстраций клапанов, пораженных при эндокардите.

Большой вклад в современное представление об ИЭ внес канадский врач сэр Уильям Ослер. Он опубликовал статью (1881) в которой признал определенную роль микрококков в патогенезе эндокардита и выразил мнение, что эти агенты могут быть причиной развития эндокардита у людей,

предрасположенных к этому заболеванию. У. Ослер предложил простую классификацию эндокардита, основанную на клинической картине. Он выделил две формы болезни, описав их как простой и злокачественный эндокардит: *«простой протекает с небольшим количеством легких симптомов и имеет благоприятный прогноз, а злокачественный – с тяжелыми нарушениями, обширным поражением клапанов с изъязвлением и выростами на них»*. Также У. Ослер отмечал, что *«название «острый» должно быть использовано для обозначения тех форм, которые сопровождаются пролиферацией [вегетации] и экссудацией с поверхности эндокарда, в отличие от хронической»*.

Особое внимание У. Ослер уделял вопросам диагностики ИЭ. По его мнению, наличие неправильной лихорадки и эмболического синдрома достаточно для подтверждения диагноза. У. Ослер (1908) опубликовал большой труд «Endocardites infectieuses chroniques» о длительном течении эндокардита у 10 пациентов (продолжительность заболевания составляла от 4 до 13 месяцев), который он писал в течение 20 лет. Наиболее часто идентифицированным микроорганизмом стал стрептококк. Это было первое описание подострого бактериального эндокардита (который также называли эндокардитом Ослера). На основании экспериментальных работ Х. Риберта и В. Высокович в конце XIX века было установлено, что первично развивается небактериальный тромботический эндокардит, а затем происходит колонизация эндокарда циркулирующими в крови бактериями.

В начале XX в. английский врач Т.Д.Хордер предположил, что большую роль в развитии ИЭ играют врожденные пороки сердца или предшествующее поражение клапанов, возможными входными воротами инфекции являются желудочно-кишечный тракт и ротовая полость, в качестве основного возбудителя был выделен стрептококк. Также Т. Хордер предложил свою классификацию эндокардита: латентная, фульминантная, острая, хроническая и подострая формы.

Благодаря достижениям в технике окрашивания по Граму некоторые исследователи, такие как Х. Шотмюллер, Э. Либман, стали активно развивать знания о микробиологии эндокардита. Были выделены отдельные возбудители инфекционного эндокардита – кокки и зеленеющий стрептококк при различных поражениях клапанов.

Американский врач Дж. Байер в своей работе дал наиболее полное описание поражения почек при подостром бактериальном эндокардите по типу гломерулонефрита, отметив «патологическое повреждение клубочков почек».

В начале XX в. накопилось уже достаточно клинических данных об ИЭ, но эффективного метода его лечения так и не было. Революцию в лечении бактериальных инфекций, в том числе ИЭ, произвело открытие пенициллина.

Э.Дж. Волос и соавт. из университета Дюка первыми предположили, что удаление инфицированного клапана и замена его клапанным протезом должны уменьшить признаки сердечной недостаточности и нормализовать температуру тела. В 1963 году - провели первое в мире протезирование аортального клапана. В 1965 году - первое протезирование митрального клапана у больного с активным инфекционным процессом.

Важным этапом изучения ИЭ стало открытие в 1970-х гг. метода прижизненной визуализации вегетаций. Х. Фейгенбаум собрал серию наблюдений, в которой обращалось внимание на визуализацию вегетаций при эхокардиографии в М-режиме. Д. Стюарт и соавт. (1980) из университета Дюка доложили о том, что у 54% пациентов с ИЭ удалось выявить вегетации при эхокардиографии.

В 90-х гг. XX в. ученые университета Дюка внесли огромный вклад в развитие знаний об ИЭ. Так, сотрудники университета Д.Дюрак с соавт. (1994) систематизировали и обобщили данные об ИЭ, в том числе собственные, и заменили патологоанатомический критерий обнаружения

вегетации на эхокардиографический, что легло в основу новой классификации. Авторы выделили определенный, возможный и отвергнутый диагнозы ИЭ. При этом определенный диагноз можно было установить при жизни пациента. В Университете Дюка были разработаны критерии диагностики с использованием модификации Д. Дюрака и принципа Т.Д. Джонсона, предложившего разделять критерии на большие и малые. Таким образом, для диагностики ИЭ, эхокардиография и культура крови имели одинаковый вес и служили основными критериями. Это привело к увеличению случаев правильной и ранней диагностики заболевания.

В 1997 году в США American Heart Association выпустила первые рекомендации по антибактериальному лечению ИЭ. В 1998 году в Великобритании рабочая группа Британской ассоциации микробиологов опубликовала национальные рекомендации по антибактериальному лечению эндокардита. В том же году европейская рабочая группа по ИЭ общества внутренних болезней и клинической фармакологии выпустила рекомендации по антибактериальному и хирургическому лечению эндокардита.

Большой вклад в развитие учения об ИЭ внесли и российские ученые. Затяжной септический эндокардит впервые диагностировали и описали В.И. Ильинский, М. Шах-Паронианц (1864). Они первые выделили две клинико-анатомические формы – первичный и вторичный ИЭ. Значительный вклад в описание эндокардита как самостоятельной нозологической формы болезни внес А.П. Ланговой (1884), описавший четыре случая заболевания. Спустя год А.Н. Остроумов и А.П. Ланговой (1885) доказали, что по патогенезу эндокардит не имеет ничего общего с ревматизмом. Дальнейшее изучение ИЭ связано с именами Е.И. Марцинковского(1896), впервые представившего данные об отсутствии специфического возбудителя и возможности развития заболевания при «заражении организма различными бактериями», и Т.Г. Лукина(1909), впервые описавшего геморрагии в конъюнктиву глаз (симптом Лукина). Значительный вклад в изучение эндокардита в первой половине

XXв. внесли С.С. Зимницкий (1926), Г.М. Зорохович (1926), К.Ф. Флеров (1926), А.С. Позов (1926), Д.О. Крылов (1928), А.Н. Рубель (1929), Н.К. Горяев (1935).

Б.А. Черногубов (1941) доказал, что ИЭ является отдельной нозологической формой, развивающейся на неповрежденных клапанах. В 1949 году на 12-м съезде терапевтов СССР было предложено понимать под затяжным септическим эндокардитом стрептококковый первичный эндокардит с длительным течением и называть его «болезнью Черногубова». Впоследствии А.А. Демин характеризовал затяжной септический эндокардит как стрептококковый первичный с длительным течением и преобладанием иммунопатологических проявлений.

Большой вклад в разработку вопросов диагностики и лечения эндокардита внесли Н.Н. Стражеско, С.А. Гиляревский, И.В. Давыдовский, В.Т. Талалаев, Б.А. Черногубов, А.И. Струков, Е.М. Тареев, А.А. Демин.

Следующий этап изучения ИЭ в России связан с периодом активного внедрения и усовершенствования эхокардиографии и других методов визуализации сердца, с развитием кардиохирургии и появлением альтернативных хирургических методов лечения. Все это позволило эффективно лечить самые тяжелые формы ИЭ. Этому посвящены работы Ю.Л. Шевченко, В.И. Францева, В.Т. Селиваненко, Г.И. Цукермана, Г.Г. Хубулавы, Г.М. Соловьева, С.А. Матвеева, Ю.Л. Константинова, Н.Н. Шихвердиева, И.М. Черепанина и многих других.

Наиболее интенсивно лечение больных ИЭ, в том числе хирургическое, традиционно развивалось в Москве и Ленинграде, а также в восточной части СССР – в Новосибирске, в клинике А.А. Демина и Ал.А. Демина совместно с кардиохирургами НИИ патологии кровообращения Е.Н. Мешалкина. Здесь же были впервые изучены нарушения системы гемостаза при ИЭ и новая для постсоветского пространства, быстро и широко распространившаяся форма ИЭ – эндокардит инъекционных наркоманов [1,3,4].

## **Команда эндокардита**

Несмотря на достижения в диагностике и лечении, ИЭ по-прежнему характеризуется частым развитием тяжелых осложнений и высокой летальностью, в связи с чем дальнейшее его изучение - актуально. Для улучшения результатов лечения ИЭ необходима командная работа врачей различных специальностей: терапевтов, кардиологов, кардиохирургов, инфекционистов, микробиологов, специалистов функциональной диагностики, рентгенологов. Активно изучаются новые формы и проявления болезни, изменения иммунитета, поражение почек при ИЭ, возможности эхокардиографии, радионуклидного исследования в диагностике заболевания, эффективность экстракорпоральной гемокоррекции, новых методов молекулярной диагностики, включая молекулярно-биологические. Разрабатываются принципы и алгоритмы антибактериальной терапии и профилактики.

ИЭ – это заболевание, требующее именно командного подхода по следующим причинам[2]:

1. ИЭ - заболевание, которое в дебюте может иметь разнообразные клинические проявления в зависимости от первого вовлечённого органа, фоновой болезни сердца (если есть), возбудителя, наличия или отсутствия осложнений, а также особенностей пациента. Нет такого врача, который смог бы вести и лечить больного, чьи клинические симптомы относятся к сердечной, ревматологической, инфекционной, неврологической и другой патологиям.

2. Требуется очень высокий уровень квалификации и настороженности врачей первичного звена, целого ряда специалистов: кардиологов, кардиохирургов, инфекционистов, микробиологов, неврологов, нейрохирургов, экспертов по врождённым порокам сердца (ВПС) и других.

3. Для постановки диагноза зачастую необходимо использование не одной, а нескольких визуализирующих методик, включая эхокардиографию (ЭхоКГ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и ядерную визуализацию. Все они показали свою полезность в диагностике, наблюдении и принятии решений при ИЭ. Включение не только врачей многих специальностей, но и экспертов по функциональной диагностике в команду ведения больного с ИЭ может быть чрезвычайно полезным и для ранней постановки первичного диагноза, и для дальнейшего наблюдения за пациентами.

4. Около половины пациентов с ИЭ подвергаются хирургическому вмешательству в период госпитализации. Раннее обсуждение с хирургами важно и считается обязательным во всех случаях осложнённого ИЭ (то есть ИЭ с сердечной недостаточностью (СН), абсцессами или эмболическими и неврологическими осложнениями).

Исходя из этого, наличие команды эндокардита необходимо для успешного лечения. Так, например, введение «командного» подхода при ИЭ во Франции позволило снизить однолетнюю смертность с 18,5% до 8,2%. Пациенты с осложнённым ИЭ (т.е. ИЭ с СН, абсцессом или эмболическими или неврологическими осложнениями или ВПС) должны быть рано направлены в специализированные центры с возможностью экстренного хирургического вмешательства. Пациенты с неосложнённым ИЭ могут быть вначале госпитализированы в неспециализированный центр, но с регулярным взаимодействием со специализированным центром и консультированием пациентов (в том числе, при необходимости, и очным) с участием междисциплинарной команды эндокардита.

В специализированном центре должен быть обеспечен немедленный доступ к диагностическим процедурам, включая ЭхоКГ (в том числе чреспищеводную), многосрезовую КТ, МРТ или ядерную визуализацию, к кардиохирургическим вмешательствам. В центре должны присутствовать на

месте несколько специалистов (команда эндокардита), включая как минимум кардиохирургов, кардиологов, анестезиологов, инфекционистов, микробиологов, неврологов, нейрохирургов и, если возможно, специалистов по заболеваниям клапанов, ВПС, удалению пейсмейкера, по эхокардиографии и другим методам визуализации.

Команда эндокардита выбирает тип, длительность и способ антибиотикотерапии, в соответствии со стандартизованным протоколом, следуя современным рекомендациям. После выписки из стационара необходима организация повторных амбулаторных посещений специализированных центров с частотой, зависящей от клинического состояния пациента (идеально в 1, 2, 3, 6 и 12 месяцы после выписки)[2].

### **Определение, эпидемиология, этиология и патогенез инфекционного эндокардита**

Инфекционный эндокардит (ИЭ) –это микробная инфекция внутрисердечных структур (клапанов сердца и пристеночного эндокарда), крупных грудных сосудов или сердечных инородных тел, которая сопровождается бактериемией, деструкцией клапанов, эмболическим, тромбгеморрагическим, иммунокомплексным поражением внутренних органов и без лечения приводит к смерти.

В последнее время наблюдается рост заболеваемости ИЭ. Заболеваемость составляет от 3 до 10 случаев на 100000 населения в год. При этом мужчины заболевают ИЭ в 2 раза чаще, чем женщины, а в возрастной группе старше 60 лет – в 8 раз чаще. Когда-то болезнь молодых, ИЭ в последние десятилетия стал поражать людей пожилого возраста. Средний возраст пациентов постепенно увеличился с 30-40 лет в начале эпохи антибиотиков до 47-69 лет в последнее время. Заболеваемость в возрастной группе 60-70 лет составляет уже 14,5 случаев на 100000 населения в год. В

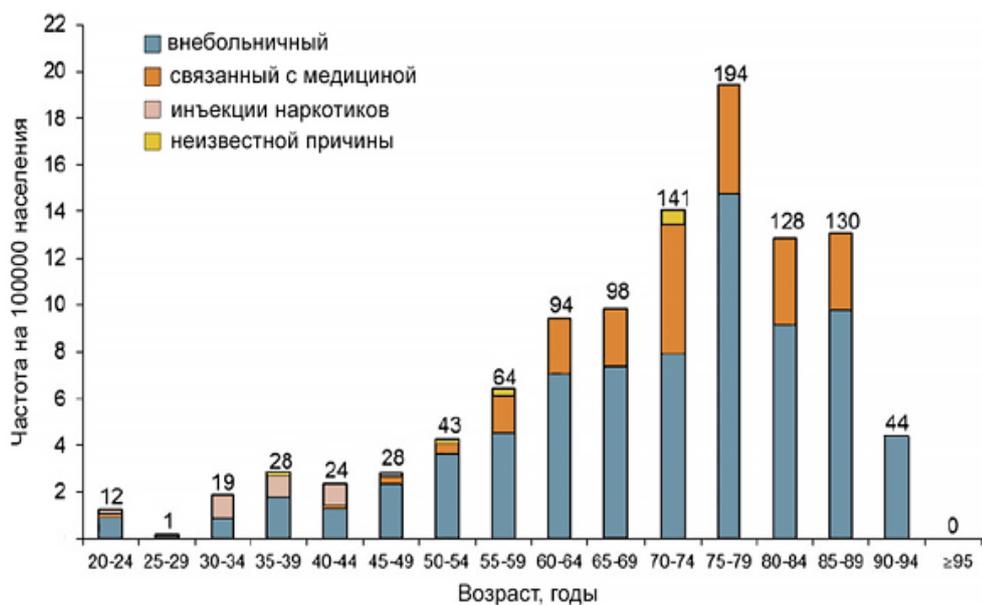
отличие от концепции У. Ослера, согласно которой ИЭ всегда развивается на поврежденном эндокарде, болезнь все чаще развивается на непораженных клапанах. В последние десятилетия меняется микробный спектр возбудителей ИЭ и растет их АБ-резистентность, вызывая высокую летальность. Возрастает число больных ИЭ среди внутривенных наркоманов.

Рост заболеваемости ИЭ, как это ни парадоксально, связан с увеличением числа диагностических и лечебных процедур с применением сосудистых катетеров, эндоскопических инструментов, учащением оперативных вмешательств на сердце, прежде всего у людей старше 60 лет. Так, установлено, что в 30-40% случаев развитию ИЭ предшествуют различные медицинские вмешательства.

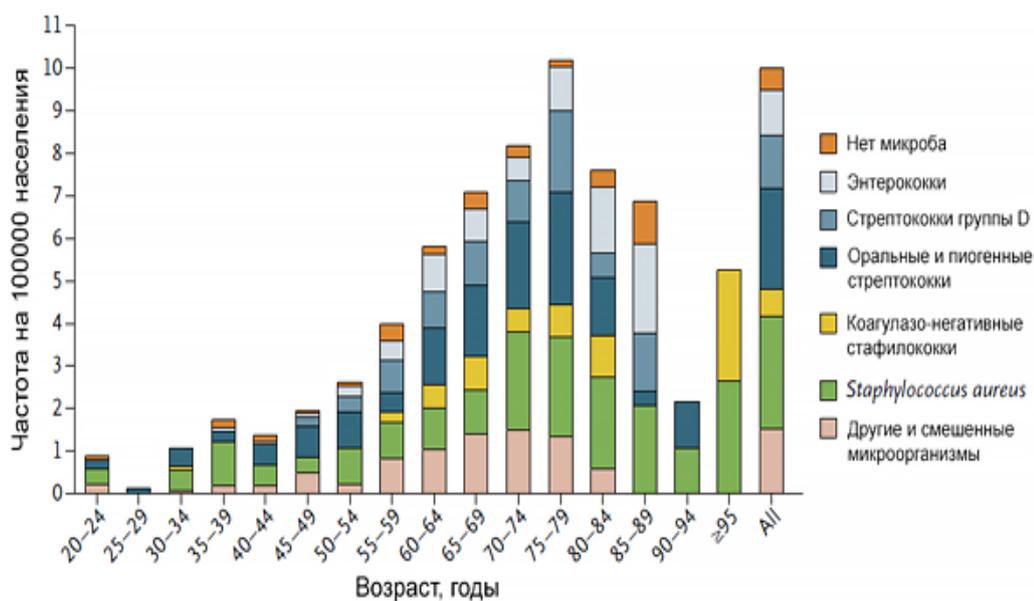
Следующей причиной увеличения числа больных ИЭ является наркомания, это особенно актуально для людей молодого возраста (рис.1, 2). Увеличение продолжительности жизни больных с тяжелой соматической патологией (хроническая болезнь почек, сахарный диабет, врожденные и приобретенные пороки сердца) также является весомой причиной увеличения заболеваемости ИЭ[2].

Типичными возбудителями ИЭ являются *Streptococcusviridans*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcusbovis*, *Enterococci* и бактерии из группы НАСЕК (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* и *Kingella*). Инфицирование нативных клапанов эпидермальным стафилококком, кишечными палочками и грибами встречается крайне редко. Среди редко встречающихся возбудителей ИЭ описаны сальмонеллы, дифтероиды, гемофилюс, листерия. Эризипелотрикс иногда может стать причиной эндокардита. Этот микроб обитает в глотке домашних животных, в слизи и чешуе рыб, у птиц и грызунов, и поэтому эта инфекция чаще встречается у мясников, рыбаков и лиц, имеющих контакт с животными. Стрептококки и энтерококки встречаются значительно реже – примерно в 20% случаев, грамотрицательные палочки, особенно *Pseudomonas* и *Serratiaspp.* – 10-15%

случае, но вместе с тем *Pseudomonas aeruginosa* вызывает тяжелую деструкцию клапана и весьма устойчива к антибиотикотерапии. Примерно в 5% случаев причиной ИЭ становятся грибы.



**Рис. 1.** Частота инфекционного эндокардита в зависимости от условий возникновения и возраста пациентов[5].



**Рис. 2.** Частота инфекционного эндокардита в зависимости от возраста больных и вида возбудителя [5]

У лиц, употребляющих внутривенно наркотики, причиной ИЭ чаще всего становятся микроорганизмы, населяющие кожу, это *S.aureus* (50-60%). Наиболее часто эндокардит вызывают грибы рода *Candida*, *Aspergillus* *Histoplasma*, реже – *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Mucor*, *Phodotorula* и др. Нередко у этой категории пациентов одновременно на клапане встречается рост и грибов, и бактерий.

Причиной раннего протезного эндокардита (ЭПК) становится инфицирование во время операции или в раннем послеоперационном периоде через катетеры (в основном центральные) инфекционными агентами. Наиболее часто это стафилококки: *S.epidermidis* (25-30%), *S. aureus* (20-25%). Грамотрицательные бактерии встречаются реже. Поздний ЭПК возникает на фоне транзиторной бактериемии, возникающей при стоматологических, гинекологических, урологических и гастроэнтерологических вмешательствах, поэтому в этих ситуациях выявляется патогенная флора, обычно характерная для ИЭ нативных клапанов. Чаще встречаются стрептококки (*S. viridans* 25-35%), коагулазонегативный стафилококк встречается менее чем у 20% пациентов. В 10-15% случаев заболевания эндокардитом клапанного протеза причиной становятся грибы (*Candida* и *Aspergillus*). В отдельных случаях в качестве причинных агентов могут выступать *Coxiellaburnetii* (возбудитель Q-лихорадки), бруцеллы, легионеллы и хламидии[5].

Для развития ИЭ необходимо соблюдение трех основных условий: повреждение эндокарда, бактериемия и ослабление иммунной резистентности организма.

Схему патогенеза ИЭ можно представить следующим образом (рис.3).



**Рис. 3.** Схема патогенеза инфекционного эндокардита

1. Повреждение эндокарда. В каких ситуациях оно происходит?

Чаще всего повреждается уже скомпрометированный эндокард при врождённых и приобретенных пороках сердца, при этом увеличение клапанного градиента давления и турбулентность потока крови приводят к повреждению эндотелия сердечных клапанов и пристеночного эндокарда. Любое нарушение целостности эндотелия эндокарда и обнажение его базальной мембраны ведет к активации тромбоцитов, выработке фибронектина, который связывает фибрин, тромбоциты и коллаген и, в свою очередь, приводит к формированию асептических вегетаций, состоящих из тромбоцитов и фибрина.

2. Бактериемия. Источниками бактериемии могут быть очаги хронической инфекции (хронический тонзиллит, хронический холецистит и

т.д.), инвазивные исследования (ФГДС с биопсией, колоноскопия), хирургические вмешательства (прежде всего, тонзилэктомия, аденоидэктомия), дренирование и вскрытие инфицированных тканей, различные стоматологические процедуры, включая и экстракцию зуба. Во время транзиторной бактериемии происходит инфицирование тромбвегетаций с последующей колонизацией микроорганизмов, формированием бородавчатых разрастаний, разрушением клапанов и развитием эмболий.

В настоящее время доказано, что некоторые микроорганизмы имеют определенные приспособления, облегчающие их фиксацию на измененном эндотелии. Посредниками прилипания бактерий к внеклеточному матриксу организма-хозяина или эндотелию клапана выступают молекулы бактериальной поверхности – адгезины. Адгезины – это микробиологические поверхностные компоненты, распознающие адгезивные матриксные молекулы. Например, зеленающий стрептококк выделяет экстрацеллюлярный полисахарид декстрон, помогающий прикрепляться стрептококку к тромбвегетациям и поврежденному эндотелию. У других микроорганизмов, таких как золотистый стафилококк, пиогенный стрептококк, есть рецепторы к фибронектину, что также способствует прилипанию микроорганизмов к эндотелию. В вегетациях микроорганизмы быстро покрываются агрегатами из тромбоцитов и фибрином, что создает условия для их дальнейшего роста и размножения.

В случаях исходно интактных клапанов, повреждение эндотелия может произойти при использовании самодельных наркотических веществ, содержащих достаточно крупные частицы и грязь, которые как бы «бомбардируют» трехстворчатый клапан с последующей его травматизацией. Кроме того, циркулирующие иммунные комплексы, липопротеины низкой плотности, некоторые экзогенные токсины, в частности амфетамин, могут

повреждать эндотелий. В настоящее время доказано, что золотистый стафилококк тоже может повреждать эндотелий клапанов.

3. Выраженное изменение системы естественной резистентности, т.е. снижение клеточного и гуморального иммунитета, наблюдающееся у больных хроническим алкоголизмом, наркоманов, больных, получающих иммуносупрессивную терапию, почечную заместительную терапию (гемодиализ), у больных сахарным диабетом и людей пожилого возраста.

При наличии всех трех условий, необходимых для развития ИЭ, образуется инфицированная вегетация, представляющая собой постоянный очаг внутрисосудистой инфекции и бактериемии. В дальнейшем происходит развитие вторичных иммунологических нарушений, проявляющихся выработкой антител на антигены бактериального и тканевого происхождения. Это приводит к появлению циркулирующих иммунных комплексов. Последние откладываются под эндотелием и вызывают иммунное воспаление, которое, в свою очередь, проявляется развитием васкулитов, нефритов, артритов. Таким образом, характерной чертой ИЭ является полисистемность поражения.

В связи с этим выделяют следующие патогенетические стадии инфекционного эндокардита:

- *инфекционно-токсическая*, характеризующаяся транзиторной бактериемией, колонизацией микроорганизмов на эндокарде, формированием вегетаций;
- *иммуновоспалительная*, для которой характерна повышенная выработка аутоантител (антимиокардиальных антител, может определяться ревматоидный фактор и т.д.). Для этой стадии характерна системность поражения внутренних органов – гломерулонефрит, васкулит, миокардит, перикардит и т.д.;
- *дистрофическая*, для неё характерны тяжелые и необратимые изменения внутренних органов и неэффективность лечения.

## **Классификация инфекционного эндокардита**

Существуют несколько классификаций ИЭ. Традиционно различают первичный и вторичный ИЭ. Первичный – эндокардит, развившийся на интактном клапанном аппарате; вторичный – возникает на фоне повреждённого клапанного аппарата, в частности, при врожденных пороках сердца и приобретенных пороках сердца различной этиологии.

В соответствии с локализацией процесса и поражением естественного или протезированного клапана выделяют:

- левосторонний ИЭ естественного клапана;
- левосторонний ИЭ протезированного клапана (ЭПК):
  - ранний ИЭ (до 12 мес. после операции);
  - поздний ИЭ (более чем через 12 мес. после операции, проявляется дисфункцией протеза);
- правосторонний ИЭ;
- ИЭ, связанный с имплантированными устройствами (кардиовертер-дефибриллятор, ПЭКС).

В зависимости от времени и механизма развития выделяют инфекционный эндокардит [2]:

- связанный с медицинскими процедурами (30% от всех причин ИЭ; частая встречаемость и тяжелый прогноз);
- нозокомиальный: развившийся у больных более чем через 48 ч с момента госпитализации;
- ненозокомиальный: развившийся менее чем через 48 ч после госпитализации, но связанный с медицинскими процедурами:
  - 1) больной дома получал в/в препараты, гемодиализ, химиотерапию в течение 30 и менее дней до появления признаков ИЭ;

- 2) больной находился в отделении интенсивной терапии в течение 90 дней и менее до появления признаков ИЭ;
  - 3) пациент находится в хосписе или отделении сестринского ухода;
- внебольничный ИЭ, симптомы которого развились менее чем через 48 ч после поступления больного в стационар (при отсутствии 1,2,3);
  - ИЭ внутривенных наркоманов.

Кроме того, ИЭ подразделяют на:

- *активный* (лихорадка, положительная гемокультура, положительный высеv с клапана, характерная морфология клапана, пациент продолжает получать АБ-терапию);
- излеченный;
- рецидив ИЭ (развивается менее чем через 6 месяцев после первого эпизода ИЭ и вызван тем же микроорганизмом);
- повторный ИЭ:
  - ИЭ вызван другим возбудителем;
  - ИЭ развивается более чем через 6 месяцев после его первого эпизода [2].

### **Клиника инфекционного эндокардита**

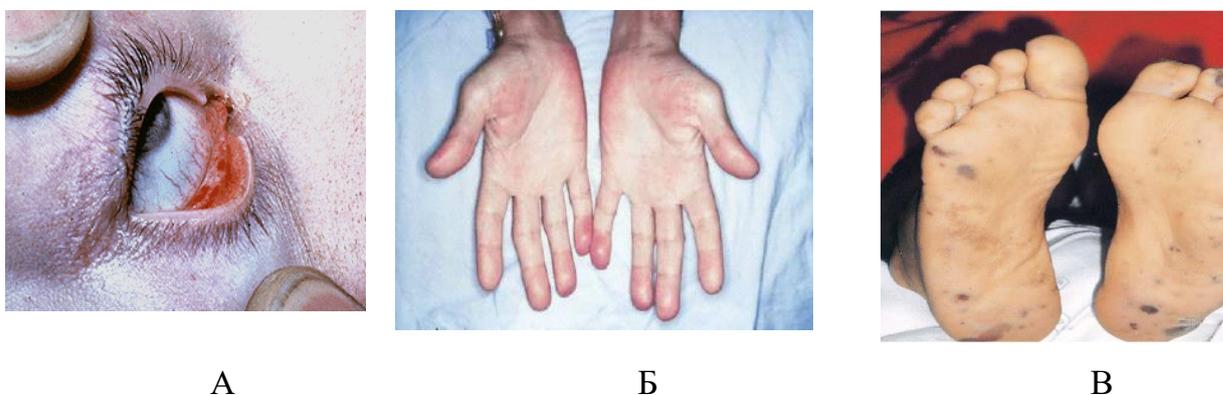
Сложная природа, включая эпидемиологическую структуру, делают диагностику ИЭ непростой. Анамнез заболевания при ИЭ варьирует в широких пределах в зависимости от вызвавшего его микроорганизма, наличия или отсутствия предшествующего заболевания сердца, наличия или отсутствия протезов клапанов или имплантированных устройств, а также формы клинической манифестации. Потому проявиться ИЭ может в диапазоне самых разных клинических ситуаций. Интервал между предполагаемой бактериемией и началом симптомов ИЭ составляет менее 2 недель у > 80% пациентов с ИЭ. У некоторых пациентов с внутриоперационной и периоперационной инфекцией искусственных

клапанов инкубационный период может удлиняться до 5 мес. и более. Можно выделить несколько симптомов и синдромов, характерных для ИЭ. Прежде всего, это признаки инфекции и тяжелой интоксикации. Лихорадка – практически универсальный симптом. Как правило, лихорадка гектического типа, с потрясающими ознобами и обильным потоотделением. Однако она может отсутствовать или быть минимально выраженной у пожилых больных, либо у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), с хронической болезнью почек. Характерны и другие признаки интоксикации – нарастающая слабость, потеря трудоспособности, отсутствие аппетита, значительное снижение массы тела.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы обычно проявляются тахикардией и гипотонией. В зависимости от того, какой клапан поражен и от того, как быстро происходит разрушение створки клапана (что во многом определяется возбудителем ИЭ), при аускультации выслушиваются шумы митральной, аортальной или трикуспидальной недостаточности (у 85%). Одной из особенностей ИЭ является изменчивость аускультативных данных. Как правило, появление шумов предшествует развитию сердечной недостаточности (СН). ХСН развивается главным образом вследствие разрушения либо деформации клапана или разрыва сухожильных хорд. Вместе с тем развитию ХСН могут способствовать внутрисердечные фистулы, развивающийся миокардит, эмболия коронарных артерий, а также фоновое заболевание сердца. Темпы развития и прогрессирования сердечной недостаточности зависят как от возбудителя ИЭ (СН развивается быстрее при ИЭ, вызванном *S. aureus*), так и от наличия или отсутствия преморбидного поражения сердца.

В клинической картине заболевания описывают и считающиеся классическими периферические признаки ИЭ. Однако в настоящее время они встречаются крайне редко. К этим признакам относят: узелки Ослера, проявления геморрагического диатеза (петехии, пятна Рота, пятна Джейнуэя,

подногтевые кровоизлияния), спленомегалию, изменения пальцев в виде барабанных палочек (рис.4).



**Рис. 4.** Периферические признаки инфекционного эндокардита: а – кровоизлияния в конъюнктиву нижнего века (синдром Лукина–Либмана); б – узелки Ослера; в – гемorragии Джейнуэя (цит. По: ppt-online.org «Некоронарогенные заболевания сердца:миокардиты, перикардиты,эндокардиты).

Петехии – наиболее частое из периферических проявлений – обнаруживаются на конъюнктиве век, слизистой щек и неба и на конечностях. Подногтевые гемorragии, или гемorragии в ногтевое ложе, представляют собой темно-красные полосы (иногда в виде линий или в форме пламени) в проксимальном отделе ногтевого ложа. Узелки Ослера – это маленькие плотные образования, расположенные подкожно в области подушечек пальцев или проксимальнее, сохраняющиеся от нескольких часов до нескольких дней и могут быть следствием васкулита. Эмболии артерий пальцев конечностей приводят к развитию некрозов и обычно наблюдаются в случае левосторонней локализации ИЭ, вызванного золотистым стафилококком. Описанные «пятна Рота» – овальные гемorragии с бледным центром на сетчатке глаза – также нечастая находка при ИЭ.

Клинически проявляющиеся системные эмболии, в том числе и септические, – относительно частые и типичные симптомы ИЭ. Риск эмболий обычно возрастает при больших вегетациях (более 10 мм), при

локализации их на митральном клапане (если ИЭ вызван *S. aureus*) и увеличении размеров вегетаций в период лечения. Эмболии в головной мозг, лёгкие или селезёнку обнаруживаются у 30% пациентов, и зачастую эмболические осложнения являются дебютными событиями ИЭ. У 15-20% пациентов с ИЭ диагностируются эмболические инсульты с вовлечением преимущественно бассейна средней мозговой артерии и чаще ассоциируются с инфекцией, вызванной *S. aureus*. Необходимо отметить, что инсульты эмболической природы характеризуются высокой летальностью.

В результате разрывов микотических аневризм, разрывов артерий, обусловленных септическим артериитом в месте эмболической окклюзии, и/или кровоизлияний в область инфаркта, у 5% пациентов формируются внутричерепные кровоизлияния. Поражение головного мозга в виде церебрита с микроабсцессами также может осложнить течение ИЭ, вызванного такими инвазивными патогенами, как *S. aureus*. Вместе с тем большие абсцессы мозга встречаются редко.

Эмболия коронарных артерий – достаточно типичная находка при аутопсии, но эмболические трансмуральные инфаркты встречаются редко. Эмболии в сосуды конечностей, как правило, проявляются различной степенью выраженности болевым синдромом и явными признаками ишемии, а эмболии в мезентериальные артерии сопровождаются болью в животе, с возможным развитием кишечной непроходимости, некрозом кишечной стенки со всеми вытекающими из этого последствиями. Прогноз в этих случаях чрезвычайно серьёзен.

Почечная недостаточность как результат иммунокомплексного гломерулонефрита отмечается менее чем у 15% пациентов с ИЭ. Вследствие этого процесса, во время проведения начальной терапии, может развиваться или прогрессировать азотемия, но состояние обычно улучшается после продолжительной эффективной антибактериальной терапии. Очаговый гломерулонефрит и эмболические инфаркты почек вызывают гематурию, но

редко приводят к азотемии. Нарушения гемодинамики (интерстициальный нефрит) или токсичность антимикробных средств (например, аминогликозидов) – наиболее распространенные причины дисфункции почек у пациентов с ИЭ.

### **Диагностика инфекционного эндокардита**

У пациента с лихорадкой подозрение на ИЭ может усилиться после обнаружения лабораторных признаков инфекции/сепсиса, например, повышение С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитоза, анемии и микрогематурии, положительного прокальцитонинового теста. Однако эти признаки неспецифичны и потому не включены в диагностические критерии заболевания.

### **Микробиологическая диагностика**

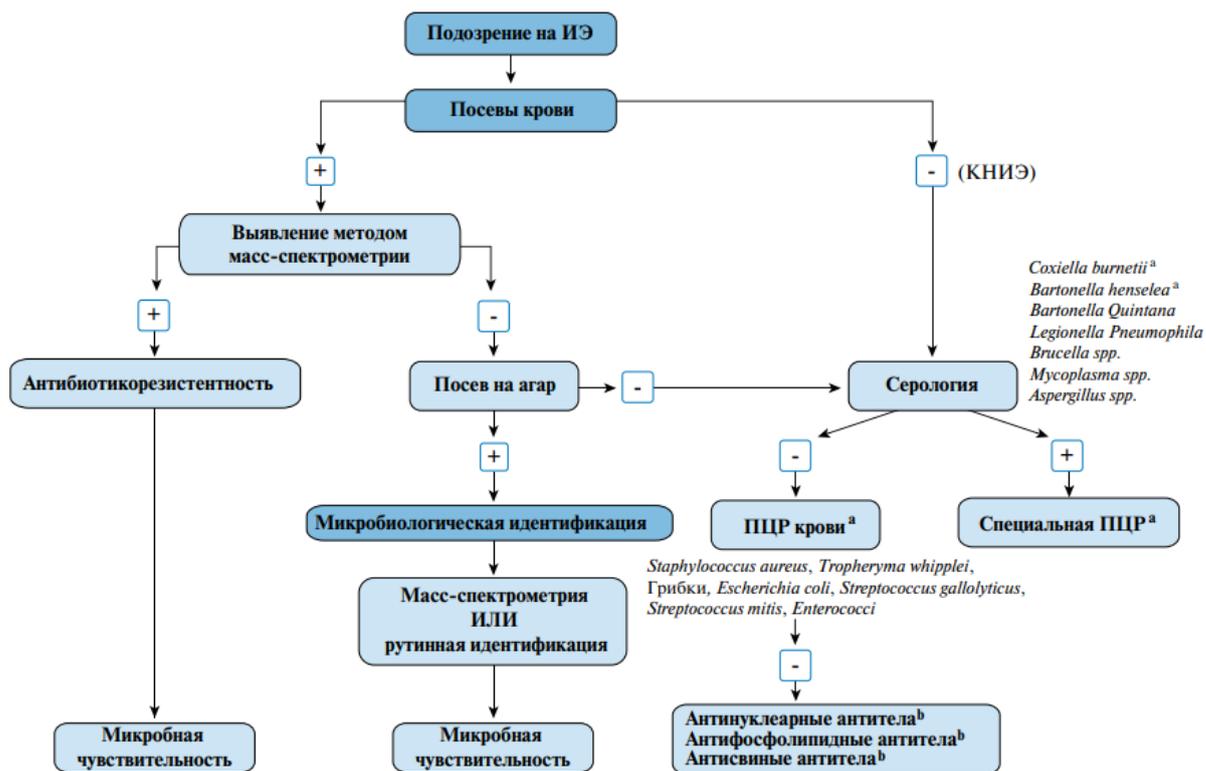
Микробиологические исследования остаются краеугольным камнем диагностики ИЭ. Как минимум трижды с интервалом 30 минут следует взять образцы по 10 мл крови. Материал следует забирать из периферической вены, но не из центральной (ввиду риска контаминации и ложного результата), используя полностью стерильную технику. Он должен быть помещен в анаэробную и в аэробную среды. Забор образца крови необходимо осуществлять до назначения антибиотиков. В том случае, если пациент уже получает антибиотики, микробиологическое исследование крови также должно быть выполнено. Результаты посева считаются положительными, если как минимум в двух из трех образцов крови выделен один и тот же возбудитель. При ИЭ бактериемия есть почти всегда, поэтому не следует ждать для сбора крови пиков температуры.

При выделении микроорганизма первая идентификация должна происходить по Грамму. Полная идентификация обычно занимает до 2 дней, но может быть и дольше при необычной флоре. Одним из новых методов, позволяющих ускорить идентификацию возбудителя, является определение

пептидного спектра на основе матриксной лазерной десорбционной ионизационной масс-спектрометрии. В 31% случаев микроорганизм методами обычной микробиологии обнаружить не удастся. Чаще такой вариант ИЭ (эндокардит с отрицательным ростом) возникает как следствие предыдущей терапии антибиотиками, указывая на необходимость отмены антибиотиков и повторного исследования культур крови. В этом случае ИЭ может быть вызван грибами или атипичными бактериями (например, внутриклеточными). В соответствии с местной эпидемиологической ситуацией, следует проводить серологическое тестирование на *Coxiellaburnetii*, *Bartonellaspp.*, *Aspergilluspp.*, *Mycoplasmapneumoniae*, *Bruccellaspp.*, *Legionellapneumophila*, после которого выполняется полимеразная цепная реакция (ПЦР) на *Tropherymawhipplei*, *Bartonellaspp.* и грибы (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) из крови.

Когда все микробиологические методы отрицательны, следует рассматривать диагноз неинфекционного эндокардита и использовать методы обнаружения антинуклеарных антител или антифосфолипидного синдрома (антикардиолипиновые антитела (иммуноглобулин (IgG)) и анти- $\beta$ 2-гликопротеин 1антитела (IgG и IgM)). Когда все другие исследования отрицательны, а у пациента установлен свиной биопротез клапана и есть маркеры аллергического ответа, нужно выявлять анти-свиные антитела (рис.5)[2].

В любом случае после идентификации микроорганизма обязательен повторный посев крови через 48-72 часа для контроля эффективности лечения.



**Рис. 5.** Микробиологическая диагностика при культуropозитивном и культуroneгативном инфекционном эндокардите [4].

*Примечание:* а – опытная микробиологическая лаборатория; б – иммунологическая лаборатория. Сокращения: КНИЭ–культуroneгативный эндокардит; ИЭ– инфекционный эндокардит; ПЦР– полимеразная цепная реакция

### Методы визуализации

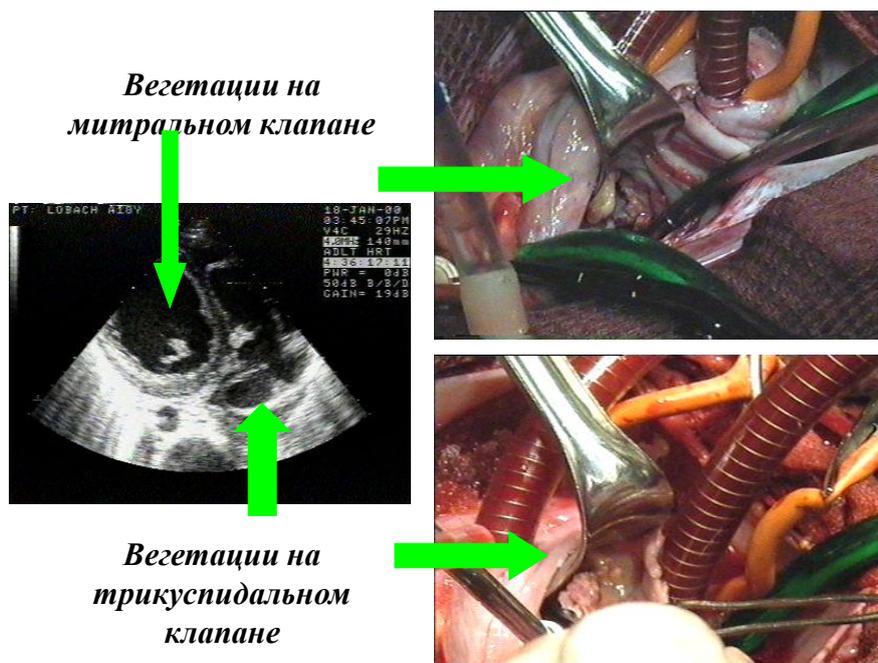
Визуализация, в частности ЭхоКГ, играет ключевую роль в постановке диагноза. Её результаты могут существенно повлиять на тактику ведения больного с ИЭ. ЭхоКГ также полезна для оценки прогноза пациентов с ИЭ, динамики лечения и результатов хирургического вмешательства. В

настоящее время для визуализации ИЭ применяются такие методы исследования, как: ЭхоКГ (наличие вегетаций, абсцессов, околоклапанной регургитации протезированного клапана), позитронная эмиссионная и компьютерная

Трансторакальная ЭхоКГ (ТТЭхоКГ) должна быть выполнена при подозрении на наличие у больного ИЭ. При нормальной ТТЭхоКГ и сохраняющемся подозрении на ИЭ рекомендуется проведение чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ). В случае подозрения на ИЭ у больных с протезированным клапаном или внутрисердечными имплантированными устройствами необходимо начинать сразу с ЧПЭхоКГ. Повторные исследования (ТТ /ЧПЭхоКГ) должны выполняться через 5-7 дней в случаях высокой клинической вероятности ИЭ при отсутствии при первичном осмотре признаков ИЭ, а также немедленно при подозрении на развитие осложнений (новый шум, эмболии, СН, АВ-блокада, абсцесс, продолжающаяся лихорадка).ТТЭхоКГ также настоятельно рекомендуется при завершении АБ-терапии для оценки морфологии и функции клапана.

ЧПЭхоКГ не показана больным с нормальной ТТЭхоКГ и низкой вероятностью ИЭ (по клиническим данным).

Три ЭхоКГ-признака служат большими критериями диагноза ИЭ: вегетации, абсцесс или псевдоаневризма, дисфункция протезированного клапана (рис.6)[2].



**Рис. 6.** Вегетации на клапанах при инфекционном эндокардите (эхокардиографическое исследование) (цит. По: ppt-online.org «Некоронарогенные заболевания сердца:миокардиты, перикардиты,эндокардиты).

**Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)** может быть использована для обнаружения абсцессов/псевдоаневризм с диагностической ценностью одинаковой в сравнении с ЧПЭхоКГ и даже более высокой в отношении информации о перивальвулярном распространении, включая анатомию псевдоаневризм, абсцессов и фистул. При ИЭ аорты КТ может быть полезна и выполнена дополнительно для определения размеров, анатомии и кальцификации аортального клапана, луковицы аорты и восходящего отдела, что необходимо для планирования объёма и характера оперативного вмешательства. При эндокардите правых отделов сердца и клапана лёгочной артерии КТ может выявить сопутствующую патологию лёгких, включая абсцессы и инфаркты. При оценке дисфункции протеза клапана, МСКТ может быть эквивалентна или лучше, чем ЭхоКГ, для обнаружения связанных с протезом вегетаций, абсцессов, псевдоаневризм и дисфункции. Однако крупные сравнительные исследования двух этих методов не проводились, и ЭхоКГ следует выполнять первой

Известна более высокая чувствительность МРТ в сравнении с КТ для выявления поражения головного мозга, и она была подтверждена при мозговых эмболиях, осложняющих течение ИЭ. Тем не менее, больного в критическом состоянии более уместно и практично подвергнуть КТ, в частности, если МРТ в ближайшее время недоступна. Ангиография МСКТ даёт полную визуализацию внутричерепных сосудов с чувствительностью 90% и специфичностью 86%, и не имеет большой нагрузки контрастным веществом, не принося риска постоянного неврологического дефицита, возможного при обычной цифровой субтракционной ангиографии. Если обнаружено субарахноидальное и/или интрапаренхиматозное кровоизлияние, другие методы сосудистой визуализации (например, ангиография) могут потребоваться для постановки диагноза или исключения микотической аневризмы, если она не обнаружена на КТ. Контрастная МСКТ имеет высокую чувствительность и специфичность для диагноза абсцессов

селезёнки и других органов; однако дифференциальный диагноз с инфарктом органов иногда проблематичен. Ангиография МСКТ даёт быстрый и качественный ответ о состоянии системного артериального бассейна. Детальная мультиплоскостная 3D контраст-усиленная ангиографическая реконструкция позволяет картировать сосуды, идентифицировать и охарактеризовывать периферические сосудистые осложнения ИЭ и наблюдать за ними.

### **Диагностические критерии ИЭ [2]**

Модифицированные критерии Duke облегчают постановку диагноза ИЭ. Клинические и лабораторные данные, включая ЭХОКГ, должны быть собраны в достаточном объеме, что позволяет оценить большие или малые критерии.

#### **I. Основные (большие) критерии ИЭ:**

1. Позитивная гемокультура (возбудитель типичный для ИЭ (в 2-х посевах крови) или один положительный высев *Coxiella burnetii* (или титр IgG антител >1:800), постоянная бактериемия).
2. Изменения, характерные для инфекционного эндокардита, выявленные при визуализирующих методах исследования:
  - Выявленные при ЭхоКГ изменения, характерные для инфекционного эндокардита (вегетации, абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула, перфорация клапана, аневризма, новая частичная недостаточность клапана).
  - Выявленная посредством ПЭТ/КТ<sup>18F</sup>-фтордезоксиглюкозой или ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами патологическая активность вокруг зоны протезированного клапана (только, если клапан протезирован более 3-х месяцев назад).
  - Наличие околоклапанных очагов при КТ сердца.

#### **II. Малые критерии ИЭ:**

1. Факторы, предрасполагающие к развитию ИЭ (врожденные заболевания сердца, использование инъекционных препаратов).
2. Лихорадка выше 38 °С.
3. Сосудистые проявления (в том числе полученные при визуализирующих методах исследования): артериальные эмболии и септические эмболии легких, инфекционные (микотические) аневризмы, внутричерепные гемorragии, кровоизлияния в конъюнктиву нижнего века, гемorragии Дженуэя.
4. Иммунологические проявления (гломерулонефрит, узелки Ослера, ревматоидный фактор, пятна Рота).
5. Позитивная гемокультура, не относящаяся к основным критериям, или серологические доказательства активной инфекции микроорганизмами, характерными для инфекционного эндокардита.

ИЭ считается достоверным, если имеются 2 больших критерия, или 1 большой и 3 малых критерия, или 5 малых критериев. При наличии 1 большого и 1 малого критериев, или 3 малых критериев, ИЭ – возможен. Диагноз ИЭ может быть отвергнут в том случае, если поставлен альтернативный диагноз, симптомы предполагаемого ИЭ исчезли на фоне АБ-терапии  $\leq 4$  дня, или не обнаружены патологические подтверждения ИЭ при хирургическом заборе материала или при аутопсии, при АБ-терапии  $\leq 4$  дня, или нет критериев возможного ИЭ [2].

### **Особенности инфекционного эндокардита у различных групп населения**

У внутривенных наркоманов наиболее частыми возбудителями ИЭ являются: *Staph. aureus*, псевдомонады, грамотрицательные микробы, смешанные инфекции, стрептококки группы В, дрожжевые грибы. ИЭ у этой

категории больных чаще всего правосторонний. Для ИЭ у этих больных характерна высокая лихорадка, боль в спине и миалгии, септические флебиты, множественные септические эмболии в легкие с кровохарканием, развитием инфаркт-пневмонии, абсцессов, пневмоторакса и эмпиемы плевры. Характерна полиорганность поражения (лёгкие, почки, печень), высокая частота сочетания с вирусными гепатитами В и С (70%). Особенностью сочетанного клинического течения ИЭ и вирусного гепатита наркоманов является высокая частота тромбгеморрагических осложнений на фоне гипокоагуляции, утяжеление заболевания и ухудшение прогноза. Диагностика ИЭ наркоманов на ранних этапах затруднена картиной экстракардиальной или сочетанной патологии, хотя вегетации крупные и хорошо видны при ЭхоКГ.

Наибольшие сложности как для диагностики, так и для определения оптимальной стратегии представляет инфекционный эндокардит протезированных клапанов (ЭПК), который развивается у 1-6% оперированных больных и составляет около 10-30% всех случаев ИЭ. При ЭПК одинаково часто в патологический процесс вовлекаются и механические протезы, и биопротезы. У 37% больных ЭПК ассоциируется с медицинскими процедурами. ЭПК является самой тяжёлой формой ИЭ и ассоциируется с плохим прогнозом. Внутригоспитальная летальность при нем достигает 40%. Наиболее частые возбудители раннего ЭПК грибы или стафилококки. Для ЭПК характерно атипичное течение, скудность ЭхоКГ данных, поэтому при подозрении на ЭПК показана ЧПЭхоКГ. Выделяют факторы неблагоприятного прогноза при ЭПК, к ним относятся: пожилой возраст, сахарный диабет, инфекции, связанные со «здоровоохранением», стафилококковые и грибковые инфекции, ранний ЭПК, сердечная недостаточность, инсульт, внутрисердечные абсцессы [2].

Особой формой ИЭ является ИЭ имплантированных сердечных устройств (ИЭИСУ). Так же, как и ЭПК, ИЭИСУ характеризуется тяжёлым

течением, высокой летальностью и чаще встречается у людей старшего возраста. Установлено, что вероятность ИЭ для имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора выше, чем для ПЭКС. При постановке диагноза ИЭИСУ необходимо дифференцировать локальную инфекцию устройства (инфекция, ограниченная карманом самого устройства – местное воспаление, эритема, локальная гипертермия, флюктуация, несостоятельность раны, болезненность и т. д.) и ИЭ, связанный с ИСУ (инфекция распространяется по электродам, створкам клапанов или поверхности эндокарда). Для уточнения (верификации) диагноза этим пациентам показана ЧПЭхоКГ. В 60-80% случаев это стафилококковый ИЭ, поэтому эмпирически, до получения результатов посевов, пациентам назначают ванкомицин. Длительность АБ терапии составляет от 4 до 6 недель, при этом настоятельно рекомендуется полное удаление имплантированного устройства.

ИЭ у пожилых людей характеризуется рядом особенностей:

- мужчины болеют чаще, чем женщины (8:1);
- как правило, это вторичный эндокардит на фоне склеродегенеративных изменений клапанов, реже на фоне ревматического процесса;
- наиболее частые возбудители – стрептококки группы D (*S.bovis*);
- характерно поражение нескольких клапанов, стертая течения, нередко без лихорадки и, соответственно, поздняя диагностика.

У людей пожилого и старческого возраста с ИЭ рано развивается СН, высок риск эмболий и неврологических осложнений [24].

### **Принципы терапии инфекционного эндокардита**

Лечение больных инфекционным эндокардитом должно проводиться в стационаре с соблюдением следующих основных принципов:

1. Лечение должно быть этиотропным, т.е. направленным на конкретного возбудителя.

2. Для лечения следует применять только антибактериальные препараты, обладающие бактерицидным действием.

3. Терапия ИЭ должна быть непрерывной и продолжительной: при стрептококковой инфекции – не менее 4-х недель; при стафилококковой – не менее 6 недель; при грамотрицательной флоре – не менее 8 недель.

4. Лечение должно предусматривать создание высокой концентрации антибиотиков в сосудистом русле и вегетациях, поэтому предпочтительно внутривенное капельное введение антибиотиков.

5. К критериям прекращения лечения антибиотиками относится совокупность факторов: нормализация температуры тела; нормализация лабораторных показателей (отсутствие лейкоцитоза, нейтрофилеза, анемии, отчетливая тенденция к снижению СОЭ); отрицательные результаты бактериального исследования крови; исчезновение клинических проявлений активности заболевания.

6. При нарастании признаков иммунопатологических реакций (гломерулонефрит, артриты, миокардит, васкулит) целесообразно применение препаратов, контролирующих иммунное воспаление: глюкокортикоидов (преднизолон не более 15-20 мг в сутки), гипериммунной плазмы, иммуноглобулина человека, плазмафереза и др., а также антиагрегантов.

7. При неэффективности консервативного лечения в течение 4-х недель и/или наличия ряда осложнений показано своевременное хирургическое лечение: санация полостей сердца, а, при необходимости, коррекция поражения клапанов: пластика или протезирование.

Успешное лечение ИЭ основано на эрадикации микробов антимикробными препаратами. Хирургия помогает решить эту задачу путём удаления инфицированного материала, в т.ч. путём вскрытия и санации

абсцессов. Собственные защитные силы имеют мало влияния на развитие процесса, что объясняет большую эффективность бактерицидных режимов в сравнении с бактериостатическими, как в экспериментах у животных, так и у людей. Аминогликозиды синергичны с ингибиторами синтеза клеточной стенки (бета-лактамами и гликопептидами) по бактерицидной активности и используются для укорочения периода терапии (например, при высевах ротовых стрептококков) и эрадикации проблемных микроорганизмов (например, *Enterococcus spp.*).

Существует большая проблема для препарат-индуцированного уничтожения бактерий – устойчивость. Устойчивые микробы не резистентны (т.е. они по-прежнему чувствительны к торможению роста препаратом), но избегают вызванного препаратом уничтожения и, тем самым, сохраняют возможность роста после прекращения лечения. Медленно растущие и дремлющие микроорганизмы характеризуются фенотипической устойчивостью к большинству антимикробных средств (исключая, до некоторой степени, рифампицин). Они образуют вегетации и биологические пленки (например, при эндокардите протезированного клапана – ЭПК), что оправдывает продленную терапию (6 недель) до полной стерилизации инфицированных клапанов. Некоторые бактерии мутируют, становясь толерантными в фазу активного роста и в фазу сна. Комбинации бактерицидных препаратов предпочтительны перед монотерапией против толерантных микробов.

Медикаментозное лечение ЭПК должно продолжаться дольше (как минимум 6 недель), чем лечение заболевания нативного клапана (ЭНК) (2-6 недель), но остальные принципы терапии такие же, за исключением стафилококкового ЭПК, при котором режим терапии должен включать рифампицин, если данный штамм подозревается.

При ЭНК, если необходима замена клапана во время антибиотикотерапии, послеоперационный режим должен быть таким, как

рекомендовано для ЭНК, но не для ЭПК. В обоих случаях, при ЭНК и ЭПК длительность лечения определяется по первому дню эффективности антибиотикотерапии (отрицательный посев крови в случае исходно положительного), но не датой операции. Новый полный курс лечения следует начинать только в случае получения положительных посевов с клапанов, и выбирать антибиотик на основании чувствительности последнего полученного бактериального изолята [2].

Можно подчеркнуть шесть важных замечаний по текущим рекомендациям (ESC). Показания для использования аминогликозидов изменились. Их более не следует применять при стафилококковых ЭНК в виду того, что их клинические преимущества не были подтверждены, а нефротоксичность известна; если эти препараты показаны в связи с другим состоянием, их следует применять однократно в день для снижения нефротоксичности. Рифампицин следует использовать, только в том случае, если есть инородные тела в сердце (включая ЭПК), после 3-5 дней эффективной антибиотикотерапии. Основание для этой рекомендации заключается в том, что рифампицин имеет антагонистический эффект в комбинациях против планктонных и размножающихся бактерий, и для него характерна синергия против дремлющих бактерий внутри биопленок, а также с целью предупреждения рифампицин-устойчивости. Даптомицин и фосфомицин рекомендованы для лечения стафилококкового эндокардита, а нетилмицин—для лечения пенициллин-чувствительных ротовых и пищеварительных стрептококков, но они рассматриваются как альтернативная терапия, так как они не доступны во всех странах Европы. При назначении даптомицина рекомендуется его применение в высоких дозах (более 10 мг/кг один раз в день) и комбинация препарата со вторым антибиотиком для повышения активности и снижения риска развития резистентности. В отношении стафилококкового ИЭ и эмпирического

лечения дискуссия продолжается. В Приложении (табл.1,2,3,4) представлены основные схемы антибактериальной терапии ИЭ.

Лечение ИЭ следует начать немедленно сразу после получения образцов крови для микробиологического исследования, не дожидаясь результата посева. Начальный выбор эмпирического лечения зависит от ряда обстоятельств:

1. Получал ли пациент антибиотики ранее.
2. Вовлечён ли в процесс нативный клапан или протезированный (и если так, то когда выполнялась операция (ранний или поздний ЭПК)).
3. Механизма развития инфекции (внебольничная, нозокомиальная или ненозокомиальная, связанная с системой здравоохранения), местной эпидемиологической ситуации, особенно для устойчивых к антибиотикам и специфических естественных культуронегативных патогенов.
4. Имеющиеся данные о меньшей смертности при введении клексациллина/цефазолина по сравнению с введением других бета-лактамов, включая амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам и ванкомицин для эмпирического лечения.

Предложенные режимы для эмпирического лечения ИЭ представлены в Приложении, таблице 5 [2].

### **Показания к хирургическому лечению инфекционного эндокардита**

Хирургическое лечение необходимо примерно половине пациентов с ИЭ в виду тяжёлых осложнений. Поводом для рассмотрения раннего вмешательства в активную фазу (т. е. пока пациент получает антибиотики) является попытка избежать прогрессирования СН и необратимого повреждения клапанов сердца и миокарда, вызванного тяжёлой инфекцией, а также предотвращение системной эмболии. Одной из причин раннего

оперативного лечения может быть даже подозрение на формирование внутримиекардиальных абсцессов и/или подклапанных абсцессов. Хирургия оправдана у пациентов с признаками высокого риска, когда маловероятно излечение только с помощью антибактериальной терапии, и у не имеющих коморбидных состояний и осложнений, которые делают прогноз выздоровления слишком неопределенным. Пожилой возраст, как таковой, не должен быть критерием для определения показаний и противопоказаний к хирургическому лечению. Ранняя консультация кардиохирурга рекомендуется в целях определения оптимальной тактики ведения больного. Отбор пациентов для раннего хирургического лечения – непростая и очень ответственная задача и это главная задача, которую решает «Команда эндокардита». Каждый случай должен рассматриваться отдельно и оцениваться с учётом всех факторов высокого риска, имеющих у больного. В некоторых случаях хирургия нужна экстренно (в течение 24 ч) или срочно (в течение нескольких дней, <7 дней), независимо от длительности антибактериального лечения. В других случаях хирургию можно отложить, чтобы провести 1-2 недели антибактериальную терапию и детальную клиническую и ЭхоКГ оценку больного перед операцией.

Определено три главных показания для ранней хирургии: СН, неконтролируемая инфекция, предотвращение эмболий (Приложение, табл.6). Но всякий раз, принимая решение, врач должен помнить и понимать, что хирургическое лечение во время активной фазы заболевания ассоциируется с существенным риском, в том числе и неблагоприятных исходов [2].

### **Профилактика инфекционного эндокардита**

Пациентов с наиболее высоким риском ИЭ, которым рекомендуется антибактериальная профилактика, можно разделить на три категории:

1. Пациенты с протезами клапанов или с искусственным материалом, использованным при пластике клапанов: эти пациенты имеют более высокий риск ИЭ, более высокую смертность от ИЭ и частоту осложнений, превышающую таковую для лиц с нормальными клапанами.

2. Пациенты, уже переносившие ИЭ ранее: у них также более высокий риск нового ИЭ, более высокая смертность и частота осложнений, чем при первом событии.

3. Пациенты с некорригированными хирургическими методами синими врождёнными пороками сердца (ВПС) и с ВПС после паллиативных шунтирующих операций, имеющие кондуиты или другие протезы. После хирургического лечения без остаточных явлений рекомендуется профилактика ИЭ в первые 6 месяцев после операции, пока не произойдёт эндотелизация протеза.

Процедуры риска ИЭ, требующие введения антибиотиков, включают манипуляции на дёснах и в периапикальной области зубов или повреждение слизистой ротовой полости (включая работу с корнем и снятие зубного камня). Назначение антибиотиков следует рассматривать у пациентов высокого риска ИЭ, которые подвергаются стоматологическим процедурам повышенного риска, и не рекомендуется в других ситуациях. Главный объект воздействия в этой ситуации – стрептококки ротовой полости. При отсутствии аллергии на пенициллин или ампициллин рекомендуется за 30-60 мин до вмешательства ввести амоксициллин или ампициллин 2 г перорально или в/в. При аллергии на пенициллин или ампициллин рекомендуется введение клиндамицина 600 мг перорально или в/в.

Неспецифическая профилактика инфекционного эндокардита в группах максимального риска и в общей популяции заключается в строгой гигиене полости рта и кожи. Пациенты высокого риска ИЭ должны быть осмотрены стоматологом 2 раза в год, другие группы населения должны осматриваться стоматологом 1 раз в год. Профилактика ИЭ включает в себя также

дезинфекцию ран, лечение хронических и острых бактериальных очагов инфекции (кожа, мочевой тракт), адекватное использование антибиотиков только по назначению врача, строгий асептический контроль любых процедур, связанных с риском ИЭ. Если возможно, ограничить использование в/в катетеров и инвазивных процедур. Лучше использовать периферические катетеры, чем центральные. Менять катетеры каждые 3-4 дня.

Особого внимания заслуживает растущее использование пирсинга и тату, особенно у лиц с ВПС, имеющих повышенную вероятность заболевания ИЭ. Число случаев ИЭ после пирсинга и татуировок растёт, особенно, если пирсинг проводится на языке. В настоящее время нет данных о частоте ИЭ после таких процедур и об эффективности антибиотиков для профилактики. Обучение пациентов повышенного риска ИЭ—важная задача врачей. Пациенты должны быть информированы об опасностях пирсинга и татуировок. Если же они проводятся, то все манипуляции должны обеспечиваться строго стерильными условиями; однако, антибиотикопрофилактика по-прежнему не рекомендуется. Не рекомендуется она и при местной анестезии неинфицированных тканей, при лечении поверхностного кариеса, рентгенологическом обследовании зубов, при постановке брекетов, травме слизистой оболочки ротовой полости или губ и при целом ряде других стоматологических процедур. Не рекомендуется антибактериальная профилактика при бронхоскопии, ларингоскопии, трансназальной и трансбронхиальной интубации, при гастроскопии, колоноскопии, кесаревом сечении, при трансэзофагеальной электрокардиографии [2].

### **Литература**

1. Писарюк, А.С., . Котова, Е.О, Караулова, Ю.Л., Мильто, А.С. История учения об инфекционном эндокардите / // Клиническая фармакология и терапия. –2018. – Т.27, № 2. – С. 77.

2. Рекомендации ESC по ведению больных с инфекционным эндокардитом 2015 // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 133, №5. – С. 65-116.

3. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии /Ю.Л. Шевченко. – М.: Издательство «Династия», 2015. – 448 с.

4. Geller, S.A. Infective endocarditis: a history of the development of its understanding / S.A. Geller // Autopsy Case Rep [Internet]. – 2013. – Vol 3, N 4. – P. 5-12. <http://dx.doi.org/10.4322/acr.2013.033>

5. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey / C. Selton-Suty[et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2012. – Vol.54, Issue 9. – P. 1230-1239.

## Приложение

Таблица 1

### Антибактериальное лечение инфекционного эндокардита, вызванного стафилококками [2]

Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (недель)	Комментарии
<b>Нативные клапаны</b>			
<b>Метициллин-чувствительные стафилококки</b>			
(Флу)клоксациллин или Оксациллин	12 г/сутки в/в в 4-6 введений	4-6	Добавление гентамицина не рекомендуется ввиду отсутствия клинического преимущества и повышения нефротоксичности
<b>Альтернативная терапия*</b> Ко-тримоксазол <sup>a</sup> +	Сульфаметоксазол 4800 мг/день и триметоприм 960 мг/день (в/в в 4-6 введений)	1 в/в +5 per os	*Для <i>S. aureus</i>
клиндамицин	1800 мг/день в/в в 3 введения	1	
<b>Пациенты с аллергией на пенициллин<sup>h</sup>, либо метициллин-резистентные стафилококки</b>			
Ванкомицин <sup>b**</sup>	30-60 мг/кг/день	4-6	<b>Цефалоспорины</b>

	в/в в 2-3 введения		(цефазолин 6 г/день или цефотаксим 6 г/день в/в в 3 введения) рекомендуются для пациентов с анафилактической аллергией на пенициллин, при метициллин-чувствительном эндокардите
Альтернативная терапия** Даптомицин <sup>c,d</sup>	10 мг/кг/день в/в однократно	4-6	<b>Даптомицин</b> лучше ванкомицина для бактериемии MSSA и MRSA с МИК ванкомицина выше 1 мг/л
<b>Альтернативная терапия*:</b> Котримоксазол <sup>a</sup> + клиндамицин	Сульфаметоксазол 4800 мг/день и триметоприм 960 мг/день (в/в в 4-6 введений) 1800 мг/день в/в в 3 введения	1 в/в + 5 <i>per os</i>  <i>1</i>	*Для <i>S. aureus</i>
<b>Протезированные клапаны</b>			
<b>Метициллин-чувствительные стафилококки</b>			
(Флу)клоксациллин или Оксациллин + Рифампицин <sup>e</sup> + Гентамицин <sup>f</sup>	12 г/день в/в в 4-6 введений  900-1200 мг в/в или <i>per os</i> в 2-3 введения 3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 или 2 введения	$\geq 6$  $\geq 6$  2	Начинать рифампицин на 3-5 дней позже ванкомицина и гентамицина было предложено рядом экспертов Гентамицин может быть назначен однократно в день для снижения нефротоксичности
<b>Пациенты с аллергией на пенициллин<sup>h</sup>, либо метициллин-резистентные стафилококки</b>			
Ванкомицин <sup>b</sup> + Рифампицин <sup>e</sup> + Гентамицин <sup>f</sup>	30-60 мг/кг/день в/в в 2-3 введения  900-1200 мг в/в или <i>per os</i> в 2-3 одинаковых введения 3 мг/кг/день в/в или в/м в 1-2	$\geq 6$  $\geq 6$  2	<b>Цефалоспорины</b> (цефазолин 6 г/день или цефотаксим 6 г/день в/в в 3 введения) рекомендуются для пациентов с неанафилактической аллергией на пенициллин, приметициллин-

	введения		чувствительном эндокардите. Начинать рифампицин на 3-5 дней позже ванкомицина и гентамицина было предложено рядом экспертов Гентамицин может быть назначен однократно в день для снижения нефротоксичности
--	----------	--	--

**Примечание:** а – функция почек, сывороточная концентрация котримоксазола должна мониторироваться еженедельно (дважды в неделю при почечной недостаточности), b – сывороточная концентрация ванкомицина на минимуме (C<sub>min</sub>) должна быть ≥20 мг/л. Отношение площади под кривой к минимальной ингибирующей концентрации AUC/МИК>400 рекомендуется для инфекций MRSA, с – контролировать креатинин плазмы хотя бы раз в неделю. Некоторые эксперты рекомендуют добавлять клоксациллин (2 г/4 ч в/в) или фосфомицин (2 г/6 ч в/в) к даптомицину в целях повысить активность и избежать развития резистентности к даптомицину; d – даптомицин и фосфомицин недоступны в некоторых европейских странах; e – рифампицин, как кажется, играет особую роль при инфекции протезов, так как помогает уничтожить бактерии, прикреплённые к чужеродному материалу. Использование рифампицина изолированно ассоциировано с высокой частотой резистентности, и не рекомендуется. Рифампицин повышает печёночный метаболизм варфарина и других препаратов; f – функция почек и сывороточная концентрация гентамицина должны мониторироваться раз в неделю (дважды в неделю при почечной недостаточности), h – десенситизацию к пенициллину можно попробовать у стабильных больных, \*\* – нет клинического преимущества от добавления рифампицина или гентамицина.

**Сокращения:** MSSA–метициллин-чувствительный *S. aureus*, MRSA–метициллин-резистентный *S. aureus*.

Таблица 2

**Антибактериальное лечение инфекционного эндокардита, вызванного оральными стрептококками и группой *S.bovis*<sup>a</sup> [2]**

Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (недель)	Комментарии
<b>Штаммы пенициллин-чувствительных (МИК ≤0,125 мг/л) стрептококков ротовой полости пищеварительного тракта</b>			
<b>Стандартное лечение: 4 недели</b>			
Пенициллин G или	2-18 млн Ед. в день в/в в 4-6 введений или инфузия	4	Предпочтительно у пациентов старше 65 лет или с нарушенной функцией почек или функцией VIII (вестибулокохлеарного) нерва Шестинедельная терапия рекомендуется при ЭПК
Амоксициллин <sup>b</sup> или	100-200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	4	
Цефтриаксон <sup>c</sup>	2 г/день в/в или в/м один раз в день	4	
<b>Стандартное лечение: 2 недели</b>			

Пенициллин G <i>или</i>	12-18 млн Ед. в день в/в в 4-6 введений или инфузия	2	Рекомендуется только пациентам с неосложненным ЭНК с нормальной функцией почек
Амоксициллин <sup>b</sup> <i>или</i>	100-200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	2	
Цефтриаксон <sup>c</sup>	2 г/день в/в или в/м один раз в день	2	
+ Гентамицин <sup>e</sup> <i>или</i>	3 мг/кг/день в/в или в/м в одно введение	2	
Нетилмицин	4-5 мг/кг/день в/в или в/м в одно введение	2	
<b><i>У пациентов с аллергией на бета-лактамы<sup>f</sup></i></b>			
Ванкомицин <sup>g</sup>	30 мг/кг/день в/в в 2 введения	4	6-недельная терапия рекомендуется только пациентам с ЭПК
<b><i>Штаммы пенициллин-резистентных (МИК 0,250-2 мг/л)<sup>h</sup> стрептококков ротовой полости и пищеварительного тракта</i></b>			
<b><i>Стандартное лечение</i></b>			
Пенициллин G <i>или</i>	24 миллиона Ед. в день в/в в 4-6 введений или инфузия	4	6-недельная терапия рекомендуется при ЭПК
Амоксициллин <sup>b</sup> <i>или</i>	200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	4	
Цефтриаксон <sup>c</sup>	2 г/день в/в или в/м один раз в день	4	
+ Гентамицин <sup>e</sup>	3 мг/кг/день в/в или в/м в одно введение	2	
<b><i>У пациентов с аллергией на бета-лактамы</i></b>			
Ванкомицин <sup>g</sup> +	30 мг/кг/день в/в в 2 введения	4	6-недельная терапия рекомендуется при ЭПК
Гентамицин <sup>e</sup>	3 мг/кг/день в/в или в/м в одно введение	2	

**Примечание:** а – в отношении других стрептококков; b – или ампициллин в тех же дозах, что амоксициллин; с – предпочтительно для амбулаторного лечения; e – функция почек и сывороточная концентрация гентамицина должны мониторироваться еженедельно. Когда дозируется однократно в день, концентрация перед новой дозой должна быть ниже 1 мг/л, а после введения (пиковая, 1 час после введения) на уровне примерно 10-12 мг/л; f – десенситизация к пенициллину может быть попробована для стабильных пациентов; g – уровень ванкомицина в сыворотке должен достичь 10-15 мг/л на минимуме перед очередной дозой, хотя некоторые эксперты рекомендуют повысить

дозу ванкомицина до 45-60 мг/кг/день в/в в 2-3 введения до достижения минимальных уровней в сыворотке (C<sub>min</sub>) 15-20 мг/л, как при стафилококковом эндокардите. Однако доза ванкомицина не должна превышать 2 г/день, если только сывороточный уровень мониторируется и может контролироваться на уровне пиковой концентрации в плазме 30-45 мкг/мл через 1 час после завершения в/в инфузии антибиотика; h – пациентов с пенициллин-устойчивыми штаммами (МИК >2 мг/л) следует лечить, как энтерококковый эндокардит.

**Сокращения:** в/м – внутримышечно; в/в – внутривенно; МИК – минимальная ингибирующая концентрация; ЭНК– эндокардит нативного клапана; ЭПК–эндокардит протеза клапана; Ед– единицы.

**Антибактериальное лечение инфекционного эндокардита,  
вызванного энтерококками [2]**

Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (недель)	Комментарии
<i>Штаммы, чувствительные к бета-лактамам и гентамицину (по резистентным изолятам, см. сноски a,b,c)</i>			
Амоксициллин* + Гентамицин <sup>d</sup>	200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений  3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение	4-6	6-нед Терапии рекомендуется пациентам с симптомами дольше 3 мес. или ЭПК
Ампициллин + Цефтриаксон	200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений  4 г/день в/в или в/м в 2 введения	6  6	Эта комбинация активна против <i>E. faecalis</i> или без ВУАУ, являясь комбинацией выбора при инфекции ВУАУ <i>E. faecalis</i>
Ванкомицин <sup>f</sup> + Гентамицин <sup>d</sup>	30 мг/кг/день в/в в 2 введения 3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение	6  6	

**Примечание:** а – высокая устойчивость к гентамицину (МИК >500 мг/л): если чувствительны к стрептомицину, заменить гентамицин стрептомицином 15 мг/кг/день в два равных введения; b – резистентность к бета-лактамам: (1) если ввиду продукции бета-лактамазы, заменить ампициллин на ампициллин-сульбактам или амоксициллин на амоксициллин-клавуланат; (2) если ввиду продукции белка, связывающего пенициллин, использовать терапию на основе ванкомицина; с – мультирезистентность к аминогликозидам, бета-лактамам и ванкомицину: предполагаемые альтернативы – (1) даптомицин 10 мг/кг/день плюс ампициллин 200 мг/кг/день в/в четыре-шесть введений; (2) линезолид 2х600 мг/день в/в или перорально в течение 8 и более недель (отслеживать гематотоксичность); (3) хинупристин-далфопристин 3х7,5 мг/кг/день в течение 8 и более недель. Хинупристин-далфопристин не активен против *E. faecalis*; (4) для других комбинаций (даптомицин плюс эртапенем или цефатролин), проконсультироваться с инфекционистом; d – контролировать сывороточную концентрацию аминогликозидов и функцию почек, как указано в табл. 2; f – контролировать сывороточную концентрацию ванкомицина, как показано в таблице 2,

**Сокращения:** ВУАУ– высокий уровень аминогликозидной устойчивости; ЭПК– эндокардит протеза клапана; МИК – минимальная ингибирующая концентрация.

## Антибиотикотерапия ИЭ с отрицательным посевом крови [2]

Патогены	Предлагаемая терапия <sup>a</sup>	Исход лечения
<i>Brucella</i> spp.	Доксициклин (200 мг/сут.) плюс котримоксазол (960 мг/12 ч) плюс рифампицин (300-600/сут.) на 3-6 и более мес. <sup>b</sup> перорально	Успех лечения определяется как титр антител < 1:60. Некоторые авторы рекомендуют добавлять в первые 3 недели гентамицин
<i>Coxiella burnetii</i> (Ку-лихорадка)	Доксициклин (100 мг/сут.) плюс гидроксихлорохин (200-600 мг/сут.) <sup>c</sup> перорально (более 18 мес.)	Успех лечения определяется как титр антител IgG < 1:200, а IgA и IgM титров < 1:50
<i>Bartonella</i> spp. <sup>d</sup>	Доксициклин (100 мг/12 ч) перорально на 4 нед. плюс гентамицин (3 мг/сут.) в/в на 2 нед.	Успех лечения ожидается на уровне 90% и выше
<i>Legionella</i> spp.	Левифлоксацин (500 мг/12 ч) в/в или перорально на 6 и более недель или кларитромицин (500 мг/12 ч) в/в на 2 недели, затем перорально на 4 нед. плюс рифампицин (300-1200 мг/сут.)	Оптимальное лечение неизвестно
<i>Mycoplasma</i> spp.	Левифлоксацин (500 мг/12 ч) в/в или перорально на 6 и более мес. <sup>e</sup>	Оптимальное лечение неизвестно
<i>Tropheryma whippelii</i> (Болезнь Уиппла) <sup>f</sup>	Доксициклин (200 мг/сут.) плюс гидроксихлорохин (200-600 мг/сут.) <sup>c</sup> перорально на 18 и более мес.	Длительное лечение, оптимальная продолжительность неизвестна

**Примечание:** а – ввиду нехватки исследований, оптимальная длительность лечения ИЭ при этих патогенах неизвестна. Представленные рекомендации основаны на клинических примерах. Рекомендуется консультация с инфекционистом; б – добавление стрептомицина (15 мг/кг/сут. в 2 введения) в первые несколько недель – решается индивидуально; с – доксициклин плюс гидроксихлорохин (с мониторингом сывороточных уровней гидроксихлорохина) значительно лучше доксициклина; д – некоторые лечебные режимы включали аминопенициллины (ампициллин или амоксициллин, 12 г в сут. в/в) или цефалоспорины (цефтриаксон, 2 г в сут.) в комбинации с аминогликозидами (гентамицином или нетилмицином). Дозировки – как для стрептококкового и энтерококкового ИЭ (табл. 2 и 3); е – Более новые фторхинолоны (левифлоксацин, моксифлоксацин сильнее, чем ципрофлоксацин против внутриклеточных патогенов, таких как *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., *Chlamydia* spp.; ф – лечение ИЭ Уиппла остаётся, в основном, эмпирическим. В случае вовлечения центральной нервной системы, сульфадиазин 1,5 г/6 ч перорально должен быть добавлен к доксициклину. Альтернатива:

цефтриаксон (2 г/24 ч в/в) на 2-4 недели или пенициллин G (2 миллиона U каждые 4 часа) или стрептомицин (1 г/сут.) в/в на 2-4 недели, затем ко-тримоксазол (800 мг/12 ч). Триметоприм не активен против *T. whipplei*. При очень долгой терапии (более 1 года) сообщается об успехе.

**Сокращение:** Ig– иммуноглобулин.

Таблица 5

**Предлагаемый режим антибиотиков для начального лечения ИЭ у тяжелобольных пациентов (до выделения патогена)<sup>a</sup> [2]**

Антибиотик	Дозировка и путь введения	Комментарий
<b>Внебольничный эндокардит нативного клапана или поздний эндокардит протеза (12 и более мес. после операции)</b>		
Ампициллин + (флу)клоксациллин <i>или</i> клоксациллин + Гентамицин <sup>b</sup>	12 г/день в/в в 4-6 введений 12 г/день в/в в 4-6 введений  3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение	Пациентам с культуронегативным ИЭ необходима консультация инфекциониста
Ванкомицин <sup>b</sup> + Гентамицин <sup>b</sup>	30-60 мг/кг/день в/в в 2-3 введения 3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение	Для пациентов с аллергией на пенициллин
<b>Ранний эндокардит протеза клапана (менее 12 мес. после операции) или нозокомиальный или не-нозокомиальный, связанный с медицинской помощью</b>		
Ванкомицин <sup>b</sup> + Гентамицин <sup>b</sup> + рифампицин	30 мг/кг/день в/в в 2 введения 3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение 900-1200 мг в/в или перорально в 2-3 равных введения	Рифампицин рекомендуется только при ЭП и должен быть начат на 3-5 дней позже ванкомицина и гентамицина, как показано разными экспертами. При связанном с медицинской помощью эндокардите нативного клапана некоторые эксперты рекомендуют, если в учреждении доля MRSA>5%, комбинацию клоксациллин плюс ванкомицин до определения <i>S. aureus</i> .

**Примечание:** а – если исходно посевы крови отрицательны и нет клинического ответа, рассмотреть возможность культуронегативного эндокардита и, возможно, хирургию для молекулярной диагностики материала и лечения, а также расширение спектра антибиотиков на культуронегативные патогены (доксидиклин, хинолоны); б – мониторинг дозировок гентамицина или ванкомицина, как показано в таблицах 1 и 3.

**Сокращение:** ЭП– эндокардит протеза клапана.

Таблица 6

## Показания и время хирургического лечения при левостороннем ИЭ (ЭНК и ЭПК) [2]

Показания к хирургическому лечению	Время <sup>а</sup>
<b>1. Сердечная недостаточность</b>	
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с тяжёлой острой регургитацией, обструкцией или фистулой, ведущий к рефрактерному отёку лёгких или кардиогенному шоку	Экстренно
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с тяжёлой острой регургитацией, обструкцией, вызывающий симптомы сердечной недостаточности или эхокардиографические признаки нарушения гемодинамики	Неотложно
<b>2. Неконтролируемая инфекция</b>	
Локально неконтролируемая инфекция (абсцесс, псевдоаневризма, фистула, растущая вегетация)	Неотложно
Инфекция, вызванная грибками или мультирезистентными организмами	Неотложно /отложить
Персистирующие положительные посевы крови, несмотря на адекватную антибиотикотерапию и контроль фокусов септических метастазов	Неотложно
ЭПК, вызванный стафилококками или не-НАСЕК грамотрицательным бактериями	Неотложно /отложить
<b>3. Предотвращение эмболии</b>	
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с персистирующими вегетациями >10 мм после хотя бы одного эпизода эмболии, несмотря на адекватную антибиотикотерапию	Неотложно
Аортальный или митральный ЭНК с вегетациями >10 мм, ассоциированными с тяжёлым стенозом или регургитацией, и низким операционным риском	Неотложно
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с изолированными очень большими вегетациями (>30 мм)	Неотложно
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с изолированными большими вегетациями (>15 мм) и отсутствием других показаний к хирургии	Неотложно

**Примечание:** <sup>а</sup> — экстренная хирургия — в течение 24 часов, неотложная — в течение нескольких дней, отложить — как минимум через 1-2 недели антибиотикотерапии.

**Сокращения:** НАСЕК — *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Haemophilus influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, *Kingella denitrificans*, ЭНК — эндокардит нативного клапана, ЭПК — эндокардит протеза клапана.