

Курация больных инфекционным эндокардитом на современном этапе

Б.С.Белов[✉], Г.М.Тарасова

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой. 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34а

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) по-прежнему сохраняет свою значимость из-за высоких показателей летальности и развития тяжелых осложнений. Современный ИЭ представляет собой полиэтиологичное заболевание, возникновение и развитие которого может быть обусловлено возбудителями, составляющими чрезвычайно обширный перечень, пополняемый практически ежегодно. Учитывая выраженный клинический полиморфизм, особое внимание уделяется ранней диагностике заболевания, в том числе с использованием новых медицинских технологий, а также своевременному назначению эффективной антимикробной терапии. В условиях нарастающего объема информации большое практическое значение имеет своевременное информирование врачей о современных принципах курации больных ИЭ. В настоящем обзоре представлены основные подходы к диагностике, лечению и профилактике ИЭ с учетом последних рекомендаций экспертов Европейского кардиологического общества от 2015 г.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, диагностика, антибактериальная терапия, профилактика.

[✉]belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Белов Б.С., Тарасова Г.М. Курация больных инфекционным эндокардитом на современном этапе. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 60–66.

Management of patients with infectious endocarditis at the present stage

B.S.Belov[✉], G.M.Tarasova

V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34a

The problem of infective endocarditis (IE) continues to maintain its importance because of the high mortality rate and severe complications. Modern IE is a polyetiologic disease, the emergence and development of which may be due to pathogens, components of an extremely extensive list, enlarged almost every year. Given the marked clinical polymorphism, special attention is paid to early diagnosis of the disease, including the use of new medical technologies, and the timely use of antimicrobial therapy. In terms of the increasing amount of information of great practical importance is the timely informing of doctors about modern principles of treatment of patients with IE. In the present review, the main approaches to the diagnosis, treatment and prevention of IE taking into account the latest recommendations of experts of the European Society of Cardiology-2015.

Key words: infective endocarditis, diagnosis, antimicrobial therapy, prevention.

[✉]belovbor@yandex.ru

For citation: Belov B.S., Tarasova G.M. Management of patients with infectious endocarditis at the present stage. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 60–66.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – заболевание инфекционной природы с первичной локализацией возбудителя на клапанах сердца, пристеночном эндокарде, реже – на эндотелии аорты и крупных артерий, протекающее с возможной генерализацией септического процесса и развитием иммунопатологических проявлений.

В современных условиях проблема ИЭ сохраняет свою значимость. Заболеваемость, по данным разных авторов, составляет от 3 до 7 случаев на 100 тыс. пациенто-лет. Однако даже на фоне достигнутого прогресса в ранней диагностике и лечении ИЭ по-прежнему характеризуется тяжелыми осложнениями и высоким уровнем смертности, занимая 3–4-е место среди наиболее распространенных жизнеугрожающих инфекций. При расчете индекса DALY (Disability Adjusted Life Year) – показателя, рекомендуемого Всемирной организацией здравоохранения для оценки глобального бремени болезней, – на долю ИЭ в течение года приходится 1,58 млн потенциальных лет жизни, потерянных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности [1].

Чрезвычайная актуальность данной проблемы обуславливает пристальное внимание к ней со стороны национальных и международных научных медицинских ассоциаций, многие из которых за последнее время опубликовали как первичные, так и обновленные варианты рекомендаций по данной теме. Материалы этих рекомендаций, несомненно, важны как для научных работников, так и для практических врачей, занимающихся курацией больных ИЭ.

В настоящем обзоре будут рассмотрены основные положения, касающиеся диагностики, лечения и профилактики ИЭ, с учетом материалов, представленных в обновленных рекомендациях Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology – ESC) 2015 г. [2].

Одним из важнейших вопросов, находящихся в центре внимания указанных рекомендаций, является новая концепция специализированных центров и мультидисциплинарной команды, занимающейся лечением ИЭ, – Endocarditis Team. Учитывая выраженный клинический полимор-

физм ИЭ, в указанную команду должны входить врачи разных профилей (кардиологи, ревматологи, невропатологи, инфекционисты, микробиологи, кардиохирурги, специалисты по инструментальной диагностике и т.д.), обладающие высоким уровнем компетентности в отношении рассматриваемого заболевания. Специализированный центр, куда предполагается направлять больных ИЭ для консультации и лечения, должен быть хорошо оснащен для безотлагательного проведения необходимых высокотехнологичных медицинских манипуляций и выполнения кардиохирургических и, при возможности, нейрохирургических операций. По данным французских исследователей, применение принципа Endocarditis Team привело к значимому снижению 1-летней летальности от ИЭ с 18,5 до 8,2% [3].

Этиология

Как видно из табл. 1, на сегодняшний день ведущую этиологическую роль в развитии ИЭ играют стафилококки. Это обусловлено широким применением в клинической практике инвазивных диагностических и лечебных манипуляций, интенсивным развитием кардиохирургии, а также распространением потребления наркотиков. Зелениющие стрептококки, ранее занимавшие главные позиции в этиологии ИЭ, в настоящее время отошли на второй план. Необходимо отметить увеличение частоты энтерококкового ИЭ, что, учитывая нарастающую устойчивость этого возбудителя к антибиотикам, влечет за собой серьезные проблемы в лечении. Грибковый ИЭ чаще развивается у наркоманов, пациентов с искусственными клапанами сердца и больных с подавленным иммунитетом. В качестве редко встречающихся этиологических факторов ИЭ указываются риккетсии (*Coxiella burnetii*), бруцеллы, хламидии и легионеллы. Поскольку выделение перечисленных микроорганизмов требует особых условий культивирования, доступных только в хорошо оснащенных микробиологических лабораториях, упомянутая инфекция может быть идентифицирована с помощью серологических тестов.

Таблица 1. Этиология ИЭ [4, в модификации]

Патогены	Частота, %				
	В целом	ИЭНК	ИЭНК «внутривенных» наркоманов	ИЭКП	ИЭВУ
<i>Staphylococcus spp.</i>	40,3	35,3	55,8	43,2	58,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	23,6	25,8	50,0	15,3	26,6
MSSA	84,5	84,5	92,3	83,2	82,3
MRSA	15,5	15,5	7,7	16,8	17,7
Коагулазонегативные стафилококки	16,7	9,7	7,7	28,8	31,5
<i>Streptococcus spp.</i>	24,4	30,5	15,4	17,1	10,1
<i>Streptococcus bovis</i>	6,4	7,4	0	6,5	3,0
<i>Streptococcus viridans</i>	12,3	16,0	13,5	7,5	4,1
Другие стрептококки	5,5	7,3	1,9	3,0	5,3
<i>Enterococcus spp.</i>	12,7	13,2	9,6	15,3	3,6
Другие грамположительные микробы	1,4	1,3	3,8	1,5	1,1
Грамотрицательные микробы	5,2	4,9	0	5,0	8,9
Грибы	2,4	1,9	3,8	3,0	3,6
Негативная гемокультура	14,7	14,0	9,6	14,8	18,9

Примечание. MSSA – метициллинчувствительные *S. aureus*.

Клиника

Клиническая симптоматика ИЭ развивается, как правило, спустя 2 нед с момента возникновения бактериемии (табл. 2). Одним из частых и наиболее ранних симптомов заболевания является лихорадка (в большинстве случаев неправильного типа), сопровождающаяся ознобом разной выраженности. В то же время температура тела может быть субфебрильной (и даже нормальной) у пожилых и истощенных пациентов, при застойной недостаточности кровообращения, печеночной и/или почечной недостаточности. Характерны значительная потливость, быстрая утомляемость, прогрессирующая слабость, анорексия, быстрая потеря массы тела (до 10–15 кг).

Периферические симптомы ИЭ, описываемые при классической клинической картине, в настоящее время встречаются значительно реже, в основном при длительном и тяжелом течении болезни у пожилых пациентов. Однако геморрагические высыпания на коже, слизистых оболочках и переходной складке конъюнктивы (симптом Лукина), узелковые плотные болезненные гиперемированные образования в подкожной клетчатке пальцев кистей или на тенаре ладоней (узелки Ослера), мелкие эритематозные высыпания на ладонях и подошвах (повреждения Джейнуэя), а также овальные с бледным центром геморрагические высыпания на глазном дне (пятна Рота) по-прежнему сохраняют свою диагностическую значимость и входят в состав малых клинических критериев.

Симптомы поражения опорно-двигательного аппарата встречаются в 40–60% случаев, нередко являясь начальными признаками, а иногда и опережая на несколько месяцев истинную картину ИЭ. При этом у 1/3 больных выявляют моно- или олигоартрит с преимущественным поражением коленных и голеностопных суставов, реже – мелких суставов кистей и стоп. Характерны распространенные миалгии и артралгии. Примерно в 20% случаев встречаются тендиниты и энтезопатии, сочетание которых с поражением суставов нижних конечностей может напоминать клиническую картину при реактивных артритах. Возможно развитие септических артритов разной локализации (чаще у наркоманов). Интенсивный болевой синдром в нижнем отделе спины может развиваться как без видимых причин, так и вследствие метастатического бактериального дисцита или позвонкового остеомиелита.

Ведущий клинический синдром заболевания – **эндокардит** с быстрым (примерно 3 нед) формированием клапан-

Таблица 2. Клиническая симптоматика ИЭ (сводные данные)

Симптомы	Частота, %
Общие:	
• лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$	78–94
• озноб	37–80
• повышенная потливость	70
• слабость, утомляемость	66–91
• одышка	50
• отсутствие аппетита	52–70
• потеря массы тела	35–50
Поражение опорно-двигательного аппарата:	60
• артриты	20
• артралгии	25–38
• миалгии	14–25
• тендиниты, энтезопатии	20
• боль в спине	12–15
• спондилодисцит	15
• остеомиелит позвонков	4,6–19
Васкулиты	18–60
Миокардит	12
Перикардит	18
Гломерулонефрит	28–41
Поражение центральной нервной системы	20–40
Гепатомегалия	15–66
Спленомегалия	31–70

ной регургитации, преимущественно аортальной. В последнее время наблюдается учащение локализации процесса и на других клапанах сердца. По сводным данным, средняя частота первичного поражения аортального клапана при ИЭ составляет 36–66%, митрального – 30–36%, митрального и аортального одновременно – 10–20%, трикуспидального – 4–6%, клапана легочной артерии – 2–3%, прочей локализации – 10–15%. Нередко развивается миокардит, сопровождающийся дилатацией полостей сердца, глухостью тонов и прогрессирующим недостаточности кровообращения. В 10–18% случаев встречается эфемерный фибринозный перикардит. В отдельных случаях при прорыве миокарди-

ального абсцесса возможен гнойный перикардит. Следует отметить, что нарастание застойной недостаточности кровообращения у пожилых пациентов может быть одним из косвенных симптомов развивающегося ИЭ.

Поражение почек протекает чаще по типу очагового или диффузного гломерулонефрита, у части больных возникают тромбоэмболические инфаркты или абсцессы. В 5–30% случаев развивается почечная недостаточность разной степени выраженности, в 3% (при длительном течении болезни) – амилоидоз.

Более чем у 1/2 больных наблюдается **спленомегалия**, ее степень обычно коррелирует с длительностью болезни. Однако ранняя диагностика и назначения соответствующего лечения ведут к снижению частоты развития данного симптома, в достаточной степени характерного для ИЭ.

Поражение центральной или периферической нервной системы встречается у 20–40% больных ИЭ и является ведущим синдромом в клинической картине заболевания в 15% случаев. Неврологическая патология при ИЭ отличается достаточным разнообразием. Наиболее характерно развитие ишемического инсульта, обусловленного тромбоэмболией в русле средней мозговой артерии, что составляет 90% всех случаев поражения центральной нервной системы. Данный синдром может развиваться на всех стадиях болезни (в том числе во время лечения и после его окончания), однако наиболее часто он встречается в течение первых 2 нед от начала антибактериальной терапии. У 2–10% больных наблюдается геморрагический инсульт, обусловленный разрывом микотических аневризм мозговых сосудов. В отдельных случаях развивается гнойный менингит или эмболические абсцессы мозга. У пожилых пациентов возможно появление симптомов токсической энцефалопатии разной степени выраженности вплоть до развития галлюцинаций и делирия. Следует иметь в виду, что развитие неврологических осложнений возможно даже на поздних сроках антибактериальной терапии.

Тромбоэмболические осложнения, оказывающие значимое влияние на течение и прогноз заболевания, встречаются в 20–50% случаев, с наиболее частой локализацией в легких, селезенке и головном мозге. Выделяют несколько факторов, ассоциирующихся с нарастающим риском эмболий: определенные возбудители (*S. aureus*, *S. bovis*, *Candida* spp.), пожилой возраст, сопутствующий сахарный диабет, фибрилляция предсердий, наличие эмболий в анамнезе, размеры и подвижность вегетаций (наиболее значимый независимый предиктор), локализация последних на митральном клапане, многоклапанное поражение.

Основные изменения лабораторных показателей: анемия (35%, по нашим данным), сдвиг лейкоцитарной

формулы влево (63%) при нормальном (76%) или уменьшенном (6,1%) количестве лейкоцитов, тромбоцитопения (29%), резко увеличенная СОЭ (78%), гиперфибриногенемия (60%), гипергаммаглобулинемия (58%), появление С-реактивного белка (50%), положительный ревматоидный фактор (72%), высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов (60%), антинуклеарный фактор в низких титрах (36%), протеинурия (58%), гематурия (45%). В некоторых случаях выявляют антинейтрофильные цитоплазматические антитела и антитела к фосфолипидам.

Большое значение для диагностики и выбора лечения имеют данные **исследования крови на гемокультуру** с последующим определением чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. При соблюдении соответствующих правил взятия проб крови и применении современных методов микробиологического исследования частота выделения возбудителя, по данным зарубежных авторов, превышает 80%. В условиях российских клиник данный показатель, к большому сожалению, значительно ниже.

Основными причинами получения отрицательных результатов посевов крови или неправильной их интерпретации могут быть: предшествовавшая антибиотикотерапия, несоблюдение правил взятия образцов крови и их транспортировки, недостаточно качественная техника микробиологического исследования, особенности возбудителя.

Следует отметить, что при нелеченом ИЭ бактериемия имеет место практически всегда, поэтому выбор определенного времени для забора крови (повышение температуры тела больного), как и многократность посевов, не имеет под собой достаточных оснований. Также не отмечено существенных различий по частоте выделения возбудителя из артериальной или венозной крови.

При наличии у больного остро протекающего ИЭ (выраженные явления интоксикации, быстро прогрессирующая клапанная регургитация, нарастание застойной недостаточности кровообращения) следует выполнить трехкратный посев крови, взятой из разных вен, с интервалом 0,5–1 ч, а затем начинать эмпирическую антибиотикотерапию. В случаях подострого ИЭ, когда состояние больного позволяет отложить антибактериальную терапию, производят 3-кратный посев крови в течение 24 ч. Если после 48–72-часовой инкубации рост микрофлоры в пробах крови отсутствует, следует выполнить повторные 2–3-кратные посевы. При дальнейшем отсутствии бактериального роста целесообразны консультация клинического микробиолога с целью выбора оптимальной методики исследования (длительное культивирование, применение обогащенных питательных сред и т.д.), а также выполнение специфических серологических реакций. Последнее нередко дает ценную информацию

Таблица 3. Алгоритм применения ЭхоКГ при ИЭ [2]

А. Диагностика

- ТТЭ рекомендуется как метод визуализации первого ряда при предполагаемом ИЭ
- ЧПЭ рекомендуется всем больным с клинической симптоматикой ИЭ и негативной или малоинформативной ТТЭ
- ЧПЭ рекомендуется больным с клинической симптоматикой ИЭ и наличием клапанного протеза или внутрисердечного устройства
- Повторные ТТЭ и/или ЧПЭ рекомендуются через 5–7 дней в случаях негативного первоначального результата у больных с сохраняющейся клинической симптоматикой ИЭ
- Проведение ЭхоКГ следует иметь в виду у больных со *S. aureus*-бактериемией
- Проведение ЧПЭ следует иметь в виду у больных с предполагаемым ИЭ даже в случаях позитивной ТТЭ за исключением изолированного правосердечного ИЭНК с ТТЭ-исследованием хорошего качества и однозначными ЭхоКГ-данными

Б. Исследование в процессе антибиотикотерапии

- Повторные ТТЭ и/или ЧПЭ рекомендуются в случаях предполагаемого осложнения (новый сердечный шум, эмболии, стойкая лихорадка, сердечная недостаточность, абсцесс, атриоventрикулярная блокада)
- Повторные ТТЭ и/или ЧПЭ следует иметь в виду при наблюдении за больным с неосложненным ИЭ с целью выявления скрытых осложнений и мониторинга размеров вегетаций. Выбор времени и метода (ТТЭ или ЧПЭ) для повторного исследования зависит от данных исходного исследования, типа возбудителя и начального ответа на терапию

В. Интраоперационная ЭхоКГ

- Интраоперационная Эхо-КГ рекомендуется во всех случаях ИЭ, требующего хирургического лечения

Г. После окончания терапии

- По окончании антибиотикотерапии рекомендуется ТТЭ для оценки функции миокарда, а также морфологии и функции клапанов

для диагностики ИЭ, вызванного микоплазмами, хламидиями, легионеллами, риккетсиями, бруцеллами.

Из инструментальных методов исследования наиболее информативной является эхокардиография (ЭхоКГ), позволяющая выявить вегетации на клапанах и хордах, перфорации или разрывы створок клапанов, разрывы хорд, миокардиальные абсцессы, а также оценить степень и динамику клапанной регургитации. В табл. 3 представлен рекомендуемый экспертами ESC алгоритм применения ЭхоКГ у больных ИЭ. Разрешающая диагностическая способность трансэзофагеальной двухмерной ЭхоКГ (ТТЭ) с использованием доплерографической техники при ИЭ составляет 80%. Применение чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭ) повышает чувствительность данного метода для диагностики ИЭ до 90–94%, поскольку при этом устраняется преграда для ультразвукового сигнала в виде ребер, подкожного жирового слоя, воздуха в легких, а также обеспечивается непосредственная близость от исследуемого участка, что дает возможность улучшить качество визуализации при использовании высокочастотных датчиков. В отличие от ТТЭ, полипроекторная ЧПЭ позволяет распознавать вегетации раз-

мерами 1–1,5 мм, с большей степенью достоверности диагностировать абсцессы миокарда и поражение клапанных протезов.

Критерии диагноза

В современной мировой клинической практике для диагностики ИЭ применяют критерии, разработанные научно-исследовательской группой Duke Endocarditis Service из Даремского университета (США) [5]. Данная система критериев предусматривает диагностические градации определенного, возможного и отвергнутого ИЭ.

Определенный диагноз ИЭ правомочен при наличии либо 1 из 2 патологических критериев, выявляемых при исследовании операционного или аутопсийного материала, либо определенной совокупности клинических критериев. Последние в соответствии с их диагностической значимостью подразделяются на большие и малые аналогично критериям Джонса для диагноза острой ревматической лихорадки.

Диагноз возможного ИЭ ставится в тех случаях, когда имеющаяся клиническая картина и данные дополнительных исследований в целом соответствуют данному заболе-

Таблица 4. Диагностические критерии ИЭ в модификации ESC [2]

Определенный ИЭ

Патологические критерии:

- микроорганизмы, выделенные из вегетаций, эмболов или миокардиальных абсцессов, или
- патоморфологические изменения – вегетации или абсцессы миокарда, подтвержденные гистологическим исследованием и свидетельствующие об активном эндокардите

Клинические критерии:

- 2 больших критерия, или
- 1 большой и 3 малых критерия, или
- 5 малых критериев

Возможный ИЭ:

- 1 большой и 1 малый критерий или
- 3 малых критерия

Отвергнутый ИЭ:

- точный альтернативный диагноз
- регрессирование симптомов болезни при антибиотикотерапии до 4 дней
- отсутствие патоморфологических признаков ИЭ в операционном или аутопсийном материале при антибиотикотерапии до 4 дней
- недостаточно критериев для возможного ИЭ

Клинические критерии

Большие критерии

Позитивная гемокультура:

а) типичные для ИЭ возбудители, выделенные из двух отдельно взятых проб крови:

- зеленящие стрептококки, *S. bovis*, HACEK-группа, *S. aureus* или
- внебольничные энтерококки при отсутствии первичного очага

или

б) согласующиеся с ИЭ возбудители, выделенные из гемокультуры при следующих условиях:

- как минимум 2 положительных результата исследования проб крови, взятых с интервалом не менее 12 ч, или
- 3 положительных результата из 3, или
- большинство положительных результатов из 4 проб крови и более (интервал между взятием первой и последней пробы должен составлять как минимум 1 ч)

или

в) однократный высеv *S. burnetii* или титр иммуноглобулин G-антител >1:800

Позитивные для ИЭ результаты визуализационных методов диагностики:

а) положительные ЭхоКГ-данные:

- вегетации
- абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула
- перфорация или аневризма клапанной створки
- новая частичная дегисценция клапанного протеза

б) патологическая активность в паравальвулярной зоне при ПЭТ/КТ с F^{18} -ФДГ (при условии, что от момента операции прошло более 3 мес) или ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами

в) наличие паравальвулярных очагов при КТ сердца

Малые критерии

- предрасположенность: кардиогенные факторы или инъекционная наркомания
- температура >38°C
- сосудистые феномены (включая таковые, определяемые только методами визуализации): эмболии крупных артерий, септические инфаркты легкого, инфекционные (микотические) аневризмы, внутрисердечные кровоизлияния, геморрагии на переходной складке конъюнктивы, повреждение Джейнуэя
- иммунологические феномены: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор
- микробиологические данные: позитивная гемокультура, не удовлетворяющая большому критерию, или серологическое подтверждение активной инфекции, обусловленной потенциальным возбудителем ИЭ

Примечание. ПЭТ/КТ с F^{18} -ФДГ – ПЭТ, совмещенная с КТ, с использованием F^{18} -фтордезоксиглюкозы; ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная КТ, совмещенная с рентгеновской КТ.

ванию, не подпадая под категорию отвергнутого ИЭ, но в то же время не набирается достаточного числа критериев для определенного ИЭ. В подобных ситуациях окончательное решение вопроса о наличии ИЭ и целесообразности проведения эмпирической антибактериальной терапии принимает лечащий врач.

Диагноз ИЭ считается отвергнутым при наличии у больного какого-либо иного заболевания, имеющего сходную с ИЭ клиническую картину (например, онкопатология), или при полном регрессировании симптомов болезни при краткосрочной (4 дня и менее) антибиотикотерапии.

В ходе эпидемиологических работ данные критерии продемонстрировали высокую чувствительность (80%). Однако их диагностическая значимость существенно сни-

жалась при ИЭ клапанных протезов (ИЭКП) и ИЭ внутрисердечных устройств (ИЭВУ), так как у этих больных результаты ЭхоКГ-исследований были нормальными или сомнительными в 30% случаев. Недавние работы показали, что такие методы визуализации, как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), могут существенно улучшить распознавание клинически асимптомных сосудистых феноменов (эмболии или инфекционные аневризмы), а также поражения сердца при отрицательных или сомнительных данных ЭхоКГ-исследований. В связи с этим экспертами ESC предложен ряд дополнений в Duke-критерии с целью повышения их чувствительности в трудных для диагностики клинических ситуациях (табл. 4).

Таблица 5. Антибиотикотерапия ИЭ (сводные данные)

Возбудитель	Используемые препараты и дозы	Длительность лечения
<i>S. viridans</i> и другие стрептококки:		
а) высокочувствительные к пенициллину (МПК ≤ 0,125 мкг/мл)	Бензилпенициллин 12–18 млн ЕД/сут внутривенно или цефтриаксон 2 г/сут внутривенно или внутримышечно	4 нед ^а
б) умеренно чувствительные к пенициллину (МПК 0,25–2 мкг/мл)	Бензилпенициллин 20–30 млн ЕД/сут внутривенно или цефазолин 6–8 г/сут внутривенно	4 нед ^а
	+ гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно	14 дней ^б
При аллергии к β-лактамам	Ванкомицин 30 мг/кг в сутки (но не более 2 г/сут) внутривенно медленно (!)	4 нед
	+ гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно	14 дней ^б
	или нетилмицин 4–5 мг/кг в сутки внутривенно	14 дней ^б
Энтерококки,	Ампициллин 12 г/сут внутривенно	4–6 нед
	+ гентамицин (см. выше)	2–6 нед ^б
в том числе полирезистентные	а) даптомицин 10 мг/кг в сутки	≥8 нед
	+ ампициллин 20 мг/кг в сутки внутривенно	≥8 нед
	б) линезолид 1200 мг/сут внутривенно	≥8 нед
<i>Стафилококки:</i>		
а) чувствительные к метициллину	Оксациллин 8–12 г/сут внутривенно или цефазолин 6–8 г/сут внутривенно	4–6 нед
	То же	4–6 нед
в том числе при ИЭКП	+ рифампицин 900–1200 мг/сут внутрь	≥6 нед ^с
	+ гентамицин (см. выше)	2 нед ^б
б) резистентные к метициллину	Ванкомицин 30 мг/кг в сутки (но не более 2 г/сут) внутривенно медленно (!)	4–6 нед
	или даптомицин 10 мг/кг в сутки	4–6 нед
в том числе при ИЭКП	Ванкомицин (см. выше)	≥6 нед
	+ плюс рифампицин (см. выше)	≥6 нед ^с
	+ плюс гентамицин (см. выше)	2 нед ^б
НАСЕК-группа	Цефтриаксон 2 г/сут внутривенно	4–6 нед
	или цефотаксим 6–8 г/сут внутривенно	
<i>Enterobacteriaceae</i>	Цефотаксим 6–8 г/сут внутривенно или имипенем 2–4 г/сут внутривенно	4–6 нед
	+ гентамицин (см. выше)	4–6 нед ^б
<i>Грибы</i>		
<i>Candida</i>	Амфотерицин В 1 мг/кг в сутки внутривенно + флуцитозин 150 мг/кг в сутки внутрь или флуконазол 400 мг 2 раза в сутки внутрь или каспофунгин 70 мг внутривенно однократно (нагрузочная доза), затем 50 мг/сут (при массе тела >80 кг – 70 мг/сут)	6–8 нед ^д
<i>Aspergillus</i>	Вориконазол 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем 4 мг/кг каждые 12 ч внутривенно	

Примечание. МПК – минимальная подавляющая концентрация.
^аДля больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс лечения.
^бСуточная доза гентамицина и нетилмицина вводится однократно. Необходимо контролировать функцию почек и сывороточную концентрацию гентамицина 1 раз в неделю; при назначении однократной суточной дозы исходная («преддозная») концентрация гентамицина не должна превышать 1 мг/л, а «постдозная» (через 1 ч после введения) – 10–12 мг/л. Требование мониторинга сывороточной концентрации гентамицина не всегда выполнимо, учитывая недостаточную техническую оснащенность отечественных стационаров общего профиля. Поэтому исходя из практических соображений может быть оправдана прерывистая схема применения гентамицина. Препарат назначают в течение 7–10 дней с последующим 5–7-дневным перерывом с целью профилактики токсических эффектов, а затем проводят повторный курс в тех же дозах.
^вНекоторые эксперты рекомендуют назначать рифампицин через 3–5 дней от начала терапии β-лактамами/ванкомицином и гентамицином.
^дВ абсолютном большинстве случаев показано оперативное лечение.

Таблица 6. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного редкими возбудителями (сводные данные)

Возбудитель	Используемые препараты и дозы	Длительность лечения ^а
<i>Brucella</i> spp.	Доксициклин 200 мг/сут + ко-тримоксазол 960 мг/12 ч + рифампицин 300–600 мг/сут внутрь	≥3–6 мес
<i>Coxiella burnetii</i> (возбудитель Ку-лихорадки)	Доксициклин 200 мг/сут + гидроксихлорохин ^б 200–600 мг/сут внутрь	>18 мес
<i>Bartonella</i> spp. ^с	Доксициклин 200 мг/сут внутрь	4 нед
	+ гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно	2 нед
<i>Legionella</i> spp.	Левифлоксацин (500 мг/12 ч) внутривенно или внутрь	≥6 нед
	или кларитромицин 500 мг/12 ч внутривенно 2 нед, затем внутрь 4 нед	6 нед
	+ рифампицин 300–1200 мг/сут	6 нед
<i>Mycoplasma</i> spp.	Левифлоксацин ^д 500 мг/12 ч внутривенно или внутрь	≥6 мес
<i>Tropheryma whipplei</i> ^е (возбудитель болезни Уиппла)	Доксициклин 200 мг/сут + гидроксихлорохин 200–600 мг/сут внутрь	≥8 мес

^аВвиду отсутствия крупных исследований оптимальная продолжительность лечения ИЭ, вызванного этими возбудителями, неизвестна. Представленные сроки лечения основаны на отдельных сообщениях. Рекомендуется консультация специалиста по инфекционным болезням.
^бСочетание доксициклина с гидроксихлорохином по эффективности значительно превосходит монотерапию доксициклином.
^сСообщают о нескольких терапевтических схемах, включающих ампициллин 12 г/сут внутривенно или цефтриаксон 2 г/сут внутривенно в сочетании с гентамицином или нетилмицином. Дозы аналогичны таковым при стрептококковом и энтерококковом ИЭ (см. табл. 5).
^дФторхинолоны II поколения (левифлоксацин, моксифлоксацин) более эффективны, чем ципрофлоксацин, в отношении внутриклеточных возбудителей – *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. и *Chlamydia* spp.
^еЛечение ИЭ Уиппла остается только эмпирическим. При поражении центральной нервной системы доксициклин сочетают с сульфадиазином 6 г/сут в 4 приема внутрь. Альтернативная терапия – цефтриаксон 2 г/сут или пенициллин G 12 млн ЕД в 6 введений в сочетании со стрептомицином 1 г/сут внутривенно в течение 2–4 нед с последующим приемом ко-тримоксазола 1600 мг/сут в 2 приема. Триметоприм неактивен против *T. whipplei*. Сообщают об успешном длительном (более 1 года) лечении ко-тримоксазолом.

Вместе с тем хотелось бы отметить, что сложный и многогранный процесс диагностики ИЭ, как и любого другого заболевания, невозможно уложить в рамки какой-либо схемы. Любая система критериев требует достаточно высокой врачебной квалификации и правильной интерпретации клинической симптоматики и данных дополнительных исследований. Решающая же роль в диагностике принадлежит опыту и суждениям клинициста.

Лечение

Основополагающим принципом лечения ИЭ является ранняя, массивная и длительная (не менее 4–6 нед) антибактериальная терапия с учетом чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. При ИЭ факторы естественной антиинфекционной защиты срабатывают в очень малой степени. Этим объясняют необходимость применения препаратов с бактерицидным действием, преимуществ которых над бактериостатическими антибиотиками были продемонстрированы как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Наличие возбудителей в вегетациях и биопленке (последнее особенно актуально при ИЭКП) является побудительным моментом высокодозной и длительной антибиотикотерапии. Одним из основных препятствий медикаментозной эрадикации инфекции может быть бактериальная толерантность к антибиотикам, т.е. возбудитель становится нечувствительным к бактерицидному эффекту препарата при сохранении восприимчивости к бактериостатическому действию. Возможностью подобного «ускользания» киллингового эффекта антибиотика может быть объяснен факт возобновления роста возбудителя после прекращения терапии, что ведет к развитию рецидива болезни. Поэтому в ряде случаев ИЭ комбинации бактерицидных препаратов являются более предпочтительными, чем монотерапия. Основные схемы антибактериальной терапии в зависимости от выделенного возбудителя представлены в табл. 5, 6.

Как указывалось выше, при остро протекающем ИЭ антибактериальную терапию начинают эмпирически сразу же после взятия крови для исследования на гемокультуру. Выбор схемы для эмпирического лечения основывается на следующих обстоятельствах:

- получал ли больной предшествующую антибиотикотерапию;

- поражение нативных клапанов или клапанных протезов, в последнем случае уточняют сроки проведения операции (ранний или поздний ИЭПК);
- место приобретения инфекции (внебольничный, нозокомиальный или ненозокомиальный, связанный с оказанием медицинской помощи ИЭ), а также данные по локальной распространенности антибиотикорезистентных штаммов и возбудителей ИЭ, требующих особых условий культивирования;
- при эмпирическом лечении MSSA-бактериемии/эндокардита назначение оксацилина/цефазолина ассоциируется с более низкими показателями летальности по сравнению с другими β-лактамами (амоксциллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам) и ванкомицином.

Схемы эмпирической антибиотикотерапии острого ИЭ представлены в табл. 7. У больных с ИЭ нативных (естественных) клапанов (ИЭНК) и поздним ИЭКП спектр действия планируемой терапии должен включать стафилококки, стрептококки и энтерококки. Схемы терапии раннего ИЭПК и ИЭ, ассоциированного с оказанием медицинской помощи, охватывают метициллинорезистентные *S. aureus* (MRSA), энтерококки и грамотрицательные патогены, кроме группы НАСЕК (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella* spp., *Kingella kingae*). После идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам в схему проводимого лечения при необходимости вносят соответствующие коррективы.

Следует отметить, что в клинической практике нередко встречаются случаи, когда возбудитель выделить не удастся даже с применением доступных современных методов диагностики. В подобных ситуациях эмпирическую терапию целесообразно продолжить, как минимум, в течение 5–7 дней. Появление первых признаков клинического эффекта (снижение температуры, исчезновение ознобов, уменьшение слабости, улучшение общего самочувствия) является основанием для продолжения проводимого лечения до завершения полного курса (4–6 нед). Отсутствие положительной динамики требует изменения схемы антимикробной терапии.

В случаях неэффективности терапии необходимо хирургическое лечение, основные показания к которому отражены в табл. 8. Следует подчеркнуть, что активный ИЭ не является противопоказанием к оперативному лечению.

Таблица 7. Эмпирические схемы антибактериальной терапии при ИЭ острого течения (до идентификации возбудителя) [2]	
Антибиотик	Доза и путь введения
<i>Внебольничный ИЭНК или поздний (>12 мес) ИЭПК</i>	
Ампициллин	12 г/сут внутривенно
или оксациллин	12 г/сут внутривенно
или цефазолин	8–10 г/сут внутривенно
+ гентамицин	3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно
<i>При непереносимости β-лактамов</i>	
Ванкомицин	30–60 мг/кг в сутки (но не более 2 г/сут) внутривенно
+ гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно
<i>Ранний ИЭПК (<12 мес после операции) или нозокомиальный и ненозокомиальный, ассоциированный с оказанием медицинской помощи ИЭ</i>	
Ванкомицин ^a	30 мг/кг в сутки (но не более 2 г/сут) внутривенно
+ гентамицин	3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно
+ рифампицин ^b	900–1200 мг внутривенно или внутрь

^aПри ИЭ, ассоциированном с оказанием медицинской помощи, в регионах, где распространенность MRSA-инфекций превышает 5%, некоторые эксперты рекомендуют сочетание ванкомицина с оксациллином до получения информации о возбудителе.
^bРифампицин рекомендуется только при ИЭПК. По предложению ряда экспертов, его назначают через 3–5 дней от начала терапии ванкомицином и гентамицином.

Таблица 8. Основные показания к хирургическому лечению ИЭ	
<ul style="list-style-type: none"> • Некорректируемая прогрессирующая застойная недостаточность кровообращения • Неконтролируемый антибиотиками инфекционный процесс • Грибковый эндокардит • Абсцессы миокарда, аневризмы синуса или аорты • Наличие крупных вегетаций • Повторные эпизоды тромбоэмболии 	

Таблица 9. Рекомендации по профилактике ИЭ для стоматологических процедур высокого риска у больных высокого риска			
Ситуация	Антибиотик	Однократная доза за 30–60 мин до процедуры	
		взрослые	дети
Стандартная схема	Амоксициллин или ампициллин*	2 г внутрь или внутривенно	50 мг/кг внутрь или внутривенно
Аллергия к пенициллину или ампициллину	Клиндамицин	600 мг внутрь или внутривенно	20 мг/кг внутрь или внутривенно

*Альтернативно – цефалексин 2 г внутрь для взрослых или 50 мг/кг внутрь для детей, цефазолин или цефтриаксон 1 г внутривенно для взрослых или 50 мг/кг внутривенно для детей.

Профилактика

Согласно рекомендациям ESC, начиная с 2009 г. в контингент, подлежащий профилактике ИЭ, предложено включать только больных с высоким риском неблагоприятного исхода заболевания (факт, до сих пор оспариваемый рядом специалистов), которые подвергаются стоматологическим процедурам с максимально высоким риском бактериемии (манипуляции на деснах или периапикальной области зубов, перфорация слизистой оболочки полости рта).

К группе высокого риска относятся:

1. Больные с любым клапанным протезом, включая транскатетерную имплантацию клапана, или те, у которых любой протезный материал был применен для пластики клапана сердца.
2. Больные с ИЭ в анамнезе.
3. Больные с врожденным пороком сердца (ВПС):
 - а) любой тип цианотичного («синего») ВПС;
 - б) любой тип ВПС, восстановленный протезным материалом, выполненный хирургическим путем или по чрескожной технологии – до 6 мес после операции или пожизненно, если имеется остаточный шунт или клапанная регургитация.

Рекомендации по профилактике представлены в табл. 9.

Антибиотикопрофилактика не рекомендуется:

- при других клапанных пороках сердца или ВПС;

- при выполнении манипуляций на других органах и тканях в условиях отсутствия локальной инфекции.

Цефалоспорины не следует применять у больных с анафилактической, ангионевротическим отеком или крапивницей после применения пенициллина или ампициллина вследствие перекрестной аллергии.

Литература/References

1. Murray CJ, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systemic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2197–293.
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36 (44): 3075–128.
3. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med* 2009; 169 (14): 1290–8.
4. MulJoz P, Kestler M, De Alarcon A et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (43): e1816.
5. Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (4): 633–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белов Борис Сергеевич – д-р мед. наук, зав. лаб. изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой. E-mail: belovbor@yandex.ru
Тарасова Галина Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой