

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА (НОВАЯ ВЕРСИЯ 2009 ГОДА)



Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC)

Одобрено Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID) и Международным обществом химиотерапии (ISC) инфекцией и рака

Авторы/члены рабочей группы: Gilbert Habib (председатель, Франция)*, Bruno Hoen (Франция), Pilar Tornos (Испания), Franck Thuny (Франция), Bernard Prendergast (Великобритания), Isidre Vilacosta (Испания), Philippe Moreillon (Швейцария), Manuel de Jesus Antunes (Португалия), Ulf Thilen (Швеция), John Lekakis (Греция), Maria Lengyel (Венгрия), Ludwig Muller (Австрия), Christoph K. Naber (Германия), Petros Nihoyannopoulos (Великобритания), Anton Moritz (Германия), Jose Luis Zamorano (Испания)

Комитет по практическим рекомендациям ESC (CPG): Alec Vahanian (председатель, Франция), Angelo Auricchio (Швейцария), Jeroen Baх (Нидерланды), Claudio Ceconi (Италия), Veronica Dean (Франция), Gerasimos Filippatos (Греция), Christian Funck-Brentano (Франция), Richard Hobbs (Великобритания), Peter Kearney (Ирландия), Theresa McDonagh (Великобритания), Keith McGregor (Франция), Bogdan A. Popescu (Румыния), Zeljko Reiner (Хорватия), Udo Sechtem (Германия), Per Anton Sirnes (Норвегия), Michal Tendera (Польша), Panos Vardas (Греция), Petr Widimsky (Чехия)

Рецензенты: Alec Vahanian (координатор, Франция), Rio Aguilar (Испания), Maria Grazia Bongiorni (Италия), Michael Borger (Германия), Eric Butchart (Великобритания), Nicolas Danchin (Франция), Francois Delahaye (Франция), Raimund Erbel (Германия), Damian Franzen (Германия), Kate Gould (Великобритания), Roger Hall (Великобритания), Christian Hassager (Дания), Keld Kjeldsen (Дания), Richard McManus (Великобритания), Jose´ M. Miro´ (Испания), Ales Mokrcek (Чехия), Raphael Rosenhek (Австрия), Jose´ A. San Roma´n Calvar (Испания), Petar Seferovic (Сербия), Christine Selton-Suty (Франция), Miguel Sousa Uva (Португалия), Rita Trinchero (Италия), Guy van Camp (Бельгия)

Информация об авторах и рецензентах представлена на сайте Европейского общества кардиологов www.escardio.org/guidelines

*Автор, ответственный за переписку: Gilbert Habib, Service de Cardiologie, CHU La Timone, Bd Jean Moulin, 13005 Marseille, France, Tel: +33 4 91 38 63 79, Email: gilbert.habib@free.fr

Оригинальный текст опубликован в журнале European Heart Journal (2009) 30, 2369–2413, doi:10.1093/eurheartj/ehp285

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) опубликованы исключительно для использования в личных и образовательных целях. Коммерческое использование не допускается. Ни одна часть Рекомендаций ЕОК не может быть переведена или воспроизведена в любой форме без письменного согласия ЕОК. Для получения разрешения следует направить письменный запрос в Oxford University Press издателю the European Heart Journal, который уполномочен выдавать подобные разрешения от имени ЕОК.

Отказ от ответственности. Рекомендации ЕОК отражают мнение ЕОК, которое составлено на основе тщательного анализа имеющихся данных на момент написания. Профессионалам в области здравоохранения рекомендуется руководствоваться им в полной мере при вынесении клинических заключений. Следование рекомендациям, однако, не отменяет индивидуальной ответственности врача при принятии решений, касающихся каждого отдельно взятого пациента, учитывая информацию, полученную от самого пациента и, когда это уместно и необходимо, от его опекунов. Также ответственностью врача является следование действующим на момент назначения правилам и предписаниям в отношении препаратов и оборудования.

© Европейское общество кардиологов 2009. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов

Перевод: М.О. Евсеев

(Окончание. Начало в предыдущем номере)

Оценка прогноза при поступлении в стационар

Госпитальная летальность больных ИЭ варьируется от 9,6% до 26% [14,68,96–102]. Быстрое выделение пациентов, у которых имеется самый высокий риск смерти, позволяет изменить течение болезни и улучшить прогноз. Если ближайший прогноз крайне неблагоприятен,

необходимы более тщательное наблюдение и более агрессивная стратегия лечения (например, неотложное оперативное вмешательство).

Прогноз у больных ИЭ зависит от 4 основных факторов: особенностей пациента; наличия осложнений со стороны сердца и других органов; возбудителя и эхокардиографических данных (табл. 12). Роль этих показателей в клинических исследованиях изучалась у пациентов с ИЭ левых камер сердца [96,97]. Риск смер-

Таблица 12. Предикторы неблагоприятного исхода у больных ИЭ

Особенности пациента • Пожилой возраст • ИЭ искусственного клапана • Инсулинозависимый сахарный диабет • Сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистая система, почки или легкие)
Осложнения ИЭ • Сердечная недостаточность • Почечная недостаточность • Инсульт • Септический шок • Перианулярные осложнения
Микроорганизм • <i>S. aureus</i> • Грибы • Грамотрицательные палочки
Эхокардиографические изменения • Перианулярные осложнения • Тяжелая регургитация в левых камерах сердца • Легочная гипертензия • Крупные вегетации • Тяжелая дисфункция протеза клапана • Преждевременное закрытие митрального клапана или другие признаки повышенного диастолического давления

ти наиболее высок у пациентов с сердечной недостаточностью, перианулярными осложнениями и/или инфекцией, вызванной *S. aureus*. В таких случаях следует проводить хирургическое вмешательство в острую фазу заболевания [96]. При сочетании всех трех факторов риск смерти достигает 79% [96]. Соответственно, такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением; их следует направлять в специализированные центры, способные выполнять операции на сердце. Неблагоприятными прогностическими факторами являются также серьезные сопутствующие заболевания, инсулинозависимый сахарный диабет, снижение функции левого желудочка и инсульт [97-99, 102-104].

Сегодня около 50% больных ИЭ оперируют во время первичной госпитализации [14, 100, 105, 106]. При неотложных вмешательствах предикторами смерти являются персистирующая инфекция и почечная недостаточность [107]. Очевидно, что прогноз наиболее неблагоприятен у пациентов, которым нельзя провести необходимую операцию [15].

Таким образом, при поступлении в стационар прогноз можно оценить на основании простых клинических, микробиологических и эхокардиографических параметров. Результаты оценки следует использовать для выбора стратегии лечения.

Принципы и методы антимикробной терапии

Общие принципы

Успех в лечении ИЭ зависит от эрадикации возбудителей под действием антимикробных препаратов. Хирургическое вмешательство позволяет удалить инфицированные ткани и дренировать абсцесс. Защитные механизмы хозяина имеют небольшое значение. Этим объясняется, почему бактерицидные антибиотики более эффективны, чем бактериостатические средства как в опытах на животных, так и в клинических исследованиях [108, 109].

Аминогликозиды обладают синергизмом с ингибиторами синтеза клеточной стенки (бета-лактамами и гликопептидами) и могут применяться для сокращения длительности антибактериальной терапии (например, при инфекции, вызванной стрептококками полости рта) и эрадикации проблемных возбудителей (например, *Enterococcus spp.*).

Одним из основных препятствий к эффективному лечению является толерантность бактерий к антибиотикам. Толерантные микробы не резистентны, т.е. они сохраняют чувствительность к бактериостатическому эффекту препаратов, однако избегают киллинга, что может привести к возобновлению роста микробов после прекращения антимикробной терапии. Медленно растущие и «спящие» микробы проявляют фенотипическую толерантность к большинству антимикробных средств (за исключением в некоторой степени рифампицина). Они находятся в вегетациях и биопленках, например при ИЭ протезированного клапана, а для полной стерилизации инфицированных клапанов необходима длительная терапия (6 нед). Некоторые бактерии несут мутации, которые определяют их толерантность во время как активного роста, так и в стационарную фазу. При инфекции, вызванной толерантными микроорганизмами, предпочтительно применение комбинации бактерицидных препаратов, а не монотерапия.

Лечение ИЭ протезированных клапанов следует продолжать дольше (по крайней мере, 6 нед), чем ИЭ нативных клапанов (2-6 нед), однако в целом подходы к антимикробной терапии двух типов ИЭ одинаковы. Исключением является стафилококковый эндокардит протезированных клапанов. В этом случае в схему антибиотикотерапии следует включать рифампицин, если возбудитель чувствителен к препарату.

Если при эндокардите нативных клапанов во время антибиотикотерапии приходится проводить протезирование, то схема антибиотикотерапии после операции должна соответствовать таковой при ИЭ нативных, а не протезированных клапанов. При эндокардите нативных и протезированных клапанов длительность лечения исчисляется от первого дня эффективной антибиотико-

терапии, а не дня операции. После оперативного вмешательства новый полный курс антибиотикотерапии начинают только при наличии положительного посева крови [109]; схему лечения выбирают с учетом чувствительности возбудителя, выделенного последним.

Пенициллиночувствительные стрептококки полости рта и стрептококки группы D

Рекомендуемые схемы лечения ИЭ, вызванного чувствительными к пенициллину (МПК около 0,125 мг/л) стрептококками, приведены в табл. 13 [3,7,110-112]. Частота излечения составляет более 95%. В неосложненных случаях возможен 2-недельный курс антибиотикотерапии пенициллином или цефтриаксомом в комбинации с гентамицином или нетилмицином [113,114]. В последних двух исследованиях было показано, что пациентам с ИЭ, вызванным чувствительными стрептококками, и нормальной функцией почек гентамицин и нетилмицин можно вводить один раз в день. Для амбулаторной терапии наиболее удобен цефтриаксон, который назначают один раз в день (в виде монотерапии или в сочетании с гентамицином или нетилмицином) [113-115]. При аллергии на бета-лактамы применяют ванкомицин. В качестве альтернативы предложен тейкопланин [3]. Лечение этим препаратом начинают с ударных доз (6 мг/кг/12 ч в течение 3 дней), а затем продолжают в дозе 6-10 мг/кг/сут. Нагрузочные дозы имеют ключевое значение, так как препарат активно связывается с сывороточными белками (около 98%) и медленно проникает в вегетации [116]. Однако его эффективность при стрептококковом и энтерококковом ИЭ изучалась только в немногочисленных ретроспективных исследованиях [117,118].

Пенициллинорезистентные стрептококки полости рта и стрептококки группы D

Пенициллинорезистентные стрептококки полости рта разделяют на относительно резистентные (МПК 0,125-2 мг/л) и полностью резистентные (МПК > 2 мг/л). Однако в некоторых рекомендациях критерием полной резистентности является МПК > 0,5 мг/л [3,7,110]. Число таких стрептококков увеличивается. По данным недавно проведенного исследования, более 30% штаммов *S. mitis* и *S. oralis* были относительно или полностью резистентными к пенициллину [118,119]. Наоборот, более 99% стрептококков группы D сохраняют чувствительность к пенициллину. Рекомендации по лечению ИЭ, вызванного пенициллинорезистентными стрептококками, основываются на ретроспективных данных. По данным 4 из них, 47/60 (78%) пациентов получали пенициллин G или цефтриаксон, которые чаще всего сочетали с аминогликозидами; в некоторых случаях проводили терапию клиндамицином или аминогликози-

дами [120-123]. МПК пенициллина в большинстве случаев составляла ≥ 1 мг/л. У 50 (83%) пациентов было достигнуто излечение, а 10 (17%) умерли. Смерть была связана не с резистентностью, а с основным заболеванием [122]. Исходы лечения у пациентов с ИЭ протезированных и нативных клапанов были сходными [121]. Таким образом, схемы антибиотикотерапии ИЭ, вызванного пенициллинорезистентными и пенициллиночувствительными стрептококками полости рта, в качественном отношении являются сходными (табл. 13). Однако при наличии пенициллинорезистентных возбудителей длительность терапии аминогликозидами может быть увеличена до 3-4 нед, а назначение коротких курсов антибиотикотерапии не рекомендуется. Опыт лечения ИЭ, вызванного высоко резистентными штаммами (МПК ≥ 4 мг/л), небольшой. В таких случаях предпочтительно применение ванкомицина.

Streptococcus pneumoniae, β -гемолитические стрептококки (группы A, B, C и G)

После появления антибиотиков ИЭ, вызванный *S. pneumoniae*, стал встречаться редко. В 30% случаев он сопровождается менингитом [124], что необходимо учитывать при наличии резистентности к пенициллину. Схема лечения ИЭ, вызванного пенициллиночувствительными штаммами (МПК $\leq 0,1$ мг/л), сопоставима с таковой ИЭ, вызванного стрептококками полости рта (табл. 13); исключение составляет короткий 2-недельный курс антибиотикотерапии, который специально не изучался. То же касается ИЭ, вызванного пенициллинорезистентными штаммами (МПК > 1 мг/л), без менингита. При наличии менингита следует избегать назначения пенициллина, так как он плохо проникает в цереброспинальную жидкость. Вместо пенициллина назначают цефтриаксон или цефотаксим в виде монотерапии или в комбинации с ванкомицином [125].

ИЭ, вызванный стрептококками групп A, B, C или G (включая группу *S. milleri*: *S. constellatus*, *S. anginosus* и *S. intermedius*), встречается относительно редко [126]. Стрептококки группы A всегда чувствительны к бета-лактамам, в то время как другие возбудители могут проявлять резистентность.

ИЭ, вызванный стрептококками группы B, в прошлом развивался в перипартальном периоде, однако сегодня он встречается и в других группах взрослых пациентов, особенно пожилого возраста. Стрептококки групп B, C, G и *S. milleri* вызывают образование абсцессов, что может потребовать дополнительной терапии [126]. Летальность при ИЭ протезированных клапанов, вызванных стрептококками группы B, очень высока, поэтому рекомендуется оперативное вмешательство [127]. Схема антибиотикотерапии сходна с таковой при ИЭ, вызванном стрептококками полости рта (табл. 13), однако короткий курс лечения антибиотиками не рекомендуется.

Таблица 13. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного стрептококками полости рта и стрептококками группы D^a

Антибиотик	Дозировка и путь введения	Длительность (нед)	Уровень доказательств
Штаммы, полностью чувствительные к пенициллину (МПК <0,125 мг/л)			
Стандартная терапия			
Пенициллин G ^b или амоксциллин ^d или цефтриаксон ^e	12-18 млн ЕД/сут в/в в 6 приемов 100-200 мг/кг/сут в/в в 4-6 приемов 2 г/сут в/в или в/м в 1 прием	4 ^c 4 ^c 4 ^c	I B I B I B
<i>Педиатрические дозы: ^f</i> Пенициллин G 200 000 ЕД/кг/сут в/в в 4-6 приемов Амоксициллин 300 мг/кг/сут в/в в 4-6 приемов Цефтриаксон 100 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 прием			
Двухнедельный курс^g			
Пенициллин G или Амоксициллин ^d или Цефтриаксон ^e + Гентамицин ^h или Нетилмицин	12-18 млн ЕД/сут в/в в 6 приемов 100-200 мг/кг/сут в/в в 4-6 приемов 2 г/сут в/в или в/м в 1 прием 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 прием 4-5 мг/кг/сут в/в в 1 прием	2 2 2 2 2	I B I B I B I B I B
<i>Педиатрические дозы: ^f</i> Пенициллин, амоксициллин и цефтриаксон см. выше Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 прием или 3 приема			
Аллергия на бета-лактамы			
Ванкомицин ⁱ	30 мг/кг/сут в/в в 2 приема	4 ^c	I C
<i>Педиатрические дозы: ^f</i> Ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в в 2-3 приема			
Штаммы, относительно резистентные к пенициллину (МПК 0,125-2 мг/л)			
Стандартная терапия			
Пенициллин G или Амоксициллин ^d + Гентамицин ^h	24 млн ЕД/сут в/в в 6 приемов 200 мг/кг/сут в/в в 4-6 приемов 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 прием	4 ^c 4 ^c 2	I B I B I B
Аллергия на бета-лактамы			
Ванкомицин ⁱ + Гентамицин ^h	30 мг/кг/сут в/в в 2 приема <i>Педиатрические дозы: см. выше</i> 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 прием	4 ^c 2	I C I C

^a другие стрептококки — см. текст^b предпочтителен у пациентов в возрасте старше 65 лет или с нарушенной функцией почек^c 6-недельная терапия у пациентов с ИЭ протезированных клапанов^d или ампициллин (в тех же дозах, что и амоксициллин)^e препарат выбора для амбулаторной терапии^f у детей дозы не должны превышать дозы, предназначенные для взрослых^g только при неосложненном ИЭ нативных клапанов^h функцию почек и сывороточную концентрацию гентамицина следует мониторировать один раз в неделю. Если препарат вводят один раз в день, то концентрация в конце интервала дозирования должна быть <1 мг/л, а после введения — около 10-12 мг/л [112]ⁱ сывороточные концентрации ванкомицина должны достигать 10-15 мг/л в конце интервала дозирования и 30-45 мг/л после дозирования (после завершения 60-минутной инфузии)

Таблица 14. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного *Staphylococcus* spp.

Антибиотик	Дозировка и путь введения	Длительность (нед)	Уровень доказательств
Нативные клапаны			
Метициллин-чувствительные стафилококки			
(Флу) клоксациллин	12 г/сут в/в в 4-6 приемов	4-6	I B
или			
Оксациллин			
+			
Гентамицин ^a	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема	3-5 дней	
	<i>Педиатрические дозы:^b</i> Оксациллин или (флу)клоксациллин 200 мг/кг/сут в/в в 4-6 приемов. Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 3 приема		
Аллергия на пенициллин или метициллин-резистентные стафилококки			
Ванкомицин ^c	30 мг/кг/сут в/в в 2 приема	4-6	I B
+			
Гентамицин ^a	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема	3-5 дней	
	<i>Педиатрические дозы:^b</i> Ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в в 2-3 приема		
Искусственные клапаны			
Метициллин-чувствительные стафилококки			
(Флу)клоксациллин	12 г/сут в/в в 4-6 приемов	≥6	I B
или			
Оксациллин			
+			
Рифампицин ^d	1200 мг/сут в/в или внутрь в 2 приема	≥6	
и			
Гентамицин ^e	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема	2	
	<i>Педиатрические дозы:^b</i> Оксациллин и (флу)клоксациллин см. выше Рифампицин 20 мг/кг/сут в/в или внутрь в 3 приема		
Аллергия на пенициллин или метициллин-резистентные стафилококки			
Ванкомицин ^c	30 мг/кг/сут в/в в 2 приема	≥6	I B
+			
Рифампицин ^d	1200 мг/сут в/в или внутрь в 2 приема	≥6	
и			
Гентамицин ^e	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема	2	
	<i>Педиатрические дозы:^b</i> См. выше		

^a клиническая польза присоединения гентамицина формально не установлена. Его применение ассоциируется с повышенной токсичностью и не является обязательным

^b у детей дозы не должны превышать дозы, предназначенные для взрослых

^c сывороточные концентрации ванкомицина должны достигать 25-30 мг/л в конце интервала дозирования

^d рифампицин усиливает печеночный метаболизм варфарина и других препаратов. Полагают, что рифампицин играет особую роль в лечении инфекций протезов, так как он помогает добиться эрадикации возбудителей, адгезированных на чужеродном материале [135]. Рифампицин следует всегда применять в комбинации с другими эффективными антистафилококковыми препаратами, чтобы свести к минимуму риск селекции резистентности

^e хотя клиническая польза применения гентамицина не установлена, его по-прежнему рекомендуют назначать при ИЭ протезированных клапанов. Функцию почек и сывороточные концентрации гентамицина следует мониторировать один раз в нед (два раза в нед у пациентов с почечной недостаточностью). При назначении в несколько приемов концентрация в конце интервала дозирования должна составлять <1 мг/л, а после дозирования — 3-4 мг/л (через 1 ч после введения) [112]

Вариантные стрептококки

Эти возбудители вызывают ИЭ длительного течения, который ассоциируется с более высокой частотой осложнений и неэффективностью лечения (до 40%) [128], что, возможно, связано с поздними диагностикой и лечением. Недавно были описаны 8 случаев успешного лечения пенициллином G или цефтриаксоном в комбинации с гентамицином [129]. У 7 пациентов определялись крупные вегетации (≥ 10 мм), поэтому им была проведена операция. Рекомендуемые схемы лечения — пенициллин G, цефтриаксон или ванкомицин в течение 6 нед в комбинации с аминогликозидом в течение, по крайней мере, первых 2-х нед.

Staphylococcus aureus и коагулазонегативные стафилококки

Staphylococcus aureus обычно вызывает острый деструктивный ИЭ, в то время как ИЭ, обусловленный коагулазонегативными стафилококками, характеризуется более длительным течением (за исключением *S. lugdunensis* и в некоторых случаях *S. capitis*) [130, 131]. В табл. 14 суммированы рекомендации по лечению ИЭ нативных и протезированных клапанов, вызванного метициллинчувствительными и метициллинрезистентными стафилококками. Следует отметить, что польза дополнительного назначения аминогликозидов при ИЭ, вызванном *S. aureus*, не доказана [132, 133]. Аминогликозиды могут применяться в течение первых 3-5 дней при ИЭ нативных клапанов и рекомендуются в течение первых 2-х нед при ИЭ протезированных клапанов. При неосложненном ИЭ правых камер сердца предложено применять короткий курс антибиотикотерапии (2 нед) и назначать антибиотики внутрь, однако при поражении левых камер сердца эти схемы применять не следует.

ИЭ протезированных клапанов, вызванный *Staphylococcus aureus*, сопровождается очень высоким риском смерти ($>45\%$) [134]; при этом варианте заболевания часто приходится проводить раннее протезирование клапана. Другими отличиями от ИЭ нативных клапанов являются общая длительность антибиотикотерапии, более длительное применение аминогликозидов и включение в схему лечения рифампицина. Последнее отражает эффективность препарата в лечении инфекций ортопедических протезов [135] (в комбинации с хинолонами) и в профилактике повторных инфекций сосудистых протезов [136]. Хотя уровень доказательств низкий, присоединение рифампицина к схеме лечения стафилококкового ИЭ протезированных клапанов является стандартной практикой, несмотря на то, что применение этого препарата может ассоциироваться с резистентностью, гепатотоксичностью и взаимодействием с другими препаратами [137].

Метициллинрезистентные и ванкомицинрезистентные стафилококки

MRSA экспрессируют низкоаффинные пенициллин-связывающие белки (PBP) 2A, которые определяют перекрестную резистентность к большинству бета-лактамов. Они обычно устойчивы к различным антибиотикам, поэтому для лечения тяжелых инфекций, вызванных этими возбудителями, применяют только ванкомицин. Однако в последнее время стали выделять штаммы *S. aureus* с промежуточной резистентностью к ванкомицину (VISA) (МПК 4–16 мг/л) и гетеро-VISA (МПК ≤ 2 мг/л, однако рост некоторых субпопуляций наблюдается при более высоких концентрациях), которые ассоциировались с неэффективностью лечения ИЭ [138]. Более того, у пациентов выделяли высокорезистентные к ванкомицину штаммы *S. aureus*, что определяет необходимость разработки новых подходов к лечению. Недавно для лечения бактериемии, вызванной *S. aureus*, и ИЭ правых камер сердца был зарегистрирован новый липопептид даптомицин [139]. Наблюдательные исследования свидетельствуют также о том, что даптомицин может применяться при ИЭ левых камер сердца, а лечение этим препаратом позволяет преодолеть резистентность к метициллину и ванкомицину [140]. Однако контролируемые клинические исследования отсутствуют. Чтобы избежать дальнейшего нарастания резистентности, даптомицин следует вводить в адекватных дозах [139, 141]. Альтернативными препаратами являются новые бета-лактамы, обладающие достаточно высокой активностью в отношении PBP2A, квинупристин-дальфопристин $\pm$ бета-лактамы [142, 143], бета-лактамы + оксалидиноны [144] и бета-лактамы + ванкомицин [145]. К лечению пациентов с ИЭ, вызванным подобными возбудителями, следует привлекать специалиста в области химиотерапии.

Enterococcus spp.

Основным возбудителем энтерококкового ИЭ является *Enterococcus faecalis* (90% случаев), более редкими — *Enterococcus faecium* и другие виды. При лечении энтерококковых инфекций возникают две главные проблемы. Во-первых, энтерококки высокотолерантны к бактерицидному действию антибиотиков, а для их эрадикации необходимо длительное применение (до 6 нед) комбинаций бактерицидных ингибиторов клеточной стенки с аминогликозидами (табл. 15). Во-вторых, они могут оказаться устойчивыми к многочисленным антибиотикам, включая аминогликозиды, бета-лактамы (за счет модификации PBP5 и иногда выделения бета-лактама) и ванкомицин [146].

При инфекциях, вызванных чувствительными к пенициллину штаммами (МПК пенициллина ≤ 8 мг/л), применяют пенициллин G или ампициллин (или амок-

Таблица 15. Антибиотикотерапия инфекционного эндокардита, вызванного *Enterococcus* spp.

Антибиотик	Дозировка и путь введения	Длительность (нед)	Уровень доказательств
Штаммы, чувствительные к бета-лактамам и гентамицину (при наличии резистентных штаммов см. a,b,c)			
Амоксициллин +	200 мг/кг/сут в/в в 4-6 приемов	4-6 ^d	IB
Гентамицин	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема	4-6	
<i>Педиатрические дозы:^f</i> Амоксициллин 300 мг/кг/сут в 4-6 приемов Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 3 приема			
ИЛИ			
Ампициллин +	200 мг/кг/сут в/в в 4-6 приемов	4-6 ^d	IC
Гентамицин ^e	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема	4-6	
<i>Педиатрические дозы:^f</i> Ампициллин 300 мг/кг/сут в/в в 4-6 приемов Гентамицин см. выше			
ИЛИ			
Ванкомицин ^g +	30 мг/кг/сут в/в в 2 приема	6	IC
Гентамицин ^e	2 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема	6	
<i>Педиатрические дозы:^f</i> Ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в в 2-3 приема. Гентамицин см. выше			
^a высокий уровень резистентности к гентамицину (МПК>500 мг/л): если возбудитель чувствителен к стрептомицину, то заменить гентамицин на последний препарат в дозе 15 мг/кг/сут в два приема (I, A). В противном случае проводят более длительную терапию бета-лактамами. Недавно для лечения инфекций, вызванных гентамицин-резистентными штаммами <i>E. faecalis</i> , было предложено применять комбинацию ампициллина с цефтриаксоном [148] (IIa, B) ^b резистентность к бета-лактамам: (i) если определяется продукция бета-лактама, то заменить ампициллин на ампициллин-сульбактам, а амоксициллин – на амоксициллин-клавуланат (I, C); (ii) если устойчивость является следствием модификации RBP5, применяют ванкомицин ^c множественная резистентность к аминогликозидам, бета-лактамам и ванкомицину: рекомендуемые схемы лечения: (i) линезолид 600 мг два раза в день внутривенно или внутрь в течение ≥8 нед (IIa, C) (мониторировать гематологическую токсичность), (ii) квинупристин-далфопристин по 7,5 мг/кг/сут 3 раза в день в течение ≥8 нед (IIa, C), (iii) комбинации бета-лактамов, включая имипенем + ампициллин или цефтриаксон + ампициллин в течение ≥8 нед (IIb, C) ^d 6-недельный курс рекомендуется при сохранении симптомов в течение >3 мес и ИЭ протезированных клапанов ^e мониторировать сывороточные уровни аминогликозидов и функцию почек (см. табл. 13) ^f дозы у детей не должны превышать дозы у взрослых ^g при аллергии на бета-лактамы необходимо мониторирование сывороточных концентраций ванкомицина (см. табл. 13)			

сициллин) в комбинации с гентамицином. Ампициллин (или амоксициллин) считают препаратом выбора, так как его МПК в 2-4 раза ниже. При длительном лечении гентамицином следует регулярно контролировать сывороточные уровни препарата и функцию почек и вестибулярного аппарата. В одном исследовании была продемонстрирована эффективность кратковременного (2-3 нед) применения аминогликозидов у 74 (81%) из 91 больного энтерококковым ИЭ [147]. Этот подход возможен в тех случаях, когда длительному лечению аминогликозидов препятствует токсичность.

Высокий уровень резистентности к гентамицину часто встречается как у *E. faecalis*, так и у *E. faecium* [146]. МПК аминогликозидов >500 мг/л ассоциируется с утратой синергизма с ингибиторами клеточной стенки,

поэтому при таких инфекциях аминогликозиды применять не следует. Стрептомицин иногда сохраняет активность в подобных случаях и может рассматриваться в качестве альтернативного препарата. Недавно для лечения инфекций, вызванных гентамицин-резистентными штаммами *E. faecalis*, было предложено назначать комбинированную терапию ампициллином и цефтриаксоном [148], которые оказывают синергическое действие вследствие ингибирования комплементарных RBP. Альтернативой может служить более длительная терапия бета-лактамами или ванкомицином.

Устойчивость к бета-лактамам и ванкомицину в основном отмечается у *E. faecium*. Двойная резистентность встречается редко, поэтому бета-лактамы можно применять для лечения инфекций, вызванных ванкомицин-

Таблица 16. Антибиотикотерапия у больных ИЭ с отрицательным посевом крови [153]

Патогены	Рекомендуемая терапия ^а	Эффективность терапии
<i>Brucella</i> spp.	Доксициклин 200 мг/сут + котримоксазол 960 мг каждые 12 ч + рифампицин 300-600 мг/сут в течение ≥ 3 мес ^б внутрь	Эффект – титр антител $<1:60$
<i>Coxiella burnetii</i> (возбудитель Q-лихорадки)	Доксициклин 200 мг/сут + гидроксихлорохин 200-600 мг/сут ^с внутрь или Доксициклин 200 мг/сут + хинолон (офлоксацин 400 мг/сут) внутрь в течение >18 мес	Эффект – титр IgG антител $<1:200$, титры IgA и IgM $<1:50$
<i>Bartonella</i> spp.	Цефтриаксон 2 г/сут или ампициллин (или амоксициллин) 12 г/сут в/в или Доксициклин 200 мг/сут внутрь в течение 6 нед + гентамицин 3 мг/сут или нетилмицин в/в в течение 3 нед ^д	Эффективность $\geq 90\%$
<i>Legionella</i> spp.	Эритромицин 3 г/сут в/в в течение 2 нед, затем внутрь в течение 4 нед + рифампицин 300-1200 мг/сут или ципрофлоксацин 1,5 г/сут внутрь в течение 6 нед	Оптимальная терапия не установлена. Учитывая высокую чувствительность возбудителей, вероятно, следует включать хинолоны
<i>Mycoplasma</i> spp.	Новые фторхинолоны ^е (>6 мес)	Оптимальная терапия не установлена
<i>Tropheryma whippelii</i> (возбудитель болезни Уиппла)	Котримоксазол Пенициллин G 1,2 млн ЕД/сут и стрептомицин 1 г/сут в/в в течение 2 нед, затем котримоксазол внутрь в течение 1 года или доксидиклин 200 мг/сут + гидроксихлорохин 200-600 мг/сут ^с внутрь в течение ≥ 18 мес	Длительная терапия; оптимальный срок не установлен

^а учитывая отсутствие крупных исследований, оптимальная длительность лечения ИЭ, вызванного этими патогенами, не установлена. Рекомендуемые сроки основываются на отдельных сообщениях

^б возможно применение стрептомицина (15 мг/кг/сут в два приема) в течение первых нескольких нед

^с доксициклин в комбинации с гидроксихлорохином (следует мониторировать уровни гидроксихлорохина в сыворотке) по эффективности превосходят монотерапию доксициклином и доксициклин $\pm$ фторхинолон

^д имеются сообщения о применении нескольких схем, включая аминопенициллины и цефалоспорины в комбинации с аминогликозидами, доксициклином, ванкомицином и хинолонами. Дозы соответствуют таковым при лечении стрептококкового и энтерококкового ИЭ (табл. 13 и 15) [383,384]

^е новые фторхинолоны превосходят ципрофлоксацин по активности в отношении внутриклеточных патогенов, таких как *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. и *Chlamydia* spp.

^ф лечение ИЭ, вызванного возбудителем болезни Уиппла, остается эмпирическим. Имеются сообщения об эффективности длительной (>1 года) терапии котримоксазолом. Гамма-интерферон обладает протективным эффектом при внутриклеточных инфекциях, поэтому его предлагали применять для адъювантной терапии болезни Уиппла [385,386]

резистентными штаммами, и наоборот. Вариабельные результаты были получены при применении квинупристина-дальфопристина, линезолида, даптомицина и тайгециклина. В таких случаях необходима консультация специалиста.

Грамотрицательные бактерии

1. Бактерии группы НАСЕК

Грамотрицательные бактерии группы НАСЕК – это медленно растущие микроорганизмы, для идентификации которых необходимы специальные исследования. Учитывая медленный рост этих возбудителей, стандартные результаты измерения МПК интерпретировать бывает трудно. Некоторые бактерии выделяют бета-лактамазы, поэтому ампициллин не считают пре-

паратом первой линии. В то же время они чувствительны к цефтриаксону, другим цефалоспорином третьего поколения и хинолонам. Стандартным является 4-недельный курс лечения цефтриаксоном в дозе 2 г/сут. Если возбудители не выделяют бета-лактамазы, возможно внутривенное применение ампициллина (12 г/сут в 4-6 приемов) и гентамицина (3 мг/кг/сут в 2-3 приема) в течение 4 нед. Эффективность ципрофлоксацина (400 мг два раза в день внутривенно или 1000 мг/сут внутрь) изучена хуже [149,150].

2. Бактерии, не относящиеся к группе НАСЕК

По данным International Collaboration on Endocarditis (ICE), грамотрицательные бактерии, не относящиеся к группе НАСЕК, были выделены у 49/2761 (1,8%)

Таблица 17. Рекомендуемые схемы эмпирической терапии ИЭ (если не установлен возбудитель)

Антибиотик	Доза и путь введения	Длительность (нед)	Уровень доказательств	Комментарии
Нативные клапаны				
Амициллин-сульбактам или Амоксициллин-клавуланат +	12 г/сут в/в в 4 приема	4-6	IIb C	Если посев отрицательный, необходима консультация специалиста
Гентамицин ^a	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема	4-6		
Ванкомицин ^b +	30 мг/кг/сут в/в в 2 приема	4-6	IIb C	У пациентов, которые не переносят бета-лактамы.
Гентамицин ^a +	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема	4-6		Ципрофлоксацин не всегда активен в отношении <i>Bartonella</i> spp. Если возможно наличие этих возбудителей, может быть добавлен доксициллин (см. табл. 16)
Ципрофлоксацин	1000 мг/сут внутрь в 2 приема или 800 мг/сут в/в в 2 приема	4-6		
Протезированные клапаны - в течение менее 12 мес после операции (ранний ИЭ)				
Ванкомицин ^b +	30 мг/кг/сут в/в в 2 приема	6	IIb C	При отсутствии клинического ответа возможны хирургическое вмешательство и расширение спектра антибиотикотерапии (включить антибиотики, активные в отношении грамотрицательных патогенов)
Гентамицин ^a +	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема	2		
Рифампицин	1200 мг/сут внутрь в 2 приема			
Протезированные клапаны в течение ≥12 мес после операции (поздний ИЭ)				
Та же терапия, как при ИЭ нативных клапанов				
^{a,b} Мониторирование доз гентамицина и ванкомицина см. табл. 13 и 14				

пациентов с ИЭ [151]. В таких случаях рекомендуют проводить раннее хирургическое вмешательство в сочетании с длительной (≥6 нед) комбинированной терапией бактерицидными антибиотиками — бета-лактамами и аминогликозидами, иногда в сочетании с хинолонами или котримоксазолом. Могут быть полезными результаты тестов *in vitro* и мониторингирование сывороточных концентраций антибиотиков. Учитывая редкость и тяжесть течения ИЭ этой этиологии, показана консультация специалиста по химиотерапии.

Инфекционный эндокардит с отрицательным посевом крови

Основные возбудители инфекционного эндокардита с отрицательным посевом крови рассматриваются выше [152], а методы лечения суммированы в табл. 16 [153].

Грибы

Грибы чаще всего выделяют у пациентов с ИЭ протезированных клапанов сердца, а также у внутривенных наркоманов и пациентов с подавленным иммунитетом. Преобладают *Candida* и *Aspergillus* spp. (в последнем случае наблюдается ИЭ с отрицательным посевом крови). Летальность очень высокая (>50%). Пациентам следует назначить комбинацию двух противогрибковых препаратов и провести протезирование

клапана [154]. В большинстве случаев применяют различные формы амфотерицина В ± азола, хотя недавно были опубликованы сообщения об успешном применении нового эхинокандина каспофунгина [155, 156]. Супрессивную терапию азолами (внутри) часто продолжают в течение длительного срока, а иногда пожизненно.

Эмпирическая терапия

Лечение ИЭ следует начинать быстро. Перед назначением антибиотиков следует взять три пробы крови для посева с интервалом 30 минут [157]. Выбор схемы эмпирической антибиотикотерапии зависит от нескольких факторов:

- (i) получал ли пациент антибиотики или нет;
- (ii) страдает ли он ИЭ нативного клапана или протеза (когда была выполнена операция — ранний или поздний ИЭ протезированного клапана);
- (iii) локальные эпидемиологические данные — прежде всего распространенность антибиотикорезистентности и специфических патогенов, не растущих в культуре (табл. 16).

Рекомендуемые схемы лечения приведены в табл. 17. При ИЭ нативных клапанов сердца и позднем ИЭ протезированных клапанов назначенные антибиотики

Таблица 18. Критерии возможности амбулаторной парентеральной антибиотикотерапии ИЭ [159]

Фаза терапии	Рекомендации
Критическая фаза (нед 0-2)	В эту фазу развиваются осложнения. Лечение предпочтительно проводить в стационаре. Амбулаторная парентеральная антибиотикотерапия может обсуждаться, если возбудителем ИЭ являются стрептококки полости рта, состояние пациента стабильное, а осложнения отсутствуют
Поддерживающая терапия (после нед 2)	Амбулаторная парентеральная антибиотикотерапия может обсуждаться, если состояние пациента стабильное. Она противопоказана при наличии сердечной недостаточности, эхокардиографических изменений, вызывающих беспокойство, неврологических симптомов или нарушения функции почек
Условия амбулаторной парентеральной антибиотикотерапии	Обучение пациента и персонала. Регулярное наблюдение (медсестра — каждый день, врач — 1-2 раза в неделю)

должны оказывать действие на стафилококки, стрептококки, НАСЕК и *Bartonella* spp. При раннем ИЭ протезированных клапанов выбранные антибиотики должны обладать активностью в отношении MRSA и в идеале — в отношении грамотрицательных патогенов, не относящихся к группе НАСЕК.

Амбулаторная парентеральная антибиотикотерапия ИЭ

В США парентеральные антибиотики применяют амбулаторно более чем у 250 000 пациентов в год [158]. При ИЭ их назначают для консолидации антимикробной терапии, после того как удалось добиться контроля критических осложнений инфекций (например, перивальвулярного абсцесса, острой сердечной недостаточности, септических эмболий и инсульта). Выделяют две основных фазы антимикробной терапии ИЭ. Во время первой фазы (2 нед) показания к амбулаторной парентеральной антибиотикотерапии ограничены, в то время как в более поздние сроки (поддерживающая терапия) она возможна.

В табл. 18 перечислены вопросы, которые следует обсуждать при оценке возможности амбулаторной парентеральной терапии ИЭ [159]. Ключевое значение имеют меры, направленные на увеличение приверженности, контроль эффективности и побочных эффектов и доступность медицинской помощи. Если возникают проблемы, пациента следует направить к врачу, который имеет информацию об этом случае. Если решены все перечисленные вопросы, то эффективность

амбулаторной парентеральной антибиотикотерапии высока независимо от возбудителя и клинической ситуации [160, 161].

Осложнения инфекционного эндокардита нативных клапанов левых камер сердца и показания к операции

Часть 1. Показания и сроки оперативного вмешательства

Хирургическое лечение проводится примерно у половины пациентов с ИЭ вследствие тяжелых осложнений [79]. Цель раннего оперативного вмешательства (т.е. во время антибиотикотерапии) — избежать прогрессирующей сердечной недостаточности, необратимых структурных изменений, вызванных тяжелой инфекцией, и системных эмболий [7, 98, 162-165]. С другой стороны, операция в активную фазу болезни ассоциируется со значительным риском. Оперативное вмешательство обоснованно у пациентов группы высокого риска, у которых вероятность излечения на фоне антибиотикотерапии низкая и отсутствуют сопутствующие заболевания и осложнения. Возраст сам по себе не считается противопоказанием к операции [166]. Чтобы выбрать оптимальный подход к ведению пациента, рекомендуется ранняя консультация кардиохирурга. Выделить пациентов, которым требуется раннее оперативное вмешательство, часто бывает трудно. Оценивать показания к операции следует индивидуально, с учетом всех факторов риска. Нередко показанием к оперативному лечению служит комбинация нескольких неблагоприятных прогностических факторов [165].

В некоторых случаях операцию приходится проводить в неотложном (в течение 24 ч) или срочном (в течение нескольких дней) порядке независимо от длительности антибиотикотерапии. В других случаях операция может быть отложена на 1-2 нед, что позволяет провести антибиотикотерапию под тщательным контролем клинических и эхокардиографических показателей перед плановым вмешательством [165, 167].

Тремя главными показаниями к ранней операции при ИЭ являются сердечная недостаточность, неконтролируемая инфекция и профилактика эмболий (табл. 19).

Сердечная недостаточность

1. Сердечная недостаточность при инфекционном эндокардите

Сердечная недостаточность — наиболее частое осложнение ИЭ и основное показание к оперативному лечению [79]. Она развивается у 50-60% больных и чаще встречается при ИЭ аортального (29%), а не митрального клапана (20%) [7]. Причинами сердечной не-

Таблица 19. Показания к оперативному лечению и сроки операции при ИЭ нативных клапанов левых камер сердца

Показания к операции	Сроки*	Класс	Уровень
А — СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ			
ИЭ аортального или митрального клапана с тяжелой острой регургитацией или обструкцией клапана, вызывающей рефрактерный отек легких или кардиогенный шок	Неотложная операция	I	B
ИЭ аортального или митрального клапана со свищем в камеру сердца или перикард, вызывающим рефрактерные отек легких или шок	Неотложная операция	I	B
ИЭ аортального или митрального клапана с тяжелой острой регургитацией, или обструкцией клапана и персистирующей сердечной недостаточностью, или эхокардиографическими признаками нарушения гемодинамики (раннее закрытие митрального клапана или легочная гипертензия)	Срочная операция	I	B
ИЭ аортального или митрального клапана с тяжелой регургитацией, но без сердечной недостаточности	Плановая операция	IIa	B
В — НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ ИНФЕКЦИЯ			
Местно неконтролируемая инфекция (абсцесс, ложная аневризма, свищ, увеличивающаяся вегетация)	Срочная операция	I	B
Персистирующая лихорадка и положительные посевы крови >7-10 дней	Срочная операция	I	B
Инфекция, вызванная грибами или множественно-резистентными возбудителями	Срочная/ плановая операция	I	B
С — ПРОФИЛАКТИКА ЭМБОЛИЙ			
ИЭ аортального или митрального клапана с крупными вегетациями (>10 мм) и, по крайней мере, один эпизод эмболий, несмотря на адекватную антибиотикотерапию	Срочная операция	I	B
ИЭ аортального или митрального клапана с крупными вегетациями (>10 мм) и другими предикторами осложненного течения (сердечная недостаточность, персистирующая инфекция, абсцесс)	Срочная операция	I	C
Изолированные очень крупные вегетации (>15 мм)*	Срочная операция	IIb	C
*Неотложная операция: вмешательство, выполненное в течение 24 ч; срочная операция: вмешательство, выполненное в течение нескольких дней; плановая операция: вмешательство, которое проводят, по крайней мере, через 1-2 нед после начала антибиотикотерапии			
#Хирургическое лечение может быть предпочтительным, если возможно вмешательство, направленное на сохранение нативного клапана			

достаточности могут быть аортальная или митральная недостаточность, внутрисердечные свищи или реже обструкция клапана крупной вегетацией.

Наиболее характерной причиной сердечной недостаточности при ИЭ нативных клапанов является деструкция створок, вызывающая острую регургитацию [92], которая может быть следствием разрыва хорды митрального клапана, отрыва створки, ее перфорации и нарушения закрытия створок вегетациями. Особо выделяют вторичную инфекцию [168] передней створки митрального клапана при первичном эндокардите аортального клапана с аортальной регургитацией. Образование аневризмы на створке митрального клапана позднее может привести к ее перфорации.

Клинические проявления сердечной недостаточности включают выраженную одышку, отек легких и кардиогенный шок. Помимо анализа клинической картины важное значение в диагностике сердечной недостаточности и наблюдении за пациентами имеет трансторакальная эхокардиография. При ИЭ с острой регургитацией скорость потока регургитации часто низка, а время замедления потока мало, так как давление в полости левого предсердия (митральная регургита-

ция) или левом желудочке (аортальная регургитация) быстро выравнивается. Размер камеры обычно нормальный. Для диагностики перфорации клапана, вторичного поражения митрального клапана и аневризм лучше всего применять чреспищеводную эхокардиографию [169,170]. Подозревать обструкцию клапана следует при повышении чресклапанного градиента давления по данным трансторакальной эхокардиографии. Эхокардиографию применяют также для оценки гемодинамических последствий дисфункции клапана, измерения давления в легочной артерии и измерения и мониторинга систолической функции левого желудочка и давления наполнения левого и правого желудочков [171,172]. Потенциальную роль в диагностике и мониторинге сердечной недостаточности при ИЭ имеет мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) [173].

Сердечная недостаточность может прогрессировать во время лечения. В 2/3 случаев она развивается в активную фазу болезни [7]. Средне-тяжелая и тяжелая сердечная недостаточность — это самый важный предиктор госпитальной и 6-месячной смертности [7,68,98,174,175].

2. Показания к операции и сроки вмешательства при наличии сердечной недостаточности у больных ИЭ (табл. 19)

Сердечная недостаточность указывает на необходимость операции у большинства больных ИЭ [7] и является основным показанием к неотложному вмешательству [107,165]. Хирургическое лечение обоснованно у больных сердечной недостаточностью, связанной с тяжелой аортальной или митральной недостаточностью, внутрисердечными свищами или обструкцией клапана вегетациями. Оперативное вмешательство показано также пациентам с тяжелой острой аортальной или митральной регургитацией без клинических признаков сердечной недостаточности, но при наличии эхокардиографических признаков повышения конечного диастолического давления в левом желудочке (преждевременное закрытие митрального клапана), высокого давления в левом предсердии или средне-тяжелой или тяжелой легочной гипертензии.

Оперативное лечение проводят в неотложном порядке независимо от состояния инфекции, если, несмотря на медикаментозную терапию, сохраняются отек легких или кардиогенный шок. Срочное вмешательство показано при менее тяжелой сердечной недостаточности. Если тяжелая недостаточность клапана не сопровождается выраженными симптомами, а другие показания к операции отсутствуют, рекомендуется антибиотикотерапия под контролем клинических и эхокардиографических показателей. Оперативное вмешательство может быть проведено после завершения лечения антибиотиками в зависимости от состояния гемодинамики в соответствии с рекомендациями ESC по лечению клапанных пороков сердца [176].

Таким образом, сердечная недостаточность — самое распространенное и тяжелое осложнение ИЭ. При отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний сердечная недостаточность является показанием к раннему оперативному вмешательству больных ИЭ нативных клапанов.

Неконтролируемая инфекция

Неконтролируемая инфекция — это второе главное показание к оперативному вмешательству [79]. Она включает в себя персистирующую инфекцию (>7-10 дней), инфекцию, вызванную устойчивыми микроорганизмами, и местно неконтролируемую инфекцию.

1. Персистирующая инфекция

Сохраняющаяся лихорадка — это частая проблема, наблюдающаяся при лечении ИЭ. Обычно температура тела нормализуется в течение 5-10 дней после начала специфической антибиотикотерапии. Стойкая лихорадка может быть следствием различных причин, включая неадекватную антибиотикотерапию, резис-

тентность возбудителей, инфекцию катетеров, местно неконтролируемую инфекцию, эмболические осложнения и экстракардиальные очаги инфекции, а также побочные эффекты антибиотиков [3]. Методы ведения пациентов с персистирующей лихорадкой включают в себя замену внутривенных катетеров, повторные лабораторные исследования, посевы крови и эхокардиографию и исключение интра- и экстракардиальных очагов инфекции.

2. Распространение инфекционного эндокардита за пределы клапана

Перивальвулярное распространение ИЭ — самая частая причина неконтролируемой инфекции, которая ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и необходимостью в оперативном лечении. Перивальвулярные осложнения включают в себя образование абсцессов, псевдоаневризмы и свищей (табл. 9) [177,178].

Перивальвулярный абсцесс чаще образуется при ИЭ аортального клапана (10-40% пациентов с ИЭ нативного клапана) [3,179-181] и очень часто — при ИЭ протезированных клапанов (56-100%) [3,7]. При ИЭ митрального клапана перивальвулярные абсцессы обычно локализируются в области задней или боковой частей клапанного отверстия [182]. При ИЭ аортального клапана чаще отмечается поражение фиброзной ткани, разделяющей митральный и аортальный клапаны [183]. Эхокардиография в динамике показала, что развитие абсцесса начинается с утолщения стенки корня аорты и может привести к образованию свищей [184]. Основными факторами риска перивальвулярных осложнений были наличие протезированного клапана, поражение аортального клапана и инфекция ЦНС [181].

Псевдоаневризмы и свищи — серьезные осложнения ИЭ, которые часто ассоциируются с очень тяжелым поражением клапанов и окружающей ткани [185-188]. Частота образования свищей при ИЭ составила 1,6%. Их формирование чаще всего ассоциировалось с инфекцией, вызванной *S. aureus* (46%) [188]. Хотя таким пациентам обычно проводят хирургическое вмешательство (87%), госпитальная летальность остается высокой (41%) [186-188]. Другие осложнения, связанные с распространением инфекции, встречаются реже и включают дефект межжелудочковой перегородки, атриовентрикулярную блокаду III степени и острый коронарный синдром [177,178,189].

Распространение инфекции за пределы клапана следует подозревать при персистировании лихорадки или развитии атриовентрикулярной блокады. Необходимо регулярно контролировать ЭКГ, особенно при ИЭ аортального клапана. Методом выбора в диагностике перивальвулярных осложнений является чреспищеводная эхокардиография, в то время как чувствительность трансторакальной эхокардиографии составляет

<50% [179–183]. При плановой чреспищеводной эхокардиографии перивальвулярные осложнения выявляют часто. Однако даже этот метод не всегда позволяет диагностировать небольшой абсцесс, особенно в области митрального клапана при наличии кальциноза клапанного отверстия [74].

3. Показания к оперативному вмешательству и сроки операции при неконтролируемой инфекции у больных ИЭ (табл. 19)

Персистирующая инфекция

У некоторых больных ИЭ антибиотики не позволяют добиться эрадикации инфекции. Оперативное вмешательство показано, если лихорадка и положительные посевы крови сохраняются в течение >7–10 дней, несмотря на адекватную антибиотикотерапию и отсутствие экстракардиальных абсцессов (селезенки, позвоночника, головного мозга или почек) и других причин лихорадки.

Признаки местно неконтролируемой инфекции

К ним относятся увеличение размера вегетаций, образование абсцесса, ложные аневризмы или свищи [186, 190, 191]. Обычно наблюдается стойкая лихорадка, а оперативное лечение рекомендуется провести как можно быстрее. В редких случаях, когда отсутствуют другие показания к операции, а лихорадка легко контролируется антибиотиками, у пациентов с небольшими абсцессами или ложными аневризмами возможно консервативное лечение под тщательным контролем клинических и эхокардиографических показателей.

Инфекция, вызванная микроорганизмами, которые плохо поддаются антимикробной терапии

Оперативное вмешательство показано при грибковом ИЭ [154, 155]. Хирургическое лечение обоснованно при ИЭ, вызванном множественно-резистентными микроорганизмами, такими как MRSA или ванкомицин-резистентными энтерококками, а также при редких инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями. При ИЭ нативных клапанов, вызванном *S. aureus*, оперативное лечение показано, если пациент быстро не отвечает на антибиотикотерапию [134, 192, 193].

Таким образом, неконтролируемая инфекция чаще всего связана с распространением инфекции за пределы клапана или наличием «трудных» микроорганизмов. Если отсутствуют тяжелые сопутствующие заболевания, наличие местно неконтролируемой инфекции указывает на необходимость раннего оперативного вмешательства у больных ИЭ нативных клапанов.

Профилактика системных эмболий

1. Эмболические осложнения при ИЭ

Эмболии — часто встречающиеся и угрожающие жизни осложнения ИЭ, связанные с миграцией вегетаций. При левостороннем ИЭ чаще всего развиваются эмболии в сосуды головного мозга и селезенку, а при ИЭ на-

тивных клапанов правых камер сердца и отведений водителя ритма — эмболии в легочную артерию. Инсульт — тяжелое осложнение, которое ассоциируется с повышенной смертностью [194]. Примерно у 20% пациентов с ИЭ эмболии протекают бессимптомно, особенно в сосуды селезенки и головного мозга, и могут быть диагностированы с помощью неинвазивных методов [195]. В таких случаях может быть полезной систематическая КТ органов брюшной полости и головного мозга. Однако контрастные агенты следует вводить осторожно пациентам с почечной недостаточностью или нестабильной гемодинамикой, учитывая риск дальнейшего ухудшения функции почек на фоне нефротоксичности антибиотиков.

В целом риск эмболий при ИЭ очень высок; частота их достигает 20–50% [195–203]. Однако после начала антибиотикотерапии частота эмболических осложнений снижается до 6–21% [68, 196, 200]. Недавно было показано [204], что частота инсульта у больных, получающих адекватную антимикробную терапию, снижается с 4,8/1000 пациенто-дней в первую неделю после начала лечения до 1,7/1000 пациенто-дней во время второй и последующих недель.

2. Оценка риска эмболий

Эхокардиография играет ключевую роль в оценке риска эмболических осложнений [68, 200–205], хотя предсказать их развитие у конкретного больного трудно. Выделяют несколько факторов риска эмболий, включая размер и подвижность вегетаций [68, 195, 199–207], локализацию вегетаций на створках митрального клапана [199–203], увеличение или уменьшение размера вегетаций на фоне антибиотикотерапии [200, 207], инфекцию, вызванную определенными микроорганизмами, в том числе стафилококками [200], *Streptococcus bovis* [16, 208], *Candida* spp., эмболии в анамнезе [200], ИЭ нескольких клапанов сердца [199] и биологические маркеры [209]. Наиболее информативными независимыми предикторами новых эмболических осложнений являются размер и подвижность вегетаций [68]. Риск развития эмболий выше при наличии вегетаций размером более 10 мм [68, 195, 203] и еще выше при наличии очень крупных (более 15 мм) и подвижных вегетаций, особенно у пациентов со стафилококковым эндокардитом митрального клапана [200].

Необходимо еще раз подчеркнуть, что риск новых эмболий наиболее высок в течение первых нескольких дней после начала антибиотикотерапии и затем быстро снижается, особенно после второй недели [196, 200, 204, 210], хотя определенный риск сохраняется до тех пор, пока остаются вегетации. В связи с этим хирургическое вмешательство приносит наибольшую пользу в профилактике эмболий в течение первой не-

дели антибиотикотерапии, когда риск их развития самый высокий.

3. Показания к оперативному вмешательству для профилактики эмболий у больных ИЭ и сроки операции (табл. 19)

Избежать эмболических осложнений трудно, так как они в большинстве случаев развиваются до поступления в стационар [195]. Наиболее эффективный метод их профилактики — своевременная и адекватная антибиотикотерапия [195]. Хотя применение антитромбоцитарных средств выглядит перспективным [211,212], они не снижали риск эмболических осложнений в одном опубликованном рандомизированном исследовании [213].

Роль раннего оперативного вмешательства в профилактике эмболий остается спорной. В исследовании Euro Heart Survey размер вегетаций был одним из показаний к операции у 54% пациентов с ИЭ нативных клапанов и 25% пациентов с ИЭ протезированных клапанов [79], однако вегетации большого размера редко служили единственным основанием для оперативного вмешательства. Польза раннего хирургического лечения в этой ситуации не доказана. Соответственно, при решении вопроса о ранней операции для профилактики эмболий следует учитывать наличие эмболий в анамнезе, других осложнений ИЭ, размер и подвижность вегетаций, вероятность реконструктивного вмешательства и длительность антимикробной терапии [165]. Необходимо взвешивать пользу и риск оперативного лечения с учетом состояния пациента и сопутствующих заболеваний.

Основные показания к оперативному вмешательству для профилактики эмболий у больных ИЭ нативных клапанов сердца и рекомендуемые сроки приведены в табл. 19. Оперативное лечение показано больным с крупными вегетациями (более 10 мм), перенесшим явные или скрытые эмболии, несмотря на адекватную антибиотикотерапию [68]. При отсутствии признаков перенесенных эмболий хирургическое вмешательство показано пациентам с крупными вегетациями (более 10 мм) при наличии других факторов риска осложненного течения (сердечная недостаточность, персистирующая инфекция, несмотря на адекватную антибиотикотерапию, абсцесс), особенно если вегетации локализируются на митральном клапане. В таких случаях наличие крупных вегетаций служит доводом в пользу раннего оперативного лечения. Хирургическое вмешательство возможно у пациентов с очень крупными (более 15 мм) изолированными вегетациями аортального или митрального клапана, хотя принимать решение следует индивидуально, с учетом возможности реконструктивных операций [68].

Хирургическое вмешательство для профилактики эмболий следует проводить очень рано — в первые не-

сколько дней после начала антибиотикотерапии (срочная операция), так как риск эмболий наиболее высок именно в этот период времени [68,200].

Таким образом, эмболии очень часто развиваются у больных ИЭ. Их частота достигает 20-50%, но снижается до 6-21% после начала антибиотикотерапии. Риск эмболий самый высокий в первые 2 нед после начала лечения антибиотиками и связан с размером и подвижностью вегетаций. Риск увеличивается при наличии крупных вегетаций (>10 мм), и особенно очень крупных (>15 мм) и подвижных вегетаций. Принять решение об оперативном вмешательстве для профилактики эмболий всегда трудно. Это решение должно быть индивидуальным. Следует учитывать размер и подвижность вегетаций, наличие эмболий в анамнезе, тип возбудителя и длительность антибиотикотерапии.

Часть 2. Принципы, методы и непосредственные результаты хирургического лечения

Пред- и периоперационное ведение

1. Коронарная ангиография

В соответствии с рекомендациями ESC по лечению пациентов с клапанными пороками сердца [176] коронарную ангиографию целесообразно проводить мужчинам в возрасте старше 40 лет, женщинам постменопаузального возраста и пациентам, по крайней мере, с одним сердечно-сосудистым фактором риска или коронарной болезнью сердца в анамнезе. Коронарная ангиография необоснованна, если имеются крупные вегетации в области аортального клапана, которые могут оторваться во время катетеризации, или если проводится неотложное хирургическое вмешательство. В подобных случаях для исключения выраженного коронарного атеросклероза можно применять КТ высокого разрешения [176].

2. Экстракардиальная инфекция

Если установлен первичный очаг инфекции, который стал причиной развития ИЭ, то перед операцией на сердце следует добиться его эрадикации за исключением тех случаев, когда проводится срочное вмешательство.

3. Интраоперационная эхокардиография

Чреспищеводная эхокардиография во время операции позволяет определить точную локализацию и распространенность инфекции, выбрать тактику пособия, оценить его результаты [214].

Методы хирургического пособия

Первичными целями оперативного вмешательства являются полное удаление инфицированных тканей и восстановление морфологии сердца, включая восста-

новление или протезирование пораженного клапана(ов). Если инфекция локализуется только на створках клапанов, то может быть проведено любое реконструктивное вмешательство или протезирование. Однако реконструктивной операции всегда следует отдавать предпочтение, особенно при поражении митрального или трикуспидального клапанов [215,216]. При перфорации одной створки клапана дефект можно закрыть кусочком аутологичного перикарда, обработанного глутаралдегидом, или бычьего перикарда. В сложных случаях при неконтролируемой инфекции следует провести полное удаление инфицированных тканей и протезирование клапана с устранением сопутствующих дефектов. При имплантации механических и биологических протезов операционная летальность сходная [217]. В связи с этим члены рабочей группы предлагают выбирать тип протеза индивидуально. Применение чужеродного материала следует свести к минимуму. Небольшие абсцессы закрывают непосредственно, однако крупные полости следует дренировать в перикард или кровоток.

При ИЭ митрального клапана успешные реконструктивные операции в специализированных центрах возможны в 80% случаев, хотя таких прекрасных результатов удается добиться не во всех лечебных учреждениях [218]. С помощью чреспищеводной эхокардиографии во время операции следует оценить наличие остаточной митральной регургитации. Дефекты ткани ниже, выше или в области кольца митрального клапана закрывают с помощью аутологичного или бычьего перикарда, а затем при необходимости проводят протезирование клапана. Выбор техники зависит от вертикальной протяженности поражения ткани [219-221]. Предложено применение ткани митрального клапана или легочной артерии (операции Росса) [222,223], однако это вмешательство сложное.

При ИЭ аортального клапана методом выбора является имплантация механического или биологического протеза. Для снижения риска персистенции или рецидивирования инфекции предложено использовать замороженные или стерилизованные гомотрансплантаты [224,225]. Однако механические протезы и ксенотрансплантаты не уступают им по эффективности [226-228]. При ИЭ протезированного клапана, а также при распространенной деструкции корня аорты предпочтительно применение гомотрансплантатов или ксенотрансплантатов без стентов [224,225,227,229]. Опытные хирурги могут проводить операцию Росса детям и подросткам, а также молодым людям [230,231]. При распространенном ИЭ двух клапанов предлагалось имплантировать моноблок митрального и аортального клапанов [232]. Если повторные операции не приводят к эрадикации персистирующего или рецидиви-

рующего ИЭ протезированных клапанов, возможна трансплантация сердца [233].

Операционная летальность и послеоперационные осложнения

Периоперационная летальность и частота осложнений зависят от вида возбудителя, распространенности деструкции структур сердца, степени дисфункции левого желудочка и состояния гемодинамики на момент оперативного вмешательства. В настоящее время операционная летальность при ИЭ составляет от 5 до 15% [234-239]. По данным недавно проведенного исследования, если операцию приходится проводить в течение первой недели антимикробной терапии, то госпитальная летальность составила 15%, а риск рецидива и развития неинфекционной клапанной дисфункции — 12% и 7%, соответственно [239]. В менее сложных случаях, когда заболевание поражает только структуры клапана сердца, что позволяет полностью удалить инфицированную ткань, летальность должна быть сопоставимой с таковой при обычных операциях на клапанах сердца. Смерть часто обусловлена различными причинами, однако основное значение имеют полиорганная недостаточность, сердечная недостаточность, рефрактерный сепсис, коагулопатия и инсульт [237].

Непосредственные послеоперационные осложнения встречаются достаточно часто. Наиболее распространенными являются тяжелая коагулопатия, требующая введения факторов свертывания, повторной ревизии грудной клетки в связи с кровотечением или тампонадой, острая почечная недостаточность, инсульт, синдром низкого сердечного выброса, пневмония или атрио-вентрикулярная блокада после радикальной резекции абсцесса корня аорты (в таких случаях необходимо имплантировать водитель ритма) [235,237]. Наличие блокады левой ножки пучка Гиса на ЭКГ перед операцией позволяет предсказать необходимость имплантации постоянного водителя ритма после хирургического вмешательства [104].

Другие осложнения инфекционного эндокардита

Часть 1. Неврологические осложнения, антитромботическая терапия

Неврологические осложнения

Неврологические осложнения развиваются у 20-40% больных ИЭ, чаще всего вследствие эмболий [194,240,241]. Клинический спектр их широк и включает ишемический и геморрагический инсульт, транзиторную ишемическую атаку, скрытые эмболии в сосуды головного мозга, инфекционные аневризмы, сопровождающиеся и не сопровождающиеся

симптомами, абсцесс головного мозга, менингит, токсическую энцефалопатию и судороги. При инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus*, частота неврологических осложнений выше [194,240]. Они ассоциируются с повышенной смертностью, особенно инсульт [98,194]. Быстрая диагностика ИЭ и своевременная и адекватная антибиотикотерапия имеют ключевое значение для профилактики первичных и повторных неврологических осложнений. К ведению таких пациентов следует всегда привлекать невропатолога/нейрохирурга.

При неврологических осложнениях у большинства пациентов имеется по крайней мере одно показание к операции на сердце [194]. Риск послеоперационного ухудшения неврологической функции низок после скрытой эмболии в сосуды головного мозга или транзиторной ишемической атаки [194], поэтому при сохранении показаний к операции ее следует проводить без промедления. После ишемического инсульта операция на сердце не противопоказана за исключени-

Таблица 20. Ведение неврологических осложнений

Рекомендации:	Класс	Уровень
неврологические осложнения		
При сохранении показаний к оперативному лечению после скрытой церебральной эмболии или транзиторной ишемической атаки хирургическое вмешательство рекомендуется выполнить без задержки	I	B
После внутримозгового кровоизлияния хирургическое вмешательство следует отложить, по крайней мере, на 1 мес	I	C
При очень крупной, увеличивающейся или разорвавшейся внутримозговой аневризме рекомендуется нейрохирургическое или эндоваскулярное вмешательство	I	C
После инсульта не следует откладывать хирургическое вмешательство, если показаниями являются сердечная недостаточность, неконтролируемая инфекция, абсцесс или стойко высокий риск эмболий. Хирургическое вмешательство возможно, если отсутствует кома и исключено церебральное кровоизлияние с помощью КТ	IIa	B
У пациентов с ИЭ и неврологическими симптомами следует исключать внутримозговую аневризму. Для диагностики применяют КТ или Магнитно-резонансную ангиографию	IIa	B
Если результаты неинвазивных методов отрицательны, а диагноз внутримозговой аневризмы по-прежнему обсуждается, следует провести стандартную ангиографию	IIa	B
КТ – компьютерная томография		

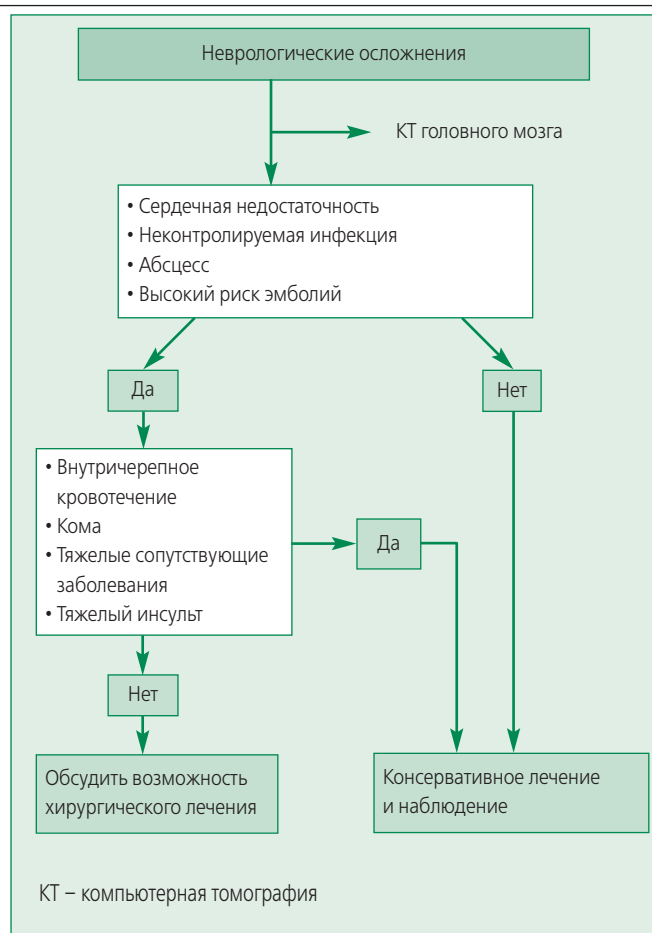


Рисунок 3. Стратегия ведения больных ИЭ с неврологическими осложнениями

ем тех случаев, когда неврологический прогноз неблагоприятен (рис. 3). Данные об оптимальных сроках операции после перенесенного инсульта противоречивы вследствие отсутствия контролируемых исследований [194,242–246]. Если при КТ головного мозга было исключено кровоизлияние, а поражение ЦНС нетяжелое (например, отсутствует кома), то хирургическое вмешательство обоснованно при наличии сердечной недостаточности, неконтролируемой инфекции, абсцесса и высокого риска эмболий (3-6%) и высокой вероятности полного восстановления неврологической функции [246,247]. Наоборот, при внутримозговом кровоизлиянии прогноз менее благоприятен, а хирургическое вмешательство следует отложить по крайней мере на 1 мес [242]. Если необходимо срочное хирургическое вмешательство на сердце, следует обеспечить тесную кооперацию с нейрохирургами. На рис. 3 и в табл. 20 суммированы рекомендуемые схемы лечения неврологических осложнений.

Таким образом, неврологические осложнения развиваются у 20-40% больных ИЭ, в основном вследствие эмболий. Инсульт ассоциируется с повышенной смертностью. Для профилактики первичных или рецидиви-

Таблица 21. Антитромботическая терапия при инфекционном эндокардите

Рекомендации: антитромботическая терапия	Класс	Уровень
Прекращать антитромботическую терапию следует только при наличии большого кровотечения	I	B
При ишемическом инсульте без церебрального кровотечения рекомендуется заменить пероральные антикоагулянты на нефракционированный гепарин на 2 нед под тщательным контролем активированного частичного тромбопластинового времени или активированного цефалином времени свертывания	I	C
При внутричерепном кровотечении рекомендуется на время отменить все антикоагулянты	I	C
У пациентов с внутричерепным кровотечением и искусственным клапаном лечение нефракционированным гепарином следует возобновить как можно быстрее (под тщательным контролем активированного частичного тромбопластинового времени или активированного цефалином времени свертывания)	IIa	C
При отсутствии инсульта замена пероральных антикоагулянтов на нефракционированный гепарин на 2 нед возможна в случае ИЭ, вызванного <i>S. aureus</i> , под тщательным контролем активированного частичного тромбопластинового времени или активированного цефалином времени свертывания	IIb	C

рующих неврологических осложнений ключевое значение имеют быстрая диагностика ИЭ и своевременно начатая адекватная антибиотикотерапия. При неврологических осложнениях у большинства пациентов сохраняются показания к хирургическому вмешательству, которое обычно не противопоказано.

Антитромботическая терапия

В активную фазу ИЭ антитромботические препараты (тромболитические средства, антикоагулянты или антиагреганты) не показаны. У пациентов, уже получающих пероральные антикоагулянты, имеется риск внутричерепного кровотечения, самый высокий при ИЭ протезированных клапанов, вызванном *S. aureus*, и при наличии неврологических осложнений в анамнезе [248]. Рекомендации по антикоагулянтной терапии основываются на доказательствах низкого уровня (табл. 21). Хотя в первых экспериментальных исследованиях обнаружено благоприятное влияние терапии аспирином на риск эмболических осложнений при ИЭ, вызванном *S. aureus* [249–251], в целом имеющиеся данные противоречивы [212, 213, 252]. В некоторых исследованиях было выявлено недостоверное увеличение частоты больших геморрагических осложнений [213, 252].

Часть 2. Другие осложнения (инфекционные аневризмы, острая почечная недостаточность, ревматические осложнения, абсцесс селезенки, миокардит, перикардит)

Инфекционные аневризмы

Инфекционные (микотические) аневризмы развиваются в результате септических артериальных эмболий в интракраниальное пространство, или *vasa vasorum*, или распространения инфекции через интиму сосудов [253, 254]. Чаще всего аневризмы локализуются в головном мозге. Их частота составляет 2–4%, хотя она, вероятно, занижена, так как в некоторых случаях аневризмы протекают бессимптомно [255]. Клиническая картина очень вариабельна [256] (очаговый неврологический дефект, головная боль, дезориентация, судороги). Для диагностики внутричерепных аневризм у пациентов с ИЭ и неврологическими симптомами следует использовать визуализирующие методы. Высокой чувствительностью и специфичностью обладают КТ и магнитно-резонансная ангиография [257, 258], однако золотым стандартом остается обычная ангиография, которую следует проводить, если результаты неинвазивных методов отрицательные, а диагноз представляется вероятным. Тактика лечения в рандомизированных исследованиях не изучалась, поэтому ее следует подбирать индивидуально. При разрыве микотической аневризмы прогноз крайне неблагоприятен, однако предикторы этого осложнения не установлены. Во время антибиотикотерапии во многих случаях происходит разрешение микотических аневризм [259], поэтому визуализирующие исследования следует проводить в динамике. При наличии крупной, увеличивающейся или разорвавшейся микотической аневризмы показано нейрохирургическое или эндоваскулярное вмешательство [255, 260]. Выбор метода лечения зависит от наличия и размера гематомы и опыта хирургов.

Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность — распространенное осложнение ИЭ, которое развивается примерно у 30% больных и указывает на неблагоприятный прогноз [261]. Почечная недостаточность часто обусловлена различными причинами [262]:

- иммунокомплексный гломерулонефрит и васкулит;
- инфаркт почки;
- нарушение гемодинамики при сердечной недостаточности или тяжелом сепсисе или после операции на сердце;
- токсическое действие антибиотиков (острый интерстициальный нефрит), в том числе аминогликозидов, ванкомицина (синергизм токсичности с аминогликозидами) и даже пенициллина в высоких дозах;

- нефротоксичность контрастных агентов.

В некоторых случаях приходится проводить гемодиализ [263], однако острая почечная недостаточность часто обратима. Для профилактики этого осложнения дозы антибиотиков следует подбирать с учетом клиренса креатинина под постоянным контролем сывороточных концентраций (аминогликозидов и ванкомицина). У пациентов с нарушением гемодинамики или почечной недостаточностью в анамнезе следует избегать введения нефротоксичных контрастных агентов.

Ревматические осложнения

Скелетно-мышечные симптомы (артралгии, миалгии, боль в спине) часто наблюдаются у больных ИЭ, а ревматические осложнения могут оказаться первым его проявлением. Периферический артрит развивается примерно у 14% больных, а спондилодисцит — у 3-15% [246-266]. В одном исследовании ИЭ диагностировали у 30,8% пациентов со спондилодисцитом (чаще при стрептококковой инфекции и при наличии предрасполагающих болезней сердца) [267]. При появлении боли в спине у пациентов с ИЭ следует проводить МРТ или КТ позвоночника. И наоборот, пациентам с пиогенным спондилодисцитом и заболеваниями сердца, предрасполагающими к развитию эндокардита, следует выполнить эхокардиографию. При спондилодисците обычно требуется длительная антибиотикотерапия.

Абсцесс селезенки

Хотя эмболии в сосуды селезенки встречаются часто, абсцесс развивается редко. Диагноз следует предполагать при персистирующей или рецидивирующей лихорадке и бактериемии; в таких случаях следует проводить КТ, МРТ или ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Лечение предполагает адекватное применение антибиотиков. При разрыве или крупном абсцессе селезенки, плохо отвечающем на антибиотикотерапию, возможна спленэктомия. Ее следует проводить до операции на клапане сердца за исключением тех случаев, когда последнее необходимо выполнить в срочном порядке. Если риск хирургического вмешательства высок, возможен чрескожный дренаж абсцесса [268,269].

Миокардит и перикардит

Сердечная недостаточность может быть также следствием миокардита, который часто ассоциируется с образованием абсцесса. Эмболия или компрессия коронарной артерии могут привести к развитию инфаркта миокарда. Желудочковые аритмии могут указывать на поражение миокарда и свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе [3]. Для диагностики поражения миокарда используют трансторакальную эхокардиографию [3].

Перикардит может ассоциироваться с абсцессом, миокардитом или бактериемией, вызванной *S. aureus*. Гнойный перикардит встречается редко; при его наличии может потребоваться хирургический дренаж [270,271]. В редких случаях возможно сообщение разорвавшейся псевдоаневризмы или свища с перикардом, которое приводит к дерматическим последствиям и часто к смерти.

Исходы после выписки и отдаленный прогноз

Поздние осложнения вносят вклад в неблагоприятный прогноз ИЭ. После выписки из стационара основными осложнениями являются рецидив инфекции, сердечная недостаточность, необходимость в операции на клапане и смерть [272,273].

Рецидив инфекции и повторная инфекция

Риск рецидива у больных ИЭ составляет от 2,7 до 22,5% [57,105,235–237,273–275]. В крупных исследованиях в течение в среднем 5 лет частота рецидивов ИЭ у пациентов, не страдающих внутривенной наркоманией, составляла 1,3% в год [272]. Выделяют рецидив инфекции и повторную инфекцию. Термином «рецидив» обозначают повторный эпизод ИЭ, вызванный тем же возбудителем [56]. Причиной «реинфекции» является другой микроорганизм [56]. Если при последующем эпизоде ИЭ выделяют те же возбудители, часто остается неясным, является ли это следствием рецидива первичной инфекции или новой инфекции (реинфекции). В этих случаях следует использовать молекулярные методы, в том числе типирование штаммов возбудителя [3,56]. Если эти методы недоступны, то при дифференциальной диагностике рецидива и реинфекции учитывают сроки второго эпизода ИЭ. Он обычно короче при рецидиве заболевания. Если второй эпизод ИЭ, вызванного тем же возбудителем, развивается в течение 6 мес после первичного эпизода, то диагностируют рецидив, а в противном случае — реинфекцию [56,275]. Штаммы возбудителя ИЭ рекомендуются хранить в течение, по крайней мере, 1 года [3,56].

Факторы риска рецидива ИЭ перечислены в табл. 22. Чаще всего ими являются недостаточная длительность первичной терапии, субоптимальный выбор антибиотиков и персистирование очага инфекции (например, абсцесс около протеза). Если были неправильно выбраны длительность терапии или антибиотики, то при рецидиве проводят дополнительный 4-6-недельный курс антибиотикотерапии с учетом возбудителя и его чувствительности (необходимо помнить о возможности развития резистентности).

У пациентов, перенесших ИЭ, повышен риск реинфекции [274], поэтому им показаны очень строгие меры

Таблица 22. Факторы риска рецидива ИЭ

• Неадекватная антибиотикотерапия (препарат, доза, длительность)
• Устойчивые микроорганизмы, например, <i>Brucella spp.</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Chlamydia spp.</i> , <i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Mycobacterium spp.</i> , <i>Bartonella spp.</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , грибы
• Полимикробная инфекция у внутривенного наркомана
• Эмпирическая антимикробная терапия при ИЭ с отрицательным посевом
• Распространение инфекции за пределы клапана
• Эндокардит искусственного клапана
• Персистирующие метастатические очаги инфекции (абсцессы)
• Устойчивость к стандартным схемам антибиотикотерапии
• Положительный посев ткани клапана
• Сохранение лихорадки на 7-й день после операции

профилактики. Реинфекция чаще развивается у внутривенных наркоманов (особенно в течение первого года после первого эпизода ИЭ) [236,276], больных с ИЭ протезированных клапанов сердца [57,235,275,277], пациентов, находящихся на программном диализе [273], и у пациентов с множественными факторами риска ИЭ [3]. У больных с реинфекцией выше риск смерти, и им чаще требуется протезирование клапана [275]. Тип имплантированного клапана не влияет на риск повторного ИЭ [57,237]. Результаты протезирования аортального клапана и корня аорты сопоставимы с имплантацией гомотрансплантата корня аорты [225,278].

Сердечная недостаточность и необходимость в операции на клапанах

Прогрессирующая сердечная недостаточность может развиваться вследствие деструкции клапана даже после излечения инфекции. После завершения антибиотикотерапии хирургическое лечение проводят в соответствии со стандартными рекомендациями [176]. Учитывая увеличение частоты оперативных вмешательств в активную фазу инфекций, необходимость в поздних операциях на клапанах сердца низка (от 3 до 7% по данным последних исследований) [272,273].

Поздняя смертность

Выживаемость в течение 10 лет составляет 60-90% [101,105,235,236,273,274]. Данные более длительных наблюдений ограничены. В течение 15-20 лет выживаемость достигала примерно 50% [235,236,273]. После выписки из стационара основными факторами, определяющими позднюю смертность, являются возраст, сопутствующие заболевания и сердечная недостаточность, особенно если не было выполнено хирургическое вмешательство. Это свидетельствует о том, что поздняя смертность в большей степени связана с сопутствующими заболеваниями, чем с самим ИЭ

[272,273]. По данным последних исследований, ИЭ был причиной поздней смертности только у 6,5% умерших пациентов [272].

Наблюдение

Перед выпиской пациентов следует информировать о симптомах ИЭ. Они должны знать о возможности развития рецидива ИЭ. При появлении лихорадки, озноба и других признаков инфекции необходимо немедленно провести обследование, включая посев крови перед эмпирическим назначением антибиотиков. Пациенты, перенесшие ИЭ, относятся к группе высокого риска и нуждаются в профилактических мерах.

После завершения антимикробной терапии проводят трансторакальную эхокардиографию, которую повторяют в динамике, особенно в течение первого года наблюдения. Дать научно обоснованные рекомендации по оптимальному ведению пациентов, перенесших ИЭ, невозможно, однако члены рабочей группы рекомендуют проводить клиническое обследование, анализы крови (число лейкоцитов, С-реактивный белок) и трансторакальную эхокардиографию через 1, 3, 6 и 12 мес после завершения антибиотикотерапии.

В целом рецидивы ИЭ и реинфекция после ИЭ развиваются редко. Их причинами могут быть неадекватная первичная антибиотикотерапия, резистентность возбудителей, персистирование очага инфекции и внутривенная наркомания. Перед выпиской пациентов с ИЭ следует информировать о риске развития рецидива и методах диагностики и профилактики нового эпизода ИЭ.

Особые ситуации

Часть 1. Эндокардит протезированного клапана

Эндокардит протезированного клапана — самая тяжелая форма ИЭ. Он развивается у 1-6% пациентов с искусственными клапанами сердца [279] (0,3-1,2% на пациента в год) [1,3,106,188,253,280-284]. Доля эндокардита искусственных клапанов сердца составляет 10-30% в структуре всех случаев ИЭ [280]. При этом в одинаковой мере возможно поражение механических и биологических протезов. Доля эндокардита искусственных клапанов составила 16% во французском исследовании [14], 26% в исследовании Euro Heart Survey [79] и 20% среди 2670 пациентов с ИЭ в проспективном когортном исследовании ICE [106]. Эндокардит искусственных клапанов сердца по-прежнему ассоциируется с трудностями диагностики и выбора оптимальной стратегии лечения и характеризуется неблагоприятным прогнозом.

Определение и патофизиология

Ранний эндокардит искусственных клапанов сердца

развивается в течение первого года после операции, а поздний — более чем через 1 год. Эти две формы выделяют, так как они значительно отличаются друг от друга с микробиологической точки зрения [3,284]. Однако это деление условно. Важное клиническое значение имеет не срок развития ИЭ после хирургического вмешательства, а был ли он приобретен в периоперационном периоде или нет и какой возбудитель является причиной заболевания. По данным крупного многоцентрового международного регистра, 37% случаев эндокардита искусственных клапанов были связаны с нозокомиальной инфекцией или внебольничными медицинскими вмешательствами у амбулаторных пациентов [106].

Патогенез ИЭ искусственных клапанов различается в зависимости от типа инфицирования и типа протезированного клапана. При периоперационной инфекции обычно наблюдается поражение ткани в области соединения кольца протеза с клапанным отверстием. При этом развиваются перивальвулярный абсцесс, нарушение функции клапана, псевдоаневризма и свищи [1,281,282]. При позднем эндокардите искусственных клапанов могут иметь место те же и другие механизмы. Например, при позднем ИЭ биопротеза инфекция часто локализуется на створках протеза и приводит к появлению вегетаций, разрыву створок и перфорации. ИЭ искусственного клапана обычно приводит к развитию регургитации. Реже крупные вегетации вызывают обструкцию клапана, которая может быть диагностирована с помощью флюороскопии и/или чреспищевой эхокардиографии.

Диагноз

Диагностировать ИЭ искусственных клапанов сердца труднее, чем ИЭ нативных клапанов. Клинические проявления часто атипичны, особенно в раннем послеоперационном периоде, когда лихорадка и воспалительные изменения нередко наблюдаются и в отсутствие ИЭ. Основой диагностики ИЭ искусственных, как и нативных клапанов являются результаты эхокардиографии и посева крови. Однако при ИЭ протезов клапанов результаты обоих методов чаще оказываются отрицательными [285]. Хотя чреспищеводная эхокардиография — обязательное исследование при подозрении на ИЭ искусственных клапанов (см рис. 1), ее диагностическая ценность ниже, чем при поражении нативных клапанов. Эхокардиографические изменения часто отсутствуют при эндокардите искусственных клапанов сердца [2], что не исключает этого диагноза. Отрицательный результат посева крови при эндокардите искусственных клапанов также отмечается чаще, чем при поражении нативных клапанов.

При ИЭ искусственных клапанов стафилококковая и грибковая инфекции встречаются чаще, а стрептококковая инфекция — реже, чем при ИЭ нативных

клапанов. Стафилококки, грибы и граммотрицательные палочки — основные причины раннего ИЭ протезированных клапанов, в то время как микробиология позднего ИЭ искусственных клапанов зеркально отражает этиологию ИЭ нативных клапанов (основными возбудителями являются стафилококки, стрептококки полости рта, *Streptococcus bovis* и энтерококки, что, вероятно, связано с внебольничным приобретением инфекции).

Критерии Duke полезны в диагностике ИЭ нативных клапанов (чувствительность их составляет 70-80% [92,285]), однако они менее информативны при поражении искусственных клапанов за счет более низкой чувствительности [286,287].

Прогноз и лечение

При ИЭ искусственных клапанов сердца отмечали очень высокую госпитальную летальность [279,280]. Как и при ИЭ нативных клапанов, ключевое значение имеет оценка прогноза, так как она позволяет выделить пациентов высокого риска, которым может потребоваться агрессивная стратегия ведения. Неблагоприятными прогностическими факторами при ИЭ искусственных клапанов были возраст, стафилококковая инфекция, ранний ИЭ, сердечная недостаточность, инсульт и внутрисердечные абсцессы [134,263,288–290]. Наиболее важными факторами оказались осложненный ИЭ и стафилококковая инфекция, поэтому в таких случаях обоснованно агрессивное ведение пациентов.

Антимикробная терапия при ИЭ искусственных клапанов сходна с таковой при поражении нативных клапанов. Исключением является ИЭ протеза клапана, вызванный *S. aureus*. В таких случаях проводят более длительную антибиотикотерапию (особенно аминогликозидами) и часто применяют рифампицин.

Хирургическое лечение при ИЭ искусственных клапанов проводят в соответствии с общими принципами, изложенными применительно к эндокардиту нативных клапанов. У большинства пациентов, которых направляют на операцию, имеется неконтролируемый ИЭ искусственных клапанов. Радикальная операция в таких случаях предполагает удаление всего чужеродного материала, включая протез и отложения кальция, оставшиеся после предыдущей операции. При ИЭ аортального клапана возможна имплантация гомотрансплантата, ксенотрансплантата или аутоотрансплантата, а при любых изменениях корня аорты с нарушением синусов аорты показана имплантация гомотрансплантата или ксенотрансплантата корня аорты. Можно также использовать дакроновый протез [278].

Хотя больным ИЭ искусственных клапанов часто необходимо хирургическое вмешательство, оптимальная тактика их ведения по-прежнему обсуждается [13,283,291–295]. Операцию считают методом выбора

Таблица 23. Показания к хирургическому вмешательству при ИЭ искусственных клапанов сердца и рекомендуемые сроки операции

Показания к операции	Сроки*	Класс	Уровень
А — СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ			
ИЭ с тяжелой дисфункцией протеза (отрыв или обструкция), вызывающей рефрактерные отек легких или кардиогенный шок	Неотложная операция	I	B
ИЭ со свищем в камеру сердца или перикарда, вызывающим рефрактерные отек легких или шок	Неотложная операция	I	B
ИЭ с тяжелой дисфункцией протеза и персистирующей сердечной недостаточностью	Срочная операция	I	B
Тяжелая дисфункция протеза без сердечной недостаточности	Плановая операция	I	B
В — НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ ИНФЕКЦИЯ			
Местно неконтролируемая инфекция (абсцесс, ложная аневризма, свищ, увеличивающаяся вегетация)	Срочная операция	I	B
Персистирующая лихорадка и положительные посевы крови >7-10 дней	Срочная операция	I	B
Инфекция, вызванная грибами или множественно-резистентными возбудителями	Срочная/плановая операция	I	B
ИЭ, вызванный стафилококками или грамотрицательными бактериями (большинство случаев раннего ИЭ искусственного клапана)	Срочная/плановая операция	IIa	C
С — ПРОФИЛАКТИКА ЭМБОЛИЙ			
ИЭ с рецидивирующими эмболиями, несмотря на адекватную антибиотикотерапию	Срочная операция	I	B
ИЭ с крупными вегетациями (>10 мм) и другими предикторами осложненного течения (сердечная недостаточность, персистирующая инфекция, абсцесс)	Срочная операция	I	C
Изолированные очень крупные вегетации (>15 мм)	Срочная операция	IIb	C
*Неотложная операция: вмешательство, выполненное в течение 24 ч; срочная операция: вмешательство, выполненное в течение нескольких дней; плановая операция: вмешательство, которое проводят, по крайней мере, через 1-2 нед после начала антибиотикотерапии			

при тяжелом нарушении функции протеза или сердечной недостаточности, хотя по данным исследования Euro Heart Survey [79] только 50% таких больных были оперированы; этот показатель сходен с таковым при эндокардите нативных клапанов. Похожие данные приводят и другие авторы [106,283]. Несмотря на отсутствие контролируемых клинических исследований, хирургическое вмешательство рекомендуют тем пациентам с ИЭ искусственных клапанов, которые относятся к группам высокого риска (например, сердечная недостаточность, тяжелая дисфункция протеза, абсцесс, персистирующая лихорадка). Операция часто требуется больным с ранним стафилококковым ИЭ искусственных клапанов [134,290] или ИЭ протезированных клапанов, вызванным грибами или другими резистентными микроорганизмами. Целесообразность хирургического вмешательства следует всегда обсуждать у больных с ранним ИЭ искусственных клапанов, возбудителями которого в большинстве случаев являются стафилококки и другие агрессивные микроорганизмы [283,291]. Наоборот, при неосложненном позднем ИЭ искусственных клапанов нестафилококковой и негрибковой природы возможно консервативное ведение [288,294,295]. Однако пациенты, получающие медикаментозное лечение, должны находиться под тщательным наблюдением, учитывая риск развития поздних осложнений. В табл. 23 перечислены основные показания к оперативному лечению

при ИЭ искусственных клапанов и рекомендуемые сроки операции.

В целом, доля ИЭ искусственных клапанов составляет 20% в структуре ИЭ, а частота его увеличивается. Диагностировать ИЭ протезированных клапанов труднее, чем ИЭ нативных клапанов. Осложненный, стафилококковый и ранний ИЭ искусственных клапанов ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, поэтому в таких случаях показано агрессивное лечение. Пациенты с неосложненным нестафилококковым поздним ИЭ протезированных клапанов могут получать консервативное лечение под тщательным наблюдением.

Часть 2. Инфекционный эндокардит водителей ритма и имплантируемых дефибрилляторов

Инфекция постоянных водителей ритма, имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов и других имплантируемых устройств — тяжелое заболевание, ассоциирующееся с высокой смертностью [296]. Увеличение числа таких пациентов объясняется более частым применением подобных методов лечения. Частота инфекции внутрисердечных устройств оказалась вариабельной в различных исследованиях [297]. По данным популяционного исследования, она составила 1,9 на 1000 устройство-лет, а при имплантации кардиовертера-дефибриллятора была выше, чем при установке водителя ритма [298]. В целом, заболевае-

мость находится между заболеваемостью ИЭ нативных клапанов в общей популяции и ИЭ протезированных клапанов [297,299]. Диагностировать это заболевание и выбрать тактику лечения очень трудно.

Определение и патофизиология

Необходимо различать локальную инфекцию в области устройства и ИЭ, связанный с имплантацией этого устройства. Локальная инфекция ограничивается карманом, в котором находится устройство, и может быть заподозрена при наличии соответствующих признаков воспаления (эритема, повышение температуры кожи, флюктуация, болезненность, гнойные выделения из раны) [300]. ИЭ диагностируют при распространении инфекции на электроды, створки клапанов и поверхность эндокарда. Однако дифференцировать эти состояния часто трудно. В одном исследовании [301] посевы внутрисосудистых сегментов отведений были положительными у 72% из 50 пациентов, у которых симптомы определялись только в области имплантированного устройства. Однако у таких пациентов нельзя исключить возможность интраоперационной контаминации кончика отведения [302]. Недавно было предложено считать положительные культуры отведений признаком ИЭ только при отсутствии инфекции кармана, а также в тех случаях, когда отведения были удалены через отдаленный доступ или хирургически [302].

Основным механизмом развития ИЭ является контаминация устройства во время его имплантации [303]. Затем инфекция может распространиться по электроду на его кончик и эндокард [297]. В результате могут сформироваться вегетации, которые обнаруживают в венах (от подключичной до верхней полой вены) [3], на электроде, трикуспидальном клапане, а также эндокарде правого предсердия и правого желудочка. Септические эмболии в легочные сосуды — очень частое осложнение ИЭ, связанного с имплантируемыми устройствами. Другим возможным механизмом его развития считают гематогенные отсеивы из отдаленного очага инфекции. Выделяют несколько факторов, которые ассоциируются с инфекциями внутрисердечных устройств: лихорадка в течение 24 ч перед имплантацией, временная кардиостимуляция перед имплантацией и ранняя реимплантация. Показана антибиотикопрофилактика [304].

Диагноз

ИЭ, связанный с внутрисердечными устройствами, — одна из форм ИЭ, которую труднее всего диагностировать. Клиническая картина часто вводит в заблуждение, так как у пациентов преобладают респираторные или ревматические симптомы [305], а также локальные признаки инфекции. ИЭ следует подозре-

вать, если у пациентов с имплантированным устройством появляется необъяснимая лихорадка. Однако она часто отсутствует, особенно у пожилых людей.

Как и при других формах ИЭ, основными методами диагностики являются эхокардиография и посевы крови. Эхокардиография имеет ключевое значение и помогает выявить вегетации на электродах и трикуспидальном клапане, оценить степень трикуспидальной регургитации, определить размеры вегетации и контролировать течение заболевания после удаления электрода. Хотя чреспищеводная эхокардиография по чувствительности и специфичности превосходит трансторакальную [305-308] и характеризуется затратной эффективностью, при подозрении на ИЭ, связанный с имплантируемыми устройствами, рекомендуют проводить оба исследования. Однако их результаты могут оказаться ложноотрицательными, поэтому отсутствие эхокардиографических изменений не исключает ИЭ. Недавно был опубликован предварительный опыт применения интракардиальной эхокардиографии [309]. Посевы крови были положительными у 77% больных с ИЭ, связанным с имплантируемыми устройствами [302]. Основными возбудителями были стафилококки; при острых формах инфекции постоянного водителя ритма преобладал *S. aureus* [305].

Критерии Duke у таких пациентов обладают пониженной чувствительностью. Предложены модифицированные критерии [302,305], включающие в себя локальные признаки инфекции и эмболии в сосуды легких [305]. Для диагностики септических эмболий в сосуды легких можно применять КТ и сцинтиграфию.

Лечение (табл. 24)

Большинству больных с ИЭ, ассоциирующимся с внутрисердечным устройством, проводят длительную антибиотикотерапию и удаление устройства [296,302,310]. Антимикробную терапию при инфекциях водителя ритма подбирают индивидуально, с учетом результатов посева и анализа чувствительности возбудителей. Длительность терапии в большинстве случаев должна составлять 4-6 нед. При отрицательных результатах чреспищеводной эхокардиографии предлагалось применение только антибиотиков [311]. Однако при определенном ИЭ только медикаментозная терапия ассоциировалась с высокой смертностью и риском рецидива [296,302]. Поэтому при подтвержденном ИЭ рекомендуется удаление устройства, которое следует также обсуждать при подозрении на ИЭ [312]. У большинства пациентов устройство может быть удалено через кожу. Однако удаление прибора может оказаться затруднительным, если он был имплантирован несколько лет назад. При удалении устройства часто развивается эмболия вегетаций в сосуды легких, особен-

Таблица 24. Инфекционный эндокардит, связанный с внутрисердечными устройствами: лечение и профилактика

ИЭ водителей ритма и имплантируемого дефибриллятора	Класс	Уровень
А — ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ		
При определенном ИЭ рекомендуются увеличение длительности антибиотикотерапии и удаление устройства	I	B
Если ИЭ предполагается на основании признаков скрытой инфекции при отсутствии других возможных ее источников, возможно удаление устройства	IIa	C
У пациентов с эндокардитом нативного или искусственного клапана и внутрисердечным устройством при отсутствии инфицирования этого устройства последнее может быть удалено	IIb	C
В — МЕТОД УДАЛЕНИЯ УСТРОЙСТВА		
У большинства пациентов с ИЭ внутрисердечного устройства его рекомендуется удалять чрескожным путем даже при наличии крупных (>10 мм) вегетаций	I	B
Хирургическая экстракция устройства обоснованна, если чрескожная экстракция оказалась неполной или невозможной, а также при наличии тяжелого деструктивного ИЭ трикуспидального клапана	IIa	C
Хирургическая экстракция может обсуждаться при наличии очень крупных (>25 мм) вегетаций	IIb	C
С — РЕИМПЛАНТАЦИЯ		
После удаления устройства следует оценить необходимость его повторной имплантации	I	B
Реимплантацию по возможности следует отложить на несколько дней или недель после начала антибиотикотерапии	IIa	B
Проведение временной кардиостимуляции не показано	III	C
D — ПРОФИЛАКТИКА		
Перед имплантацией устройства рекомендуется стандартная антибиотикопрофилактика	I	B

но если вегетации имеют крупные размеры [305,313]. Однако они часто протекают бессимптомно, а чрескожная экстракция остается методом выбора даже при наличии крупных вегетаций [296,302,313], так как при хирургическом вмешательстве риск еще выше [305].

Некоторые авторы рекомендуют проводить операцию у пациентов с очень крупными вегетациями [302,314] при технической невозможности чрескожной экстракции или при наличии тяжелого ИЭ трикуспидального клапана. Операцию следует проводить в условиях искусственного кровообращения, чтобы обеспечить полное удаление всего чужеродного материала. Ключевое значение имеет удаление инфицированной ткани трикуспидального клапана, правого предсердия, свободной стенки правого желудочка и дистальной части верхней полой вены. Однако у пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями хирургическое вмешательство ассоциируется с повышенной смертностью [315].

Четких рекомендаций по поводу оптимальных сроков реимплантации нет, поэтому решение следует принимать индивидуально. Немедленной реимплантации следует избегать, учитывать риск развития новой инфекции. Временная стимуляция не рекомендуется, так как она повышает риск последующей инфекции внутрисердечного устройства [304]. Если проводится реимплантация, то новое устройство обычно устанавливают на противоположную сторону. При необходимости срочной реимплантации возможной альтернативой

является эпикардальная имплантация. В других случаях реимплантацию можно отложить на несколько дней или недель, чтобы снизить риск инфекции. У части больных повторная имплантация внутрисердечного устройства не требуется [300,306,310,316]. У пациентов с ИЭ нативного или искусственного клапана и неинфицированным водителем ритма может обсуждаться экстракция устройства [317]. Перед имплантацией обычно рекомендуют проводить антибиотикопрофилактику, хотя этот вопрос не изучался в крупных контролируемых исследованиях [318].

В целом, ИЭ, ассоциирующийся с внутрисердечными устройствами, является одной из самых труднодиагностируемых форм ИЭ. Его следует подозревать при наличии симптомов, которые часто вводят в заблуждение, особенно у пожилых людей. Прогноз неблагоприятный; частично это связано с тем, что ИЭ часто развивается у пожилых людей с сопутствующими заболеваниями. В большинстве случаев необходимо проводить длительную антибиотикотерапию и удалить устройство.

Часть 3. Эндокардит правых камер сердца

Эпидемиология

Доля ИЭ правых камер сердца составляет 5-10% в структуре ИЭ [14,319,320]. Хотя этот вариант ИЭ может развиваться у пациентов с постоянным водителем ритма, имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором, центральным венозным катетером или врож-

денным пороком сердца, он чаще всего встречается у внутривенных наркоманов. Точная частота развития ИЭ у внутривенных наркоманов неизвестна, однако результаты последних исследований продемонстрировали увеличение числа госпитализаций по поводу ИЭ у таких пациентов [321]. ИЭ чаще развивается у ВИЧ-положительных наркоманов, особенно с выраженной иммуносупрессией [320,322]. Причиной развития ИЭ у внутривенных наркоманов считают повреждение клапанов правых камер сердца при введении загрязненных растворов и нарушении иммунной функции [323]. Инфекция обычно локализуется на трикуспидальном клапане, хотя возможно и поражение клапана легочной артерии, а также левых камер сердца [324-326]. Основным возбудителем ИЭ является *Staphylococcus aureus* (60–90%) [327], реже выделяют *Pseudomonas aeruginosa*, другие грамотрицательные бактерии, грибы, энтерококки, стрептококки и полимикробные инфекции.

Диагноз и осложнения

Характерные симптомы ИЭ правых камер сердца — персистирующая лихорадка, бактериемия и множественные септические эмболии сосудов легких, которые могут проявляться болью в груди, кашлем или кровохарканьем. Если развиваются системные эмболии, то следует подозревать парадоксальную эмболизацию или сопутствующий ИЭ левых камер сердца. Септические эмболии сосудов легких могут осложниться инфарктом, абсцессом, пневмотораксом или гнойным плевральным выпотом [327,328]. Недостаточность правых камер сердца встречается редко, но может быть следствием увеличения давления в сосудах легких или тяжелой регургитации или обструкции клапана.

Трансторакальная эхокардиография обычно позволяет оценить поражение трикуспидального клапана, учитывая его расположение и наличие крупных вегетаций [329-331]. Однако чреспищеводная эхокардиография является более чувствительным методом диагностики вегетаций на клапане легочной артерии [332], абсцессов этой локализации (особенно в области прилегающей перегородки) и сопутствующего поражения клапанов левых камер сердца.

Прогноз и лечение

Прогноз ИЭ нативных клапанов правых камер сердца относительно благоприятный, а госпитальная летальность составляет менее 10% [333-335]. В крупном ретроспективном исследовании у внутривенных наркоманов с ИЭ клапанов правых камер сердца вегетации размером >20 мм и грибковая этиология были основными предикторами смерти [335]. У ВИЧ-инфицированных пациентов важное прогностическое значе-

ние имеет снижение числа CD4 клеток до менее 200 в мл [320,322].

1. Антимикробная терапия

Выбор эмпирической антимикробной терапии зависит от предполагаемого возбудителя, вида наркотика и растворителя, которым пользуется наркоман, и локализации ИЭ [333,334]. При ИЭ нативных клапанов правых камер сердца необходимо всегда назначать антибиототики, активные в отношении *S. aureus*, особенно у внутривенных наркоманов и пациентов с инфекцией, ассоциирующейся с установкой венозного катетера. Схема антибиотикотерапии должна включать в себя пенициллины, резистентные к пенициллиназе, или ванкомицин в зависимости от локальной распространенности MRSA [336,337]. Если наркоман применяет пентазоцин, следует добавить антисинегнойный препарат [338]. Если наркоман пользуется коричневым героином, растворенным в лимонном соке, необходимо учитывать возможность инфекции *Candida spp.* (не *C. albicans*) и добавить противогрибковый препарат [339]. У внутривенных наркоманов, страдавших пороком клапана сердца и/или поражением клапанов левых камер сердца, необходимо применять препараты, активные в отношении стрептококков и энтерококков [333,334]. Терапию следует скорректировать после выделения возбудителя.

У внутривенных наркоманов проводят стандартную терапию, которая рекомендуется при ИЭ, вызванном MSSA. Установлено, что схемы терапии на основе пенициллинов, устойчивых к пенициллиназе, по эффективности превосходят схемы на основе гликопептидов [340,341]. Показано также, что 2-недельный курс антибиотикотерапии может быть достаточным [341-343], а присоединение аминогликозида не требуется [341]. Двухнедельный курс лечения оксациллином (или клоксациллином) ± гентамицином возможен при наличии следующих критериев:

- мециллинчувствительный *S. aureus*;
- хороший ответ на антибиотикотерапию;
- отсутствие метастатических очагов инфекции или эмпиемы;
- отсутствие кардиальных и экстракардиальных осложнений;
- отсутствие искусственного клапана или поражения клапана левых камер сердца;
- вегетации размером менее 20 мм;
- отсутствие выраженной иммуносупрессии (число CD4 клеток менее 200 в мм³) ± СПИДа.

Учитывая ограниченную бактерицидную активность, плохое проникновение в вегетации и увеличение клиренса у внутривенных наркоманов, гликопептиды не следует применять для 2-недельного курса антибиотикотерапии.

Стандартная 4-6-недельная антибиотикотерапия обоснованна в следующих ситуациях:

(а) медленный клинический или микробиологический ответ (>96 ч) на антибиотикотерапию [343,344];

(б) ИЭ правых камер сердца, осложнившийся недостаточностью правого желудочка, вегетациями размером >20 мм, острой дыхательной недостаточностью, метастатическими очагами инфекциями за пределами легких (включая эмпиему) или экстракардиальными осложнениями, например острой почечной недостаточностью [344,345];

(с) применение других антибиотиков помимо пенициллинов, устойчивых к пенициллиназе [342,343,346,347];

(d) внутривенные наркоманы с выраженной иммуносупрессией (число CD4 клеток <200 в мл) $\pm$ СПИД [348,349];

(е) сопутствующий ИЭ левых камер сердца.

При ИЭ правых камер сердца, вызванном *S. aureus*, у внутривенных наркоманов возможно эффективное лечение ципрофлоксацином (750 мг два раза в день) и рифампицином (300 мг два раза в день) внутрь при условии, что возбудитель полностью чувствителен к обоим препаратам и тщательно контролируется приверженность [350]. Если ИЭ вызван не MSSA, а другими возбудителями, схема антибиотикотерапии у наркоманов и пациентов, не употребляющих наркотики, не различается [344,351].

Таблица 25. Показания к хирургическому лечению правостороннего инфекционного эндокардита

Рекомендации	Класс	Уровень
Хирургическое вмешательство следует обсуждать в следующих случаях:	IIa	C
- Микроорганизмы, эрадикации которых трудно добиться (например, грибы), или бактериемия >7 дней (например, <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>) - Персистирующие вегетации на трикуспидальном клапане >20 мм после повторных эмболий легочных артерий $\pm$ сопутствующая правожелудочковая недостаточность - Недостаточность правых камер сердца на фоне тяжелой трикуспидальной регургитации при наличии плохого ответа на диуретическую терапию		

2. Хирургическое вмешательство

У пациентов с ИЭ нативных клапанов правых камер сердца следует избегать хирургического вмешательства, однако оно обоснованно в следующих ситуациях (табл. 25):

(а) недостаточность правой камеры сердца, связанная

с тяжелой трикуспидальной регургитацией и плохо отвечающая на диуретики;

(б) ИЭ, вызванный микроорганизмами, эрадикации которых добиться трудно (например, грибы), или бактериемия в течение, по крайней мере, 7 дней (например, *S. aureus*, *P. aeruginosa*), несмотря на адекватную антимикробную терапию [352];

(с) вегетации на трикуспидальном клапане размером >20 мм, сохраняющиеся после повторных эмболий в сосуды легких, $\pm$ правожелудочковая недостаточность [335,345].

Показания к операции и тактика периоперационного ведения у внутривенных наркоманов соответствуют таковым у пациентов, не употребляющих наркотики, однако лечение в целом должно быть более консервативным, так как у внутривенных наркоманов значительно выше частота рецидивов [352,353], что обычно связано с продолжением употребления наркотиков. Хотя влияние ВИЧ-инфекции на выбор тактики ведения ИЭ у внутривенных наркоманов не установлено, 2-недельный курс антибиотикотерапии необоснован. Операция на сердце у ВИЧ-инфицированного внутривенного наркомана с ИЭ не ухудшает прогноз ИЭ или ВИЧ-инфекции [354,355].

Выделяют три принципа хирургического лечения ИЭ трикуспидального клапана: (1) удаление вегетаций; (2) реконструкцию клапана (если возможно, не следует применять искусственный материал) [356]; (3) если избежать протезирования клапана нельзя, то необходимо удалить трикуспидальный клапан и установить протез [357]. Предлагалось проводить удаление клапана без имплантации протеза, однако подобное вмешательство может сопровождаться развитием тяжелой правожелудочковой недостаточности, особенно у больных с повышенным давлением в легочной артерии, например после повторных эмболий. Изолированное удаление трикуспидального клапана возможно в исключительных случаях, однако после эрадикации инфекции следует имплантировать искусственный клапан [358]. Для лечения персистирующего эндокардита трикуспидального клапана применяли замороженные митральные клапаны [359,360]. Протезирования клапана легочной артерии лучше избегать. Если оно необходимо, следует использовать трансплантат.

В целом, ИЭ правых камер сердца чаще всего развивается у внутривенных наркоманов и больных с врожденными пороками сердца. Большое значение в диагностике имеют респираторные симптомы и лихорадка, а также трансторакальная эхокардиография. Несмотря на относительно низкую госпитальную летальность, при ИЭ правых камер сердца у наркоманов часто развиваются рецидивы, поэтому рекомендуется консервативное лечение.

Часть 4. Инфекционный эндокардит у больных с врожденными пороками сердца

Число детей и взрослых с врожденными пороками сердца увеличивается. У пациентов более молодого возраста пороки сердца относятся к числу основных заболеваний, приводящих к развитию ИЭ. Однако данные об ИЭ у таких пациентов ограничены, учитывая ограниченное число систематизированных исследований и их ретроспективный характер. При этом результаты исследований, проводившихся в специализированных центрах, трудно экстраполировать на общую практику.

Заболеваемость ИЭ у больных с врожденными пороками сердца в 15-140 раз выше, чем в общей популяции (самый высокий показатель был получен в высокоспециализированном учреждении) [361,362]. Доля пациентов с врожденными пороками сердца среди больных ИЭ варьируется (от 2 до 18%), что, вероятно, отражает ошибку, связанную с отбором (selection bias) [363-365]. Среди таких пациентов преобладают мужчины [58,362,366].

При некоторых пороках сердца, таких как небольшой дефект межпредсердной перегородки или дефект клапана легочной артерии, риск развития ИЭ низкий. Однако при врожденных пороках сердца часто сочетаются различные дефекты, каждый из которых вносит вклад в общий риск развития ИЭ. Например, частота его значительно выше у больных с дефектом межжелудочковой перегородки, сочетающимся с аортальной регургитацией [367].

Этиология ИЭ у больных врожденными пороками сердца не отличается от таковой при приобретенных заболеваниях. Чаще всего выделяют стрептококки и стафилококки [58,362,366].

Основные проявления, осложнения и принципы диагностики соответствуют таковым ИЭ в целом. Однако у больных с врожденными пороками сердца чаще развивается ИЭ правых камер. Преимущества чреспищеводной эхокардиографии над трансторакальной в этой ситуации систематически не изучались. Однако сложная анатомия и наличие искусственного материала могут препятствовать выявлению вегетаций и других признаков ИЭ, что обосновывает применение чреспищевой эхокардиографии, особенно у взрослых [362]. Отрицательные результаты исследования не исключают диагноз.

Лечение ИЭ у больных с врожденными пороками сердца проводят по общим принципам. Хирургическое вмешательство обоснованно при неэффективности медикаментозной терапии, появлении серьезных гемодинамических осложнений и наличии высокого риска септических эмболий.

Летальность у больных с врожденными пороками

сердца, осложнившимися ИЭ, составляет 4-10% [58,62,362,366]. Более благоприятный прогноз по сравнению с таковым у пациентов с приобретенными пороками сердца может отражать более высокую частоту поражения правых камер сердца.

Ключевое значение имеет первичная профилактика [368], включающая в себя гигиену полости рта и кожи, а также применение антибиотиков у пациентов, относящихся к группе высокого риска (см. выше). Следует учитывать, что не все пациенты с врожденными пороками сердца осведомлены о риске ИЭ и необходимости его профилактики [369]. Таким пациентам не рекомендуется проводить пирсинг, особенно языка и слизистых оболочек.

Реконструктивные операции у больных врожденными пороками сердца часто снижают риск развития ИЭ, особенно если у пациента отсутствуют остаточные изменения [364,370]. Однако при имплантации искусственных протезов клапанов общий риск ИЭ может возрастать. Преимущества открытых или чрескожных вмешательств (например, закрытие артериального кровотечения) с точки зрения снижения риска развития ИЭ специально не изучались [371]. Показана роль реконструктивной операции в качестве меры вторичной профилактики рецидивирующего ИЭ, однако систематические исследования не проводились.

В целом ИЭ у больных врожденными пороками сердца встречается редко и чаще поражает правые камеры. Сложная анатомия затрудняет проведение эхокардиографического исследования. Прогноз более благоприятный, чем при других формах ИЭ, а смертность составляет <10%. Большое значение имеют меры профилактики и обучение пациентов.

Часть 5. Инфекционный эндокардит у пожилых людей

ИЭ у пожилых людей (>70 лет) встречается все чаще и имеет некоторые особенности [372]. Доля пожилых людей среди пациентов с ИЭ составила 26% в исследовании Euro Heart Survey [373], а во французском регистре 33% пациентов были старше 67 лет [80]. По данным французских эпидемиологических исследований, заболеваемость ИЭ у людей старше 50 лет увеличилась с 1991 по 1999 год и достигла пика — 145 случаев на млн в возрасте от 70 до 80 лет [14].

Предыдущие исследования показали, что ИЭ в пожилом возрасте ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и часто приводит к развитию осложнений [166,372,374,375]. Более тяжелое течение заболевания у пожилых людей связывали с отсутствием ярких первых проявлений, поздней диагностикой и более высокой частотой выделения агрессивных патогенов [166,374,375]. У пожилых людей инфекция чаще имела желудочно-кишечное происхождение. Стреп-

токкокки группы D (*S. bovis*) все чаще вызывают развитие ИЭ, особенно у пожилых людей [208,376]. Инфекция, вызванная этими возбудителями, ассоциировалась с заболеванием толстой кишки, поражением нескольких клапанов и высоким риском эмболий [208]. Энтерококковый ИЭ также чаще развивался у пожилых пациентов [377].

В пожилом возрасте лихорадка встречается реже [374], а анемия наблюдается чаще, что, вероятно, отражает высокую долю ИЭ, вызванного *S. bovis*, при котором часто отмечаются поражение толстой кишки и скрытая кровопотеря [208]. По данным некоторых исследований, вегетации у пожилых людей имели меньшие размеры [375], а риск эмболий оказался ниже [372]. Результаты посева крови были отрицательными у 16,7% пожилых пациентов с ИЭ [69].

Кроме того, ИЭ у пожилых людей имел неблагоприятный прогноз в большинстве исследований [166,372,374,375]. Таким пациентам реже проводят хирургическое вмешательство, учитывая более высокий операционный риск и наличие сопутствующих заболеваний [378]. Однако оперативное лечение у пожилых людей оправданно, а показания к операции соответствуют таковым у пациентов более молодого возраста [379].

Часть 6. Инфекционный эндокардит у беременных женщин

Во время беременности меняется физиология сердечно-сосудистой системы, что может имитировать заболевание сердца и затрудняет интерпретацию клинической картины [380,381]. Частота развития ИЭ во время беременности составила 0,006% [382]. Следовательно, ИЭ у беременных женщин встречается исключительно редко. Он может развиваться на фоне имеющегося заболевания сердца или в результате внутривенного введения наркотиков. Материнская смертность достигает 33% (большинство случаев смерти связаны с сердечной недостаточностью или эмболией), а смертность плода — 29% [382]. Беременные женщины с необъяснимой лихорадкой и шумом в сердце нуждаются в тщательном обследовании. Быстрая диагностика ИЭ и адекватное лечение имеют большое значение для профилактики материнской и фетальной смертности [382].

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте Европейского общества кардиологов <http://www.esccardio.org> или запросить в издательстве по адресу: rpc@sticom.ru