

РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ 2015

Рабочая группа по ведению инфекционного эндокардита Европейского общества кардиологов (ESC)

Утверждено Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) и Европейской ассоциацией ядерной медицины (EANM)

Авторы/члены рабочей группы: Gilbert Habib* (Председатель) (Франция), Patrizio Lancellotti* (Со-председатель) (Бельгия), Manuel J. Antunes (Португалия), Maria Grazia Bongiorno (Италия), Jean-Paul Casalta (Франция), Francesco Del Zotti (Италия), Raluca Dulgheru (Бельгия), Gebrine El Khoury (Бельгия), Paola Anna Erba^a (Италия), Bernard Lung (Франция), Jose M. Miro^b (Испания), Barbara J. Mulder (Нидерланды), Edyta Plonska-Gosciniak (Польша), Susanna Price (Великобритания), Jolien Roos-Hesselink, (Нидерланды), Ulrika Snygg-Martin (Швеция), Franck Thuny (Франция), Pilar Tornos Mas (Испания), Isidre Vilacosta (Испания), Jose Luis Zamorano (Испания).

Рецензенты: Çetin Erol (Координатор Комитета по рецензированию) (Турция), Petros Nihoyannopoulos (Координатор Комитета по рецензированию) (Великобритания), Victor Aboyans (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), George Athanassopoulos (Греция), Saide Aytekin (Турция), Werner Benzer (Австрия), Héctor Bueno (Испания), Lidewij Broekhuizen (Нидерланды), Scipione Carerj (Италия), Bernard Cosyns (Бельгия), Julie De Backer (Бельгия), Michele De Bonis (Италия), Konstantinos Dimopoulos (Великобритания), Erwan Donal (Франция), Heinz Drexel (Австрия), Frank Arnold Flachskampf (Швеция), Roger Hall (Великобритания), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Bruno Hoen^b (Франция), Paulus Kirchhof (Великобритания/Германия), Mitja Lainscak (Словения), Adelino F. Leite-Moreira (Португалия), Gregory Y. H. Lip (Великобритания), Carlos A. Mestres^c (Испания/Объединённые Арабские Эмираты), Massimo F. Piepoli (Италия), Prakash P. Punjabi (Великобритания), Claudio Rapezzi (Италия), Raphael Rosenhek (Австрия), Kaat Siebens (Бельгия), Juan Tamargo (Испания) и David M. Walker (Великобритания).

Формы раскрытия конфликта интересов авторов и рецензентов рекомендаций доступны на сайте ESC www.escardio.org/guidelines

*Адреса для переписки: Gilbert Habib, Service de Cardiologie, C.H.U. De La Timone, Bd Jean Moulin, 13005 Marseille, France, Tel: +33491 38 75 88, Fax: +33491 38 47 64, Email: gilbert.habib2@gmail.com

Patrizio Lancellotti, University of Liège Hospital, GIGA Cardiovascular Sciences, Departments of Cardiology, Heart Valve Clinic, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium — GVM Care and Research, E.S. Health Science Foundation, Lugo (RA), Italy, Tel: +3243667196, Fax: +3243667194, Email: plancellotti@chu.ulg.ac.be

^aПредставляет Европейскую ассоциацию ядерной медицины (EANM); ^bПредставляет Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID); ^cПредставляет Европейскую ассоциацию кардиоторакальной хирургии (EACTS).

Список членов Комитета ESC по подготовке практических рекомендаций (КПР) и рецензентов Национальных кардиологических обществ ESC представлен в Приложении.

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации ESC: Ассоциация специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи (Acute Cardiovascular Care Association; ACCA), Европейская ассоциация специалистов по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; EACPR), Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (European Association of Cardiovascular Imaging; EACVI), Европейская Ассоциация по сердечному ритму (European Heart Rhythm Association; EHRA), Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности (Heart Failure Association; HFA).

Советы ESC: Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC).

Рабочие группы ESC: Сердечно-сосудистая фармакотерапия, Сердечно-сосудистая хирургия, Врожденные пороки сердца у взрослых, Заболевания миокарда и перикарда, Легочное кровообращение и правожелудочковая функция, Тромбоз, Клапанная болезнь сердца.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допуска-

ется коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки.

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESH и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2015. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com.

Российский кардиологический журнал 2016, 5 (133): 65–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-65-116>

Ключевые слова: эндокардит, визуализация сердца, заболевание клапана, эхокардиография, прогноз, рекомендации, инфекция, ядерная визуализация, кардиохирургия, заболевание протезированного клапана, врожденные пороки сердца, беременность, профилактика, предупреждение.

Оригинальная публикация: European Heart Journal (2015), 36 (44): 3075–3128, doi:10.1093/eurheartj/ehv319, Online publish-ahead-of-print 29 August 2015

Адаптированный перевод на русский язык: к. м. н. Таратухин Е. О.

Научное редактирование перевода выполнено: заведующим кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Новосибирского государственного университета (НГМУ), профессором, д. м. н. **Деминим А. А.**

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)

Russ J Cardiol 2016, 5 (133): 65–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-65-116>

prosthetic heart valves, congenital heart disease, pregnancy, prophylaxis, prevention.

Key words: endocarditis, cardiac imaging, valve disease, echocardiography, prognosis, guidelines, infection, nuclear imaging, cardiac surgery, cardiac device,

Оглавление

Сокращения и условные обозначения	68
1. Преамбула.....	69
2. Определение понятия	70
3. Профилактика.....	70
3.1. Обоснование	70
3.2. Популяции повышенного риска	71
3.3. Ситуации и вмешательства повышенного риска	72
3.3.1. Зубные вмешательства.....	72
3.3.2. Другие процедуры с риском.....	73
3.4. Профилактика при вмешательствах на зубах	73
3.5. Профилактика при нестоматологических вмешательствах	73
3.5.1. Инфекции дыхательных путей.....	73
3.5.2. Желудочно-кишечные и мочеполовые вмешательства	73
3.5.3. Кожные и мышечно-скелетные вмешательства	73
3.5.4. Пирсинг и татуировки.....	73
3.5.5. Кардиологические и сосудистые вмешательства	74
3.5.6. Эндокардит, связанный с оказанием медицинской помощи	74
4. “Команда эндокардита”	75
5. Диагностика.....	75
5.1. Клинические признаки	75
5.2. Лабораторные признаки	76
5.3. Методы визуализации.....	77
5.3.1. Эхокардиография.....	77
5.3.2. Мультиспиральная компьютерная томография	79
5.3.3. Магнитно-резонансная визуализация	79
5.3.4. Ядерные методы визуализации	80
5.4. Микробиологическая диагностика	80
5.4.1. Эндокардит с положительным ростом	80
5.4.2. Эндокардит с отрицательным ростом	81
5.4.3. Гистологический диагноз инфекционного эндокардита	81
5.4.4. Предлагаемая стратегия микробиологической диагностики при подозрении на ИЭ	81
5.5. Диагностические критерии	81
6. Оценка прогноза в момент госпитализации	84
7. Антимикробная терапия: принципы и методы	84
7.1. Общие принципы.....	84
7.2. Чувствительные к пенициллину группа оральных стрептококков и <i>Streptococcus bovis</i>	85
7.3. Устойчивые к пенициллину группа оральных стрептококков и <i>Streptococcus bovis</i>	87
7.4. <i>Streptococcus pneumoniae</i> , бета-гемолитические стрептококки (группы А, В, С и G).....	87
7.5. <i>Granulicatella</i> и <i>Abiotrophia</i> (ранее — варианты стрептококков)	87
7.6. <i>Staphylococcus aureus</i> и коагулаза-негативные стафилококки	87
7.7. Метициллин-устойчивые и ванкомицин-устойчивые стафилококки	89
7.8. <i>Enterococcus spp.</i>	90
7.9. Грамотрицательные бактерии.....	91
7.9.1. НАСЕК-связанные виды.....	91
7.9.2. Не-НАСЕК виды	91
7.10. Эндокардит с отрицательным ростом	91
7.11. Грибки	91

7.12. Эмпирическая терапия	92
7.13. Амбулаторная парентеральная терапия антибиотиками.....	92
8. Основные осложнения левостороннего клапанного ИЭ и их ведение	92
8.1. Сердечная недостаточность.....	94
8.1.1. СН при ИЭ.....	94
8.1.2. Показания и время хирургического вмешательства при СН	95
8.2. Неконтролируемая инфекция	95
8.2.1. Персистирующая инфекция	95
8.2.2. Перивальвулярное распространение ИЭ	95
8.2.3. Показания и время хирургического вмешательства при неконтролируемой инфекции при ИЭ	96
8.2.3.1. Персистирующая инфекция	96
8.2.3.2. Признаки локально неконтролируемой инфекции.....	96
8.2.3.3. Инфекция микроорганизмами, чей терапевтический контроль маловероятен	96
8.3. Предотвращение системной эмболии	96
8.3.1. Эмболические события при ИЭ.....	96
8.3.2. Прогнозирование риска эмболий.....	96
8.3.3. Показания и время хирургического вмешательства для предотвращения эмболии при ИЭ	97
9. Другие осложнения ИЭ	97
9.1. Неврологические осложнения	97
9.2. Инфекционные аневризмы	99
9.3. Поражение селезёнки	99
9.4. Миокардит и перикардит	99
9.5. Нарушения ритма и проводимости сердца	100
9.6. Мышечно-скелетная патология	100
9.7. Острая почечная недостаточность	100
10. Хирургическое лечение: методы и принципы	101
10.1. Оценка операционного риска	101
10.2. Преоперационное и периоперационное ведение.....	101
10.2.1. Коронарная ангиография.....	101
10.2.2. Внесердечная инфекция.....	101
10.2.3. Интраоперационная ЭхоКГ	101
10.3. Хирургические подходы и техники	101
10.4. Послеоперационные осложнения	102
11. Исходы после выписки: наблюдение и долгосрочный прогноз	103
11.1. Повторное заболевание: рецидив и реинфекции	103
11.2. Краткосрочное наблюдение	103
11.3. Долгосрочный прогноз	104
12. Ведение пациента в особых ситуациях.....	104
12.1. Эндокардит протеза клапана	104
12.1.1. Определение и патофизиология.....	104
12.1.2. Диагноз.....	104
12.1.3. Прогноз и лечение	105
12.2. ИЭ имплантированных устройств.....	105
12.2.1. Введение	105
12.2.2. Определения инфекции сердечных устройств	106
12.2.3. Патофизиология	106
12.2.4. Факторы риска	106
12.2.5. Микробиология	106
12.2.6. Диагностика	106
12.2.7. Лечение.....	107
12.2.8. Антимикробная терапия.....	107
12.2.9. Полное удаление устройства и экстракция электрода.....	107
12.2.10. Реимплантация.....	108
12.2.11. Профилактика	108
12.3. ИЭ в отделениях интенсивной терапии.....	109
12.3.1. Флора.....	109
12.3.2. Диагностика	109
12.3.3. Ведение.....	109
12.4. Правосторонний ИЭ.....	109
12.4.1. Диагноз и осложнения.....	110
12.4.2. Прогноз и лечение	110
12.4.2.1. Антимикробная терапия	110
12.4.2.2. Хирургия	110
12.5. ИЭ при врождённых пороках сердца.....	111
12.6. ИЭ при беременности.....	112
12.7. Антитромботическая терапия при ИЭ.....	112
12.8. Небактериальный тромботический эндокардит и эндокардит, связанный с новообразованиями	113

12.8.1. Небактериальный тромботический эндокардит	113
12.8.2. ИЭ, связанный с новообразованиями	114
13. Что делать можно и что нельзя — по данным Рекомендациям	114
14. Приложение.....	115

Сокращения и условные обозначения

СПИД — синдром приобретённого иммунодефицита
 ESC — Европейское общество кардиологов
 ИЭ — инфекционный эндокардит
 NICE — Национальный институт здоровья и улучшения помощи
 EACTS — Европейская ассоциация кардиоторакальной хирургии
 EANM — Европейская ассоциация ядерной медицины
 ВПС — врождённые пороки сердца
 КоНС — коагулазонегативные стафилококки
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
 СН — сердечная недостаточность
 СОЭ — скорость оседания эритроцитов
 СРБ — С-реактивный белок
 ЭхоКГ — эхокардиография
 ТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография
 ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография
 КТ — компьютерная томография
 ФДГ — фтордезоксиглюкоза
 ПЭТ — позитрон-эмиссионная томография
 ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография
 ЭОР — инфекционный эндокардит с отрицательным ростом флоры

ПЦР — полимеразная цепная реакция
 МИК — минимальная ингибирующая концентрация
 ЭПК — эндокардит протеза клапана
 ЭНК — эндокардит нативного клапана
 MSSA — метициллин-чувствительные стафилококки
 MRSA — метициллин-устойчивые стафилококки
 РВР — низкоаффинный связывающийся протеин
 ВУАУ — высокий уровень аминокликозидной устойчивости
 МОЭ — Международное объединение против эндокардита
 АПТА — амбулаторная парентеральная терапия антибиотиками
 NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца
 АВ — атриовентрикулярная
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 ИСУ — имплантированные сердечные устройства
 ИЭИСУ — инфекционный эндокардит имплантированных сердечных устройств
 ОИТ — отделение интенсивной терапии
 ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
 ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
 НБТЭ — небактериальный тромбоэндокардит
 3D — трёхмерная
 КПП — Комитет ESC по практическим рекомендациям

1. Преамбула

В Рекомендациях обобщены и проанализированы все доказательные данные, доступные на момент написания, по конкретному вопросу с целью помощи практикующим работникам здравоохранения в выборе лучших стратегий ведения конкретного пациента с данным состоянием, принимая во внимание исходы и соотношение риск-польза конкретных диагностических и лечебных мероприятий. Руководства и Рекомендации призваны помочь врачам в принятии каждодневных решений. Тем не менее, бремя принятия конечного решения относительно каждого конкретного пациента, в сотрудничестве с самим пациентом и его представителями, ложится на практического врача.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (ESC) и другими обществами и организациями выпущено довольно много рекомендаций. Ввиду влияния на результаты оказания помощи, созданы специальные критерии для оценки рекомендаций, чтобы принятие решений на их основе было максимально прозрачным. Подобные критерии для Рекомендаций ESC могут быть найдены на сайте ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Данные Рекомендации представляют официальную позицию двух сообществ по обозначенной проблеме и регулярно обновляются.

Члены Рабочей группы были отобраны Европейским обществом кардиологов с целью создания представительства профессионалов, вовлечённых в оказание помощи пациентам данного профиля. Отобранные эксперты также провели всестороннюю оценку доступной доказательной базы по ведению

(включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию) пациентов с данной патологией в соответствии с политикой Комитета ESC по практическим рекомендациям (КПР). Была проведена критическая оценка диагностических и лечебных процедур, включая отношение “риск-польза”. При наличии, были также включены данные о расчётных исходах для больших популяций. Уровень доказательности и сила рекомендаций по конкретным способам лечения были взвешены и ранжированы по шкалам, как представлено в таблицах 1 и 2.

Эксперты и рецензенты заполнили “декларации конфликта интересов” по возможным или имеющимся конфликтам интересов. Эти формы, собранные в один документ, доступны на сайте ESC (www.escardio.org/guidelines). О любых изменениях в декларациях интересов, возникавших в период написания текста, было необходимо проинформировать ESC с последующим внесением соответствующих дополнений. Рабочая группа была финансирована ESC без какого-либо участия индустрии здравоохранения.

КПР наблюдает и координирует подготовку новых Рекомендаций Рабочими группами, группами экспертов или согласительными комиссиями. Комитет также отвечает за процесс утверждения данных Рекомендаций. Они проходят серьёзное рецензирование в КПР, партнёрским комитетом и внешними экспертами. После получения одобрения текст утверждается всеми входящими в Рабочую группу экспертами. Окончательный документ утверждается КПР для одновременной публикации в Европейском кардиологическом журнале. Рекомендации были созданы после тщательного анализа доступной на момент публикации научной и медицинской информации.

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества.	Рекомендуется / показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры.	
Класс IIa	<i>Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности.</i>	Целесообразно применять
Класс IIb	<i>Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности.</i>	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности B	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

Задача разработки Рекомендаций не только включает интеграцию самых свежих исследований, но и создание образовательных средств и программ внедрения рекомендаций. Чтобы внедрить их в практику, создаются сокращённые карманные версии, слайды, буклеты, карточки для неспециалистов, электронные версии (программы для смартфонов и др.). Эти версии являются сокращёнными, и потому при необходимости нужно обращаться к полным версиям, которые свободно доступны на сайте ESC. Национальные общества, входящие в ESC, должны способствовать переводу, распространению и внедрению Рекомендаций ESC. Программы по внедрению необходимы, поскольку было показано, что исходы заболеваний могут в значительной мере улучшаться при тщательном следовании клиническим рекомендациям.

Для оценки соответствия каждодневной практики предлагаемым рекомендациям необходимы опросы и регистры. Это позволит замкнуть связь между клиническими исследованиями, созданием рекомендаций, их распространением и внедрением в практику.

Работники здравоохранения призываются взять на вооружение Рекомендации ESC во время принятия решений, как и во время выработки стратегий профилактики, диагностики и лечения; однако никаким образом Рекомендации ESC не перекрывают личную ответственность практических работников при принятии решений в конкретном случае, а также учёт мнения самого пациента или его представителя. Кроме того, на практикующем профессионале лежит ответственность за проверку правил и регуляторных условий в отношении препаратов и устройств на момент их применения.

2. Определение понятия

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — смертельно опасное заболевание [1, 2]. Несмотря на достижения в его лечении, ИЭ остаётся связанным с высокой смертностью и тяжёлыми осложнениями. До сих пор руководства по ИЭ, в основном, базировались на мнениях экспертов ввиду не очень высокой встречаемости заболевания и отсутствия рандомизированных исследований, а также малого числа мета-анализов [3-7].

Рекомендации ESC 2009г по предотвращению, диагностике и лечению ИЭ [8] ввели в практику ряд новых представлений, включая ограничения антибиотикопрофилактики у пациентов высокого риска, внимание к связанному с системой медицинской помощи ИЭ, определение оптимального момента для хирургического вмешательства. Однако, ряд причин заставил ESC переработать прежние рекомендации: в частности, публикация новых исследований ИЭ, включая первое рандомизированное изучение хирургического лечения [9]; важные улучшения методов

визуализации [10], в частности, в области ядерных методов; а кроме того, несоответствия между более ранними рекомендациями [5-8]. В дополнение, недавно была подчеркнута [11, 12] необходимость совместной работы врачей первичного звена, кардиологов, хирургов, микробиологов, инфекционистов и зачастую других специалистов — так называемая “Команда эндокардита”, — и потому это понятие вошло в данные новые Рекомендации.

Главной задачей Рабочей группы было предоставить простые и ясные рекомендации, которые помогли бы работникам здравоохранения в их принятии решений. Эти рекомендации были получены благодаря соглашению экспертов после тщательного исследования доступной литературы. Была использована основанная на доказательствах система оценки, в которой учитывались сила рекомендации и уровень доказательности.

3. Профилактика

3.1. Обоснование

Представление об антибиотикопрофилактике ИЭ было разработано на основе обзорных исследований и моделей животных и предполагало её целью не дать бактериям прикрепиться к эндокарду во время транзитной бактериемии после инвазивных процедур. Это привело к рекомендации назначать антибиотики большому числу пациентов с предрасполагающими особенностями сердца перед большим числом различных вмешательств [13].

Сужение показаний для профилактики антибиотиками началось в 2002г ввиду изменения патофизиологических представлений и отношений риск-польза, как описано ниже [14]:

— Небольшая, но повторная бактериемия обнаруживается часто во время обычных повседневных мероприятий, таких как чистка зубов, использование зубной нити или жевание резинки, особенно часто у пациентов с несанированной полостью рта [15]. Значимость слабой бактериемии была показана на моделях животных [16]. Потому риск ИЭ может быть связан скорее с кумулятивной экспозицией слабой бактериемии в течение всего дня, чем с однократной выраженной бактериемией во время стоматологических процедур.

— Большинство исследований типа случай-контроль не показало связи между инвазивными зубо-врачебными процедурами и развитием ИЭ [17-19].

— Предполагаемый риск ИЭ после вмешательств на зубах очень мал. Профилактика антибиотиками поэтому может помешать развитию очень небольшого числа случаев ИЭ, — приблизительно 1 на 150000 вмешательств под прикрытием антибиотиков или 1 на 46000 без антибиотиков [20].

— Применение антибиотиков имеет некоторый риск аллергии и анафилаксии, который может стать

существенным при более широком применении этих препаратов. Правда, риск смертельной анафилаксии мал при использовании перорального амоксициллина [21].

— Широкое распространение антибиотиков может привести к появлению устойчивых к ним микроорганизмов [13].

— Эффективность антибиотикопрофилактики против бактериемии и появления ИЭ была подтверждена только на моделях животных. Их эффект на бактериемию у людей противоречив [15].

— Пока не было проспективного рандомизированного контролируемого исследования эффективности антибиотикопрофилактики на развитие ИЭ и есть сомнения в том, что такое исследование будет проведено, учитывая, сколько в него нужно включить пациентов [22].

Эти моменты были приняты к сведению в большинстве рекомендаций, включая Рекомендации ESC 2009г [5, 8, 23-26] и привели к сужению показаний к антибиотикопрофилактике только пациентам высокого риска (категориям больных с наиболее высокой вероятностью ИЭ и/или наиболее высоким риском нежелательных исходов ИЭ).

В 2008г Национальный институт здоровья и улучшения помощи (NICE) выработал рекомендации, сделавшие ещё шаг вперёд и не предполагавшие никакой антибиотикопрофилактики для зубных и незубных вмешательств, независимо от риска [27]. Авторы заключили, что преимуществ от антибиотикопрофилактики не было, а кроме того, оказалась высокой стоимость. Эти выводы были подвергнуты сомнению, поскольку само определение риска ИЭ основано на низких уровнях доказательности ввиду множественной экстраполяции [28, 29].

В четырёх эпидемиологических исследованиях была проанализирована встречаемость ИЭ на фоне суженных показаний к антибиотикопрофилактике. Анализ выписок из стационаров Великобритании в 2000-2010гг не показал увеличения частоты стрептококкового ИЭ после появления рекомендаций NICE 2008г [30]. Ограничение антибиотикопрофилактики привело к снижению их назначения перед вмешательством на зубах на 78%. Однако, остаточные эпизоды назначения вызвали беспокойство по поводу сохраняющегося её использования. Обзор, выполненный в Великобритании в 2012г, показал, что большинство кардиологов и кардиохирургов считали профилактику антибиотиками необходимой для больных с протезами клапанов или уже перенесшими ИЭ [31]. Недавний анализ данных, собранных в СК в 2010-2013гг, показал существенное снижение частоты ИЭ как у пациентов высокого, так и низкого риска, начиная с 2008г [32]. Тем не менее, это временное соотношение не следует понимать как прямое следствие рекомендаций

NICE. Эти находки могут быть объяснены дополнительными факторами, в частности, изменением числа пациентов с риском госпитализации или связанного с медицинской помощью ИЭ. Более того, не были доступны микробиологические данные. Потому мы не можем знать, было ли то увеличение связано именно с покрываемыми антибиотикопрофилактикой возбудителями.

Повторное однолетнее проспективное популяционное исследование во Франции не показало увеличения частоты ИЭ, в частности стрептококкового, в период с 1999 по 2008гг, тогда как профилактика антибиотиками была сокращена для поражения нормальных клапанов с 2002г [33].

Два исследования в США не показали отрицательного влияния прекращения антибиотикопрофилактики при поражении нормальных клапанов, рекомендованного Американской ассоциацией кардиологов в 2007г [34, 35]. Более свежий анализ баз данных показал увеличение частоты госпитализаций по ИЭ между 2000 и 2011гг, без существенного изменения после появления американских рекомендаций в 2007г [36]. Повышение частоты ИЭ было показано для всех типов микроорганизмов, но после 2007г оказалось существенным только для стрептококков [36]. Не указано, было ли это связано со стрептококками ротовой полости и были ли включены пациенты промежуточного или высокого риска.

Настоящие Рекомендации поддерживают принцип антибиотикопрофилактики у пациентов высокого риска по следующим причинам:

— Сохраняется неуверенность в отношении оценок риска ИЭ, что играло важную роль в обосновании рекомендаций NICE.

— У пациентов высокого риска ИЭ хуже прогноз, в частности, у лиц с протезированными клапанами.

— Пациентов высокого риска значительно меньше, чем промежуточного, а значит, ниже потенциальный вред от побочных эффектов и анафилаксии от антибиотикопрофилактики.

3.2. Популяции повышенного риска

Пациентов с наиболее высоким риском ИЭ можно разделить на три категории (табл. 3):

1. Пациенты с протезами клапанов или с искусственным материалом для восстановления клапанов: эти пациенты имеют более высокий риск ИЭ, более высокую смертность от ИЭ и частоту осложнений, превышающую таковую для лиц с нормальными клапанами и известным патогеном [37]. Это также применимо к процедурам транскатетерной имплантации и гомологичным графтам.

2. Пациенты, уже переносившие ИЭ: у них также более высокий риск нового ИЭ, более высокая смертность и частота осложнений, чем при первом событии заболевания [38].

Таблица 3

Изменения сердца, приводящие к наибольшему риску ИЭ, и для которых следует проводить профилактику перед вмешательствами высокого риска

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Антибиотикопрофилактика должна рассматриваться у пациентов с самым высоким риском ИЭ: (1) Пациенты с любыми протезами клапанов, включая транскатетерные, или после применения любого искусственного материала для восстановления клапана. (2) Пациенты с уже имевшим место ИЭ. (3) Пациенты с ВПС: (а) любой тип "синего" ВПС. (б) любой тип ВПС, для коррекции которого применялся искусственный материал, помещённый хирургически или чрескожно, до 6 месяцев после вмешательства или пожизненно, если есть остаточный сброс крови или регургитация.	Ia	C
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при остальных формах клапанных или других ВПС	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, ВПС — врождённый порок сердца.

Таблица 5

Рекомендации по профилактике ИЭ в группе наивысшего риска соответственно типу процедуры риска

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
А. Процедуры на зубах		
Антибиотикопрофилактику следует рассматривать для зубных процедур, требующих манипуляций в гингивальной и периапикальной зонах зуба или перфорации слизистой ротовой полости	Ia	C
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется для локальной инъекционной анестезии в не инфицированные ткани, лечения поверхностного кариеса, удаления швов, рентгенографии зуба, установки и подгонки съёмного простодонтического или ортодонтического устройства или брекетов, либо после выпадения молочного зуба, травмы губы или слизистой рта	III	C
Б. Вмешательства на дыхательных путях^c		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется для вмешательств на дыхательных путях, включая бронхоскопию или ларингоскопию, трансназальную или эндотрахеальную интубацию	III	C
В. Желудочно-кишечные и урогенитальные вмешательства; ЧПЭхоКГ^c		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется для гастроскопии, колоноскопии, цистоскопии, вагинальных родов и кесарева сечения или ЧПЭхоКГ	III	C
Г. Вмешательства на коже и мягких тканях^c		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется для любой процедуры	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — для ведения пациентов, когда есть инфекция (Раздел 3.5.3).

Сокращение: ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

Таблица 4

Неспецифические профилактические меры при высоком и умеренном риске

Эти меры, в идеале, должны быть применены к общей популяции и особенно усилены у пациентов высокого риска:
<ul style="list-style-type: none"> • Строгая кожная и зубная гигиена. Дважды в год санация ротовой полости у пациентов высокого риска и раз в год у остальных.
<ul style="list-style-type: none"> • Дезинфекция ран.
<ul style="list-style-type: none"> • Эрадикация или подавление хронического бактериального носительства: кожа, моча.
<ul style="list-style-type: none"> • Антибиотики с лечебной целью для любого очага бактериальной инфекции.
<ul style="list-style-type: none"> • Никакого самолечения антибиотиками.
<ul style="list-style-type: none"> • Не осуществлять пирсинг и татуирование.
<ul style="list-style-type: none"> • Снизить использование инфузионных катетеров и инвазивных процедур, когда возможно. Предпочтение периферических катетеров перед центральными и систематически менять периферический катетер через 3-4 дня. Строгое следование уходу за центральными и периферическими канюляционными устройствами.

3. Пациенты с нелечеными синими врождёнными пороками сердца (ВПС) и с ВПС после паллиативных шунтирующих операций, кондуитов или других протезов [39, 40]. После хирургического лечения без остаточных явлений, Рабочая группа рекомендует профилактику в первые 6 месяцев после операции пока не произойдёт эндотелизация протеза.

Хотя Американская ассоциация сердца/Американский кардиологический колледж рекомендуют в своих руководствах профилактику у реципиентов трансплантата сердца, при развитии вальвулопатии, это не поддерживается достаточной доказательной базой [5, 25, 41] и не рекомендуется Рабочей группой ESC.

Антибиотикопрофилактика не рекомендуется пациентам с промежуточным риском ИЭ, т.е. любой другой формой заболевания нативных клапанов (включая наиболее частые состояния: двухстворчатый аортальный клапан, пролапс митрального клапана и кальцинированный стеноз аорты). Тем не менее, пациентам и промежуточного, и высокого риска следует разъяснять важность гигиены кожи и ротовой полости [13] (табл. 4). Правила общей гигиены важны для пациентов и работников здравоохранения, а в идеале им должны следовать все, так как зачастую ИЭ развивается без известной патологии сердца.

3.3. Ситуации и вмешательства повышенного риска

3.3.1. Зубные вмешательства

Процедуры риска включают действия в области дёсен и периапикальной области зуба или прободение слизистой рта (включая работу с корнем и снятие зубного камня) (табл. 5) [15, 20]. Использование

имплантов вызывает озабоченность ввиду потенциального риска, несомненно инородным материалом из защёчной области в кровь. По этому поводу довольно мало информации [42]. Мнение Рабочей группы состоит в том, что нет доказательств против назначения имплантов всем пациентам повышенного риска. Показания должны обсуждаться индивидуально. Пациентов следует информировать о неопределённости и важности тщательного наблюдения.

3.3.2. Другие процедуры с риском

Нет убедительной доказательной базы того, что бактериемия в результате вмешательств в дыхательных путях, желудочно-кишечном и мочеполовом трактах, включая естественные роды и кесарево сечение, а также дерматологические и скелетно-мышечные процедуры, вызывают ИЭ (табл. 5).

3.4. Профилактика при вмешательствах на зубах

Назначение антибиотиков следует рассматривать у пациентов высокого риска эндокардита, как описано в таблице 3, которые подвергаются стоматологическим процедурам повышенного риска, как описано в таблице 5, и не рекомендуется в других ситуациях. Главный объект воздействия в этой ситуации — стрептококки ротовой полости. В таблице 6 собраны основные режимы антибиотикопрофилактики перед вмешательствами на зубах. Фторхинолоны и гликопептиды не рекомендуются ввиду неясной эффективности и потенциального развития устойчивости к ним.

Цефалоспорины не следует использовать, если есть анамнез анафилаксии, ангионевротического отёка или крапивницы на пенициллин или ампициллин, ввиду перекрёстной гиперчувствительности.

3.5. Профилактика при нестоматологических вмешательствах

Системная антибиотикопрофилактика не рекомендуется для нестоматологических вмешательств. Терапия антибиотиками нужна лишь в случае, если инвазивные процедуры выполняются на фоне инфекционного процесса.

3.5.1. Инфекции дыхательных путей

Перечисленные в таблице 3 пациенты, которые подвергаются инвазивным вмешательствам на органах дыхания в целях лечения установленной инфекции (например, дренаж абсцесса), должны получать антибиотики по схеме, включающей активный против стафилококков препарат.

3.5.2. Желудочно-кишечные и мочеполовые вмешательства

В случае известной инфекции или если антибактериальная терапия показана для предотвращения раневой инфекции или сепсиса, ассоциированного с процедурами на желудочно-кишечном или мочеполовом тракте у пациентов из таблицы 3, рационально, чтобы антибактериальный режим включал вещество активное против энтерококков (например, ампициллин, амоксициллин, ванкомицин; только у пациентов с непереносимостью бета-лактамов). Использование внутриматочных устройств рассматривалось как противопоказанное, но это мнение было основано на низких уровнях доказательности. Использование внутриматочного устройства теперь рассматривается как возможное, в частности, если не могут быть использованы другие противозачаточные методы, а также при низком риске генитальных инфекций у женщины [43].

3.5.3. Кожные и мышечно-скелетные вмешательства

Для перечисленных в таблице 3 пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам с вовлечением инфицированной кожи (включая абсцессы рта), подкожных структур или мышечно-скелетных тканей, рационально, чтобы терапевтический режим включал препарат, активный против стафилококков и бета-гемолитических стрептококков.

3.5.4. Пирсинг и татуировки

Эти растущие культурные тренды вызывают беспокойство, особенно, для лиц с ВПС, имеющих повышенную вероятность заболевания ИЭ. Число клинических случаев ИЭ после пирсинга и татуиро-

Таблица 6

Рекомендуемая профилактика для зубных процедур высокого риска у пациентов высокого риска

Ситуация	Антибиотик	Одна доза за 30-60 мин до вмешательства	
		Взрослые	Дети
Нет аллергии на пенициллин или ампициллин	Амоксициллин или ампициллин ^a	2 г перорально или в/в	50 мг/кг перорально или в/в
Аллергия на пенициллин или ампициллин	Клиндамицин	600 мг перорально или в/в	20 мг/кг перорально или в/в

Примечание: ^a — альтернативно, цефалексин 2 г в/в для взрослых или 50 мг/кг в/в для детей, цефазолин или цефтриаксон 1 г в/в для взрослых или 50 мг/кг в/в для детей.

Цефалоспорины не следует использовать у пациентов с анафилаксией, ангионевротическим отёком или крапивницей после приёма пенициллина или ампициллина ввиду перекрёстной чувствительности.

Таблица 7
Рекомендации по антибиотикопрофилактике
локальных и системных инфекций перед
сердечными и сосудистыми вмешательствами

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Преоперационный скрининг носительства <i>S. aureus</i> рекомендуется перед элективной кардиохирургией с целью лечения носителей	I	A	46, 47
Периоперационная профилактика рекомендуется перед установкой пейсмекера или кардиовертера-дефибриллятора	I	B	45
Потенциальные источники сепсиса должны быть элиминированы за две недели до имплантации протеза клапана или другого внутрисердечного или внутрисосудистого инородного материала, исключая экстренные вмешательства	IIa	C	
Периоперационная профилактика должна быть рассмотрена у пациентов, подвергающихся хирургической или транскатетерной имплантации протеза клапана, внутрисосудистого протеза или другого инородного материала	IIa	C	
Систематическое локальное лечение без скрининга <i>S. aureus</i> не рекомендуется	III	C	

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

вания растёт, особенно, если пирсинг проводится на языке [44], хотя некоторые неточности в публикации случаев могут создавать впечатление менее или более высокой значимости проблемы. В настоящее время, нет данных о частоте ИЭ после таких процедур и об эффективности антибиотиков для профилактики. Обучение пациентов повышенного риска ИЭ — важная задача. Они должны быть информированы об опасностях пирсинга и татуирования; эти процедуры следует обесценивать не только для пациентов высокого риска, но и при заболеваниях клапанов. Если проводятся, для этих манипуляций должны обеспечиваться строго стерильные условия, хотя антибиотикопрофилактика по-прежнему не рекомендуется.

3.5.5. Кардиологические и сосудистые вмешательства

При имплантации протеза клапана, любого типа протеза или пейсмекера, необходимость антибиотикопрофилактики должна оцениваться ввиду повышенного риска и неблагоприятных исходов инфекции [45–49] (табл. 7). Наиболее часто встречающиеся микроорганизмы, связанные с ранними (менее 1 года после операции) инфекциями протеза, это коагулазонегативные стафилококки (КоНС) и *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк).

Профилактику следует начинать немедленно перед вмешательством, повторить при задержке и закончить через 48 часов после него. В рандомизированном исследовании была показана эффективность 1 г внутривенного (в/в) цефазолина для предотвращения местной и системной инфекции перед имплантацией пейсмекера [45]. Преоперационный скрининг носительства *S. aureus* рекомендуется перед селективной хирургией сердца для лечения носителей при помощи местного мупироцина или хлоргексидина [46, 47]. Быстрое определение возбудителей методами амплификации генов позволяет не задерживать экстренную хирургию. Рутинное местное применение без предварительного скрининга не рекомендуется. Настоятельно рекомендуется, чтобы потенциальные источники зубного сепсиса элиминировались как минимум за две недели перед имплантацией протезированного клапана или другого внутрисердечного или внутрисосудистого инородного материала, если последняя из перечисленных процедура не является экстренной [48].

3.5.6. Эндокардит, связанный с оказанием медицинской помощи

Связанный с медицинской помощью ИЭ составляет до 30% всех причин ИЭ и характеризуется повышением встречаемости и тяжёлым прогнозом, то есть представляет серьёзную проблему [50, 51]. Хотя рутинная антибиотикопрофилактика перед инвазивными процедурами не рекомендуется, меры асептики во время установки венозных катетеров и во время любых других инвазивных процедур, включая амбулаторные, обязательны для снижения риска этого рода ИЭ [52].

В целом, данные рекомендации предполагают продолжать ограничивать антибиотикопрофилактику пациентам высокого риска ИЭ, подвергаемых стоматологическим вмешательствам самого высокого риска. Они подчёркивают важность мер гигиены, особенно, ротовой полости и кожи. Эпидемиологические изменения выражены в связи с ростом случаев стафилококкового ИЭ и связанного с оказанием медицинской помощи, что ещё раз подчёркивает важность контроля неспецифической инфекции [51, 53]. Это относится не только к пациентам высокого риска, но также и неотъемлемая часть рутинной работы со всеми больными, так как ИЭ, возникающий у лиц без ранее известной патологии сердца, сегодня встречается очень часто. Это значит, что, хотя антибиотикопрофилактику следует ограничить лицами наибольшего риска, меры предотвращения следует применять или расширить на всех лиц с заболеваниями сердца.

Хотя эта глава Рекомендаций по ИЭ основана на слабой доказательности, есть усиливающие её данные эпидемиологических исследований, большинство из которых не показали роста частоты ИЭ от рото-

вых стрептококков [33-35]. Применение рекомендаций пациентами должно быть следствием совместного принятия решений. Будущее включает большее понимание механизмов, ассоциированных с инфекциями клапанов, адаптацию мер профилактики к эпидемиологическим изменениям и особенностям, выполнение специальных проспективных исследований по встречаемости и характеру ИЭ.

4. “Команда эндокардита”

ИЭ — это заболевание, которое требует командного подхода по следующим причинам:

— Во-первых, ИЭ не единое заболевание, но может проявляться по-разному в зависимости от первого вовлечённого органа, фоновой болезни сердца (если есть), возбудителя, наличия или отсутствия осложнений, а также особенностей пациента [8]. Нет такого врача, который смог бы вести и лечить больного, чьи клинические симптомы относятся к сердечной, ревматологической, инфекционной, неврологической и другой патологии.

— Во-вторых, необходим очень высокий уровень квалификации от практиков целого ряда специальностей, включая кардиологов, кардиохирургов, инфекционистов, микробиологов, неврологов, нейрохирургов, экспертов по ВПС и других. Эхокардиография (ЭхоКГ) имеет большую важность в диагностике и ведении ИЭ. Но и другие методы визуализации, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и ядерную визуализацию, также показали свою полезность в диагностике, наблюдении и принятии решений в отношении ИЭ [10]. Включение всех этих специальностей в команду ведения больного с ИЭ имеет чрезвычайную важность.

— Наконец, около половины пациентов с ИЭ подвергаются хирургическому вмешательству в период госпитализации [54]. Раннее обсуждение с хирургами важно и считается обязательным во всех случаях осложнённого ИЭ (то есть, ИЭ с сердечной недостаточностью (СН), абсцессами или эмболическими и неврологическими осложнениями).

Потому наличие “Команды эндокардита” критично. Такой междисциплинарный подход уже показал полезность в работе с патологией клапанов [11] (“Клиника клапанов сердца”), в частности, при отборе пациентов для транскатетерной имплантации аортального протеза (подход “Кардиокоманды”) [55]. В отношении ИЭ командный подход внедрён во Франции, включая стандартизованную медикаментозную терапию, показания к хирургии в соответствии с рекомендациями и однолетнее пристальное наблюдение. Это позволило снизить однолетнюю смертность с 18,5% до 8,2% [12]. Другие авторы также недавно сообщили о сходных результатах [56]. Приняв во внимание эти сообщения, командный подход

Характеристики “Команды эндокардита”

Когда нужно направлять пациента с ИЭ в ведение “Команды эндокардита” в специализированный центр

1. Пациенты с осложнённым ИЭ (т.е. ИЭ с СН, абсцессом или эмболическими или неврологическими осложнениями или ВПС) должны быть направлены рано и получать лечение в специальном центре с немедленно доступной хирургией.
2. Пациенты с неосложнённым ИЭ могут быть вначале в неспециализированном центре, но с регулярным взаимодействием с специализированным центром, консультациями междисциплинарной “Команды эндокардита” и, если нужно, очными визитами в этот центр.

Характеристики специализированного центра

1. Немедленный доступ к диагностическим процедурам должен быть возможен, включая эхокардиографию (в том числе, чреспищеводную), многосрезовую КТ, МРТ или ядерную визуализацию.
2. Немедленный доступ к кардиохирургии должен быть возможен во время ранней стадии заболевания, в частности, в случае осложнённого ИЭ (СН, абсцесс, большая вегетация, неврологические и эмболические осложнения).
3. Должны присутствовать на месте несколько специалистов (“Команда эндокардита”), включая как минимум кардиохирургов, кардиологов, анестезиологов, инфекционистов, микробиологов и, если возможно, специалистов по заболеваниям клапанов, ВПС, удалению пейсмейкера, эхокардиографии и другим методам визуализации, неврологов, а также нейрохирургические возможности и интервенционная нейрорадиология.

Роль “Команды эндокардита”

1. “Команда эндокардита” должна собираться на регулярной основе в целях обсуждения случаев, принятия решений по хирургии, определения стратегии последующего наблюдения.
2. “Команда эндокардита” выбирает тип, длительность и способ антибиотикотерапии, в соответствии со стандартизованным протоколом, следуя современным рекомендациям.
3. “Команда эндокардита” должна участвовать в национальных или международных регистрах, публично сообщать о смертности и числе осложнений в их центре, быть вовлечённой в программы улучшения качества, как и в программы обучения пациентов.
4. Наблюдение должно быть организовано на основе амбулаторного посещения с частотой, зависящей от клинического состояния пациента (идеально, в 1, 2, 3, 6 и 12 мес. после выписки, так как большинство событий происходит в этот период [57]).

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, СН — сердечная недостаточность, ВПС — врождённые пороки сердца, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография.

был рекомендован с доказательностью IB Рекомендациями Американской ассоциации сердца/Американского кардиологического колледжа по ведению пациентов с заболеваниями клапанов сердца [25].

Рабочая группа текущих Рекомендаций по ИЭ в рамках ESC полностью поддерживает ведение пациентов с ИЭ в центрах, где возможно создание специализированной команды (“Команды эндокардита”). Основные признаки такой команды и показания к переводу больных в её ведение представлены в таблицах 8 и 9.

5. Диагностика

5.1. Клинические признаки

Сложная природа, включая эпидемиологическую структуру, делают диагностику ИЭ очень непростой. Анамнез заболевания при ИЭ варьируется в широких

Таблица 9
Рекомендации по направлению пациентов
в специализированный центр

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Пациенты с осложнённым ИЭ должны проходить диагностику и лечение в специализированном центре уже на ранней стадии, с немедленно доступными хирургическими возможностями, междисциплинарной “Командой эндокардита”, включая инфекциониста, микробиолога, кардиолога, специалистов по визуализации, кардиохирурга и, если нужно, специалиста по ВПС	Ila	B	12, 56
Пациентам с неосложнённым ИЭ, проходящим лечение в неспециализированных центрах, должны быть обеспечены ранняя и регулярная коммуникация со специализированным центром или, когда нужно, посещение такого центра.	Ila	B	12, 56

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ВПС — врождённые пороки сердца, ИЭ — инфекционный эндокардит.

пределах в зависимости от вызвавшего его микроорганизма, наличия или отсутствия предшествующего заболевания сердца, наличия или отсутствия протезов клапанов или имплантированных устройств, а также формы клинической манифестации. Потому ИЭ должен подозреваться в диапазоне самых разных клинических ситуаций. Он может проявляться, как острый быстро прогрессирующий инфекционный процесс, но и как подострое или хроническое заболевание с невыраженным жаром и неспецифическими симптомами, которые зачастую ведут диагностику по ложному пути. Пациенты могут оказываться на первичном приёме у разных специалистов, которые могут ставить им разные диагнозы, включая хроническую инфекцию, ревматические, неврологические и аутоиммунные заболевания, злокачественные опухоли. Поэтому рекомендуется ранняя оценка кардиологом и инфекционистом.

До 90% пациентов имеют жар, часто с ознобами, плохим аппетитом и потерей веса. Шумы в сердце обнаруживаются у 85% пациентов. До 25% страдают от эмболических осложнений, уже случившихся на момент диагностики заболевания. По сути, ИЭ следует подозревать у любого пациента с лихорадкой и эмболическими состояниями. Классические признаки эндокардита по-прежнему можно встретить в развивающихся странах, при подострых формах ИЭ, хотя периферические признаки заболевания встречаются всё реже, так как пациенты всё больше оказываются в медицинском учреждении на ранних

стадиях заболевания. Тем не менее, сосудистые и иммунологические феномены (как ногтевые кровоизлияния, пятна Рота и гломерулонефрит) встречаются по-прежнему часто. Эмболы в головной мозг, лёгкие или селезёнку обнаруживаются у 30% пациентов, часто ими ИЭ и манифестирует [58]. У лихорадящего пациента диагностическое подозрение может быть усилено после обнаружения лабораторных признаков инфекции, например, повышения С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитоза, анемии и микрогематурии. Но эти признаки неспецифичны и потому не включены в диагностические критерии заболевания. Нетипичная клиническая картина часто бывает у пожилых пациентов или имеющих иммунодефицит [59], у которых лихорадка бывает реже, чем у молодых лиц. Более высокий градус подозрения и низкий порог для назначения методов исследования, поэтому чрезвычайно важны в этих и других группах высокого риска, как, например, больные с ВПС или протезированными клапанами, чтобы исключить ИЭ и избежать задержек в установлении диагноза.

5.2. Лабораторные признаки

В дополнение к специальным микробиологическим методам и визуализации, существует ряд лабораторных исследований и биомаркеров сепсиса/септических синдромов и эндокардита. Большое число предполагаемых биомаркеров отражает сложность патофизиологии заболевания, включая воспалительные и противовоспалительные, гуморальную и клеточную реакции, нарушения кровообращения и работы поражаемых органов [60]. Тем не менее, ввиду плохой предсказательности по диагнозу сепсиса и ввиду отсутствия специфичности для эндокардита, эти маркеры были исключены из больших диагностических критериев и могут применяться только для стратификации риска.

Тяжесть сепсиса может проявляться рядом лабораторных показателей, включая степень лейкоцитоза/лейкопении, число незрелых форм, концентраций СРБ и прокальцитонина, СОЭ и маркеров дисфункции поражаемых органов (лактатемия, билирубин, тромбоцитопения и изменения уровня креатинина сыворотки); но ни один из них не является диагностичным для ИЭ [61]. Более того, определённые лабораторные находки применяются в хирургических системах стратификации риска при ИЭ, включая билирубин, креатинин и число тромбоцитов (шкала SOFA — Последовательная оценка недостаточности органов), а также клиренс креатинина (EuroSCORE II — Европейская система оценки операционного сердечного риска). Наконец, особенности повышения медиаторов воспаления и иммунных комплексов могут поддерживать, но не подтверждать, диагноз ИЭ, включая обнаружение гипокомплемента-

Таблица 10

Роль ЭхоКГ в ИЭ

мии при наличии повышенных антинейтрофильных цитоплазматических антител при эндокардит-ассоциированном васкулите или, когда инфекционная основа подозревается клинически, лабораторные находки нормального прокальцитонина и лейкоцитов при наличии существенно повышенного СРБ и/или СОЭ [62].

5.3. Методы визуализации

Визуализация, в частности, ЭхоКГ, играет ключевую роль в диагнозе и ведении больного с ИЭ. ЭхоКГ также полезна для оценки прогноза пациентов с ИЭ, оценки динамики лечения и после хирургического вмешательства [63]. ЭхоКГ особенно полезна для первичной оценки риска эмболии и принятия решения по поводу ИЭ. Чреспищеводная ЭхоКГ (ЧП-ЭхоКГ) играет важную роль как до, так и во время операции (интраоперационная ЭхоКГ). Но оценка пациентов с ИЭ более не лимитирована привычной ЭхоКГ. Она должна включать МСКТ, МРТ, ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза (ФДГ)-позитрон эмиссионную томографию (ПЭТ) или компьютерную томографию (КТ) или другие методы функциональной визуализации [10].

5.3.1. Эхокардиография

ЭхоКГ, как ЧПЭхоКГ, так и трансторакальная (ТЭхоКГ) — метод выбора в диагностике ИЭ. Она играет ключевую роль в ведении и контроле состояния пациентов [64, 65]. Как только возникает подозрение на ИЭ, необходимо выполнить ЭхоКГ. ЧПЭхоКГ следует делать при отрицательном результате обычной ТЭхоКГ, когда сохраняется подозрение на ИЭ, особенно, если исследование недостаточного качества. ЧПЭхоКГ следует также выполнять пациентам с положительным результатом трансторакального исследования, чтобы исключить местные осложнения. Показания к ТЭхоКГ для установки диагноза и для наблюдения за пациентом с подозрением на ИЭ суммированы в таблице 10 и на рисунке 1. Для пациентов с бактериемией *S. aureus* ЭхоКГ показана в связи с частым наличием ИЭ в такой ситуации, а также ввиду вирулентности этого патогена и его разрушительных эффектов при поражении сердца [66, 67]. У таких больных оба варианта ЭхоКГ следует применять, соответственно, индивидуальным факторам риска и особенностям происхождения бактериемии *S. aureus* [66, 67].

Три ЭхоКГ-признака служат большими критериями диагноза ИЭ: вегетации, абсцесс или псевдоаневризма, дисфункция протезированного клапана [8, 64, 65] (см. табл. 11 для анатомических и ЭхоКГ-определений). На сегодня, в диагностике вегетаций на нативных и протезированных клапанах чувствительность ТЭхоКГ составляет 70% и 50%, ЧП-ЭхоКГ — 96% и 92%, соответственно [64, 65]. Специ-

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
А. Диагностика			
• ТЭхоКГ рекомендуется как способ визуализации первого выбора при подозрении на ИЭ.	I	B	64, 65
• ЧПЭхоКГ рекомендуется у всех пациентов с клиническим подозрением на ИЭ и негативной или неинформативной ТЭхоКГ.	I	B	64, 68-71
• ЧПЭхоКГ рекомендуется у пациентов с клиническим подозрением на ИЭ, когда имеется протез клапана или внутрисердечное устройство.	I	B	64, 71
• Повторная ТЭхоКГ и/или ЧПЭхоКГ в течение 5-7 дней рекомендуется в случае исходно отрицательных данных, когда сохраняется высокий уровень подозрения ИЭ клинически.	I	C	
• Эхокардиографию следует рассмотреть, если есть бактериемия <i>S. aureus</i> .	Ila	B	66, 67
• ЧПЭхоКГ следует рассмотреть у пациентов с подозрением на ИЭ, даже в случаях положительной ТЭхоКГ, исключая ИЭ одного правого нативного клапана при хорошем качестве обследования и непротиворечивых данных ЭхоКГ.	Ila	C	
Б. Наблюдение на фоне медикаментозной терапии			
• Повторная ТЭхоКГ и/или ЧПЭхоКГ рекомендуются как можно скорее, если подозревается новое осложнение ИЭ (новый шум, эмболия, сохраняющаяся лихорадка, СН, абсцесс, атриовентрикулярная блокада).	I	B	64, 72
• Повторная ТЭхоКГ и/или ЧПЭхоКГ должна быть рассмотрена во время периода наблюдения в целях выявить новые субклинические осложнения и отследить размер вегетаций. Время и способ ЭхоКГ (трансторакальная, чреспищеводная) зависят от исходных данных, типа микроорганизма и исходного ответа на терапию.	Ila	B	64, 72
В. Интраоперационная ЭхоКГ			
• Интраоперационная ЭхоКГ рекомендуется во всех случаях ИЭ, требующих хирургии.	I	B	64, 73
Г. После окончания терапии			
• ЭхоКГ рекомендуется при завершении антибиотикотерапии для оценки морфологии клапанов и сердца, функции сердца.	I	C	

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ИЭ — инфекционный эндокардит.

фичность для обоих методов примерно 90%. Выявление вегетаций может быть затруднено при наличии предшествовавшего поражения клапанов (пролапс митрального клапана, дегенеративные кальцифицированные участки), на протезах клапанов, при небольшом (<2-3 мм) размере вегетаций, при недавней эмболизации и не вегетирующем ИЭ. Диагноз может быть особенно сложным при вовлечении в ИЭ внутрисердечных устройств, даже при применении ЧПЭхоКГ.

Ошибочный диагноз ИЭ иногда может быть поставлен, к тому же, может быть не просто отличить

вегетации от тромбов, лямблиозных наростов, пролапса створки, разрыва хорды, волчаночных (Либмана-Сакса) поражений, волокон и нитей, первичного антифосфолипидного синдрома, ревматоидных поражений и старческих вегетаций [74]. Потому данные ЭхоКГ-исследования следует интерпретировать с осторожностью, принимая во внимание клиническую картину и вероятность ИЭ.

Чувствительность ТЭхоКГ для диагноза абсцесса около 50%, в сравнении с 90% для ЧПЭхоКГ. Специфичность выше 90% для обоих методов [64, 65]. Небольшие абсцессы идентифицируются с трудом, особенно, в ранние стадии заболевания, в послеоперационный период и при наличии протеза клапана. ИЭ должен всегда иметься в виду при обнаружении перипротезной регургитации, даже при отсутствии ЭхоКГ-признаков ИЭ [64].

В случаях исходно отрицательных данных, повторная ТЭхоКГ/ЧПЭхоКГ выполняется спустя 5-7 дней, если клинически подозрение сохраняется, или даже раньше, если обнаружена инфекция *S. aureus* [75]. Другие методы визуализации также следует применять в такой ситуации (см. Раздел 5.5). Наконец, обязательна ЭхоКГ для наблюдения и отслеживания осложнений и ответа на терапию (рис. 1).

Трёхмерная (3D) ЧПЭхоКГ в реальном времени позволяет анализировать 3D-объёмы структур сердца в любом возможном ракурсе. Недавнее исследование показало, что обычная ЧПЭхоКГ недооценивает размеры вегетаций, и что 3D-ЧПЭхоКГ более уместная методика для анализа морфологии вегетаций и их размеров, что даёт преимущество перед обычной ЧПЭхоКГ, приводя к лучшей оценке эмболического риска при ИЭ [76]. Трёхмерная ЧПЭхоКГ, в частности, полезна в оценке перивальвулярного распространения инфекции, дисфункции протеза клапана

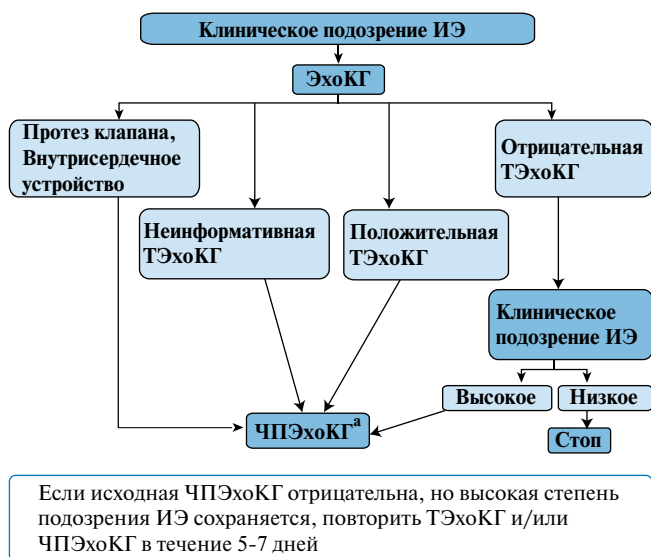


Рис. 1. Показания к ЭхоКГ при подозрении на ИЭ.

Примечание: ^a — ЧПЭхоКГ не обязательна при изолированном правостороннем ЭНК при хорошем качестве ТЭхоКГ и однозначных эхокардиографических данных.

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография.

Таблица 11

Анатомические и эхокардиографические определения

	Хирургия/аутопсия	Эхокардиография
Вегетация	Инфицированное объёмное образование, прикреплённое к элементу эндокарда или к имплантированному внутрисердечному материалу.	Подвижное или неподвижное внутрисердечное объёмное образование на клапане или других структурах эндокарда или на имплантированном внутрисердечном материале.
Абсцесс	Перивальвулярная полость с некрозом и гнойным содержимым, не связанная с просветом сердечно-сосудистой системы.	Утолщённая неомогенная перивальвулярная область, эхонегативная или эхопозитивная.
Псевдоаневризма	Перивальвулярная полость, соединённая с просветом сердечно-сосудистой системы.	Пульсирующее перивальвулярное эхонегативное пространство с видимостью потока по цветному доплеру.
Перфорация	Нарушение целостности ткани эндокарда.	Нарушение целостности эндокардиальной ткани, видимое по цветному доплеру.
Фистула	Сообщение между двумя соседними полостями через перфорацию.	Видимое на цветном доплере сообщение между двумя соседними полостями через перфорацию.
Аневризма клапана	Мешковидное выбухание ткани клапана.	Мешковидный бугор на ткани клапана.
Несостоятельность протеза клапана	Несостоятельность протеза.	Паравальвулярная регургитация по ТЭхоКГ и/или ЧПЭхоКГ, с или без подвижности протеза.

Сокращения: ТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

и перфорации клапана [77]. Хотя в клинической практике 3D-ЧПЭхоКГ выполняется всё чаще наряду с обычной ЧПЭхоКГ, этот метод сегодня следует рассматривать как дополняющий стандартную ЭхоКГ для большинства ситуаций.

5.3.2. Мультиспиральная компьютерная томография

Потенциальный риск эмболии вегетациями и/или гемодинамической декомпенсации во время коронарной ангиографии (если показано) привёл к предложению использовать МСКТ-ангиографию коронарных артерий как альтернативный метод у некоторых больных с эндокардитом [78].

МСКТ может быть использована для обнаружения абсцессов/псевдоаневризм с диагностической ценностью одинаковой в сравнении с ЧПЭхоКГ, и даже более высокой в отношении информации о перивальвулярном распространении, включая анатомию псевдоаневризм, абсцессы и фистулы [79]. При ИЭ аорты КТ может быть полезна дополнительно для определения размеров, анатомии и кальцификации аортального клапана, луковичи аорты и восходящего отдела, что входит в данные для планирования хирургического лечения. При эндокардите правого отдела сердца и клапана лёгочной артерии КТ может открыть сопутствующую патологию лёгких, включая абсцессы и инфаркты.

При оценке дисфункции протеза клапана, как показало одно недавнее исследование, МСКТ может быть эквивалентна или лучше, чем ЭхоКГ, для обнаружения связанных с протезом вегетаций, абсцессов, псевдоаневризм и дисфункции [80]. Однако, крупные сравнительные исследования двух этих методов в сравнении не проводились, и ЭхоКГ следует выполнять первой.

Известна более высокая чувствительность МРТ в сравнении с КТ для выявления поражения головного мозга, и она была подтверждена по отношению к эндокардиту. Тем не менее, больного в критическом состоянии более уместно и практично подвергнуть КТ, особенно, если МРТ недоступна. Ангиография МСКТ даёт полную визуализацию внутричерепных сосудов с чувствительностью 90% и специфичностью 86%, и не имеет большой нагрузки контрастным веществом, не принося риска постоянного неврологического дефицита, который возможен при обычной цифровой субтракционной ангиографии [81]. Если обнаружено субарахноидальное и/или интрапаренхимное кровоизлияние, другие методы сосудистой визуализации (например, ангиография) могут потребоваться для постановки диагноза или исключения микотической аневризмы, если она не обнаружена на КТ.

Контрастная МСКТ имеет высокую чувствительность и специфичность для диагноза абсцессов селезёнки и других органов; однако, дифференци-

ровка с инфарктом иногда проблематична. Ангиография МСКТ даёт быстрый и качественный результат в исследовании системного артериального бассейна. Детальная мультиплоскостная 3D контраст-усиленная ангиографическая реконструкция позволяет картировать сосуды, идентифицировать и охарактеризовать периферические сосудистые осложнения ИЭ и наблюдать за ними [82].

5.3.3. Магнитно-резонансная визуализация

Учитывая её более высокую чувствительность, чем у КТ, МРТ повышает вероятность обнаружения мозговых последствий ИЭ. Различные исследования, включавшие МРТ в период течения острого ИЭ, последовательно показали частое развитие поражения, в 60-80% случаев [83]. Несмотря на неврологические симптомы, большинство аномалий имеют ишемическую природу (в 50-80% случаев) с преобладанием небольших локальных поражений, нежели более крупных областей инфаркта [84]. Другие поражения находят у менее чем 10% пациентов. Это паренхимные или субарахноидальные кровоизлияния, абсцессы и микотические аневризмы [83-86].

Систематическое выполнение МРТ вносит вклад в диагностику ИЭ, поскольку входит в малые критерии по классификации Duke [87] у пациентов с вовлечением головного мозга, но отсутствием мозговой симптоматики. В одном исследовании найденные на МРТ признаки позволили увеличить число больных с установленным диагнозом ИЭ на 25%, то есть ускорить диагностику при исходно неопределённой ситуации [85].

Мозговые микрокровоизлияния обнаруживаются, если применяется градиентные T2* условия и обнаруживаются у 50-60% пациентов [85]. Микрокровоизлияния представляют собой небольшие участки отложения гемосидерина и рассматриваются как патология мелких сосудов. Нехватка соответствия между ишемическими поражениями и микрокровоизлияниями, а также различия в их предсказательности позволяют считать, что причина их не эмболическая [86, 88]. Потому, хотя ИЭ и наличие микрокровоизлияний сильно взаимосвязаны, они не должны рассматриваться как малый критерий по классификации Duke [87].

МРТ головного мозга, в основном, показывает изменения у пациентов с ИЭ, имеющих мозговую симптоматику [89]. Её чувствительность выше, чем у КТ, для определения основного поражения, в частности в отношении инсульта, транзиторной ишемической атаки и энцефалопатии. МРТ может также выявлять дополнительные церебральные поражения, которые не проявляются клинически. МРТ головного мозга не влияет на диагноз ИЭ у больных с неврологической симптоматикой, так как один малый Duke-критерий у них уже есть, однако МРТ

может повлиять на стратегию лечения, в частности, на срок хирургического вмешательства [89]. У пациентов без неврологической симптоматики МРТ указывает на поражения головного мозга как минимум в половине случаев, в основном, участки ишемии [90]. Систематическая МРТ живота обнаруживает поражения у одного больного из трёх исследованных, в основном, поражение селезёнки [91]. Ишемические поражения встречаются чаще всего и развиваются в геморрагические и абсцедирующие. МРТ живота не критически влияет на диагноз ИЭ, если принимать во внимание данные МРТ головного мозга.

В целом, МРТ головного мозга даёт возможность лучше понимать структуру поражений у пациентов с ИЭ и неврологической симптоматикой, тогда как влияние её на установление диагноза ИЭ выражено при неопределённости и отсутствии неврологических симптомов.

5.3.4. Ядерные методы визуализации

С введением гибридного оборудования для обычной ядерной (например, однофотонной эмиссионной КТ (ОФЭКТ/КТ)) и позитрон-эмиссионной томографии (то есть, ПЭТ/КТ), молекулярные ядерные техники развиваются как важный дополняющий метод для пациентов с подозрением на ИЭ и диагностическими сложностями. ОФЭКТ/КТ основана на использовании аутологичных радио-меченных лейкоцитах (^{111}In -оксин или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -гексаметилпропиленамин оксим), которые накапливаются в зависимости от времени режиме относительно более поздних и более ранних визуализаций [92], тогда как ПЭТ/КТ обычно выполняется при помощи однофотонной временной точки (как правило, 1 час) после назначения ^{18}F -ФДГ, которая активно инкорпорируется *in vivo* активированными лейкоцитами, моноцитами-макрофагами и CD4^+ Т-лимфоцитами, накапливающимися в очагах инфекции.

Есть несколько сообщений о многообещающих результатах использования меченых лейкоцитов в ОФЭКТ/КТ и ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ при ИЭ. Дополнительные данные, которые предоставляются этими методами, позволяют уменьшить частоту пропущенных ИЭ, относимых в “вероятному ИЭ” по Duke, а также позволяют найти периферические эмболические и метастатические инфекционные события [93]. Ограничения к использованию ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ представляет локализация септических эмболов в мозгу ввиду высокого уровня захвата этого радио-маркера клетками коры и того, что обычно размер поражений в этой области меньше 5 мм, то есть на пороге разрешения метода.

Интерпретировать результаты ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ нужно осторожно, если недавно проводилось вмешательство на сердце, так как послеоперационный воспалительный ответ может привести к неспецифиче-

скому повышению захвата ^{18}F -ФДГ в ближайший послеоперационный период. Более того, ряд болезненных состояний мимикрирует под паттерн локально увеличенного захвата маркера, как это бывает при ИЭ, например, активный тромбоз, рыхлые атеросклеротические бляшки, васкулиты, первичные опухоли сердца, метастазы в сердце несердечных опухолей, постхирургическое воспаление и ответ на инородные тела [94].

ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами более специфична для обнаружения ИЭ и фокусов инфекции, чем ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и её следует предпочитать во всех ситуациях, где требуется усиленная специфичность [95]. Недостатки сцинтиграфии с радио-мечеными лейкоцитами — это необходимость радиофармакологической обработки крови, длительность процедуры большая, чем у ПЭТ/КТ, а также несколько меньшее пространственное разрешение с эффективностью обнаружения протонов сравнимой с ПЭТ/КТ.

Дополнительным преимуществом ^{18}F -ФДГ может быть мониторинг ответа на антибактериальную терапию у пациентов с установленным ИЭ. Но пока достаточных данных нет, чтобы сделать это общей рекомендацией.

5.4. Микробиологическая диагностика

5.4.1. Эндокардит с положительным ростом

Положительные бактериологические исследования остаются краеугольным камнем диагностики, предоставляя одновременно живых бактерий для идентификации и тестирования чувствительности. Как минимум, трижды с интервалом 30 минут забираются образцы по 10 мл крови. Материал должен быть помещён и в анаэробную, и в аэробную среду. Материал следует собирать через периферическую вену, но не через центральную (ввиду риска контаминации и обманывающего результата), используя полностью стерильную технику. Практически всегда этого достаточно, чтобы идентифицировать вызвавших заболевание микроорганизмов. Понятно, что сбор образца крови должен происходить до назначения антибиотиков. При ИЭ бактериемия есть почти всегда и имеет два важных значения: (1) не существует обоснования для задержки сбора крови в ожидании пиков температуры и (2) почти все посевы крови положительны. Как результат, однократный посев следует оценивать внимательно для установления диагноза ИЭ. Микробиологическая лаборатория должна быть предупреждена о клиническом подозрении на ИЭ. Когда микроорганизм идентифицирован, нужно повторить посев крови через 48-72 часа для проверки эффективности лечения. Существуют автоматические устройства проверки роста бактерий, давая врачам быстро свежие данные. Когда выделен микроорганизм, первая идентификация должна происходить по Граму. Эта информация немедленно

Таблица 12

**Исследование редких этиологических факторов
культуронегативного ИЭ**

Патоген	Диагностическая процедура
<i>Brucella spp.</i>	Культуры крови, серология; посев, иммуногистология и ПЦР хирургического материала.
<i>Coxiella burnetii</i>	Серология (IgG фазы I >1:800), посев ткани, иммуногистология, ПЦР хирургического материала.
<i>Bartonella spp.</i>	Культуры крови, серология; посев, иммуногистология и ПЦР хирургического материала.
<i>Tropheryma whipplei</i>	Гистология и ПЦР хирургического материала.
<i>Mycoplasma spp.</i>	Серология; посев, иммуногистология и ПЦР хирургического материала.
<i>Legionella spp.</i>	Культуры крови, серология; посев, иммуногистология и ПЦР хирургического материала.
Грибки	Культуры крови, серология, ПЦР хирургического материала.

Сокращения: Ig — иммуноглобулин, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

сообщается врачам, чтобы сразу же назначить антибиотикотерапию. Полная идентификация чаще всего занимает до 2 дней, но может быть и дольше при необычной флоре. Много усилий было приложено для того, чтобы ускорить процесс идентификации микроорганизма, так как задержка с началом терапии до выяснения чувствительности может быть слишком долгой. Из недавних способов — идентификация бактерий по пептидному спектру на основе матричной лазерной десорбционной ионизационной масс-спектрометрии. Эта технология недавно показала полезность в клинической микробиологии; у неё есть потенциал к прямой идентификации бактериальных колоний в емкости супернатанта культуры крови [96].

5.4.2. Эндокардит с отрицательным ростом

Эндокардит с отрицательным ростом (ЭОР) относится к ИЭ, для которого не обнаружен причинный микроорганизм методами обычной микробиологии. Он встречается до 31% случаев ИЭ и часто представляет тяжёлые диагностические и терапевтические сложности. ЭОР обычно возникает как следствие предыдущей терапии антибиотиками, указывая на необходимость отмены антибиотиков и повтора культур крови в такой ситуации. ЭОР может быть вызван грибами или атипичными бактериями, например, внутриклеточными. Их выделение требует специальных сред, а рост относительно медленный. В соответствии с местной эпидемиологической ситуацией, следует предполагать серологическое тестирование на *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Aspergillus spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella spp.*, *Aspergillus spp.*, *Legionella pneumophila*, после которого выполняется полимеразная цепная реакция (ПЦР) на *Tropheryma whipplei*, *Bartonella spp.* и грибки (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) из крови [97] (табл. 12). Большинство исследований ПЦР крови для диагностики ЭОР показало важность *Streptococcus gallolyticus* и *Streptococcus mitis*, энтерококков, *S. aureus*, *Escherichia coli* и атипичных бактерий, относительная распространённость которых варьируется в зависимости от состояния и статуса пациента [98].

Когда все микробиологические методы отрицательны, следует рассматривать диагноз неинфекционного эндокардита и использовать методы обнаружения антинуклеарных антител или антифосфолипидного синдрома (антикардиолипиновые антитела (иммуноглобулин (IgG) и анти-β₂-гликопротеин 1 антитела (IgG и IgM)). Когда все другие исследования отрицательны, а у пациента установлен свиной биопротез клапана и есть маркеры аллергического ответа, нужно выявлять анти-свиные антитела [99].

5.4.3. Гистологический диагноз инфекционного эндокардита

Исследование удалённого клапана или фрагментов-эмболов остаётся золотым стандартом диагно-

стики ИЭ. Все образцы тканей, которые были удалены во время хирургической процедуры иссечения сердечных клапанов, должны собираться в стерильный контейнер без фиксирующей или питательной среды. Весь образец целиком следует доставлять в микробиологическую лабораторию для оптимального доступа к идентификации микроорганизма.

5.4.4. Предлагаемая стратегия микробиологической диагностики при подозрении на ИЭ

Предлагаемый алгоритм показан на рисунке 2. Когда есть клиническое подозрение на ИЭ, а бактериология крови остаётся негативной в течение 48 ч, важна взаимосвязанная работа с микробиологом. Предлагаемая стратегия — использование диагностического кита, включающего культуры крови и систематическое серологическое исследование на *C. burnetii*, *Bartonella spp.*, *Aspergillus spp.*, *L. Pneumophila*, *Brucella spp.*, *M. pneumonia*, а также ревматоидного фактора, серологических тестов на антифосфолипидный синдром (антикардиолипин (IgG) и анти-β₂-гликопротеин 1 антитела (IgG и IgM)), антинуклеарные антитела и анти-свиные антитела. Дополнительно материал сердечного клапана, полученный при операции, следует рассматривать для микробиологического исследования, вместе с гистологическим и ПЦР-исследованием.

5.5. Диагностические критерии

Несмотря на патологические данные после хирургического вмешательства, в клинической практике диагноз ИЭ обычно основан на ассоциации между синдромом инфекции и недавним вовлечением эндокарда. Это краеугольный камень различных критериев, предлагаемых для улучшения диагностики заболевания. Так, в 2000г были введены модифицированные

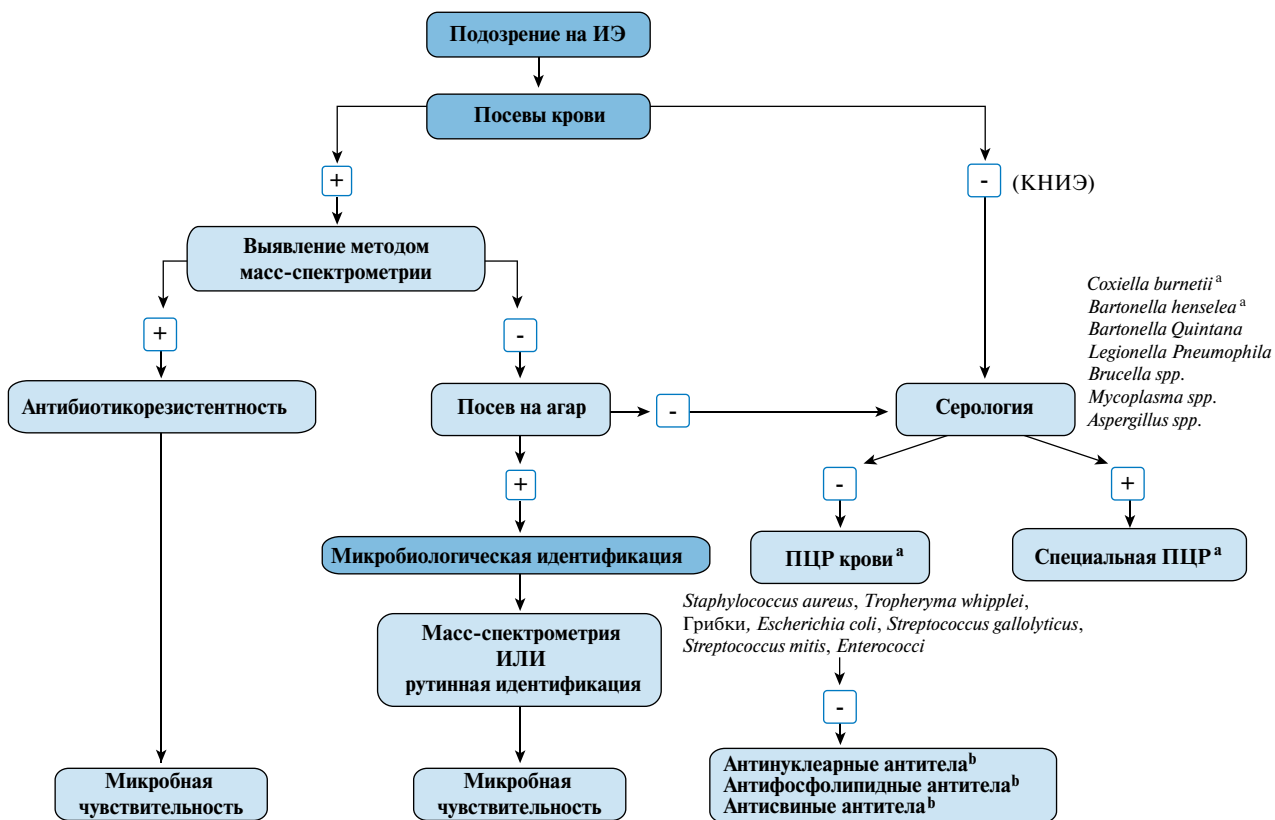


Рис. 2. Микробиологическая диагностика при культуropозитивном и культуroneгативном ИЭ.
Примечание: ^a — опытная микробиологическая лаборатория, ^b — иммунологическая лаборатория.
Сокращения: КНИЭ — культуroneгативный эндокардит, ИЭ — инфекционный эндокардит, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Таблица 13
Определение ИЭ в соответствии с модифицированными критериями Duke (адаптировано из Li et al. [87])

Определённый ИЭ
Патологические критерии
<ul style="list-style-type: none"> • Микроорганизмы, выявленные в посевах или при гистологическом исследовании вегетаций, эмболизированной вегетации или образца внутрисердечного абсцесса или • Патологические изменения; вегетации или внутрисердечный абсцесс, подтверждённый гистологическим исследованием, показавшим активный эндокардит
Клинические критерии
<ul style="list-style-type: none"> • 2 больших или • 1 большой и 3 малых критерия или • 5 малых критериев
Возможный ИЭ
<ul style="list-style-type: none"> • 1 большой критерий и 1 малый или • 3 малых критерия
ИЭ отвергается
<ul style="list-style-type: none"> • Чёткий альтернативный диагноз или • Разрешение симптомов, подозрительных на ИЭ на фоне антибактериальной терапии в течение 4 дней или меньше или • Отсутствие патологического доказательства ИЭ при хирургии или на вскрытии, при антибиотикотерапии 4 дня или меньше или • Не удовлетворяет критериям возможного ИЭ, как указано выше

критерии Duke (табл. 13). Эти критерии основывались на клинических, ЭхоКГ и биологических данных, а также на результатах посевов крови и серологических данных [87]. Эта классификация имела чувствительность 80%, когда результаты критериев оценивались в конце периода наблюдения за пациентом в эпидемиологических исследованиях [100]. Но, однако, у модифицированных критериев Duke был низким уровень диагностики в ранние клинические стадии заболевания, особенно при эндокардите протеза клапана (ЭПК) или электродов пейсмейкера или дефибриллятора, для которых ЭхоКГ в 30% случаев показывала норму или была неинформативна [101, 102]. Недавние достижения в методах визуализации привели к лучшей идентификации вовлечения эндокарда и внесердечных осложнений ИЭ [10, 103]. Так, в недавних работах показано, что результаты КТ всего тела/сердца, метода МРТ головного мозга, ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ и радиомеченных лейкоцитов в ОФЭКТ/КТ могут улучшить диагностику тихих сосудистых феноменов (эмболий или инфекционных аневризм), так же как и поражения эндокарда [79, 80, 83–85, 93, 94, 104–108]. Добавление результатов этих методов визуализации позволяет улучшить чувствительность модифицированных критериев Duke в сложных случаях.

Таблица 14

Определения понятий, используемых в модифицированных критериях для диагноза ИЭ 2015г ЕОК

Большие критерии
<p>1. Положительные посевы крови</p> <p>а) Типичные микроорганизмы, входящие в число этиологических по ИЭ, из двух раздельных посевов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Viridans streptococci</i>, <i>S. gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>), НАСЕК-группа, <i>S. aureus</i>; или • внебольничные энтерококки, в отсутствие первичного очага; или <p>б) Микроорганизмы, входящие в число этиологических по ИЭ, из продолжающих быть положительными посевов крови:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 и более положительных посевов из образцов крови, собранных с интервалом более 12 часов; или • все из трёх или большинство из четырёх и более раздельных посевов крови (с первым и последним образцами, собранными с интервалом не менее часа); или <p>в) Один положительный посев на <i>Coxiella burnetii</i> или титр антител фазы 1 IgG более 1:800</p>
<p>2. Критерии по визуализации</p> <p>а) Эхокардиограмма, свидетельствующая об ИЭ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • вегетация; • абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула; • перфорация клапана или аневризмы; • новая частичная несостоятельность протеза клапана. <p>б) Аномальная активность вокруг места имплантации протеза клапана, обнаруженная ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ (только если протез был установлен более 3 месяцев назад) или ОФЭКТ/КТ радиомечеными лейкоцитами.</p> <p>в) Явные паравальвулярные поражения по КТ.</p>
Малые критерии
<ol style="list-style-type: none"> 1. Предрасположенность в форме предрасполагающих особенностей сердца или использования внутривенных препаратов/наркотиков. 2. Лихорадка, понимаемая как температура >38° С. 3. Сосудистые феномены (включая те, что выявляются только визуализацией): серьёзные артериальные эмболы, септические инфаркты лёгкого, инфекционные (микотические) аневризмы, внутрисердечные кровоизлияния, конъюнктивальные кровоизлияния и пятна Джемсуэя. 4. Иммунологические феномены: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор. 5. Микробиологические данные: положительный посев крови, который не удовлетворяет большим критериям (как указано выше), либо серологические данные активной инфекции микроорганизмом, который входит в число вызывающих ИЭ.

Сокращения: НАСЕК — *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, *K. denitrificans*, Ig — иммуноглобулин, ПЭТ — позитрон-эмиссионная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная когерентная компьютерная томография, КТ — компьютерная томография.

Адаптировано из: Li et al. [87].

Учитывая недавно опубликованные данные, Рабочая группа предлагает добавить три пункта к диагностическим критериям (табл. 14):

1) Обнаружение паравальвулярного поражения на КТ следует рассматривать как большой критерий.

2) При подозреваемом эндокардите протеза клапана, ненормальная активность вокруг сайта имплантации, выявленная методом ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ (только если протез был установлен более 3 месяцев

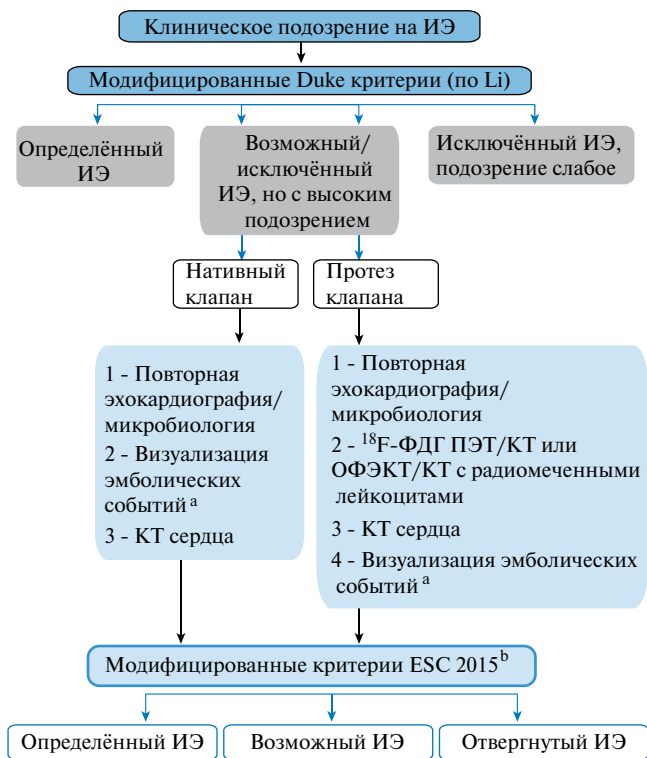


Рис. 3. Алгоритм Европейского общества кардиологов (2015) по диагностике ИЭ.

Примечание: ^a — может включать МРТ головного мозга, КТ всего тела и/или ПЭТ/КТ, ^b — см. таблицу 14.

Сокращения: ФДГ — фтордезоксиглюкоза, ПЭТ — позитрон-эмиссионная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

назад) или ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами, должна рассматриваться как большой критерий.

3) Обнаружение недавних эмболий или инфекционных аневризм только методами визуализации (“тихие” события) следует рассматривать как малый критерий.

На рисунке 3 представлен предлагаемый ESC диагностический алгоритм, включающий принятые ESC 2015 модифицированные критерии. Диагноз ИЭ по-прежнему основан на критериях Duke с большой ролью ЭхоКГ и микробиологии крови. Когда диагноз остаётся лишь “возможным” или даже “отклонённым”, но сохраняется высокий уровень клинического подозрения, следует повторить ЭхоКГ и посев крови, а также использовать методы визуализации как для оценки вовлечения сердца (КТ сердца, ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ или ОФЭКТ/КТ с радиомечеными лейкоцитами), так и для эмболических событий (МРТ головного мозга, КТ или ПЭТ/КТ всего тела). Результаты этих методов должны быть интегрированы в модифицированные диагностические алгоритмы ESC 2015.

Наконец, ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ или ОФЭКТ/КТ с радиомечеными лейкоцитами подтвердили свою важность в диагностике поражения имплантирован-

Таблица 15

Предикторы плохого исхода у пациентов с ИЭ

Показатели пациента
<ul style="list-style-type: none"> • Старший возраст • ИЭ протеза клапана • Сахарный диабет • Сопутствующая патология (например, иммуносупрессия, заболевания лёгких или почек, немощь)
Клинические осложнения ИЭ
<ul style="list-style-type: none"> • Сердечная недостаточность • Почечная недостаточность • Больше чем средней распространённости ишемический инсульт • Кровоизлияние в головной мозг • Септический шок
Микроорганизм
<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. aureus</i> • Грибки • Не-НАСЕК грамотрицательные бациллы
Эхокардиография
<ul style="list-style-type: none"> • Периаулярные осложнения • Тяжёлая левосторонняя регургитация на клапане • Низкая фракция выброса левого желудочка • Лёгочная гипертензия • Большие вегетации • Тяжёлая дисфункция протеза клапана • Преждевременное закрытие митрального клапана и другие признаки повышенного диастолического давления

Сокращение: НАСЕК — *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, *K. denitrificans*.

ных кардиальных электронных устройств [108], хотя данных её недостаточно, чтобы включить их в диагностические критерии в качестве специального пункта по ИЭ электродов пейсмейкера или дефибриллятора.

В целом, ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ, ЭхоКГ), положительные посевы крови и клинические признаки остаются ключевыми для диагноза ИЭ. Когда посев крови отрицательный, нужны другие микробиологические методы. Чувствительность критериев Duke может быть улучшена новыми методами визуализации (МРТ, КТ, ПЭТ/КТ), которые позволяют диагностировать эмболические события и вовлечение сердца, когда данные ЭхоКГ отрицательные или сомнительные. Эти критерии полезны, но они не заменяют клинического решения “Команды эндокардита”.

6. Оценка прогноза в момент госпитализации

Внутрибольничная смертность при ИЭ варьируется от 15% до 30% [109-114]. Быстрая идентификация больных более высокого риска смерти может дать шанс изменить течение заболевания (то есть, провести неотложную или экстренную операцию) и улучшить прогноз [115]. На прогноз ИЭ влияет четыре основных фактора: особенности больного, наличие или отсутствие сердечных и несердечных осложне-

ний, инфицирование организма и изменения, показанные ЭхоКГ (табл. 15). Риск у больных при левостороннем ИЭ ранее оценивали согласно этим пунктам [116, 117]. Больные с СН, периаулярными осложнениями и/или инфекцией *S. aureus* имеют более высокий риск смерти и нуждаются в хирургии в активную фазу заболевания [117]. Когда имеется три из этих факторов, риск достигает 79% [117]. Потому больные с осложнённым ИЭ должны быстро быть переведены и проходить лечение в центре с возможностями хирургии, предпочтительно — “Командой эндокардита” [118]. Высокий уровень коморбидности, диабет, септический шок, умеренный или тяжёлый инсульт, мозговое кровоизлияние или необходимость гемодиализа также являются предикторами плохого внутрибольничного прогноза [111-115, 119-122]. Сохранение положительной бактериологии крови через 48-72 ч после начала лечения антибиотиками говорит о плохом контроле инфекции и считается независимым фактором риска внутрибольничной смертности [123].

Сегодня 40-50% больных проходят кардиохирургические вмешательства во время госпитализации [37, 109-114]. Хирургическая смертность при ИЭ сильно зависит от показания к хирургии. Среди больных, нуждающихся в неотложной или экстренной хирургии, септический шок, сохранение признаков инфекции и почечная недостаточность — предикторы смерти [112, 120, 124]. Понятно, что худший прогноз у тех, кому показана хирургия, и она не может быть выполнена ввиду высокого хирургического риска [125].

В целом, оценка прогноза при госпитализации может выполняться по простым клиническим, микробиологическим и ЭхоКГ-параметрам и должна быть использована для выбора лучшего исходного метода лечения. Худший прогноз имеют больные, у которых бактериемия сохраняется 48-72 ч после начала терапии антибиотиками.

7. Антимикробная терапия: принципы и методы

7.1. Общие принципы

Успешное лечение ИЭ основано на эрадикации микробов антимикробными препаратами. Хирургия вносит вклад в удаление инфицированного материала и в осушение абсцессов. Собственные защитные силы имеют мало влияния, что объясняет большую эффективность бактерицидных режимов в сравнении с бактериостатическими, как в экспериментах у животных, так и у людей [126, 127]. Аминогликозиды синергичны с ингибиторами синтеза клеточной стенки (т.е. бета-лактамами и гликопептидами) по бактерицидной активности и используются для укорочения периода терапии (например, ротовых стрептококков) и эрадикации проблемных микроорганизмов (например, *Enterococcus spp.*).

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

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

При ЭНК, нуждающемся в замене клапана во время антибиотикотерапии, послеоперационный режим должен быть таким, как рекомендовано для ЭНК, но не для ЭПК. В обоих случаях, при ЭНК и ЭПК, длительность лечения основана на первом дне эффективности антибиотикотерапии (отрицательный посев крови в случае исходно положительного), но не на дне операции. Новый полный курс лечения следует начинать, только если положительны посевы с клапанов, с выбором антибиотика на основании чувствительности последнего полученного бактериального изолята.

Наконец, есть шесть важных замечаний по текущим рекомендациям:

1) Показания и манера использования аминогликозидов изменились. Они более не рекомендуются при стафилококковых ЭНК ввиду того, что их клинические преимущества не были продемонстрированы, однако нефротоксичность известна [128]; когда они показаны по другим состояниям, аминогликозиды следует применять в единичной дневной дозе для снижения нефротоксичности [129].

2) Рифампицин следует использовать, только если есть инородные тела (включая ЭПК), после 3-5 дней эффективной антибиотикотерапии, как только бактериемия прошла. Основание этой рекомендации в том, что рифампицин имеет антагонистический эффект в комбинациях против планктонных и размножающихся бактерий [130], с наличием синергии против дремлющих бактерий внутри биоплёнок и предупреждения рифампицин-устойчивости [131].

3) Даптомицин и фосфомицин были рекомендованы для лечения стафилококкового эндокардита, а нетилмицин для лечения пенициллин-чувствительных ротовых и пищеварительных стрептококков, но они рассматриваются как альтернативная терапия в данных рекомендациях, потому что недоступны во всех странах Европы. Когда показан даптомицин, его нужно применять в высоких дозах (более 10 мг/кг один раз в день [132]) и комбинировать со вторым антибиотиком для повышения активности и избежания развития резистентности [133, 134].

4) Только опубликованные данные по эффективности антибиотиков из клинических исследований и когортных протоколов больных с эндокардитом (или бактериемией, если нет данных за эндокардит) были приняты за основу данных Рекомендаций. Экспериментальные данные, в большинстве случаев, не принимались.

5) Мы до сих пор используем минимальные ингибирующие концентрации (МИК) согласно Институту клиничко-лабораторной стандартизации вместо величин Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности, поскольку большинство данных по эндокардиту опубликовано по ним.

6) Хотя было достигнуто соглашение по большинству антимикробных препаратов, в отношении стафилококкового ИЭ и эмпирического лечения дискусии ещё идут.

7.2. Чувствительные к пенициллину группа оральных стрептококков и *Streptococcus bovis*

Рекомендуемые режимы против чувствительных стрептококков (МИК пенициллина $\leq 0,125$ мг/л) показаны в таблице 16 [6, 8, 135, 136]. Частота выздоровления превышает 95%. В неосложнённых случаях короткая двухнедельная терапия может быть назначена в виде сочетания пенициллина и цефтриаксона с гентамицином или нетилмицином [137, 138]. Гентамицин и нетилмицин могут применяться один раз в день у пациентов с ИЭ, если подозревается стрептококковая этиология и нормальна функция почек. Цефтриаксон в монотерапии или в комбинации с гентамицином или нетилмицином один раз в день особенно подходит для амбулаторного лечения [137-139]. Если десенситизация не может быть выполнена, при аллергии к бета-лактамам нужно использовать ванкомицин. Тейкопланин был предложен как альтернатива [8], но он требует нагрузочных доз (6 мг/кг/12 ч в течение 3 дней), затем 6-10 мг/кг/день. Нагрузочная доза обязательна, так как у препарата высокая степень связывания ($\geq 98\%$) с белками сыворотки и он плохо проникает в вегетации [140]. Однако, только некоторые ретроспективные исследования были проведены в отношении его эффективности при стрептококковом [141] и энтерококковом [142] ИЭ.

Таблица 16

Антибактериальное лечение ИЭ, вызванного оральными стрептококками и группой *S. bovis*^a

Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (нед.)	Класс ^b	Уровень ^c	Ссылки ^d	Комментарий
Штаммы пенициллин-чувствительных (МИК ≤0,125 мг/л) стрептококков ротовой полости и пищеварительного тракта						
Стандартное лечение: 4 недели						
Пенициллин G или Амоксициллин ^e или Цефтриаксон ^f	12-18 миллионов Ед. в день в/в в 4-6 введений или инфузия	4	I	B	6, 8, 135-139	Предпочтительно у пациентов старше 65 лет или с нарушенной функцией почек или функцией VIII (вестибуло-кохлеарного) нерва. Шестинедельная терапия рекомендуется при ЭПК
	100-200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	4	I	B		
	2 г/день в/в или в/м один раз в день	4	I	B		
	Детские дозы:^g Пенициллин G 200000 Ед/кг/день в/в в 4-6 отдельных дозировок Амоксициллин 300 мг/кг/день в/в в 4-6 равных дозировок Цефтриаксон 100 мг/кг/день в/в или в/м в 1 дозировку					
Стандартное лечение: 2 недели						
Пенициллин G или Амоксициллин ^e или Цефтриаксон ^f + Гентамицин ^h или Нетилмицин	12-18 миллионов Ед. в день в/в в 4-6 введений или инфузия	2	I	B	6, 8, 127, 135-138	Рекомендуется только пациентам с неосложнённым ЭНК с нормальной функцией почек Нетилмицин доступен не во всех европейских странах
	100-200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	2	I	B		
	2 г/день в/в или в/м один раз в день	2	I	B		
	3 мг/кг/день в/в или в/м в одно введение	2	I	B		
	4-5 мг/кг/день в/в в одно введение	2	I	B		
	Детские дозы:^g Пенициллин и амоксициллин — как выше, Гентамицин 3 мг/кг/день в/в или в/м в одно введение или три равных введения					
У пациентов с аллергией на бета-лактамыⁱ						
Ванкомицин ^j	30 мг/кг/день в/в в 2 дозирования	4	I	C		6-нед. терапия рекомендуется при ЭПК
	Детские дозы:^g Ванкомицин 40 мг/кг/день в/в в 2-3 равных введения					
Штаммы пенициллин-резистентных (МИК 0,250-2 мг/л)^k стрептококков ротовой полости и пищеварительного тракта						
Стандартное лечение						
Пенициллин G или Амоксициллин ^e или Цефтриаксон ^f + Гентамицин ^h	24 миллиона Ед в день в/в инфузия или 4-6 введений	4	I	B	6, 8, 135, 136	6-нед. терапия рекомендуется при ЭПК
	200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	4	I	B		
	2 г/день в/в или в/м в 1 введение	4	I	B		
	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение	2	I	B		
У пациентов с аллергией на бета-лактамыⁱ						
Ванкомицин ^j + Гентамицин ^h	30 мг/кг/день в/в в 2 дозирования	4	I	C		6-нед. терапия рекомендуется при ЭПК
	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение	2	I	C		
	Детские дозы:^g как указано выше					

Примечание: ^a — в отношении других стрептококков, см. текст, ^b — класс рекомендации, ^c — уровень доказательности, ^d — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^e — или ампициллин в тех же дозах, что амоксициллин, ^f — предпочтительно для амбулаторного лечения, ^g — педиатрические дозировки не должны превышать взрослые, ^h — функция почек и сывороточная концентрация гентамицина должны мониторироваться еженедельно. Когда дозируется однократно в день, концентрация перед новой дозой должна быть ниже 1 мг/л, а после введения (пиковая, 1 час после введения) на уровне примерно 10-12 мг/л [148], ⁱ — десенситизация к пенициллину может быть попробована для стабильных пациентов, ^j — уровень ванкомицина в сыворотке должен достичь 10-15 мг/л на минимуме перед очередной дозой, хотя некоторые эксперты рекомендуют повысить дозу ванкомицина до 45-60 мг/кг/день в/в в 2-3 введения до достижения минимальных уровней в сыворотке (C_{min}) 15-20 мг/л, как при стафилококковом эндокардите. Однако, доза ванкомицина не должна превышать 2 г/день, если только сывороточный уровень мониторировается и может контролироваться на уровне пиковой концентрации в плазме 30-45 мг/мл через 1 час после завершения в/в инфузии антибиотика, ^k — пациентов с пенициллин-устойчивыми штаммами (МИК >2 мг/л) следует лечить, как энтерококковый эндокардит (табл. 18).

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

7.3. Устойчивые к пенициллину группа оральных стрептококков и *Streptococcus bovis*

Резистентные к пенициллину ротовые стрептококки классифицируются как промежуточно устойчивые (МИК 0,25-2 мг/л) и полностью устойчивые (≥ 4 мг/л). Некоторые рекомендации, однако, используют МИК $>0,5$ мг/л как критерий полной устойчивости [6, 8, 135]. Такие резистентные стрептококки всё больше распространяются. В подборках большого количества штаммов показано более 30% промежуточно и полностью устойчивых *Str. mitis* и *Str. oralis* [142, 143]. Напротив, более 99% стрептококков пищеварительного тракта остаются чувствительными к пенициллину.

Рекомендации по лечению пенициллин-устойчивых стрептококковых ИЭ основаны на ретроспективных сериях. Объединив четыре из них, по данным 60 пациентов, 47 из них (78%) получали терапию пенициллином или цефтриаксоном, в основном, в комбинации с аминогликозидами, а некоторые получали только клиндамицин или только аминогликозиды [144-147]. Большая часть МИК для пенициллина была ≥ 1 мг/л. Пятьдесят пациентов (83%) вылечились и 10 (17%) умерли. Смерть не была связана с резистентностью, но с сопутствующими состояниями пациентов [146]. Исходы лечения были такими же для ЭПК и ЭНК [145]. Поэтому антибактериальная терапия пенициллин-устойчивых и пенициллин-чувствительных ротовых стрептококков принципиально одинакова (табл. 16). Однако, в пенициллин-устойчивых случаях, лечение аминогликозидами должно быть дано как минимум на 2 недели, а режимы краткосрочной терапии не рекомендуются. Мало опыта получено с высокорезистентными изолятами (≥ 4 мг/л), но ванкомицин может быть предпочтительным в таких ситуациях (в сочетании с аминогликозидами). Есть также некоторый опыт применения даптомицина.

7.4. *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитические стрептококки (группы А, В, С и G)

Связанный со *S. pneumoniae* ИЭ стал редким с тех пор как появились антибиотики. Он ассоциирован с менингитом в 30% случаев [149], что требует специального внимания в случаях устойчивости к пенициллинам. Лечение чувствительных к пенициллину штаммов (МИК $\leq 0,06$ мг/л) такое же, как ротовых стрептококков (табл. 16), исключая краткосрочную 2-недельную терапию, которая формально не исследовалась. То же справедливо для умеренно (МИК 0,125-2 мг/л) и полностью устойчивых (МИК ≥ 4 мг/л) штаммов без менингита, хотя для устойчивых штаммов некоторые авторы рекомендуют высокие дозы цефалоспоринов (т.е., цефотаксим или цефтриаксон) или ванкомицин. В случае менингита пенициллинов следует избегать ввиду плохого проникновения

в цереброспинальную жидкость, вместо них использовать цефтриаксон или цефотаксим в виде монотерапии или в сочетании с ванкомицином [150] соответственно паттерну антибактериальной чувствительности.

Эндокардит, вызванный стрептококками групп А, В, С или G, включая группу *Streptococcus anginosus* (*S. constellatus*, *S. anginosus*, *S. intermedius*), относительно редок [151]. Стрептококки группы А обычно чувствительны к бета-лактамам (МИК $\leq 0,12$ мг/л), тогда как другие серогруппы могут демонстрировать некоторую резистентность. Эндокардит из-за стрептококков группы В какое-то время был связан с послеродовым периодом, но теперь возникает и у других взрослых пациентов, особенно в старости. Стрептококки групп В, С и G, а также *S. anginosus* ведут к абсцедированию и потому могут привести к необходимости хирургического вмешательства [151]. Смертность от ЭПК с инфекцией стрептококками группы В очень высока, рекомендуется кардиохирургическое вмешательство [152]. Антибактериальная терапия такая же, как при инфекции ротовыми стрептококками (табл. 16), исключая то, что краткосрочная терапия не рекомендуется. Гентамицин следует применять 2 недели.

7.5. *Granulicatella* и *Abiotrophia* (ранее — варианты стрептококков)

Granulicatella и *Abiotrophia* приводят к ИЭ с затяжным течением, а также большими (более 10 мм) вегетациями, высокой частотой осложнений и необходимостью хирургии клапана (примерно в 50%) [153, 154], вероятно, ввиду задержек с диагностикой и лечением. Рекомендации по антибиотикам включают пенициллин G, цефтриаксон или ванкомицин в течение 6 недель в сочетании с аминогликозидами хотя бы в первые 2 недели [153, 154].

7.6. *Staphylococcus aureus* и коагулаза-негативные стафилококки

S. aureus обычно приводит к острому деструктивному ИЭ, тогда как КоНС ведут к более затяжной инфекции клапанов (исключая *S. lugdunensis* [155] и некоторые случаи *S. capitis*) [156, 157]. В таблице 17 собраны рекомендации по лечению метициллин-чувствительных и метициллин-устойчивых *S. aureus* и КоНС как при ЭПК, так и ЭНК. Следует отметить, что добавление аминогликозидов при стафилококковом ЭНК более не рекомендуется, так как он повышает нефротоксичность [128, 158]. Краткосрочная (2-недельная) терапия и пероральное назначение предлагаются для неосложнённых ЭНК правых отделов сердца при метициллин-чувствительных *S. aureus* (MSSA) (см. также Раздел 12.4.2), но эти режимы не могут быть применены к левосторонним ИЭ. Для пациентов с аллергией на пенициллин, при MSSA

десенсибилизация к пенициллину может быть попробована у пациентов в стабильном состоянии, так как ванкомицин действует хуже бета-лактамов [159] и не должен назначаться. Если бета-лактамы не могут быть назначены, где возможно, следует назначать даптомицин в комбинации с другим эффективным антистафилококковым препаратом для повышения активности и избегания развития резистентности. Некоторые эксперты рекомендовали комбинировать высокие дозы ко-тримоксазола с клиндамицином как альтернативу для ИЭ с *S. aureus* [160]. *S. lugdunensis* всегда чувствителен к метициллину — можно применять клоксациллин [155].

ЭПК с *S. aureus* имеет очень высокий риск смерти (>45%) [161] и зачастую требует ранней замены клапана. Другие различия при сравнении с ЭНК вклю-

чают общую длительность терапии, использование аминогликозидов или добавление рифампицина спустя 3-5 дней эффективной антибиотикотерапии, как только прекратилась бактериемия. Основание для данной рекомендации основано на антагонистическом эффекте комбинации антибиотиков с рифампицином против планктонных/размножающихся бактерий и есть синергия против дремлющих бактерий внутри биоплёнки, как это было показано на моделях инфекций инородных тел, а также клинически на инфекциях протезов сосудов и в ортопедии. Хотя уровень доказательности невысок, добавление рифампицина к лечению стафилококкового ЭПК — стандартная практика, хотя лечение им может быть связано с микробной резистентностью, гепатотоксичностью и взаимодействием препаратов [164].

Таблица 17

Антибактериальное лечение ИЭ, связанного со стафилококками

Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (неделя)	Класс ⁱ	Уровень ^j	Ссылки ^k	Комментарии
Нативные клапаны						
Метициллин-чувствительные стафилококки						
(Флу)клоксациллин или оксациллин	12 г/день в/в в 4-6 введений	4-6	I	B	6, 8, 128, 135, 136, 158	Добавление гентамицина не рекомендуется ввиду отсутствия клинического преимущества и повышения нефротоксичности *Для <i>S. aureus</i>
	Детские дозы: ⁹ 200-300 мг/кг/день в/в в 4-6 одинаковых введений					
Альтернативная терапия* Ко-тримоксазол ^a	Сульфаметоксазол 4800 мг/день и триметоприм 960 мг/день (в/в в 4-6 введений)	1 в/в + 5 per os	IIb	C		
+	Клиндамицин	1800 мг/день в/в в 3 введения	IIb	C		
	Детские дозы: ⁹ Сульфаметоксазол 60 мг/кг/день и Триметоприм 12 мг/кг/день (в/в в 2 введения) Клиндамицин 40 мг/кг/день (в/в в 3 введения)					
Пациенты с аллергией на пенициллин^h, либо метициллин-чувствительные стафилококки						
Ванкомицин ^{b,c}	30-60 мг/кг/день в/в в 2-3 введения	4-6	I	B	6, 8, 135, 136	Цефалоспорины (цефазолин 6 г/день или цефотаксим 6 г/день в/в в 3 введения) рекомендуются для пациентов с неанафилактической аллергией на пенициллин, при метициллин-чувствительном эндокардите
	Детские дозы: ⁹ 40 мг/кг/день в/в в 2-3 одинаковых введения					
Альтернативная терапия**: Даптомицин ^{c,d}	10 мг/кг/день в/в однократно	4-6	IIa	C		Даптомицин лучше ванкомицина для бактериемии MSSA и MRSA с МИК ванкомицина выше 1 мг/л
	Детские дозы: ⁹ 10 мг/кг/день в/в однократно					
Альтернативная терапия*: Котримоксазол ^a	Сульфаметоксазол 4800 мг/день и триметоприм 960 мг/день (в/в в 4-6 введений)	1 в/в + 5 per os	IIb	C		*Для <i>S. aureus</i>
+	Клиндамицин	1800 мг/день в/в в 3 введения	IIb	C		
Протезированные клапаны						

Таблица 17. Продолжение

Метициллин-чувствительные стафилококки						
(Флу)клоксациллин или оксациллин + рифампицин ^о + гентамицин ^ф	12 г/день в/в в 4-6 введений 900-1200 мг в/в или <i>per os</i> в 2-3 введения 3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 или 2 введения Детские дозы:^а Оксациллин и (флу) клоксациллин как выше Рифампицин 20 мг/кг/день в/в или перорально в 3 одинаковых введения	≥6 ≥6 2	I I I	V V V	6, 8, 135, 136	Начинать рифампицин на 3-5 дней позже ванкомицина и гентамицина было предложено рядом экспертов Гентамицин может быть назначен однократно в день для снижения нефротоксичности
Пациенты с аллергией на пенициллин ^h , либо метициллин-чувствительные стафилококки						
Ванкомицин ^б + рифампицин ^о + гентамицин ^ф	30-60 мг/кг/день в/в в 2-3 введения 900-1200 мг в/в или <i>per os</i> в 2-3 одинаковых введения 3 мг/кг/день в/в или в/м в 1-2 введения Детские дозы:^а Указаны выше	≥6 ≥6 2	I I I	V V V	6, 8, 135, 136	Цефалоспорины (цефазолин 6 г/день или цефотаксим 6 г/день в/в в 3 введения) рекомендуются для пациентов с неанафилактической аллергией на пенициллин, при метициллин-чувствительном эндокардите. Начинать рифампицин на 3-5 дней позже ванкомицина и гентамицина было предложено рядом экспертов Гентамицин может быть назначен однократно в день для снижения нефротоксичности

Примечание: ^а — функция почек, сывороточная концентрация ко-тримоксазола должна мониторироваться еженедельно (дважды в неделю при почечной недостаточности), ^б — сывороточная концентрация ванкомицина на минимуме (C_{min}) должна быть ≥ 20 мг/л. Отношение площади под кривой к минимальной ингибирующей концентрации AUC/МИК >400 рекомендуется для инфекций MRSA, ^с — контролировать креатинин плазмы хотя бы раз в неделю. Некоторые эксперты рекомендуют добавлять клоксациллин (2 г/4 ч в/в) или фосфомицин (2 г/6 ч в/в) к даптомицину в целях повысить активность и избежать развития резистентности к даптомицину, ^д — даптомицин и фосфомицин недоступны в некоторых европейских странах, ^е — рифампицин, как кажется, играет особую роль при инфекции протезов, так как помогает уничтожать бактерий, прикрепленных к чужеродному материалу [157]. Использование рифампицина изолированно ассоциировано с высокой частотой резистентности, и не рекомендуется. Рифампицин повышает печёночный метаболизм варфарина и других препаратов, ^ф — функция почек и сывороточная концентрация гентамицина должны мониторироваться раз в неделю (дважды в неделю при почечной недостаточности), ^г — детские дозы не должны превышать взрослые, ^h — десенситизацию к пенициллину можно попробовать у стабильных больных, ⁱ — класс рекомендации, ^k — уровень доказательности, ^к — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ** — нет клинического преимущества от добавления рифампицина или гентамицина.

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

7.7. Метициллин-устойчивые и ванкомицин-устойчивые стафилококки

Метициллин-устойчивый *S. aureus* (MRSA) продуцирует низкоаффинный связывающийся протеин 2a (PBP2a), который влечёт перекрёстную устойчивость к большинству бета-лактамов. MRSA обычно устойчивы к множеству антибиотиков, оставляя возможность применять только ванкомицин и даптомицин для лечения тяжёлых инфекций. Тем не менее, по всему миру появились ванкомицин-интермедиатные *S. aureus* (МИК 4-8 мг/л) и гетерованкомицин-интермедиатные *S. aureus* (МИК ≤ 2 мг/л, но с субпопуляциями с растущей концентрацией), что влечёт неудачи в лечении [165, 166]. Более того, некоторые высокорезистентные к ван-

комицину штаммы *S. aureus* недавно были выделены у пациентов по всему миру. Это говорит о необходимости поиска новых путей лечения. Кроме того, систематические обзоры и мета-анализы исследований, опубликованных с 1996 по 2011 годы, у пациентов с бактериемией MRSA и применением ванкомицина к чувствительным штаммам (МИК ≤ 2 мг/л) [167] показали, что более высокая МИК ванкомицина (1,5 мг/л и выше) была ассоциирована с повышенной смертностью. Даптомицин — это липопептидный антибиотик, одобренный для инфекции и бактериемии *S. aureus* и правостороннего ИЭ [168]. Когортные исследования ИЭ с *S. aureus* и КоНС [132, 168-170] показали, что даптомицин как минимум так же эффективен, как ванкомицин, а в двух

Таблица 18

Антибактериальное лечение ИЭ, вызванного энтерококками

Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (неделя)	Класс ^g	Уровень ^h	Ссылки ⁱ	Комментарии
Штаммы, чувствительные к бета-лактамам и гентамицину (по резистентным изолятам, см. сноски^{a,b,c})						
Амоксициллин*	200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	4-6	I	B	6, 8, 129, 135, 136, 186	6-нед. терапия рекомендуется пациентам с симптомами дольше 3 мес. или ЭПК
+ гентамицин ^d	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение	2-6**	I	B		
Детские дозы:^e Ампициллин 300 мг/кг/день в/в в 4-6 равных введения Гентамицин 3 мг/кг/день в/в или в/м в 3 равных введения						
Ампициллин + цефтриаксон	200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	6	I	B	183-185	Эта комбинация активна против <i>E. faecalis</i> с или без ВУАУ, являясь комбинацией выбора при инфекции ВУАУ <i>E. faecalis</i>
	4 г/день в/в или в/м в 2 введения	6	I	B		
Детские дозы:^e Амоксициллин, как выше Цефтриаксон 100 мг/кг/12 ч в/в или в/м						Эта комбинация не активна против <i>E. faecium</i>
Ванкомицин ^f + гентамицин ^d	30 мг/кг/день в/в в 2 введения	6	I	C		
	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение	6	I	C		
Детские дозы:^e Ванкомицин 40 мг/кг/день в/в в 2-3 равных введения. Гентамицин, как выше						

Примечание: ^a — высокая устойчивость к гентамицину (МИК >500 мг/л): если чувствительны к стрептомицину, заменить гентамицин стрептомицином 15 мг/кг/день в два равных введения, ^b — резистентность к бета-лактамам: (1) если ввиду продукции бета-лактамазы, заменить ампициллин на ампициллин-сульбактам или амоксициллин на амоксициллин-клавуланат; (2) если ввиду продукции белка, связывающего пенициллин, использовать терапию на основе ванкомицина, ^c — мультирезистентность к аминогликозидам, бета-лактамам и ванкомицину: предполагаемые альтернативы — (1) даптомицин 10 мг/кг/день плюс ампициллин 200 мг/кг/день в/в четыре-шесть введений; (2) линезолид 2х600 мг/день в/в или перорально в течение 8 и более недель (IIa, C) (отслеживать гематотоксичность); (3) хинупристин-далфопристин 3х7,5 мг/кг/день в течение 8 и более недель. Хинупристин-далфопристин не активен против *E. faecalis*; (4) для других комбинаций (даптомицин плюс эртапенем или цефатролин), проконсультироваться с инфекционистом, ^d — контролировать сывороточную концентрацию аминогликозидов и функцию почек, как указано в табл. 16, ^e — детские дозировки не должны превосходить взрослые, ^f — контролировать сывороточную концентрацию ванкомицина, как показано в таблице 16, ^g — класс рекомендации, ^h — уровень доказательности, ⁱ — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ВУАУ — высокий уровень аминогликозидной устойчивости, ЭПК — эндокардит протеза клапана, МИК — минимальная ингибирующая концентрация.

когортных исследованиях из четырёх бактериемии MRSA с высокими МИК ванкомицина (более 1 мг/л) [171, 172], даптомицин был связан с более благоприятными исходами (включая выживаемость) в сравнении с ванкомицином. Важно, что даптомицин нужно применять в достаточных дозах и комбинировать с другими антибиотиками, чтобы избежать развития резистентности у пациентов с ИЭ [168, 173]. С такой точки зрения, даптомицин следует применять в высоких дозах (10 мг/кг и более), а большинство экспертов рекомендуют комбинировать его с бета-лактамами [133] или фосфомицином [134] (бета-лактамы (и, видимо, фосфомицин) повышают связывание даптомицина с мембранами, так как уменьшают положительный заряд поверхности) для ЭНК и с гентамицином и рифампицином для ЭПК [168, 163, 174].

Другие альтернативы включают фосфомицин с имипенемом [175], новые бета-лактамы с относительно высокой аффинностью PBP2a, как цефатролин [176], хинупристин-далфопристин с или без бета-лактамов [177, 178], бета-лактамы плюс оксазолидиноны (линезолид) [179], бета-лактамы плюс ванкомицин [180] и высокие дозы триметоприма/сульфаметоксазола и клиндамицина [160]. Такие случаи следует вести совместно со специалистом по инфекционным болезням.

7.8. Enterococcus spp.

Энтерококковый ИЭ обычно вызывается *Enterococcus faecalis* (90% случаев) и, реже, *Enterococcus faecium* (5% случаев) или другими видами [181]. Они создают две большие проблемы. Во-первых, энтерококки высокорезистентны к антибиотик-индуциро-

ванному уничтожению, и эрадикация требует длительного назначения (до 6 недель) синергичных бактерицидных комбинаций двух ингибиторов синтеза клеточной стенки (ампициллин плюс цефтриаксон, которые синергично тормозят комплементарные РВР) или один ингибитор клеточной стенки с аминокликозидами (табл. 18). Во-вторых, они могут быть резистентны к множеству препаратов, включая аминокликозиды (высокий уровень аминокликозидной устойчивости (ВУАУ)), бета-лактамы (через РВР5 модификацию и иногда через бета-лактамазы) и ванкомицин [182].

Полностью чувствительные к пенициллину штаммы (МИК пенициллина ≤ 8 мг/л) лечатся при помощи пенициллина G или ампициллина (или амоксициллина) в комбинации с гентамицином. Ампициллин (или амоксициллин) может быть предпочтителен, так как МИК в два-четыре раза ниже. Устойчивость к гентамицину часто бывает и у *E. faecalis*, и у *E. faecium* [182]. МИК аминокликозидов выше 500 мг/л (ВУАУ) ассоциирована с потерей бактерицидной синергии ингибиторами клеточной стенки, и аминокликозиды не должны использоваться в подобных ситуациях. Стрептомицин может оставаться активен в таких случаях и является полезной альтернативой.

За последние годы произошло два важных улучшения. Первое связано с демонстрацией (в ряде когортных исследований *E. faecalis*, включающих сотни случаев) того, что ампициллин + цефтриаксон так же эффективен, как ампициллин + гентамицин для не-ВУАУ *E. faecalis* ИЭ. Он также безопаснее, не проявляет нефротоксичности [183-185]. В дополнение, это комбинация выбора для лечения ВУАУ *E. faecalis* ИЭ. Второе — полная дневная доза гентамицина может быть введена однократно в день вместо двух-трёх дозирования (что было рекомендовано до последнего времени), и длительность лечения не-ВУАУ *E. faecalis* ИЭ может быть безопасно снижена с 4-6 нед. до 2 нед., уменьшая уровни нефротоксичности до очень низких значений [129, 186, 187].

Резистентность к бета-лактамам и ванкомицину обычно обнаруживается для *E. faecium*. Так как двойная резистентность довольно редка, бета-лактамы могут использоваться против ванкомицин-устойчивых штаммов и наоборот. Разные результаты были получены с хинупристином-далфопристином (не активен против *E. faecalis*), линезолидом, даптомицином (в комбинации с ампициллином, эртапенемом и цефатролином) и тигециклином. Эти ситуации требуют привлечения инфекциониста.

7.9. Грамотрицательные бактерии

7.9.1. НАСЕК-связанные виды

НАСЕК-грамотрицательные бактерии — трудноуловимые микроорганизмы, и лабораторная диагно-

стика должна проводиться с учётом возможности такой инфекции, так как могут потребоваться специальные методы исследования (см. Раздел 5). Поскольку они растут медленно, интерпретировать стандартные тесты МИК может быть затруднительно. Некоторые НАСЕК-бактерии продуцируют бета-лактамазы, и ампициллин потому не является препаратом первого выбора. Напротив, они чувствительны к цефтриаксону, другим цефалоспорином третьего поколения и хинолонам; стандартное лечение — цефтриаксон 2 г/день на 4 нед. при ЭНК и на 6 нед. при ЭПК. Если не продуцируются бета-лактамазы, ампициллин (12 г/день в/в в 4 или 6 введений) плюс гентамицин (3 мг/кг/день в два или три введения) на 4-6 недель является возможным выбором лечения. Ципрофлоксацин (400 мг/8-12 ч в/в или 750 мг/12 ч перорально) менее доказанная альтернатива [188, 189].

7.9.2. Не-НАСЕК виды

Международное Объединение против эндокардита (МОЭ) сообщило о том, что среди 2761 случаев ИЭ было 49 (1,8%) не-НАСЕК грамотрицательных [190]. Рекомендуемое лечение — ранняя операция плюс длительная (как минимум, 6 нед.) терапия бактерицидными комбинациями бета-лактамов и аминокликозидов, иногда с добавлением хинолонов или ко-тримоксазола. *In vitro* бактерицидные тесты и мониторингирование сывороточных концентраций антибиотиков в сыворотке может быть полезно. Ввиду их редкости и тяжести, такие состояния должны обсуждаться “Командой эндокардита” или с инфекционистом.

7.10. Эндокардит с отрицательным ростом

Основные причины ЭОР описаны в Разделе 5.4.2 [191, 192]. Способы лечения приведены в таблице 19 [192, 193]. Рекомендуется консультация с инфекционистом из “Команды эндокардита”.

7.11. Грибки

Грибки наиболее часто встречаются при ЭПК и при ИЭ наркоманов с в/в введением, а также при иммунодефицитах [198]. *Candida* и *Aspergillus spp.* преобладают, последний выливается в ЭОР [199, 200]. Смертность очень высока (>50%) и лечение требует комбинировать противогрибковые препараты и замену клапана [135, 198-200]. Противогрибковая терапия для ИЭ *Candida* включает липосомальный амфотерицин В (или другие липидные формы) с или без флуцитозина или эхинокандин в высоких дозах; и для ИЭ, вызванного *Aspergillus*, вориконазол — препарат выбора, и некоторые эксперты рекомендуют добавлять эхинокандин и амфотерицин В [135, 198, 200, 201]. Подавляющее длительное лечение с пероральными азолами (флуконазол против *Candida*

Таблица 19

Антибиотикотерапия ИЭ с отрицательным посевом крови (адаптировано из Brouqui et al. [193])

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

Примечание: ^а — ввиду нехватки исследований, оптимальная длительность лечения ИЭ при этих патогенах неизвестна. Представленные рекомендации основаны на клинических примерах. Рекомендуется консультация с инфекционистом, ^б — добавление стрептомицина (15 мг/кг/сут. в 2 введения) в первые несколько недель — решается индивидуально, ^с — доксициклин плюс гидроксихлорохин (с мониторингом сывороточных уровней гидроксихлорохина) значительно лучше доксициклина [194], ^д — некоторые лечебные режимы включали аминопенициллины (ампициллин или амоксициллин, 12 г в сут. в/в) или цефалоспорины (цефтриаксон, 2 г в сут.) в комбинации с аминогликозидами (гентамицином или нетилимицином) [195]. Дозировки — как для стрептококкового и энтерококкового ИЭ (табл. 16 и 18) [196, 197], ^е — Более новые фторхинолоны (левифлоксацин, моксифлоксацин сильнее, чем ципрофлоксацин против внутриклеточных патогенов, таких как *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.*, *Clamidia spp.*, ^г — лечение ИЭ Уиппла остаётся, в основном, эмпирическим. В случае вовлечения центральной нервной системы, сульфадиазин 1,5 г/6 ч перорально должен быть добавлен к доксициклину. Альтернатива: цефтриаксон (2 г/24 ч в/в) на 2-4 недели или пенициллин G (2 миллиона U каждые 4 часа) или стрептомицин (1 г/сут.) в/в на 2-4 недели, затем ко-тримоксазол (800 мг/12 ч). Триметоприм не активен против *T. whipplei*. При очень долгой терапии (более 1 года) сообщается об успехе.

Сокращение: Ig — иммуноглобулин.

и вориконазол *Aspergillus*) рекомендуется, иногда пожизненно [135, 198, 201].

7.12. Эмпирическая терапия

Лечение ИЭ следует начать немедленно. Три образца крови следует забирать через каждые 30 минут до начала антибиотиков [202]. Начальный выбор эмпирического лечения зависит от ряда соображений:

- 1) Получал ли пациент антибиотики ранее.
- 2) Вовлечён ли в процесс нативный клапан или протез (и если так, когда выполнялась операция (ранний или поздний ЭПК)).
- 3) Место инфекции (внебольничная, нозокомиальная или ненозокомиальная связанная с системой здравоохранения) и знание местной эпидемиологической ситуации, особенно, для устойчивых к антибиотикам и специфических естественных культуро-негативных патогенов (табл. 19).
- 4) Введение клоксациллина/цефазолина связано с меньшей смертностью, чем других бета-лактамов, включая амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам [203] и ванкомицин для эмпирического лечения бактериемии/эндокардита MSSA [159].

Предложенные режимы для эмпирического лечения у острых пациентов представлены в таблице 20. При позднем ЭПК и ЭНК следует применять режимы, включающие средства против стафилококков, стрептококков и энтерококков. Ранний ЭПК или ИЭ, свя-

занный с системой здравоохранения, должны включать метициллин-резистентные стафилококки, энтерококки и, в идеале, не-НАСЕК грамотрицательные патогены. Как только микроб идентифицирован (обычно <48 ч), лечение антибиотиком должно быть адаптировано к паттерну (образцу) его антибактериальной чувствительности.

7.13. Амбулаторная парентеральная терапия антибиотиками

Амбулаторная парентеральная терапия антибиотиками (АПТА) применяется для консолидации антимикробного лечения, как только критические связанные с инфекцией осложнения под контролем (например, перивальвулярные абсцессы, острая СН, септические эмболы и инсульт) [204-207]. Две разные фазы можно выявить во время антибиотикотерапии: (1) первая критическая фаза (первые две недели), во время которой АПТА применяется ограниченно; и (2) вторая, продолжающая фаза (после 2 недель), когда АПТА может быть уместна. В таблице 21 показаны наиболее важные вопросы, ответы на которые нужны для решения об АПТА при ИЭ [205].

8. Основные осложнения левостороннего клапанного ИЭ и их ведение

Хирургическое лечение нужно примерно половине пациентов с ИЭ ввиду тяжёлых осложнений

Таблица 20

Предлагаемый режим антибиотиков для начального лечения ИЭ у острых тяжелобольных пациентов (до выделения патогена)^a

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

Примечание: ^a — если исходно посевы крови отрицательны и нет клинического ответа, рассмотреть возможность культуронегативного эндокардита (см. Раздел 7.10) и, возможно, хирургию для молекулярной диагностики материала и лечения, а также расширение спектра антибиотиков на культуронегативные патогены (доксциклин, хинолоны), ^b — класс рекомендации, ^c — уровень доказательности, ^d — мониторинг дозировок гентамицина или ванкомицина, как показано в таблицах 16 и 17.

Сокращение: ЭПК — эндокардит протеза клапана.

[54]. Причины рассмотреть раннее вмешательство в активную фазу (т.е. пока пациент получает антибиотика) состоят в избегании прогрессирования СН и необратимого повреждения, вызванного тяжёлой инфекцией, а также, чтобы предотвратить системную эмболию [6, 54, 115, 208-210]. С другой стороны, хирургическое лечение во время активной фазы заболевания связано с существенным риском. Хирургия оправдана для пациентов с признаками высокого риска, который делает вряд ли достижимой возможность вылечивания только антибиотиками, и у не имеющих коморбидных состояний и осложнений, которые делают прогноз выздоровления слишком отдалённым. Возраст как таковой не противопоказание к хирургии [211].

Ранняя консультация кардиохирурга рекомендуется в целях определения лучшего терапевтического подхода. Выявление пациентов, которым нужна ранняя хирургия, обычно не просто и является важной целью работы “Кардиокоманды”. Каждый случай должен быть индивидуализирован со всеми связанными факторами повышенного риска на момент диагностики. Зачастую необходимость хирургии определяется комбинацией нескольких факторов высокого риска [211].

В некоторых случаях, хирургия нужна экстренно (в течение 24 ч) или срочно (в течение нескольких дней, <7 дней), независимо от длительности антибактериаль-

Таблица 21

Критерии, определяющие уместность внебольничной парентеральной антибиотикотерапии для ИЭ (адаптировано из Andrews et al. [205])

Фаза лечения	Рекомендации по применению
Критическая (0-2 неделя)	— Осложнения развиваются в эту фазу — Предпочтительна госпитализация — Рассмотреть амбулаторную парентеральную терапию, если: оральные стрептококки или <i>S. bovis</i> ^a , нативный клапан ^b , пациент стабилен, нет осложнений
Продолжения (после двух недель)	— Рассмотреть амбулаторную парентеральную терапию, если медицински стабилен — Не рассматривать, если: сердечная недостаточность, беспокоящие находки на эхокардиограмме, неврологические симптомы или нарушение работы почек
Амбулаторная парентеральная антибиотикотерапия	— Обучить сотрудников и пациента — Регулярная оценка после выписки (медсёстры ежедневно, врачи ^c 1-2 раза в нед.) ^d — Предпочитать программу введения под контролем врача, не домашнюю инфузию

Примечание: ^a — для других патогенов проконсультироваться с инфекционистом, ^b — при позднем эндокардите протеза клапана, рекомендуется консультация инфекциониста, ^c — предпочтительна “Команда эндокардита”, ^d — врач общей практики может посещать пациента раз в нед., если нужно.

ного лечения. В других случаях, хирургию можно отложить, чтобы дать 1-2 нед. для антибактериального лечения и детальной клинической и ЭхоКГ оценки перед операцией [63, 115]. Три главных показания для ранней

Таблица 22

Показания и время хирургии при левостороннем ИЭ (ЭНК и ЭПК)

Показания к хирургии	Время ^a	Класс ^b	Уровень ^c	Ссылки ^d
1. Сердечная недостаточность				
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с тяжёлой острой регургитацией, обструкцией или фистулой, ведущим к рефрактерному отёку лёгких или кардиогенному шоку	Экстренно	I	B	111, 115, 213, 216
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с тяжёлой острой регургитацией, обструкцией, вызывающий симптомы сердечной недостаточности или эхокардиографические признаки плохой гемодинамики	Неотложно	I	B	37, 115, 209, 216, 220, 221
2. Неконтролируемая инфекция				
Локально неконтролируемая инфекция (абсцесс, псевдоаневризма, фистула, растущая вегетация)	Неотложно	I	B	37, 209, 216
Инфекция, вызванная грибами или мультирезистентными организмами	Неотложно/отложить	I	C	
Персистирующие положительные посевы крови, несмотря на адекватную антибиотикотерапию и контроль фокусов септических метастазов	Неотложно	IIa	B	123
ЭПК, вызванный стафилококками или не-НАСЕК грамотрицательными бактериями	Неотложно/отложить	IIa	C	
3. Предотвращение эмболии				
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с персистирующими вегетациями >10 мм после хотя бы одного эпизода эмболии, несмотря на адекватную антибиотикотерапию	Неотложно	I	B	9, 58, 72, 113, 222
Аортальный или митральный ЭНК с вегетациями >10 мм, ассоциированными с тяжёлым стенозом или регургитацией, и низким операционным риском	Неотложно	IIa	B	9
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с изолированными очень большими вегетациями (>30 мм)	Неотложно	IIa	B	113
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с изолированными большими вегетациями (>15 мм) и отсутствием других показаний к хирургии ^e	Неотложно	IIb	C	

Примечание: ^a — экстренная хирургия — в течение 24 часов, неотложная — в течение нескольких дней, отложить — как минимум через 1-2 недели антибиотикотерапии, ^b — класс рекомендации, ^c — уровень доказательности, ^d — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

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

хирургии — СН, неконтролируемая инфекция, предотвращение эмболий [212-216] (табл. 22).

8.1. Сердечная недостаточность

8.1.1. СН при ИЭ

СН — наиболее частое осложнение ИЭ и представляет собой наиболее частое показание к хирургическому вмешательству [54]. СН наблюдается в 42-60% случаев ЭНК и в основном развивается при поражении аортального, нежели митрального клапана [111, 208, 212]. СН обычно вызвана новой или ухудшением текущей тяжёлой аортальной или митральной регургитацией; в редких случаях к СН ведут также внутрисердечная фистула [213] или ещё реже, обструкция клапана.

Регургитация при ИЭ нативного клапана может развиваться как результат разрыва митральной хорды, отрыва створки (флотирующая створка), перфорации створки или нарушения вегетациями смыкаемости створок. Особенная ситуация — инфекция передней митральной створки вторичная по отношению к ИЭ аортального клапана ввиду обратного тока [214]. Формирование аневризмы на стороне предсердия митральной створки может позднее привести к перфорации митрального клапана [215].

Клинические проявления СН включают одышку, отёк лёгких и кардиогенный шок [111, 120]. В крупных когортных проспективных исследованиях Международного общества эндокардита показано, что доля больных с СН III и IV класса по NYHA составляет 66% [216]. В дополнение к клиническим признакам, ТЭхоКГ имеет критическую значимость для исходной оценки и для наблюдения [64]. Перфорация клапана, вторичные митральные поражения и аневризмы лучше всего обнаруживаются при ЧПЭхоКГ [64, 65, 214]. ЭхоКГ также полезна для оценки гемодинамических последствий дисфункции клапанов, измерения давления в лёгочной артерии, выявления выпота в перикард и оценки и мониторинга систолической функции левого желудочка и давления наполнения справа и слева [64]. Натрий-уретический пептид В-типа имеет потенциальную полезность для диагностики и мониторинга тяжести СН при ИЭ [217]. Как повышенный уровень тропонинов, так и В-натрий-уретического пептида, связаны с неблагоприятными исходами ИЭ [218, 219]. Умеренная и тяжёлая СН — наиболее важный предиктор внутрибольничной, 6-месячной и годовой смертности [52, 109, 111, 117, 208].

8.1.2. Показания и время хирургического вмешательства при СН

Определять, показана ли хирургия больному, следует “Команде эндокардита” [118]. Наличие СН говорит за хирургию у большинства больных с ИЭ и является главным показанием для экстренной хирургии [115, 124]. Хирургия показана больным с СН, вызванной тяжёлой аортальной или митральной регургитацией, внутрисердечной фистулой или обструкцией клапана вегетациями. Хирургия также показана больным с тяжёлой острой аортальной или митральной регургитацией без клинических признаков СН, но с ЭхоКГ-признаками повышенного конечно-диастолического давления в левом желудочке (например, преждевременное закрытие митрального клапана), высоким давлением в левом предсердии или умеренной и тяжёлой лёгочной гипертензией. Эти правила применимы и к ЭНК, и к ЭПК [37, 220, 221].

Хирургия должна быть выполнена на экстренной основе, независимо от статуса инфекции, когда у больного сохраняется отёк лёгких или кардиогенный шок, несмотря на терапию [63]. Хирургия должна быть выполнена на неотложной основе, когда СН менее тяжела. Неотложная хирургия также выполняется пациентам с тяжёлой аортальной или митральной недостаточностью с большими вегетациями, даже без СН [9].

У пациентов с хорошо переносимой (класс I или II по NYHA) тяжёлой клапанной регургитацией и отсутствием других причин для хирургии, медикаментозное ведение с антибиотиками под строгим клиническим и ЭхоКГ контролем — хороший выбор, хотя раннее вмешательство может быть вариантом для некоторых пациентов с низким риском по хирургии. Элективное вмешательство следует рассматривать в зависимости от толерантности поражения клапана и в соответствии с рекомендациями ESC по ведению больных с заболеваниями клапанов [55].

В целом, СН — наиболее частое и одно из самых тяжёлых осложнений ИЭ. Если нет тяжёлой коморбидности, наличие СН — это показание для ранней хирургии и для ЭНК, и для ЭПК, даже в случае кардиогенного шока.

8.2. Неконтролируемая инфекция

Неконтролируемая инфекция — одно из самых тяжёлых осложнений ИЭ и второе по частоте показание к хирургии [54]. Неконтролируемой инфекцией считается, когда есть персистирующая инфекция и когда есть признаки местно неконтролируемой инфекции. Обычно к такому течению ведёт инфицирование устойчивыми и высоковирулентными микроорганизмами.

8.2.1. Персистирующая инфекция

Определение персистирующей инфекции противоречиво и включает в себя лихорадку и положитель-

ные посева крови спустя 7-10 дней лечения антибиотиками. Сохраняющийся жар — частая проблема при лечении ИЭ. Обычно температура нормализуется в течение 7-10 дней на фоне специальной антибактериальной терапии. Сохранение жара может быть связано с рядом факторов, включая неадекватность антибиотикотерапии, устойчивость микроорганизмов, инфекцию сосудистых катетеров, неконтролируемую местную инфекцию и нежелательные реакции на антибиотики [3]. Ведение персистирующей лихорадки включает замену в/в систем, повторные лабораторные измерения, посева крови, ЭхоКГ и поиск внутри- и внесердечного очага инфекции.

8.2.2. Перивальвулярное распространение ИЭ

Перивальвулярное распространение ИЭ — наиболее частая причина неконтролируемости инфекции. Оно связано с плохим прогнозом и высокой вероятностью хирургического вмешательства. Перивальвулярные осложнения включают абсцедирование, псевдоаневризмы и фистулы (табл. 11) [223, 224].

Перивальвулярные абсцессы наиболее часто возникают при ИЭ аортального клапана (10-40% ЭНК) [3, 225-227] и часты при ЭПК (56-100%) [3, 6]. При митральном ИЭ перивальвулярные абсцессы расположены сзади или сбоку [228]. При аортальном ИЭ перивальвулярное расширение находится обычно в области митрально-аортальной межклапанной соединительной ткани [229]. Серия ЭхоКГ-исследований показала, что формирование абсцессов — процесс динамический, начинающийся с утолщения стенки корня аорты и распространяющийся с формированием фистулы [229]. В одном исследовании наиболее частым фактором риска перивальвулярных осложнений были протез клапана, аортальное расположение и инфекция КоНС [230].

Псевдоаневризмы и фистулы — тяжёлые осложнения ИЭ и часто связаны с очень серьёзным клапанным и околоклапанным повреждением [213, 231-233]. Частота развития фистул показана на уровне 1,6%, из них в 46% случаев причиной является *S. aureus* [233].

Несмотря на высокую частоту хирургии в этой популяции (87%), внутрибольничная смертность остаётся высокой (41%) [213, 233, 234]. Другие связанные с распространением инфекции осложнения не так часты и включают дефект межжелудочковой перегородки, полную АВ-блокаду или острый коронарный синдром [223, 224, 234].

Перивальвулярное расширение должно быть заподозрено в случаях сохраняющегося необъяснимого жара или вновь развившейся АВ-блокады. Потому электрокардиограмма должна выполняться довольно часто во время лечения, особенно, при аортальном ИЭ. Чреспищеводная ЭхоКГ, МСКТ и ПЭТ/КТ [103] особенно полезны для диагностики перивальвуляр-

ных осложнений, тогда как чувствительность ТЭхоКГ менее 50% [225-228] (см. Раздел 5). Действительно, перивальвулярное расширение зачастую обнаруживается при систематической ЧПЭхоКГ, в частности, при митральной локализации, когда имеется также анулярная кальцификация [101].

8.2.3. Показания и время хирургического вмешательства при неконтролируемой инфекции при ИЭ

Результаты хирургии, когда её причина — неконтролируемая инфекция, гораздо хуже, чем при оперировании по другим причинам [124, 235].

8.2.3.1. Персистирующая инфекция

В некоторых случаях ИЭ, одни антибиотики недостаточны для уничтожения инфекции. Хирургия показана, когда жар и положительный рост культур крови сохраняются несколько дней (7-10 дней), несмотря на адекватный антибактериальный режим и когда внесердечные абсцессы (селезёночный, позвонковый, мозговой или почечный) или другие причины жара исключены. Однако, лучшее время для оперирования в такой ситуации непонятно. Недавно было показано, что сохранение роста культур крови через 48-72 ч после начала антибиотиков является независимым фактором риска внутрибольничной смертности [123]. Эти результаты предполагают, что хирургия должна рассматриваться как вариант при сохранении роста флоры после 3 дней антибиотикотерапии, после исключения других причин (адаптированный антибактериальный режим).

8.2.3.2. Признаки локально неконтролируемой инфекции

Признаки местной неконтролируемой инфекции включают рост вегетаций, формирование абсцесса, псевдоаневризмы и возникновение фистул [213, 236, 237]. Сохранение жара также обычно, и потому операция рекомендуется как можно скорее. Редко, когда нет других причин оперировать, а жар легко контролируется антибиотиками, небольшие абсцессы и псевдоаневризмы могут быть лечены консервативно под пристальным клиническим и ЭхоКГ контролем.

8.2.3.3. Инфекция микроорганизмами, чей терапевтический контроль маловероятен

Хирургия показана при грибковом ИЭ [238, 239], в случаях мультирезистентных организмов (например, MRSA или ванкомицин-устойчивые энтерококки) или редких инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями. Хирургию следует также рассматривать при ЭПК, вызванном стафилококками и не-НАСЕК грамотрицательными бактериями. При ЭНК, вызванном *S. aureus*, хирургия показана, если не достигнут положительный первичный ответ на антибиотик [161, 240, 241] (табл. 22). Наконец,

хирургию следует рассматривать при ЭПК, вызванном *S. aureus*.

В целом, неконтролируемая инфекция наиболее часто обусловлена перивальвулярным расширением процесса и “трудными” микроорганизмами. Если только нет тяжёлой сопутствующей патологии, наличие локально неконтролируемой инфекции — это показание для ранней хирургии при ИЭ.

8.3. Предотвращение системной эмболии

8.3.1. Эмболические события при ИЭ

Эмболические события — частое и угрожающее жизни осложнение ИЭ, связанное с миграцией вегетаций. Чаще всего, при левостороннем ИЭ поражаются головной мозг и селезёнка, тогда как при нативном правостороннем и связанном с внедрёнными инородными телами заболевании развивается эмболия лёгких. Инсульт — тяжёлое осложнение и связан с повышенной заболеваемостью и смертностью [105]. Наоборот, эмболические события могут быть абсолютно бессимптомны у 20-50% пациентов с ИЭ, особенно при возникновении в системном кровотоке. Они могут быть диагностированы неинвазивными методами визуализации [83, 85, 242]. Так, может быть полезна систематическая КТ живота и головного мозга, но следует с осторожностью использовать контрастные вещества при поражении почек и нестабильной гемодинамике, ввиду риска ухудшения функции почек при применении нефротоксичных антибиотиков.

В целом, риск эмболии очень высок при ИЭ, с развитием эмболий у 20-50% пациентов [72, 242-249]. Однако, риск новых событий (после начала антибиотикотерапии) лишь 6-21% [72, 115, 243]. Исследование группы МОЭ [250] показало, что частота инсультов у пациентов, получающих адекватную антимикробную терапию, была 4,8/1000 пациенто-дней в первую неделю терапии, падая до 1,7/1000 пациенто-дней во вторую неделю, и ещё более — дальше.

8.3.2. Прогнозирование риска эмболий

ЭхоКГ играет ключевую роль в прогнозировании эмболических событий [72, 115, 246-252], хотя прогнозирование остаётся сложным у конкретного пациента. С повышением риска эмболии связано несколько факторов, включая размер и подвижность вегетаций [72, 242, 246-253], локализацию на митральном клапане [72, 246-249], увеличение или снижение размеров вегетаций на фоне антибиотикотерапии [72, 253], определённые микроорганизмы (*S. aureus* [72], *S. bovis* [254], *Candida spp.*), прежние эмболии [72], многоклапанный ИЭ [246] и биомаркеры [255]. Среди них, размер и подвижность вегетаций — наиболее важный независимый фактор прогноза эмболического события [253]. Пациенты с вегетациями >10 мм

длиной имеют наиболее высокий риск эмболии [58, 253], и этот риск особенно высок при больших (>15 мм) и подвижных вегетациях, особенно, при стафилококковом ИЭ митрального клапана [219]. Недавнее исследование [113] показало, что риск неврологических осложнений был особенно высоким у больных с очень большими (>30 мм длиной) вегетациями.

Ряд факторов нужно учитывать при оценке эмболического риска. В недавнем исследовании 847 больных с ИЭ, шестимесячная встречаемость новых эмболий была 8,5% [222]. Шесть факторов (возраст, диабет, мерцательная аритмия, прошлая эмболия, длина вегетации и инфекция *S. aureus*) ассоциировались с повышенным риском эмболии и используются для “калькулятора риска” [222].

Какие бы факторы риска ни были у конкретного больного, нужно ещё раз подчеркнуть, что наиболее высок риск эмболии в течение первых дней после начала антибиотикотерапии, затем он быстро снижается, особенно, после двух недель [58, 72, 242, 250], хотя некоторый риск остаётся всё равно, особенно, для очень больших вегетаций [113]. По этой причине, польза от хирургии с целью предотвращения эмболии наиболее высока в течение первых 2 нед. антибиотикотерапии, на пике риска эмболии.

8.3.3. Показания и время хирургического вмешательства для предотвращения эмболии при ИЭ

Избежать эмболического события сложно, так как они чаще всего происходят ещё до госпитализации [222]. Лучший способ снизить риск эмболии — быстрое назначение подходящей антибактериальной терапии [38]. Хотя многообещающее [256, 257], добавление антитромбоцитарной терапии не снижало риска эмболии в единственном опубликованном рандомизированном исследовании [258].

Точная роль ранней хирургии в предотвращении эмболических событий остаётся непонятной. По данным Европейского регистра, размер вегетации был одной из причин вмешательства у 54% пациентов с ЭНК и у 25% с ЭПК [54], но редко был единственной причиной. Ценность ранней хирургии при единственной большой вегетации остаётся непонятной. Недавнее рандомизированное исследование показало, что ранняя хирургия у пациентов с большими вегетациями существенно снижала риск смерти и эмболических осложнений в сравнении с консервативной терапией [9]. Однако, исследованные пациенты были низкого риска и спустя 6 мес. не было значимых различий в смертности от всех причин в группах хирургии и консервативной терапии.

Наконец, решение оперировать рано для предотвращения эмболии должно учитывать наличие уже случившихся эмболий, а также других осложнений ИЭ, размер и подвижность вегетации, возможность

консервативной хирургии и длительность терапии антибиотиками [115]. Суммарная польза от хирургии должна быть взвешена против риска операции и должен учитываться клинический статус и сопутствующая патология пациента.

Основные показания и время хирургии для предотвращения эмболий представлены в таблице 22. Хирургия показана пациентам с персистирующими вегетациями размером более 10 мм после хотя бы одного клинически проявившегося события эмболии или бессимптомного, несмотря на адекватную антибактериальную терапию [58]. Хирургию можно рассматривать при большой (более 15 мм) изолированной вегетации на аортальном или митральном клапане, хотя это решение даётся труднее и должно быть очень аккуратно индивидуализировано в соответствии с вероятностью консервативной хирургии [58].

Вмешательство, предпринятое для предотвращения эмболии, должно быть выполнено очень рано, в течение первых дней после начала антибиотикотерапии (неотложная хирургия), так как риск эмболии наиболее высок в это время [58, 72].

В целом, эмболии случаются очень часто при ИЭ, осложняя 20-50% случаев ИЭ, но снижаясь до 6-21% после начала антибактериальной терапии. Риск эмболии наиболее высок в первые 2 нед. антибиотикотерапии и явно связан с размером и подвижностью вегетации, хотя есть и другие факторы риска. Решение оперировать рано для предотвращения эмболии всегда трудно и специфично для каждого пациента. Предопределяющими факторами являются размер и подвижность вегетации, прежние эмболии, тип микроорганизма и длительность антибиотикотерапии.

9. Другие осложнения ИЭ

9.1. Неврологические осложнения

Клинически выраженные неврологические осложнения развиваются у 15-30% пациентов с ИЭ и в основном связаны с эмболией вегетациями [110, 113, 259]. Неврологическая клиника появляется, в основном, до или во время установления диагноза ИЭ, однако позже могут развиваться новые события. Клиническая картина разнообразна и может включать множество симптомов и признаков у одного и того же пациента, однако доминируют очаговые симптомы, и обычно диагностируется ишемический инсульт. Транзиторная ишемическая атака, внутримозговые или субарахноидальные кровоизлияния, абсцессы мозга, менингит и токсическая энцефалопатия также встречаются, и есть жёсткие основания считать, что ещё у 35-60% пациентов с ИЭ есть клинически не выраженные мозговые эмболии [83, 85, 90]. *S. aureus* чаще ассоциирован с неврологическими осложнениями, чем другие бактерии. С тенденцией к эмболии коррелируют длина и подвижность вегетации [88, 242]. Неврологические осложнения повы-

Таблица 23
Ведение неврологических осложнений ИЭ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
После бессимптомной эмболии или транзиторной ишемической атаки кардиохирургия, если показана, рекомендуется без промедления	I	B	105, 263
Нейрохирургия или эндоваскулярное лечение рекомендуется для очень больших, увеличивающихся или рвущихся внутричерепных инфекционных аневризм	I	C	
После внутричерепного кровоизлияния хирургия обычно должна быть отложена на 1 мес. и более	IIa	B	264-266
После инсульта хирургия, показанная при сердечной недостаточности, неконтролируемой инфекции, абсцессе или сохраняющемся эмболическом риске, должна быть рассмотрена без промедления, как только проходит кома, а кровоизлияние в мозг было исключено на КТ или МРТ	IIa	B	9, 263
Внутричерепные инфекционные аневризмы нужно искать у пациентов с неврологической симптоматикой при эндокардите. КТ- или МР-ангиография должна быть рассмотрена. Если неинвазивные методы отрицательны, а подозрение на внутричерепную аневризму сохраняется, обычная ангиография должна быть рассмотрена	IIa	B	267, 268

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

шают смертность, как и вызывают остаточные явления, особенно, в случае инсульта [113, 259]. Быстрая диагностика и начало антибиотикотерапии имеют большую важность для предотвращения первого рецидива неврологического осложнения [250]. Ранняя хирургия у пациентов высокого риска — второй главный фактор предотвращения эмболий, тогда как антитромботические средства не показали большого значения (см. Раздел 12.7).

Успешное лечение ИЭ требует комбинирования медикаментозного и хирургического подхода у большой доли пациентов. После неврологического события показания к операции обычно остаются и даже усиливаются, но должны быть уравновешены операционным риском и послеоперационным прогнозом. Рандомизированные исследования невозможны, а когортные исследования страдают от ошибок, которые могут быть компенсированы только статистическими методами [115, 260-262]. Однако, риск послеоперационных неврологических осложнений низок после “тихой” мозговой эмболии или транзиторной ишемической атаки, и хирургия рекомендуется без промедления, если остаётся какое-то пока-



Рис. 4. Терапевтические стратегии для пациентов с ИЭ и неврологическими осложнениями.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография.

зание [105]. После ишемического инсульта кардиохирургия не противопоказана, если неврологический прогноз не оценивается как плохой [263]. Данные о том, какое время оптимально для хирургии от момента инсульта, противоречивы, но свежие данные говорят в пользу ранней хирургии [9, 115]. Если мозговое кровоизлияние было исключено КТ, а неврологическое повреждение не критическое (т.е., кома), хирургия, показанная для СН, неконтролируемой инфекции, абсцесса и персистирующего высокого эмболического риска, не должна задерживаться, и может быть выполнена с низким неврологическим риском (3-6%) и хорошей вероятностью полного неврологического восстановления [105, 263]. Напротив, в случаях с внутричерепными кровоизлияниями, неврологический прогноз хуже и хирургию лучше отложить хотя бы на 1 месяц [264, 265]. Правда, в одном недавнем исследовании был показан относительно низкий риск неврологических нарушений при ИЭ у пациентов, которым хирургия проводилась в течение 2 нед. после внутричерепного кровоизлияния [266]. Рабочая группа потому решила установить уровень доказательности как IIa. Если неотложная кардиохирургия нужна, обязательно плотно сотрудничать с нейрохирургической командой и с “Командой эндокардита”. В таблице 23 и на рисунке 4 показано рекомендуемое ведение неврологических осложнений ИЭ.

Визуализация головного мозга обязательна при любом подозрении на неврологическое осложнение ИЭ. Сканирование КТ, с или без контраста, выполняется чаще всего. Более высокая чувствительность МРТ, с или без усиления гадолинием, позволяет

лучше выявлять и анализировать очаги в головном мозгу у пациентов с неврологической симптоматикой, и может повлиять на время хирургии [89] (см. Раздел 5). У пациентов без неврологических симптомов, МРТ мозга обычно выявляет очаги, которые могут повлиять на стратегию терапии; в частности, показания и время хирургии [85, 90]. МРТ мозга часто выявляет микрокровоизлияния (круговые T2* гипоинтенсивности с диаметром до 10 мм) у пациентов с ИЭ. Недостаток связи с кровоизлияниями в паренхиме и отсутствие послеоперационных неврологических осложнений у пациентов с микрокровоизлияниями предполагают, что их не следует считать активным кровотечением и не следует из-за них откладывать хирургию, если она показана [89, 90].

В целом, симптоматические неврологические события развиваются у 15-30% всех пациентов с ИЭ, и есть также “тихие” события. Инсульт (ишемический и геморрагический) связан с повышенной смертностью. Быстрая диагностика и начало адекватной антибиотикотерапии являются наиболее важными для предотвращения первого или повторного неврологического осложнения. После первого неврологического события, кардиохирургия, в общем не противопоказана, за исключением тяжёлого повреждения головного мозга или внутричерепного кровоизлияния.

9.2. Инфекционные аневризмы

Инфекционные (микотические) аневризмы — результат септической артериальной эмболии внутрипросветно или в *vasa vasorum* с последующим распространением инфекции. Инфекционные аневризмы обычно тонкие и легко повреждаются, потому имея тенденцию к разрыву и кровотечению. Не существует установленных предикторов кровотечения и, в отличие от неинфекционных аневризм, размер не представляется адекватным предиктором возможного разрыва [268, 269].

Внутричерепная локализация наиболее часта, и наблюдаемая встречаемость 2-4% — это, вероятно, недооценка, так как некоторые инфекционные аневризмы клинически бессимптомны [267, 270]. Раннее выявление и лечение инфекционных аневризм чрезвычайно важно, учитывая высокую заболеваемость и смертность ввиду разрывов. Клиническая картина очень разнится (это, например, очаговый неврологический дефицит, головная боль, спутанность сознания, судороги), потому визуализация должна выполняться систематически для выявления внутричерепных инфекционных аневризм во всех случаях ИЭ с неврологическими симптомами [268].

Мозговая КТ или МРТ являются адекватными методами диагностики инфекционных аневризм с хорошей чувствительностью и специфичностью [271]. Однако, обычная ангиография остаётся золотым стандартом и должна выполняться, когда отри-

цательны результаты других неинвазивных техник, а подозрение остаётся [267].

Ввиду нехватки рандомизированных исследований, нет общепринятого стандарта ведения инфекционных аневризм. Потому стратегия лечения Команды эндокардита должна быть привязана к конкретному пациенту. Некоторые инфекционные аневризмы могут разрешиться на фоне антибиотиков, тогда как другие требуют хирургических и эндоваскулярных вмешательств, в зависимости от видимости разрыва и сосудистого артериального бассейна, как и клинического статуса пациента [268, 269].

Относительно внутричерепных инфекционных аневризм, рвущиеся аневризмы нужно лечить немедленно хирургически или эндоваскулярно. Не рвущиеся нужно наблюдать методами визуализации на фоне антибиотикотерапии. Если размер аневризмы уменьшается или она полностью разрешается, вмешательство становится ненужным. Однако, если размер аневризмы увеличивается или остаётся неизменным, вероятно, пациенту потребуется вмешательство. С другой стороны, если инфекционная аневризма большая и симптомная, нейрохирургия или эндоваскулярное лечение рекомендуются [272]. Наконец, если требуется ранняя кардиохирургия, преоперативное внутрисосудистое вмешательство может быть рассмотрено до операции, в зависимости от связанных мозговых поражений, гемодинамического статуса пациента и риска процедуры.

9.3. Поражение селезёнки

Инфаркты селезёнки довольно часты и обычно бессимптомны. Сохраняющаяся или возвратная лихорадка, боль в животе и бактериемия предполагают наличие осложнений (абсцесс селезёнки или разрыв). Хотя эмболии в селезёнку довольно часты, абсцессы возникают редко. Сохраняющаяся или возвратная лихорадка и бактериемия дают основание их подозревать. Таким пациентам нужно выполнить КТ, МРТ или УЗИ живота. Недавно также ПЭТ была одобрена для диагностики метастатической селезёночной инфекции при ИЭ [273]. Лечение состоит в правильном режиме антибиотика. Спленэктомия может рассматриваться в случае разрыва или большого абсцесса, который плохо поддаётся терапии, и должна быть проведена до операции на клапане, если только последняя не неотложная. Редко оба вмешательства выполняются одновременно. При высоком хирургическом риске альтернативой может быть чрескожное дренирование [274, 275].

9.4. Миокардит и перикардит

СН может развиваться в связи с миокардитом, который зачастую сопутствует абсцессу или иммунной реакции. Желудочковые аритмии показывают вовлечение миокарда и предполагают плохой прогноз.

Вовлечение миокарда лучше всего диагностировать при помощи ЧПЭхоКГ или МРТ сердца.

Воспалительный ответ, СН, периаулярные осложнения или инфекция сама по себе, могут вызывать выпот в полость перикарда, который может быть знаком более тяжёлого ИЭ. Редко с перикардом могут сообщаться рвущиеся псевдоаневризмы или фистулы, с нередко фатальными последствиями. Гнойный перикардит редок и может потребовать хирургического дренирования [276, 277].

9.5. Нарушения ритма и проводимости сердца

Нарушения проводимости — необычное осложнение ИЭ. В соответствии с данными регистров, их частота между 1% и 15% случаев, и наличие обычно связано с ухудшением прогноза и более высокой смертностью [278].

Нарушения проводимости (обычно атриовентрикулярные блокады, редко блокады ножек пучка Гиса) связаны с распространением инфекции дальше эндокарда, от клапанов к проводящим путям, и чаще сопровождаются перивальвулярными осложнениями. Полный атриовентрикулярный блок наиболее часто ассоциирован с вовлечением клапанов левого сердца (аортальный, 36%; митральный, 33%) [278]. Это связано с анатомическими отношениями атриовентрикулярного узла, который находится близко к некоронарной створке клапана аорты и к передней створке митрального клапана. В исследовании пациентов с ИЭ и полной атриовентрикулярной блокадой, группа патологов показала, что имеется инфекция, часто в виде абсцессов и фистул, которая вовлекает проводящие пути. В случаях пароксизмального атриовентрикулярного блока, на этом уровне было выявлено воспаление, которое может объяснять обратимость события блокады [279].

Наличие нарушений проводимости во время ЭхоКГ-мониторинга у пациентов с эндокардитом может потому сообщать врачам о развитии перивальвулярных осложнений.

В случае эмболии коронарной артерии фрагментами вегетаций, ишемия миокарда может быть субстратом для тахикардий [280].

Фибрилляция предсердий может развиваться у больных с ИЭ и может появиться до диагностики ИЭ или быть его осложнением. Фибрилляция предсердий чаще возникает у пожилых и связана с ухудшением прогноза [281]. Недавно, в большом проспективном исследовании ИЭ, фибрилляция предсердий оказалась связана с повышенным риском эмболий, как были и другие факторы (возраст, диабет, прежняя эмболия, длина вегетаций и инфекция *S. aureus*) [222]. Следовательно, мерцательная аритмия имеет потенциал повышать риск как застойной СН, так и эмболии при ИЭ. Однако, нет специальных данных исследований этой ситуации и нет междуна-

родных соглашений по ведению таких пациентов. Лечение антикоагулянтами для этих пациентов должно быть рассмотрено индивидуально “Командой эндокардита”.

9.6. Мышечно-скелетная патология

Симптомы со стороны мышц и скелета (артралгия, миалгия, боль в спине) часто возникают при ИЭ [282, 283]. Ревматологические проявления могут быть первым признаком ИЭ и быть причиной задержки с диагнозом, особенно, если более привычные признаки незаметны или есть титры связанных с инфекцией антител (например, положительный тест антинейтрофильных цитоплазматических антител) [284, 285]. Артралгия возникает примерно у 10% пациентов, тогда как миалгия — у 12-15% [282, 286]. Боль в спине развивается в примерно 13% случаев, и поясничная боль — самый частый симптом при ИЭ и позвоночном остеомиелите [282, 283, 287, 288]. Периферический артрит возникает примерно в 14% случаев [282]. Распространённость спондилодисцита у пациентов с ИЭ — примерно 1,8-2,5% [282]. Пиогенный позвоночный остеомиелит возникает примерно в 4,6-19% случаев ИЭ с высокой частотой стрептококковой или стафилококковой бактериемии [283, 287]. ИЭ может осложнять или быть осложнением гнойного остеомиелита. Распространённость ИЭ при вертебральном остеомиелите выше при наличии *S. viridans* [288, 289]. КТ, но лучше — МРТ, позвоночника или ¹⁸F-ФДГ-ПЭТ/КТ всего тела [290] следует выполнять при ИЭ с болью в спине или костях. Напротив, ЭхоКГ должна выполняться пациентам с определённым диагнозом пиогенного спондилодисцита/остеомиелита и возможными сердечными причинами предрасположенности к ИЭ.

В случае определённого спондилодисцита и остеомиелита, пролонгирование антибактериальной терапии обычно требуется до тех пор, пока на ¹⁸F-ФДГ-ПЭТ/КТ или МРТ определяются признаки воспалительной активности. Другая мышечно-скелетная патология реже возникает при ИЭ и включает сакроилеит примерно в 1% случаев, — состояние, похожее на ревматическую полимиалгию с болью и утренней скованностью в плечах и бёдрах, проксимальной мышечной слабостью примерно в 0,9% случаев или кожным лейкоцитокластическим васкулитом (пурпура кожи) в 3,6% случаев [282, 289].

9.7. Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность — обычное осложнение ИЭ и может ухудшить прогноз ИЭ. Появление дисфункции почек независимо ассоциировано с риском внутрибольничной смерти [291, 292] и послеоперационных событий [293].

Острая дисфункция почек развивается примерно в 6-30% случаев [291, 292, 294, 295]. Причины множе-

ственны [296, 297]: (1) иммунокомплексный и васкулитный гломерулонефрит; (2) инфаркт почки, в основном, в связи с септической эмболией, развивающийся в любое время течения заболевания; (3) гемодинамическая недостаточность с СН или тяжёлым сепсисом или после кардиохирургии; (4) токсичность антибиотиков (острый интерстициальный нефрит), связанный с аминогликозидами, ванкомицином (синергическая токсичность с аминогликозидами) и даже высокими дозами пенициллинов; и (5) нефротоксичность контрастных средств при визуализации.

Некоторым пациентам может потребоваться гемодиализ, что связано с высокой смертностью [295]. Острая почечная недостаточность менее высокой степени обычно обратима [295]. Чтобы избежать такого осложнения, дозы антибиотиков следует определять с учётом клиренса креатинина с тщательным отслеживанием сывороточных уровней (аминогликозидов и ванкомицина). Визуализации с нефротоксичными контрастами следует избегать, если возможно, у пациентов с гемодинамическими нарушениями или уже имеющейся почечной недостаточностью.

10. Хирургическое лечение: методы и принципы

10.1. Оценка операционного риска

Немного исследований было посвящено использованию шкал оценки операционного риска при ИЭ. Хотя часто используется EuroSCORE II [298], она была разработана и валидирована, в основном, для коронарного шунтирования и хирургии клапанов. Специфические шкалы риска для ИЭ были разработаны: (1) Обществом торакальных хирургов, с базой данных 13617 пациентов [299] и (2) единичным центром De Feo, et al. для ЭНК на основе данных 440 пациентов [300]. Есть исследование сравнения прогностической ценности этих шкал риска по смертности и заболеваемости у больных ИЭ после хирургии, у 146 пациентов [301]. В нём, хотя EuroSCORE II различала смертность и послеоперационную заболеваемость (в частности, инсульт), шкала Общества торакальных хирургов и шкала De Feo, et al. [300] были лучше в прогнозировании операционной смертности после операции по поводу активного ИЭ. Однако ценность этих исследований ограничена малым числом включённых пациентов. Сходно с предыдущими исследованиями, преоперационное использование инотропов или внутриаортальная баллонная пульсация, до операции коронарного шунтирования и требующей диализа почечной недостаточности, были независимыми предикторами операционной и долгосрочной смертности.

Наконец, хотя нет единого совершенного способа оценки риска операции, преоперационная оценка риска важна принципиально. Хотя теоретически

показания для операции при ИЭ понятны (табл. 22), их практическое применение основано больше на клиническом статусе пациента, его сопутствующей патологии и операционном риске.

10.2. Преоперационное и периоперационное ведение

10.2.1. Коронарная ангиография

Коронарография рекомендуется в соответствии с Рекомендациями ESC по ведению клапанных заболеваний сердца [55] у мужчин старше 40 лет, у женщин в постменопаузе и у пациентов с как минимум одним сердечно-сосудистым фактором риска или анамнезом заболевания коронарных артерий. Исключения возникают, когда есть вегетации на аорте, которые могут быть повреждены и оторваны инструментами, или когда необходима экстренная хирургия. В этих ситуациях КТ высокого разрешения можно использовать для исключения выраженного поражения коронарных артерий у гемодинамически стабильных пациентов [55].

10.2.2. Внесердечная инфекция

Если первичный очаг инфекции, ответственный за ИЭ, обнаружен, он должен быть ликвидирован до кардиохирургии, если только хирургия клапана не проводится по экстренным показаниям. В любом случае, очаг нужно уничтожить до окончания антибиотикотерапии.

10.2.3. Интраоперационная ЭхоКГ

Интраоперационная ЧПЭхоКГ наиболее полезна для определения точной локализации и распространения инфекции, направления хирургии, оценки результатов и помощи в послеоперационном ведении [73].

10.3. Хирургические подходы и техники

Две главных цели хирургии — полное удаление инфицированных тканей и реконструкция морфологии сердца, включая восстановление или замену поражённых клапанов.

Если инфекция ограничена внутри створок клапанов, можно использовать любой метод реконструкции или замены. Однако, следует всегда предпочитать реконструкцию, если это возможно, особенно, если ИЭ протекает на митральном или трёхстворчатом клапане без существенного разрушения [302]. Перфорации единичной створки могут быть реконструированы подготовленной глутаральдегидом или неподготовленной аутологичной заплаткой перикарда свиньи. Изолированно или множественно разорванная хорда может быть заменена политетрафторэтиленовой неохордой.

Более выраженное разрушение единственной створки или наличие абсцесса не обязательно — про-

тивопоказание к реконструкции клапана [302]. Напротив, внутриоперационная оценка клапана после хирургической обработки — критически важна в целях определения того, насколько оставшаяся ткань даёт возможность полноценной реконструкции. Необходимость заплатки для формирования полноценного клапана, будь то перикардиальная ткань, трикуспидальный аутографт или перекинутый митральный патч, не показала ассоциации с ухудшением результатов в смысле повтора ИЭ или митральной регургитации, когда процедура выполнялась опытным хирургом [303].

Чтобы избежать паравальвулярных протечек в сложных случаях с локально неконтролируемой инфекцией, полное иссечение инфицированной и нежизнеспособной ткани должно сопровождаться заменой клапана и реконструкцией связанных дефектов, для полноценной фиксации клапана [304].

Механические и биологические протезы не влияют на смертность во время операции [305]. Потому Рабочая группа не формулирует предпочтения по тем или иным заменителям клапанов, но рекомендует индивидуальный подход в каждой конкретной ситуации. Использование инородного материала должно быть сведено до минимума. Малые абсцессы могут быть закрыты напрямую, однако более крупные полости следует дренировать в полость перикарда или же в кровоток.

При ИЭ митрального клапана, успешное восстановление может быть достигнуто опытными командами до 80% случаев, но подобный результат не обязательно сопоставим в центрах с неспециализированной помощью [306]. Более того, хотя хирургия может быть отложена, если контроль инфекции антибиотиками кажется успешным при отсутствии СН, ранняя операция, по современным данным, связана с восстановлением клапана в 61-80% случаев и с лучшей внутрибольничной и долгосрочной выживаемостью [209, 210, 302, 303, 307]. Резидуальная митральная регургитация оценивается ЧПЭхоКГ во время операции. Митральные субанулярные, анулярные и супраанулярные дефекты ткани лучше восстанавливать аутологичным или свиным перикардом, протез клапана затем следует фиксировать реконструированным/усиленным кольцом, если нужно. Выбор техники зависит от вертикального распространения повреждения тканей [308-310]. Использование гомографтов митрального клапана и лёгочных аутографтов (процедура Ross II) также предлагается [311, 312], но их применение ограничено низкой доступностью и трудностью операционной техники, а результаты не стабильно успешны.

При аортальном ИЭ замена клапана механическим или биологическим протезом — техника выбора. Несмотря на это, в центрах с большим опытом восстановления клапана аорты при ИЭ можно достичь

у 33% пациентов. Но всё же опыт по восстановлению клапана аорты очень ограничен по-прежнему и нет доказательств того, связано ли восстановление с улучшением исходов, по сравнению с протезированием [313, 314]. Благодаря биологической совместимости, использование криосохраняемых или стерилизованных гомографтов предлагается для снижения риска персистирующей или возвратной инфекции, особенно, при наличии анулярных абсцессов [315, 316]. Экспертное мнение и стандартная процедура во многих центрах — использование гомографта предпочтительнее перед протезированием, особенно, при наличии абсцессов в основании [316, 317]. Тем не менее, механические протезы и ксенографты привели к сходным результатам в смысле персистирующей или возвратной инфекции и выживаемости, если связаны с полной первичной обработкой анулярных абсцессов [313, 318]. Гомографты или бесстентовые ксенографты могут быть предпочтительны при ЭПК или в случаях, когда есть выраженная деструкция аортального основания с аорто-вентрикулярной недостаточностью [315, 319]. Передняя митральная створка гомографта аорты может быть эффективно использована для реконструкции выносящего тракта. Моноблок аортомитрального гомографта предлагается как хирургический вариант при распространённом двуклапанном ИЭ [320]. В центрах с большим опытом процедура Ross может использоваться для детей или подростков для способствования росту и у молодых взрослых для более длительного функционирования [321, 322].

Трансплантация сердца может рассматриваться в крайних случаях, когда оказались безуспешны повторные операции по эрадикации существующего или рецидивирующего ЭПК [323].

10.4. Послеоперационные осложнения

Ведение пациента после операции должно соответствовать обычным рекомендациям после хирургии клапанов [324], однако должно учитывать специфику ИЭ. Послеоперационное наблюдение должно быть особенно внимательным ввиду известной внутрибольничной смертности оперированных по поводу ИЭ на неотложной или экстренной основе. Смертность варьируется от 10% до 20% в большинстве исследований [1]. Высок также риск осложнений.

Среди наиболее частых осложнений — тяжёлая коагулопатия, требующая лечения факторами свёртывания, рестернотомия ввиду кровотечения или тампонады, острая почечная недостаточность, требующая гемодиализа, инсульт, синдром малого сердечного выброса, пневмония и атриовентрикулярная блокада после радикальной резекции абсцесса корня аорты с необходимостью установки пейсмейкера [325]. Предоперационная электрокардиография, демонстрирующая блокаду левой ножки пучка Гиса,

Таблица 24

Факторы, связанные с повышенной частотой возвратов заболевания

• Неадекватное лечение антибиотиками (препарат, доза, длительность)
• Резистентные 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> , грибки
• Полимикробная инфекция у внутривенных наркоманов
• Эмпирическая антимикробная терапия по поводу культур-негативного эндокардита
• Периаулярное расширение
• Эндокардит протеза клапана
• Персистирующие метастатические очаги инфекции (абсцессы)
• Резистентность к принятым антибактериальным режимам
• Положительные посевы клапанов
• Сохранение лихорадки к семнадцатому дню после операции
• Хронический диализ

является предиктором необходимости постоянного пейсмейкера после операции [23]. Если пациент не переносит операцию, причина смерти чаще всего многофакторная [325].

11. Исходы после выписки: наблюдение и долгосрочный прогноз

Последовательно после внутрибольничного лечения, основные осложнения включают повторную инфекцию, СН, необходимость хирургии клапана и смерть [57, 326, 327].

11.1. Повторное заболевание: рецидив и реинфекции

Обычный риск повторения у выживших больных с ИЭ равен 2-6% [57, 326-332]. Выделяют два варианта повторения эндокардита: рецидив и реинфекцию. Хотя нет в литературе систематической дифференциации, термин “рецидив” относится к повторному эпизоду ИЭ, вызванному тем же микроорганизмом, тогда как “реинфекция” обозначает инфекцию новым микроорганизмом [38]. Когда те же виды оказываются высеяны во время последующего эпизода ИЭ, нет зачатую уверенности, повторение ли это той же инфекции или новое заражение (реинфекция). В этих случаях, молекулярные методы, включая типирование штаммов, должны использоваться [8, 38]. Если подобные техники недоступны или недоступна идентификация обоих изолятов, можно использовать прошедшее время после первого эпизода, чтобы отличить рецидив от реинфекции. Так, хотя колеблется, время между эпизодами заболевания короче для рецидива. В общем, если повтор вызван тем же микроорганизмом в течение 6 мес. после первой инфекции, это считается рецидивом; если больше — реинфекцией [38]. Для таких целей, рекомендуется сохранять изоляты микроорганизмов больных ИЭ в течение хотя бы 1 года [8, 38].

Факторы, связанные с повышенной частотой рецидивов, перечислены в таблице 24. Обычно рецидивы развиваются ввиду недостаточной длительности исходного лечения и сохранения фокуса инфекции. Когда недостаточна длительность лечения или некорректен выбор антибиотика, рецидив следует лечить ещё 4-6 нед. в зависимости от микроорганизма и его чувствительности (помня о риске развития резистентности).

Пациенты после ИЭ имеют повышенный риск реинфекции [332]. Профилактические меры должны быть строгими. Наиболее часта реинфекция у наркоманов с в/в введением (особенно, в течение первого года) [332, 333], после ЭПК [334], у больных на хроническом гемодиализе [326, 332] и у тех, кто имеет множество факторов риска ИЭ [8]. Пациенты с реинфекцией имеют более высокий риск смерти и необходимости замены клапана [325, 332]. Паравальву-

лярная деструкция ассоциирована с более высокой частотой рецидивов и более высокой операционной смертностью [331]. В больших исследованиях хирургически леченных пациентов с ЭНК (358 случаев), у 21% была паравальвулярная деструкция, а свобода от повтора ЭПК в течение 15 лет была у 78,9% [331].

Тип установленного клапана не оказывает влияния на риск повторного ИЭ [325, 331]. Замена клапана и корня аорты протезом-кондуитом показывает те же результаты, что и замена корня гомографтом [335, 336].

11.2. Краткосрочное наблюдение

Первый эпизод ИЭ не следует считать прошедшим навсегда, как только пациент выписан. Остаточные серьёзные изменения в виде регургитации могут декомпенсировать функцию левого желудочка, а повреждение клапана может продолжиться, несмотря на бактериологическое излечение, чаще всего клинически проявляясь острой СН. После окончания лечения, рекомендации по хирургии соответствуют обычным руководствам [55]. Как следствие увеличения вмешательств во время активной фазы инфекции, необходимость поздней операции низка, примерно 3-8% в недавних наблюдениях [326-328].

Пациентов следует обучить признакам и симптомам ИЭ после выписки. Они должны помнить о риске повторения и о том, что вновь развитие жара, озноба и других признаков инфекции требует обязательного и немедленного врачебного внимания, включая бактериологию крови до начала эмпирического применения антибиотиков. Чтобы мониторировать развитие вторичной СН, исходная клиническая оценка и исходная ЧПЭхоКГ должны быть выполнены по завершении антимикробного лечения и повторяться серийно, особенно, в течение первого года наблюдения.

Клиническое наблюдение должно выполняться «Командой эндокардита» или специалистом клиники хирургии клапанов [11, 337]. Регулярная клиническая и ЭхоКГ оценка должна выполняться в течение первого года после окончания лечения [8, 12]. Текущая Рабочая группа также рекомендует брать образцы крови (то есть, число лейкоцитов, С-реактивного белка и т.п.) и посевы крови систематически на первом визите наблюдения и впоследствии, если есть клинически подозрительная ситуация.

Санация ротовой полости и ротовая гигиена, превентивное вмешательство стоматолога и советы по гигиене кожи (включая татуировки и пирсинг) необходимы. Нехватка внимания стоматологов ведёт к постоянному росту частоты возникновения ИЭ [30, 337]. Это увеличение подчёркивает необходимость повторения основ профилактики ИЭ на каждом визите наблюдения.

11.3. Долгосрочный прогноз

В недавних исследованиях выживаемость после завершения лечения показана на уровне 80–90% в первый год, 70–80% за два года и 60–70% за пять лет [57, 326–332]. Главные предикторы долгосрочной смертности — старший возраст, сопутствующие заболевания, повторы и СН, особенно, когда не может быть выполнена хирургическая операция [57, 327, 330].

В сравнении с общей популяцией (стандартизовано по полу и возрасту), пациенты, выжившие после первого эпизода ИЭ, имеют существенно худший прогноз выживания [57]. Такое увеличение смертности особенно высоко в первые несколько лет после выписки и может объясняться поздними осложнениями, как СН, более высоким риском повторов и большей чувствительностью пациента [57, 329]. Собственно, большинство повторов и поздних кардиохирургических вмешательств возникает в этот период времени [57, 328, 329].

В целом, повторы редки после ИЭ и могут быть связаны с неадекватной исходной антибактериальной терапией, устойчивыми микроорганизмами, персистирующим очагом инфекции, наркоманией с в/в введением и хроническим диализом. Пациентов с ИЭ следует информировать о высоком риске повтора и обучать тому, как диагностировать и предотвращать новый эпизод ИЭ. Необходимость в поздней хирургии клапана небольшая.

12. Ведение пациента в особых ситуациях

12.1. Эндокардит протеза клапана

ЭПК — самая тяжёлая форма ИЭ и развивается у 1–6% пациентов с протезами клапанов [338], с частотой 0,3–1,2% пациенто-лет [216, 233, 339, 340]. ЭПК составляет около 10–30% всех случаев ИЭ [341] и вовлекает в равной степени механические и био-

протезы. ЭПК был показан в 16% случаев ИЭ во французском регистре [122], в 26% случаев в Европейском регистре [54] и в 20% случаев из 2670 у пациентов с установленным ИЭ в проспективном когортном исследовании МОЭ [340]. ЭПК по-прежнему связан с трудностями диагностики, определения оптимальной терапевтической стратегии и плохим прогнозом.

12.1.1. Определение и патофизиология

Ранний ЭПК определяется как ИЭ, возникающий в течение 1 года после хирургии, а поздний ЭПК — больше 1 года, так как есть данные о существенной разнице микробиологических профилей, выявляемых до и после этой временной границы [3, 342]. Однако, такое разделение искусственно. Что важно — не время после операции по замене клапана, но не приобретён ли ИЭ периоперационно, и какой микроорганизм вовлечён. Недавнее большое проспективное многоцентровое международное исследование показало, что 37% случаев ЭПК связаны с нозокомиальной инфекцией или не-нозокомиальной связанной со здравоохранением инфекцией у амбулаторных больных с частым обращением в учреждения [340].

Патогенез ЭПК отличается в соответствии как с типом контаминации, так и типом протеза клапана. В случаях периоперационного заражения, инфекция обычно вовлекает соединение кольца и вшитого клапана, ведя к перивальвулярным абсцессам, несостоятельности, псевдоаневризмам и фистулам [339, 343, 344]. При позднем ЭПК могут участвовать дополнительные механизмы. Например, при позднем ЭПК биопротеза инфекция обычно локализована на створках протеза, ведя к вегетациям, разрыву или перфорации створки. Об ЭПК недавно сообщалось после транскатетерной имплантации биоклапана аорты. Ведение такой ситуации соответствует обычному протезу [345, 346]. Риск эндокардита протеза клапана повышается с использованием оротрахеальной интубации и саморасправляющейся клапанной системы.

Последствия ЭПК — обычно регургитация на протезе. Менее часто, большие вегетации могут вызвать обструкцию протеза клапана, что диагностируется ЧПЭхоКГ или иногда ЭхоКГ или флюороскопией.

12.1.2. Диагноз

Диагностика ЭПК сложнее, чем ЭНК. Клиническая картина обычно атипична, особенно, в ранний послеоперационный период, при котором жар и воспалительный синдром могут быть и при отсутствии собственно ИЭ. Однако, сохранение жара должно вызвать подозрение на ЭПК. Как и при ЭНК, диагноз ЭПК основывается на результатах ЭхоКГ и культур крови. Правда, оба часто отрицательны при ЭПК [100]. Хотя ЭхоКГ обязательна при подозрении на ЭПК (рис. 3), её диагностическая ценность ниже,

чем при ЭНК. Отрицательная эхокардиограмма часто обнаруживается при ЭПК [2] и не исключает диагноза, однако обнаружение новой перипротезной протечки — это большой критерий; в случае её выявления следует рассмотреть дополнительную визуализацию (КТ или ядерные методы).

При ЭПК чаще бывают стафилококковая или грибковая инфекции, а стрептококковая менее часта, чем при ЭНК. Стафилококки, грибки и грамотрицательные бактерии — основные причины раннего ЭПК, тогда как микробиология позднего ЭПК отражает таковую при ЭНК, со стафилококками, оральными стрептококками, *S. bovis* и энтерококками как основными причинами — внебольничными. Стафилококки и энтерококки — наиболее частые причины эндокардита имплантируемого протеза клапана [345, 346].

Критерии Duke показали полезность в диагностике ЭНК с чувствительностью 70-80% [100, 347], но они менее полезны при ЭПК ввиду низкой чувствительности в этой ситуации [348, 349]. Недавно ядерные техники, в частности, ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ, показали полезность для диагностики ЭПК [93]. Потому было сделано добавление аномального захвата ФДГ как новый большой критерий ЭПК. Был предложен алгоритм по обследованию пациентов с подозрением на ЭПК, включая ЭхоКГ и ПЭТ/КТ (рис. 3) [93].

12.1.3. Прогноз и лечение

Для ЭПК показана высокая внутрибольничная смертность на уровне 20-40% [338, 341]. Как при ЭНК, оценка прогноза принципиально важна для ЭПК, так как даёт возможность выявлять подгруппы высокого риска, нуждающиеся в агрессивной терапии. Несколько факторов ассоциировано с плохим прогнозом при ЭПК [161, 216, 350-353], включая старший возраст, диабет, связанные со здравоохранением инфекции, стафилококковые и грибковые инфекции, ранний ЭПК, СН, инсульт и внутрисердечные абсцессы. Среди них, наиболее мощные маркеры — осложнённый ЭПК и инфекция стафилококком. Этим пациентам нужно агрессивное лечение, состоящее в адекватной терапии антибиотиками и ранней радикальной хирургии.

Антимикробная терапия для ЭПК такая же, как для ЭНК. Исключение — *S. aureus* при ЭПК, который требует длительной (не менее 6 недель) антибактериальной терапии (в частности, вместе с аминогликозидами) и зачастую использование рифампицина.

Хирургия при ЭПК следует общим принципам таковой для ЭНК. Радикальная первичная обработка в этих случаях значит удаление всего инфицированного инородного материала, включая сам протез, и любые кальцинированные остатки после прежнего вмешательства. Гомографты, бесстентовые

ксенографты или аутографты могут рассматриваться при аортальном ЭПК, а замена корня гомо- или ксенографтом показана при любой аномалии корня аорты, которая затрагивает синусы аорты. Альтернативно, может использоваться кондуит Дакрона (Dacron) [336].

Лучший терапевтический подход при ЭПК по-прежнему обсуждается [221, 354-359]. Хотя в общем хирургия рассматривается как лучший вариант, если ЭПК вызывает тяжёлую дисфункцию протеза или СН [220], она была выполнена только у 50% пациентов с ЭПК в Европейском регистре [54] — та же доля, что и для ЭНК. Другие исследования сообщают сходные данные [221, 340]. Ранняя хирургия была связана с более низкой внутрибольничной и однолетней смертностью в большой когорте 4166 пациентов, включая ИЭ и нативного, и протезированного клапана, осложнённые СН [216]. Напротив, после уравнивания по клиническим характеристикам и отклонений по выживаемости, ранняя замена клапана не была ассоциирована с меньшей смертностью в сравнении с медикаментозной терапией в большой международной когорте [37]. Однако, в этих исследованиях хирургия была предпочтительна в подгруппе пациентов с более высокой необходимостью в хирургии, включая регургитацию, вегетации и несостоятельность или паравальвулярный абсцесс/фистулу [37].

Потому хирургическая стратегия рекомендуется для ЭПК в подгруппах высокого риска, выделяемых по оценке прогноза, т.е. ЭПК осложнённый СН, тяжёлая дисфункция протеза, абсцесс или персистирующая лихорадка (табл. 22). Экстренная хирургия показана только в случаях рефрактерной застойной СН, ведущей к отёку лёгких или шоку, как и при ЭНК. Напротив, пациентов с неосложнённым не-стафилококковым и не-грибковым поздним ЭПК можно вести консервативно [350, 357, 358]. Однако, тех пациентов, которых исходно лечили медикаментозно, нужно наблюдать более пристально ввиду риска поздних событий.

В целом, ЭПК представляет 20% всех случаев ИЭ, с растущей встречаемостью. Диагноз ЭПК сложнее, чем ЭНК. Осложнённый ЭПК и стафилококковый ЭПК связаны с худшим прогнозом, если ведутся нехирургически. Эти формы ЭПК должны получать агрессивную терапию. Пациенты с неосложнённым не-стафилококковым поздним ЭПК могут получать консервативную терапию и внимательное последующее ведение.

12.2. ИЭ имплантированных устройств

12.2.1. Введение

Инфекция имплантированных в сердце устройств (ИСУ) — тяжёлое заболевание, связанное с высокой смертностью [360]. Растущая частота установки ИСУ сама по себе сопутствует росту доли больных стар-

шего возраста с большим числом сопутствующих заболеваний, что ведёт к высокой частоте инфицирования ИСУ и растущей встречаемости ИЭ [361]. Частота инфекции постоянного водителя ритма различна в различных исследованиях [362, 363]. Популяционное исследование показывает частоту инфекции ИСУ на уровне 1,9 на 1000 устройство-лет и более высокую вероятность инфекции для имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора в сравнении с постоянными водителями ритма [364]. Как диагноз, так и терапевтическая стратегия особенно сложны у этих пациентов [365].

12.2.2. Определения инфекции сердечных устройств

Следует различать локальную инфекцию устройства и ИЭ, связанный с ИСУ (ИЭИСУ). Локальная инфекция определяется как инфекция, ограниченная карманом самого устройства и клинически предполагается при наличии признаков местного воспаления в кармане генератора, включая эритему, повышение местной температуры, флюктуацию, несостоятельность раны, эрозии, болезненность и пулulentное отделяемое [366]. ИЭИСУ определяется как инфекция, распространяющаяся по электродам, створкам клапанов или поверхности эндокарда. Однако, дифференцировать локальную инфекцию устройства и ИЭИСУ зачастую сложно. В одном исследовании [367] посевы интраваскулярных сегментов электродов были положительны в 72% из 50 пациентов с манифестацией, жёстко ограниченной местом имплантации. Однако, возможность интраоперационной контаминации электрода не может быть исключена у таких пациентов.

12.2.3. Патофизиология

Карман может быть инфицирован на момент имплантации, во время последующих манипуляций или если генератор или подкожные электроды проникают наружу. Инфекция кармана может двигаться по ходу внутрисосудистой части электрода, вовлекая внутрисердечную часть пейсмейкера или кардиовертера-дефибриллятора. Наоборот, карман или внутрисердечная часть электрода могут быть инфицированы ввиду гематогенного распространения инфекции из удалённого очага. Результатом может быть образование вегетаций, которые можно обнаружить везде, от вены, в которую вводится электрод, до верхней полой вены, на электроде или трёхстворчатом клапане, как и на эндокарде правого предсердия или желудочка. Септические эмболы лёгких — частое осложнение ИЭИСУ.

12.2.4. Факторы риска

С инфекцией ИСУ связано несколько факторов риска [366, 367]. Факторы пациента включают почечную недостаточность, использование корти-

костероидов, застойную СН, образование гематомы, диабет или использование антикоагулянтов [368-370]. В дополнение, особенности процедуры могут играть важную роль в развитии инфекции ИСУ. Такими факторами являются вид вмешательства [371, 372], ревизии, место вмешательства, количество внедрённого оборудования, использование перипроцедурного временного водителя ритма, неиспользование периоперационных профилактических антибиотиков [373], лихорадка в течение 24 ч до имплантации и опыт оператора [374].

12.2.5. Микробиология

Стафилококки, а особенно, КоНС, ответственны за 60-80% случаев в большинстве исследований [375, 376]. Описан ряд вариантов видов КоНС [366, 377]. Устойчивость к метициллину среди стафилококков варьируется между исследованиями [376, 378], но невысокая частота метициллин-устойчивых КоНС показана для лиц без анамнеза контакта с медицинскими учреждениями, тогда как высокий уровень устойчивости к метициллину у КоНС связан с источником в лечебных учреждениях [379]. Полимикробная инфекция иногда включает и один вид КоНС [376, 380, 381]. *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium acnes*, грамотрицательные бактерии и *Candida spp.* редко выделяются как патогены при инфекции ИСУ [366, 376, 377].

12.2.6. Диагностика

Клиническая презентация зачастую обманчива, с преобладанием респираторных и ревматических синдромов, локальных признаков инфекции [382]. ИЭИСУ следует подозревать при наличии необъяснимого жара у пациента с ИСУ. Лихорадка зачастую не выражена, особенно, у пожилых. Как и при других формах ИЭ, посевы крови и ЭхоКГ — краеугольные камни диагностики. Бактериемия *S. aureus* может быть единственным проявлением инфекции устройства.

ЭхоКГ играет ключевую роль при ИЭИСУ и полезна для диагностики как вегетаций на электродах, так и вовлечения створок, для обščёта регургитации на трёхстворчатом клапане, измерения вегетаций и наблюдения после экстракции электрода. Несколько факторов для оценки прогноза могут быть выявлены ЧПЭхоКГ и ЭхоКГ, например, выпот в полость перикарда, дисфункция желудочка и измерение давления в лёгочном русле. ЧПЭхоКГ имеет более высокую чувствительность и специфичность для диагностики связанного с электродом эндокардита [381-385]. ЧПЭхоКГ позволяет визуализировать электрод в нетипичном месте, например, в проксимальной части верхней полой вены, и в областях, которые трудно визуализировать

ЭхоКГ. В дополнение, чувствительность ЧПЭхоКГ для вовлечения левых отделов сердца или перивальвулярного распространения инфекции выше, чем у ЭхоКГ. Говоря об их комплементарной роли, рекомендуется выполнять оба исследования при подозрении на ИЭИСУ.

При наличии инфицированного материала вдоль электрода без вегетаций размером, который можно измерить, и ЧПЭхоКГ, и ЭхоКГ могут быть ложноотрицательны при ИЭИСУ. Внутрисердечная ЭхоКГ может оказаться уместной и эффективной у пациентов с имплантированными устройствами [386] и имеет более высокую чувствительность для определения вегетаций на таких устройствах [386-388].

Обычное ЭхоКГ-исследование не исключает ИЭИСУ. В сложных случаях можно прибегнуть к сцинтиграфии с радиомечеными лейкоцитами [389] и ¹⁸F-ФДГ-ПЭТ/КТ-сканированию [108, 390], которые описаны как дополнительные методы в диагностике ИЭИСУ и связанных осложнений, включая лёгочные септические абсцессы.

Критерии Duke трудно применять к таким пациентам ввиду низкой чувствительности [347]. Модифицированные критерии Duke были предложены [382, 391], включая локальные признаки инфекции и лёгочной эмболии как большие критерии [382].

12.2.7. Лечение

При ИЭИСУ следует применять продлённую антибиотикотерапию, полностью удалив устройство [360, 391].

12.2.8. Антимикробная терапия

Антимикробная терапия при ИЭИСУ должна быть индивидуализирована и основана на посевах и тестах чувствительности, если возможно (Раздел 7). Поскольку большинство инфекций так или иначе связаны со стафилококками, а среди них около 50% метициллин-резистентны [376, 392], ванкомицин следует применять эмпирически сразу, до получения данных бактериологии. Даптомицин, одобренный для ИЭ справа и бактериемии *S. aureus* [168], многообещающий препарат для лечения инфекции ИСУ [393-395]. До удаления устройства, но после посевов, нужно начинать в/в антибиотиков. Нет данных клинических исследований об определении оптимальной длительности антимикробной терапии. Длительность терапии должна быть 4-6 нед. в большинстве случаев [362]. Хотя бы 2 нед. парентерального введения рекомендуется после удаления всех инфицированных устройств у пациентов с инфекцией кровотока. Пациенты с устойчивыми (более 24 ч) посевами крови, несмотря на удаление ИСУ и адекватную антимикробную терапию, должны получать парентерально препараты как минимум 4 нед. [362, 366].

12.2.9. Полное удаление устройства и экстракция электрода

В случае определённого ИЭИСУ, медикаментозная терапия одна ассоциирована с более высокой смертностью и риском повтора [360, 363, 391]. По этой причине рекомендуется удаление ИСУ во всех случаях подтверждённого ИЭИСУ и должно рассматриваться, если ИЭИСУ только предполагается в случае скрытой инфекции без какого-либо ясного источника, кроме самого устройства [396].

Полное удаление системы — рекомендованный способ лечения для пациентов с установленным ИЭИСУ [363, 391, 396]. Принимая во внимание риск открытой операции [380], трансвенозная экстракция электрода кажется предпочтительным методом. Важно удалить все устройства, чтобы предотвратить повторение инфекции [368, 397]. В опытных центрах смертность во время процедуры показана на уровне 0,1-0,6% [396, 398]. Долгосрочная смертность варьируется между подгруппами, но уровни выше при системных инфекциях [399]. Трансвенозная экстракция тоже не без риска, и сложность процедуры варьируется существенно между видами электродов и их особенностями. Типичные электроды ИКД тяжелее удалить, чем электроды коронарных синусов, которые обычно удаляются простым вытягиванием вручную [400-402]. Трансвенозная экстракция должна выполняться только в центрах, вовлечённых в достаточное число таких процедур, чтобы быть готовыми использовать кардиоторакальную хирургию в случае экстренной торако- или стернотомии [396, 403].

Эмболия лёгочных артерий как результат отрыва вегетаций во время экстракции возникает часто, особенно, если вегетации большие [367, 404]. Но эти эпизоды часто бессимптомны, и чрескожная экстракция остаётся рекомендуемым методом даже в случаях больших вегетаций [360, 391, 404], так как общие риски выше при хирургическом удалении [367, 380].

Некоторые авторы рекомендуют хирургию пациентам с большими вегетациями [405]. Пока не будут собраны дополнительные данные, решения о чрескожном или хирургическом удалении электродов с вегетациями больше 2 см должны быть индивидуальными.

Другие показания хирургического подхода по удалению электрода включают пациентов, которым нужна временная замена клапана или его восстановление в связи с ИЭ, либо пациентам, у которых устройство не удаляется после попыток чрескожного извлечения. Но следует отметить, что смертность при хирургическом удалении высока у этой группы нередко пожилых пациентов с множеством сопутствующей патологии [380].

Таблица 25

Связанный с внутрисердечными устройствами эндокардит: диагноз, лечение и профилактика

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
А. Диагностика			
1. Три или более раз посев крови рекомендуется перед скорым началом антимикробной терапии для ЭИСУ	I	C	
2. Посев с электрода рекомендован, когда устройство извлечено	I	C	
3. ЧПЭхоКГ у пациентов с подозрением ЭИСУ с положительной или отрицательной культурой крови, независимо от результатов ТЭхоКГ рекомендуется, чтобы выявить связанную с электродом инфекцию клапана и эндокардит	I	C	
4. Внутрисердечная ЭхоКГ может быть рассмотрена у пациентов с подозрением на ЭИСУ, положительным посевом крови и отрицательной ЭхоКГ	IIb	C	
5. Сцинтиграфия с радиомечеными лейкоцитами или ¹⁸ F-ФДГ ПЭТ/КТ могут быть рассмотрены как дополнительные средства у пациентов с подозрением на ЭИСУ, положительным посевом крови и отрицательной ЭхоКГ	IIb	C	
Б. Принципы лечения			
1. Продлённая (т.е. перед или после удаления) антибиотикотерапия и полное удаление устройства (вместе с электродами) рекомендуются при определённом ЭИСУ, как и при предполагаемом инфицировании кармана имплантации	I	C	
2. Полное удаление устройства должно быть рассмотрено на основе скрытой инфекции без другого явного источника инфекции	IIa	C	
3. У пациентов с эндокардитом и внутрисердечным устройством без данных за ассоциированную инфекцию устройства, полное удаление устройства следует рассмотреть	IIb	C	
В. Способ удаления устройства			
1. Чрескожная экстракция рекомендуется у большинства пациентов с ЭИСУ, даже у тех, у кого вегетации >10 мм	I	B	382, 391, 405
2. Хирургическая экстракция должна быть рассмотрена, если чрескожная экстракция неполная или невозможна, или, когда ассоциирована с тяжёлым деструктивным эндокардитом трёхстворчатого клапана	IIa	C	
3. Хирургическое удаление может быть рассмотрено у пациентов с большими вегетациями (>20 мм)	IIb	C	
Г. Реимплантация			
1. После удаления устройства, рекомендуется оценка необходимости реимплантации	I	C	
2. Когда показано, реимплантация должна быть отложена, чтобы дать несколько дней или недель антибиотикотерапии	IIa	C	
3. “Временная” ипсилатеральная активная фиксация должна быть рассмотрена у зависимых от пейсмейкера пациентов, требующих достаточного антибактериального лечения перед реимплантацией	IIb	C	
4. Временная стимуляция не рекомендуется всем	III	C	
Д. Профилактика			
1. Рутинная антибиотикопрофилактика рекомендуется до имплантации устройства	I	B	367, 368, 373
2. Потенциальные источники сепсиса должны быть уничтожены за 2 и более недели до имплантации внутрисосудистого или внутрисердечного инородного материала, исключая экстренные процедуры	IIa	C	

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ЭИСУ — эндокардит имплантированного сердечного устройства, ФДГ — фтордезоксиглюкоза, ПЭТ — позитрон-эмиссионная томография, КТ — компьютерная томография.

12.2.10. Реимплантация

Первый шаг перед реимплантацией — повторная оценка показаний для установки ИСУ [377, 403]. В существенном числе случаев реимплантация не нужна [366, 398]. Устройство следует устанавливать на контралатеральной стороне. Нет чётких рекомендаций в отношении времени реимплантации. Факторы вроде бактериемии, сохраняющихся вегетаций и зависимости от пейсмейкера или кардиовертера могут учитываться индивидуально для каждого пациента. Немедленной реимплантации нужно избегать ввиду риска реинфекции [366, 377, 398, 403]. Посевы крови должны быть отрицательны как минимум 72 ч до установки нового устройства. В случаях доказанной остаточной инфекции клапана, имплантацию следует отсрочить как минимум на 14 дней [366, 406].

Временный пейсмейкер несёт риск последующего инфицирования ИСУ [367] и по возможности нужно

избежать его использования. У пейсмейкер-зависимых пациентов временное использование активно фиксируемых электродов, соединённых с внешними устройствами, описывается как “бриджинг” (создание перехода) [407], который делает возможной раннюю мобилизацию с уменьшением риска связанных с пейсмейкером нежелательных явлений [408-410].

12.2.11. Профилактика

Хотя нет крупных контролируемых исследований по этому поводу, перед имплантацией рекомендуется антибиотикопрофилактика [367, 368, 373]. Цефалоспорины первого поколения, как цефазолин (6 г/день до 24-36 ч после вмешательства), обычно применяются как профилактика и должны быть применены парентерально в течение 1 часа до процедуры.

Ванкомицин, тейкоплагин и даптомицин могут рассматриваться вместо цефазолина в центрах, где

высока резистентность стафилококков к оксацилину, а также у пациентов высокого риска или при противопоказаниях к цефалоспорином. Их всегда следует начинать до процедуры, в соответствии с их фармакокинетическими свойствами.

В целом, ИЭИСУ — одна из наиболее сложных для диагностики форм ИЭ и должна быть под подозрением при наличии симптомов, часто обманывающих, особенно у пожилых больных. Прогноз плохой, отчасти потому, что это состояние возникает у стариков с множеством сопутствующих заболеваний. У большинства пациентов ИЭИСУ нужно лечить длительно антибиотиками, а также извлечь устройство. В таблице 25 показаны основные особенности диагностики, лечения и предотвращения ИЭИСУ.

12.3. ИЭ в отделениях интенсивной терапии

Госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ) — зачастую обычная часть движения пациента после хирургии по поводу ИЭ. Кроме того, пациенты могут быть переведены в ОИТ ввиду гемодинамической нестабильности, связанной с тяжёлым сепсисом, тяжёлой СН и/или клапанной патологией или органной недостаточностью в связи с осложнениями ИЭ [411, 412]. Частота нозокомиальной инфекции повышается и у пациентов может развиваться ИЭ как результат инфекции, ассоциированной с лечебным учреждением, в период госпитализации или нахождения в ОИТ. Наконец, диагноз ИЭ может быть довольно сложным, будучи установлен только после смерти у некоторого числа больных [413]. Несмотря на достижения в диагностике и лечении, смертность остаётся особенно высокой у критически больных пациентов, варьируясь от 29% до 84% [411, 414, 415].

Предположение о числе пациентов, требующих перевода в ОИТ по поводу ИЭ, непросто. В ретроспективном многоцентровом обсервационном исследовании 4106 пациентов, госпитализированных в четыре ОИТ, ИЭ был обнаружен в 0,8% [416]. Причинами перевода в ОИТ были застойная СН (64%), септический шок (21%), неврологические проблемы (15%) и сердечно-лёгочная реанимация (9%) [416]. Заболеваемость в области интенсивной терапии высока, с долей требующих искусственной вентиляции лёгких до 79%, 73% требующих инотропной поддержки и 39% с почечной недостаточностью.

12.3.1. Флора

Немного данных имеется в отношении причинных микроорганизмов при ИЭ в ОИТ. Исследования случаев показали, что стафилококки — наиболее частый этиологический фактор, участвующий в почти 74% всех нозокомиальных ИЭ. Стрептококки — вторая наиболее частая причина. Грибковый ИЭ — растущая проблема в ОИТ, с *Candida* ИЭ, чаще развивающимся в ОИТ, нежели в не-ОИТ среде [417]. Дол-

жен быть индекс повышенной настороженности по поводу ИЭ в ОИТ, в частности, там, где нет ответа на антимикробную терапию.

12.3.2. Диагностика

Диагностические критерии ИЭ в ОИТ аналогичны таковым для не-ОИТ популяции. Однако, клиническая манифестация может быть атипичной, и классические признаки могут быть замаскированы сопутствующей патологией и интенсивной терапией как таковой. Так, пирексия может быть объяснена другой приобретённой в стационаре инфекцией, неврологические осложнения замаскированы седацией, другая патология и поражение почек списаны на имеющиеся заболевания. ЭхоКГ может быть сомнительна в ОИТ, со сниженной чувствительностью ЭхоКГ для диагностики ИЭ. Должен быть относительно низкий порог для проведения ЧПЭхоКГ у критически больных пациентов с катетерной инфекцией кровотока *S. aureus* ввиду высокой вероятности вызвать ИЭ. Если ЧПЭхоКГ отрицательна, это может сократить срок применения антибиотиков.

12.3.3. Ведение

Пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком следует вести согласно международным рекомендациям [418]. Антимикробная терапия и показания к хирургии в пациентов с ИЭ описаны в Разделах 7 и 10, соответственно. Однако, статус экстренности отвечает за самый высокий уровень смертности у оперированных по поводу ИЭ [299], и пациенты с баллами по SOFA более 15, посчитанными в день хирургии, имеют наихудшие исходы [125]. Принятие решения у этих критических пациентов, когда существуют показания и противопоказания к кардиохирургии, очень непросто и должно проходить в контексте междисциплинарной “Команды эндокардита”.

12.4. Правосторонний ИЭ

Правосторонний ИЭ составляет 5-10% всех случаев [419, 420]. Хотя он может развиваться у пациентов с пейсмейкерами, ИКД, центральными венозными катетерами или ресинхронизирующими устройствами, чаще всего он возникает у наркоманов с в/в введением, особенно, при сопутствующей ВИЧ-инфекции, либо при иммуносупрессии [420-422]. *S. aureus* преобладает (60-90% случаев) [419, 423], с метициллин-резистентными штаммами всё более распространёнными [414]. Частота полиинфекции также повышается [424]. Трёхстворчатый клапан вовлекается чаще других, но другие клапаны — включая левосторонние — тоже могут быть инфицированы [425]. Внутрибольничная смертность примерно 7% [426-429].

12.4.1. Диагноз и осложнения

Обычная манифестация правостороннего ИЭ — сохраняющаяся лихорадка, бактериемия и множественные септические лёгочные эмболы, что может проявляться как боль в груди, кашель и кровохарканье. Если есть системная эмболия, следует исключить парадоксальную эмболию и ассоциированный левосторонний ИЭ. Изолированная правосторонняя СН редка, но может быть вызвана лёгочной гипертензией или тяжёлой правосторонней регургитацией или обструкцией [425]. Лёгочная гипертензия может быть вторична по отношению в левостороннему ИЭ.

ЭхоКГ позволяет выявить вовлечение трёхстворчатого клапана благодаря передней его локализации и обычно большим вегетациям [430, 431]. Евстахийев и лёгочный клапаны также нужно осматривать. ЧП-ЭхоКГ более чувствительна в выявлении вегетаций на лёгочном клапане [432] и связанного вовлечения левых отделов.

12.4.2. Прогноз и лечение

Длина вегетаций более 20 мм и грибковая этиология были главными предикторами смерти в большом ретроспективном когортном исследовании правостороннего ИЭ у наркоманов с в/в введением [433]. Для ВИЧ-инфицированных число CD4 <200 клеток/мкл имеет прогностическое значение [420, 421].

12.4.2.1. Антимикробная терапия

Выбор эмпирической антимикробной терапии основан на подозреваемом микроорганизме, типе препарата и смеси, применяемой наркоманом, а также локализации инфекции [424]. В любом случае, *S. aureus* всегда должен входить в спектр. Исходное назначение лечения включает пенициллиназу-устойчивые пенициллины, ванкомицин или даптомицин, в зависимости от местной распространённости MRSA [424], в комбинации с гентамицином. Если пациент применяет пентазоцин, нужно добавлять антисинегнойный препарат [434]. Если наркоман применяет коричневый героин в лимонном соке, должно рассматривать наличие *Candida spp.* (но не *Candida albicans*) и добавить антигрибковое лечение [435]. Как только изолированы конкретные микроорганизмы, терапию нужно изменить, соответственно.

Довольно цельные данные показывают, что двухнедельное лечение может быть достаточно и что добавление аминогликозидов может не быть обязательным [436]. Двухнедельное лечение оксациллином (или клоксациллином) без гентамицина эффективно для большинства пациентов с изолированным трёхстворчатым ИЭ, если все критерии есть из следующего списка:

- MSSA,
- хороший ответ на лечение,

- отсутствие эмпиемы и метастазов инфекции,
- отсутствие сердечных и внесердечных осложнений,
- отсутствие связанной инфекции протеза клапана или левосторонней инфекции,
- вегетация размером меньше 20 мм, и
- отсутствие иммуносупрессии (менее 200 CD4 клеток на микролитр) с или без СПИД.

Ввиду ограниченной бактерицидной активности, плохого проникновения в вегетации и повышенного выведения препарата у наркоманов с в/в введением, гликопептиды (ванкомицин) не следует использовать в двухнедельном курсе. Стандартный 4-6-недельный режим следует использовать в следующих ситуациях:

- медленный клинический или микробиологический ответ (более 96 ч) на антибиотик [426];
- правосторонний ИЭ, осложнённый правосторонней СН, вегетации более 20 мм, острая дыхательная недостаточность, септические метастазы вне лёгких (включая эмпиему) или внесердечные осложнения, например, острая почечная недостаточность [426];
- терапия антибиотиками, отличными от пенициллиназу-устойчивых пенициллинов [437];
- наркомания с в/в введением с тяжёлой иммуносупрессией (число CD4 менее 200 клеток в микролитре) с или без СПИД [438]; или
- ассоциированный левосторонний ИЭ.

Альтернативно, если стандартный в/в путь невозможен, правосторонний ИЭ с *S. aureus* у наркоманов с в/в введением можно лечить перорально ципрофлоксацином (750 мг дважды в день) плюс рифампицин (300 мг дважды в день), предполагая, что штамм полностью чувствителен к обоим препаратам, случай неосложнённый, а приверженность пациента проверяется тщательно [439]. В одном рандомизированном контролируемом исследовании показана эффективность даптомицина не хуже в сравнении со стандартной терапией при лечении инфекций *S. aureus*, включая правосторонний ИЭ [168]. Когда используется даптомицин, большинство авторов рекомендует применять высокие дозы (10 мг/кг/24 ч) и комбинировать с клоксациллином или фосфомицином для избегания развития резистентности к этому препарату [174]. Гликопептиды (например, ванкомицин) или даптомицин — препараты выбора для инфекций MRSA. Ванкомицин может иметь меньшую эффективность при инфекциях, вызванных MRSA штаммами с МИК выше 1 мкг/мл [171, 172, 440]. В этих случаях, даптомицин мог бы быть препаратом выбора. Для микроорганизмов, отличных от *S. aureus*, терапия у наркоманов с в/в введением не отличается от таковой у не-наркоманов.

12.4.2.2. Хирургия

Учитывая частоту рецидивов ИЭ при продолжении употребления наркотических средств, у наркоманов

Таблица 26

Показания к хирургическому лечению
правостороннего ИЭ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Хирургическое лечение следует рассмотреть в следующих ситуациях: • Сложные для уничтожения микроорганизмы (сохраняющиеся грибки) или бактериемия >7 дней (например, <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>), несмотря на адекватную антимикробную терапию, или • Сохраняющиеся вегетации трёхстворчатого клапана >20 мм после повторной лёгочной эмболии с или без сопутствующей правожелудочковой недостаточности, или • Правосторонняя сердечная недостаточность, вторичная по отношению к тяжёлой регургитации на трёхстворчатом клапане с плохим ответом на терапию диуретиками	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности.

манов с правосторонним ИЭ нативного клапана хирургии следует избегать, и она должна рассматриваться в следующих случаях (табл. 26):

— правосторонняя СН вторичная к тяжёлой регургитации на трёхстворчатом клапане с плохим ответом на диуретики;

— ИЭ, вызванный микроорганизмами, которые трудно уничтожить (например, персистирующие грибки) или бактериемия в течение как минимум 7 дней (например, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), несмотря на адекватную антимикробную терапию [441];

— вегетации на трёхстворчатом клапане более 20 мм, которые сохраняются после повторной лёгочной эмболии с или без сопутствующей правосторонней СН [426, 433].

Кардиохирургия у ВИЧ-инфицированных наркоманов с ИЭ не ухудшает прогноз ни ИЭ, ни ВИЧ-инфекции.

Данные недавнего национального исследования показали, что тремя самыми распространёнными хирургическими стратегиями для ИЭ трёхстворчатого клапана являются: вальвулоэктомия, восстановление клапана и замена клапана [429]. Замена трёхстворчатого клапана применяется в большинстве случаев, и в основном используются биопротезы. Некоторые авторы предпочитают восстановление клапана (избегая, где возможно искусственных материалов) перед его заменой, но последняя не улучшала исходов в сравнении с заменой или вальвулоэктомией [429]. Вальвулоэктомия без замены протезом может быть выполнена в исключительных случаях, но может быть связана с тяжёлой послеоперационной правожелудочковой СН, особенно, при наличии лёгочной гипертензии. В этих случаях, клапан может быть протезирован, как только вылечена инфекция, а использование наркотиков прекращено. Замены лёгочного клапана следует избегать, но если она считается необходимой, предпочтительно использовать гомографт (или если невозможно, ксенографт).

В целом, правосторонний ИЭ — это, в первую очередь, заболевание, которое развивается у наркоманов с в/в введением и у пациентов с ВПС. Диагностические признаки включают респираторные симптомы и лихорадку. *S. aureus* выявляется чаще всего. ЭхоКГ имеет большое значение в этой группе больных. Несмотря на относительно низкую смертность при госпитализации, правосторонний ИЭ часто повторяется у наркоманов с в/в введением, и хирургия рекомендуется, если есть устойчивые к терапии клинические симптомы, безуспешность медикаментозной терапии, повторяющиеся септические эмболы в лёгкие или парадоксальная эмболия.

12.5. ИЭ при врождённых пороках сердца

Популяция детей и взрослых с ВПС растёт, и это основной субстрат ИЭ у молодых пациентов.

Но информации по этой патологии в такой группе больных немного, так как мало систематических исследований, а ретроспективные данные часто связаны со специфическими выборками в специализированных центрах, которые трудно расширить на общую популяцию.

Сообщается распространённость ИЭ при ВПС в 15-140 раз большая, чем в общей популяции (самый высокий уровень — из центра с высокой специализацией) [442, 443]. Встречаемость ниже у детей (0,04% в год), чем у взрослых с ВПС (0,1% в год) [444, 445]. Сообщаемая доля ВПС у пациентов с ИЭ варьируется (возможно, из-за отклонений в отборе) в диапазоне от 2% до 60% [446-450] с небольшим преобладанием мужчин [443, 451, 452].

Некоторые простые дефекты, например дефект предсердной перегородки и заболевание лёгочного клапана, несут низкий риск ИЭ, тогда как другие, например, двухстворчатый аортальный клапан, имеют более высокий риск. Однако, ВПС может состоять из комплекса изменений, каждое из которых вносит вклад в общий риск ИЭ. Например, частота ИЭ существенно выше у пациентов с дефектом перегородки желудочка, когда есть связанная аортальная регургитация [453].

Распределение причинных микроорганизмов не отличается от такового при приобретённых заболеваниях сердца, со стрептококками и стафилококками как основными штаммами [443, 451, 452].

Как и в других группах, диагноз ИЭ часто запаздывает, подчёркивая важность рассматривать ИЭ у любого пациента с ВПС, у которого не прекращается лихорадка и есть другие признаки текущей инфекции. Посевы крови могут быть взяты до начала антибиотиков. Принципиально сим-

птомы, осложнения и основания для диагноза не отличаются от общих для ИЭ. Однако, правосторонний ИЭ более возможен при ВПС, чем при приобретённой патологии сердца. Преимущество ЧПЭхоКГ перед ЭхоКГ не изучалось систематически в этой группе. Тем не менее, сложная анатомия и наличие искусственных материалов могут снизить уровень выявления вегетаций и других признаков ИЭ, делая предпочтительной ЧПЭхоКГ, особенно, у взрослых [443]. Отрицательные данные не исключают диагноз.

Ведение пациентов с ВПС и ИЭ, от диагноза до лечения, лучше всего осуществлять в специализированных по ВПС центрах с опытом визуализации, хирургии и интенсивной терапии. Кардиохирургия уместна, когда неэффективна медикаментозная терапия, когда развиваются тяжёлые нарушения гемодинамики и есть риск опасных септических эмболий.

ИЭ при ВПС имеет смертность 4-10% [443, 451, 452, 454]. Такой, лучший, прогноз в сравнении с приобретённой патологией может отражать более высокую долю правого ИЭ или более качественной помощью в центрах ВПС.

Первичная профилактика жизненно важна [455]. Важность хорошей ротовой, зубной и кожной гигиены уже была подчёркнута, и антибиотикопрфилактика показана в группах высокого риска, как показано в Разделе 3. Однако, есть проблема с обучением, особенно, пациентов не наблюдающихся в центрах ВПС, и настороженность в отношении ИЭ, и необходимость профилактики недостаточно подчёркнуты в популяции ВПС [456]. В этой группе хотя бы следует отказаться от косметического татуирования и пирсинга (хотя бы в области языка и слизистых).

Хирургическая коррекция ВПС зачастую снижает риск ИЭ, если не остаётся остаточного дефекта [447, 457]. Однако, в большинстве случаев, когда имплантированы искусственные клапаны, процедура может повышать риск ИЭ. Нет научных данных в пользу кардиохирургии или чрескожных вмешательств (например, закрытия *ductus arteriosus*) с единственной целью снизить риск ИЭ [458]. Восстановление сердца как мера вторичной профилактики для снижения риска повтора ИЭ было описано, но не исследовалось систематически.

В целом, ИЭ при ВПС редок и чаще вовлекает правое сердце. Ведение пациентов с ИЭ при ВПС лучше проводить в специализированных по ВПС центрах с опытом диагностики, хирургии и интенсивной терапии. Это относится к большинству пациентов с ВПС. Сложная анатомия делает непростой ЭхоКГ-диагностику. Однако, диагноз ИЭ следует подозревать у всех больных с ВПС при продолжающейся лихорадке или инфекции. Прогноз лучше, чем при других формах ИЭ, со смертностью ниже 10%. Особую важность имеют профилактика и обучение пациентов.

12.6. ИЭ при беременности

Для врача всегда непросто вести пациентку во время беременности, с изменённой гемодинамикой и сердечно-сосудистой физиологией, которая может мимикрировать под заболевание сердца и изменять клиническую картину [459, 460]. Встречаемость ИЭ во время беременности была показана на уровне 0,006% [196]. Встречаемость ИЭ у пациентов с заболеваниями сердца 0-1,2% и выше у женщин с механическими протезами [461-464]. Поэтому ИЭ при беременности очень редок и является или осложнением уже имевшегося порока, или результатом наркомании с в/в введением. Материнская смертность достигает 33%, с большинством причин смерти от СН или эмболий, тогда как смерть плода показана на уровне 29% [196]. Пристальное внимание нужно уделять любой беременной с необъяснимой лихорадкой и сердечным шумом.

Быстрое выявление ИЭ и адекватное лечение важны для снижения риска смерти как матери, так и плода [196]. Несмотря на высокую смертность плодов, неотложная хирургия должна выполняться при беременности у женщин, если есть СН ввиду острой регургитации.

12.7. Анти тромботическая терапия при ИЭ

Показания к антикоагулянтам и анти тромботическим средствам такие же при ИЭ, как и у других больных. Доказательные данные не поддерживают инициацию приёма средств, нарушающих работу гемостаза, как дополнительную терапию самого ИЭ [258]. Тромболизис, в общем, противопоказан и иногда ведёт к тяжёлым внутримозговым кровоизлияниям [465], но тромбэктомия может быть альтернативой у некоторых больных с ишемическим инсультом, связанным с ИЭ (Раздел 9.1, табл. 27).

Риск внутримозгового кровоизлияния может быть повышен у пациентов, уже получающих пероральные антикоагулянты на момент диагноза ИЭ, особенно, при ЭПК *S. aureus* [113, 466]. С другой стороны, продолжение приёма пероральных антикоагулянтов во время развития ИЭ может снизить раннюю эмболическую тенденцию [467].

Рекомендации по ведению антикоагулянтной терапии при ИЭ основаны на малом уровне доказательности, и решения следует принимать на индивидуальной основе “Командой эндокардита”. Роль переходной терапии нефракционированным или низкомолекулярным гепарином не изучалась при ИЭ, но может иметь рациональную базу в некоторых ситуациях (например, у нестабильных больных) до решения о хирургии или для снижения риска взаимодействия препаратов.

Доказательства не поддерживают начало анти тромботической терапии у пациентов с ИЭ [258], несмотря на обещающие результаты эксперимен-

Таблица 27
Рекомендации по использованию
антитромботической терапии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Прерывание антиромбоцитарной терапии рекомендуется при наличии большого кровотечения	I	B	257
При внутрисерепном кровоизлиянии рекомендуется прекращение всех антикоагулянтов	I	C	
При ишемическом инсульте без кровоизлияния следует рассмотреть замену витамин-К-антикоагулянтов на нефракционированный или низкомолекулярный гепарин на 1-2 недели под тщательным контролем ^d	IIa	C	
У пациентов в внутрисерепном кровоизлиянием и механическим протезом клапана следует вновь применять гепарины как можно скорее, согласно решению междисциплинарной команды	IIa	C	
В отсутствие инсульта, замена пероральных антикоагулянтов нефракционированным гепарином или низкомолекулярными гепаринами на 1-2 нед. должна быть рассмотрена в случае инфекции <i>S. aureus</i> , под тщательным контролем	IIa	C	
Тромболизис не рекомендуется	III	C	

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — очень мало опыта по применению новых пероральных антикоагулянтов при ИЭ.

тальных исследований [468]. Некоторые когортные исследования показывают возможное снижение частоты эмболических осложнений [257] или развития ИЭ в подгруппах больных, уже получающих такую терапию [469], но данные противоречивы [470, 471].

12.8. Небактериальный тромботический эндокардит и эндокардит, связанный с новообразованиями

12.8.1. Небактериальный тромботический эндокардит

Небактериальный тромбозэндокардит (НБТЭ) (или марантический эндокардит, веррукозный, Либмана-Сакса) характеризуется наличием стерильных вегетаций, состоящих из фибрина и агрегатов тромбоцитов на клапанах сердца. Эти вегетации ассоциированы ни с бактериемией, ни с деструктивными изменениями клапана [472]. Очень важно различать истинный НБТЭ и отрицательные посевы крови при ИЭ ввиду антибактериальной терапии [473].

НБТЭ — состояние, связанное с рядом заболеваний, таких, как рак, системные заболевания соедини-

тельной ткани (например, системная красная волчанка при наличии антифосфолипидных антител — так называемый эндокардит Либмана-Сакса), аутоиммунные расстройства, гиперкоагуляционные состояния, септицемия, тяжёлые ожоги или хронические заболевания вроде туберкулёза, уремии или СПИД. НБТЭ — потенциально смертельный источник эмболий. Часто эмболия — первое проявление заболевания.

Принципиально важно различать НБТЭ и ИЭ. Рекомендуется одна и та же диагностическая схема, что и для ИЭ. Диагноз НБТЭ непросто и основан на сильном клиническом подозрении в контексте прогрессирования заболевания, которое может быть ассоциировано с НБТЭ, при наличии шума при аускультации сердца, при наличии не отвечающих на антибактериальную терапию вегетаций или при наличии множественных системных эмболий [474].

Наличие нового шума или изменение прежнего шума, хотя нечастое, в сочетании с предрасполагающим заболеванием, должно насторожить врача в отношении НБТЭ.

Клапанные вегетации при НБТЭ обычно небольшие, с широким основанием и разной формы. У них слабая воспалительная реакция в месте прикрепления, что делает их более подвижными; они легче отрываются. После эмболизации, мелкие остатки (до 3 мм) могут привести к ложно-негативным ЭхоКГ данным. ЧПЭхоКГ следует назначить, если есть высокое подозрение на НБТЭ. Левосторонние (митральные чаще, чем аортальные) и билатеральные вегетации скорее говорят за НБТЭ, чем за ИЭ [475]. Когда рано выполнена ЧПЭхоКГ, прогноз НБТЭ улучшается [476].

Тщательные гематологические и коагулологические исследования должны выполняться для поиска потенциальной причины. Нужно выполнять посевы крови несколько раз, чтобы исключить ИЭ, хотя отрицательный посев может быть и при ИЭ (например, после антибактериальной терапии, в группе НАСЕК, грибковый и т.д.). Иммунологическое исследование на антифосфолипидный синдром (т.е., волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела, антитела к β_2 -гликопротеину-1; хотя бы один должен быть положительным для диагноза антифосфолипидного синдрома в как минимум двух пробах через 12 недель) следует назначать пациентам с рецидивирующей системной эмболией или известной системной красной волчанкой [477].

Ведение НБТЭ начинается с лечения основного заболевания. Если нет противопоказаний, эти пациенты должны получать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин или варфарин, хотя мало доказательств в поддержку этой стратегии. При НБТЭ использование прямых ингибиторов тромбина или фактора Ха не было изучено. При тромботиче-

ском антифосфолипидном синдроме показана пожизненная антикоагуляция. В настоящее время проходит исследование сравнения ривароксабана и варфарина у пациентов с тромботическим антифосфолипидным синдромом [478]. Однако антикоагулянты связаны с риском геморрагической трансформации эмболических событий. КТ головного мозга нужно выполнить у пациентов с НБТЭ и церебральным поражением до назначения антикоагулянтов, чтобы исключить внутримозговое кровоизлияние.

Хирургическое вмешательство, первичная обработка клапана и/или реконструкция не рекомендуются, если у пациента повторяется тромбоэмболия, несмотря на хорошо контролируемую антикоагуляцию. Другие показания к хирургии клапанов — те же, что при ИЭ. В контексте рака рекомендуется междисциплинарный подход (“Команда эндокардита”).

12.8.2. ИЭ, связанный с новообразованиями

ИЭ может быть потенциальным маркером скрытого рака. В большом датском национальном исследовании было обнаружено 997 раковых опухолей у 8445 пациентов с ИЭ при среднем наблюдении 3,5 года. Риск гематологического или абдоминального рака был высок вскоре после диагноза ИЭ (в течение 3 месяцев) и сохранялся высоким во время длительного наблюдения (более 12 месяцев) для брюшного рака [479].

Тяжёлая бактериемия была показана в ассоциации с раком толстой кишки, с наиболее сильной ассоциацией у инфекции *S. bovis*, особенно, подвидами *S. gallolyticus*. Инфекция *S. bovis* была связана с наличием желудочно-кишечной опухоли, которая в большинстве случаев оказывалась аденомой толстой кишки или карциномой [480]. Однако, до сих пор идёт дискуссия, является ли ассоциация ИЭ *S. bovis/S. gallolyticus* с колоректальными опухолями последствием гастроинтестинального заболевания, или она способствует развитию колоректального рака [481].

При наличии ИЭ *S. bovis*, есть необходимость в надлежащей микробиологической классификации. В случае ИЭ *S. bovis/S. gallolyticus*, рекомендуется исключить скрытый рак толстой кишки во время госпитализации. При отсутствии опухоли нужно назначить ежегодную колоноскопию [482].

Что касается других исследований (например, кала на скрытую кровь), основанное на серологии определение колоректального рака — сывороточных антител IgG против антигенов *S. bovis* — ни чувствительно (не все колоректальные опухоли колонизируются *S. bovis*), ни специфично [483].

ПЭТ/КТ с ФДГ всё больше применяется в диагностике ИЭ. Она может играть интересную роль в обнаружении желудочно-кишечной патологической активности и направлять колоноскопию. Однако,

отрицательная ПЭТ/КТ не исключает важной патологии толстой кишки. Нет исследований клинической ценности выявления скрытого колоректального рака у пациентов с *S. bovis/S. gallolyticus* ИЭ.

13. Что делать можно и что нельзя — по данным Рекомендациям

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
1. Профилактика/предотвращение		
Антибиотикопрофилактика должна быть рассмотрена для пациентов с самым высоким риском ИЭ:	IIa	C
а) Пациенты с любого вида протезом клапана, включая транскатетерный, или те, у кого какой-либо материал был использован для восстановления клапана		
б) Пациенты с ИЭ в анамнезе		
в) Пациенты с наследственным заболеванием сердца (т.е. любой род синего порока или порок, восстановление которого проводилось с искусственным материалом)		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при других формах клапанных или наследственных заболеваний сердца	III	C
Зубоврачебные процедуры		
Антибиотикопрофилактика должна рассматриваться для зубных вмешательств, требующих манипуляций в дёсенной или периапикальной области зуба или перфорации слизистой рта	IIa	C
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется для инъекций локальной анестезии в неинфицированных тканях, лечении поверхностного кариеса, удалении швов, рентгенографии зуба, установки или подгонки съёмных протезов или ортодонтических устройств и брекетов, либо после выпадения молочных зубов, травмы губы или слизистой рта	III	C
Другие процедуры		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется для инфекций дыхательных путей, включая бронхоскопию или ларингоскопию, трансназальную и эндотрахеальную интубацию, гастроскопию, колоноскопию, цистоскопию, вагинальные роды или кесарево сечение, ЧПЭХОКГ и вмешательствах на мягких тканях	III	C
2. Рекомендации по направлению пациентов в специализированный центр		
Пациенты с осложнённым ИЭ могут быть обследованы и получать лечение уже в ранних стадиях в специализированном центре с доступностью хирургии, наличия “Команды эндокардита”, включая инфекциониста, микробиолога, кардиолога, специалистов по визуализации, кардиохирурга и, если нужно, специалиста по врождённым порокам	IIa	B
Для пациентов с неосложнённым ИЭ, лечение которого проводится в неспециализированном центре, нужны ранние и регулярные консультации со специализированным центром и, если нужно, посещения	IIa	B
3. Диагноз		
ТЭХОКГ рекомендуется как способ визуализации первой линии при подозрении на ИЭ	I	B

ЧПЭхоКГ рекомендуется всем пациентам с клиническим подозрением на ИЭ и отрицательной или неинформативной ТЭхоКГ	I	B
ЧПЭхоКГ рекомендуется всем пациентам с клиническим подозрением на ИЭ, когда есть протез клапана или установлено внутрисердечное устройство	I	B
Повторная ТЭхоКГ и/или ЧПЭхоКГ рекомендуются в течение 5-7 дней в случае исходно отрицательных данных, но когда клиническое подозрение на ИЭ остаётся высоким	I	C
Повторная ТЭхоКГ и/или ЧПЭхоКГ рекомендуются, как только возникает подозрение на новое осложнение ИЭ (новый шум, эмболия, персистирующая лихорадка, сердечная недостаточность, абсцесс, атриовентрикулярная блокада)	I	B
Интраоперационная ЭхоКГ рекомендуется во всех случаях ИЭ, требующих хирургии	I	B

4. Лечение

Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с тяжёлой регургитацией или обструкцией, вызывающими симптомы сердечной недостаточности, или с признаками плохой гемодинамики, должны получать неотложную хирургию	I	B
Локально неконтролируемая инфекция (абсцесс, псевдоаневризма, фистула, растущая вегетация) должны получать экстренную хирургию	I	B
Инфекция, вызванная грибами или мультирезистентными микроорганизмами, требует неотложной хирургии	I	C
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с персистирующими вегетациями >10 мм после одного и более эмболических эпизодов, несмотря на подходящую антибактериальную терапию, должны получить экстренную хирургию	I	B

5. Неврологические осложнения

После бессимптомной эмболии или транзитной ишемической атаки, кардиохирургия (если показана) рекомендуется без промедления	I	B
Нейрохирургия или эндоваскулярное лечение показаны для очень больших, увеличивающихся или разорвавшихся внутричерепных инфекционных аневризм	I	C
После внутричерепного кровоизлияния хирургия должна быть отложена хотя бы на 1 мес.	IIa	B

6. Связанный с сердечными устройствами ИЭ

Пролонгированная (т.е. до и после экстракции) антибиотикотерапия и полное удаление устройства (самого устройства и электродов) рекомендуются при определённом ЭИСУ, как и при предполагаемой изолированной инфекции кармана устройства	I	C
Чрескожное удаление устройства рекомендуется большинству пациентов с ЭИСУ, даже если вегетации больше 10 мм в размере	I	B
После удаления устройства, рекомендуется пересмотр необходимости реимплантации	I	C
Временная кардиостимуляция не рекомендуется рутинно	III	C
Рутинная антибиотикопрофилактика рекомендуется до имплантации устройства	I	B

7. Рекомендации по применению антитромботической терапии

Прерывание антитромбоцитарной терапии рекомендуется при наличии большого кровотечения	I	B
При внутричерепном кровоизлиянии рекомендуется прерывание всей антикоагулянтной терапии	I	C
Тромболитическая терапия не рекомендуется у пациентов с ИЭ	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

14. Приложение

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jose Luis Zamorano (Chairperson) (Spain), Victor Aboyans (France), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Lina Badimon (Spain), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Helmut Baumgartner (Germany), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Héctor Bueno (Spain), Scipione Carerj (Italy), Verónica Dean (France), Çetin Erol (Turkey), Donna Fitzsimons (UK), Oliver Gaemperli (Switzerland), Paulus Kirchhof (UK/Germany), Philippe Kolh (Belgium), Patrizio Lancellotti (Belgium), Gregory Y. H. Lip (UK), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Marco Roffi (Switzerland), Adam Torbicki (Poland), Antonio Vaz Carneiro (Portugal), Stephan Windecker (Switzerland).

ESC National Cardiac Societies actively involved in the review process of the 2015 ESC Guidelines on the management of infective endocarditis:

Austria: Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Tofiq Jahangirov; **Belarus:** Belarusian Scientific Society of Cardiologists, Svetlana Sudzhaeva; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Jean-Louis Vanoverschelde; **Bosnia & Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Amra Macić-Džanković; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Temenuga Donova; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Boško Skorić; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Georgios C. Georgiou; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Katerina Linhartova; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Niels Eske Bruun; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Hussein Rizk; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Sirje Kõvask; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Anu Turpeinen; **Former Yugoslav Republic of Macedonia:** Macedonian Society of Cardiology, Silvana Jovanova; **France:** French Society of Cardiology, François Delahaye; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Shalva Petriashvili; **Germany:** German Cardiac Society, Christoph K. Naber; **Greece:** Hellenic Cardiological Society, Georgios Hahalis; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Albert Varga; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Thórdís J. Hrafnkelsdóttir; **Israel:** Israel Heart Society, Yaron Shapira; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Enrico Cecchi; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Latvia:** Latvian Society

of Cardiology, Ginta Kamzola; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Regina Jonkaitiene; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Kerstin Wagner; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Daniela Cassar Demarco; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Jamila Zarzur; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Svend Aakhus; **Poland:** Polish Cardiac Society, Janina Stepinska; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Cristina Gavina; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **Russia:** Russian Society of Cardiology, Filipp Paleev; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia,

Biljana Obrenovic-Kircanski; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Vasil Hricák; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Alberto San Roman; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Ulf Thilén; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Beat Kaufmann; **The Netherlands:**

Netherlands Society of Cardiology, Berto J. Bouma; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Hedi Bacchar; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Necla Ozer; **United Kingdom:** British Cardiovascular Society, Chris P. Gale; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay.

Текст “РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ 2015” аккредитован Советом Европы для аккредитации в кардиологии (ЕВАС). ЕВАС работает согласно стандартам качества Европейского Совета по аккредитации для послевузовского медицинского образования (ЕАССМЕ), который является учреждением Европейского союза медицинских специалистов (UEMC). В соответствии с требованиями ЕВАС/ЕАССМЕ все авторы, участвующих в этой программе раскрыли потенциальные конфликты интересов, которые могут вызвать предвзятость в научном материале.

Организационный комитет отвечает за обеспечение того, что все потенциальные конфликты интересов в программе объявляются участникам до начала деятельности. Вопросы для этой статьи доступны на: сайте European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> и EOK <http://www.escardio.org/guidelines>.

Список литературы: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc/