

УДК 616.126-002-022-07-085

Диагностика и лечение инфекционного эндокардита

А.А. Демин, В.П. Дробышева

Кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии лечебного факультета Новосибирской государственной медицинской академии, г. Новосибирск, Россия

В статье определены группы риска развития инфекционного эндокардита (ИЭ) и критерии его диагностики. Представлены современные аспекты терапии и общие принципы ведения больных ИЭ. Приведен алгоритм современного лечения, включающий начальную оценку, эмпирическую терапию, режимы этиотропной химиотерапии стрептококкового, стафилококкового, грамотрицательного и грибкового эндокардитов, а также ИЭ неясной этиологии. Обсуждаются возможные осложнения ИЭ, нуждающиеся в дополнительном лечении. Предложены клинические и микробиологические критерии оценки

эффективности лечения ИЭ. Указаны состояния, сопровождающиеся повышенным риском развития ИЭ, требующие антибиотикопрофилактики, и критерии выбора режима ее проведения. Освещены новые тенденции в лечении ИЭ, такие, как более короткие курсы антибактериальной химиотерапии, ступенчатая антибактериальная терапия, парентеральная антибактериальная терапия на дому.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, антибиотикотерапия, антибиотикопрофилактика.

Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis

A.A. Demin, V.P. Drobisheva

Novosibirsk State Medical Academy

Recent approaches to management of infective endocarditis including recognition, empirical treatment, and etiological therapy depending on causative agent (streptococci, staphylococci, gram-negative bacteria, fungi and unknown etiology) are given in the article. Risk factors, diagnostic criteria

and options for prophylaxis are described. Possible complications requiring additional therapy are discussed. Clinical and microbiological criteria for evaluation of efficacy of treatment are proposed.

Key words: infectious endocarditis, antimicrobial therapy, antibiotic prophylaxis.

В доантибиотическую эру *инфекционный эндокардит* (ИЭ) считался, безусловно, фатальной болезнью. Клиническое течение ИЭ, чаще вызываемого бактериями (реже – грибами, риккетсиями и

др.), значительно изменилось в последние годы в связи с успехами медикаментозного и хирургического лечения, первоначальная эффективность которого достигает 70–80%, а 10-летняя выживаемость по меньшей мере 50% [1].

На первый взгляд, диагностика ИЭ не представляется сложной. Для постановки диагноза необходимо наличие положительной гемокультуры и поражения сердечных клапанов. В то же время этих данных часто бывает недостаточно для убедительной диагностики заболевания [2].

Во многих случаях диагноз остается “возмож-

Контактный адрес:

Демин Александр Аристархович.
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52
Новосибирская государственная медицинская академия,
кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии лечебного факультета
Тел.: (383-2) 66-06-08, 22-13-80
Факс: (383-2) 22-13-80
Эл. почта: alexdemin@online.nsk.su

ным”, “вероятным” или “недоказанным”, что обусловлено прежде всего недоступностью для прямого наблюдения клапанных вегетаций. Кроме того, ИЭ может иметь разнообразные клинические проявления, нередко имитирующие другие заболевания. Меняющиеся черты болезни связаны с появлением как новых возбудителей ИЭ, так и с особенностями его течения у отдельных категорий пациентов – наркоманов, больных, которым проводятся инвазивное гемодинамическое мониторирование, сердечно-сосудистое протезирование, иммуносупрессивная терапия.

Таким образом, в клинической практике постановка диагноза ИЭ вызывает определенные затруднения. Для исключения диагностических ошибок необходим тщательный анализ анамнеза, данных физического обследования, ЭхоКГ и лабораторных показателей. Исключительно важно проводить надлежащую микробиологическую идентификацию возбудителя в силу растущей частоты ИЭ, вызванного нетипичными микроорганизмами. А высокая частота выделения устойчивых к нескольким химиопрепаратам микроорганизмов у пациентов с ИЭ обуславливает необходимость постановки тестов на чувствительность к антибиотикам. Согласно диагностическим критериям ИЭ Duke (табл. 1), диагноз этого заболевания может быть несомненным, вероятным или отвергнут при наличии альтернативного [2].

Повреждение сердечных клапанов на ранних стадиях ИЭ диктует необходимость своевременно медицинского вмешательства. Существующие подходы к диагностике и лечению ИЭ могут быть представлены в виде алгоритма (см. рисунок). При подозрении на ИЭ диагностическое обследование начинается немедленно. Оно включает тщательный сбор анамнеза, полное физическое обследование, анализ классических и нетипичных проявлений заболевания. В течение первого часа обследования необходимо провести забор *трех* образцов крови для выделения гемокультуры [3, 4] с соблюдением всех правил (табл. 2). ЭхоКГ должна быть выполнена и интерпретирована опытным кардиологом [5].

Вопрос о назначении эмпирической антибиотикотерапии требует безотлагательного решения, которое зависит от характера течения ИЭ – острый, подострый или неопределенный. Такой подход является важным, поскольку острый ИЭ нуждается в немедленной терапии, в то время как лечение подострого ИЭ может быть отсрочено на 24–48 ч, пока проводится диагностическое обследование и исключаются другие возможные заболевания.

При *остром ИЭ* терапия должна быть назначена немедленно, так как наиболее вероятным возбудителем является золотистый стафилококк, способный вызывать септический шок, метастатические очаги инфекции и быстрое разрушение сердечных клапанов.

Острое течение ИЭ, возникновение или прогрессирование аортальной недостаточности, нахождение больного на хроническом гемодиализе, хирургические вмешательства на сердце и сосудах в анамнезе или употребление внутривенных наркотиков косвенно свидетельствуют об ИЭ, вызванном золотистым стафилококком, грамотрицательной микрофлорой или грибами. В этом случае антибактериальная химиотерапия проводится как при *ИЭ неизвестной этиологии*: пенициллинами или цефалоспоридами в сочетании с аминогликозидами с последующей ее коррекцией после получения результатов микробиологического исследования.

Подострый ИЭ также характеризуется тяжелым течением, но лечение может быть отложено на некоторое время, так как возбудителем обычно является низковирулентный комменсал, который редко вызывает септицемию или шок. Однако тяжелые осложнения могут возникнуть и при подостром ИЭ.

Некоторая отсрочка начала лечения при подостром ИЭ объясняется стремлением получить в течение 2 сут необходимые для этиотропной химиотерапии данные, а немедленное эмпирическое применение антибиотиков значительно снижает вероятность выделения в последующих гемокультурах этиологически значимого микроорганизма.

У пациентов с ИЭ, ранее уже получавших антибиотики, достаточные для подавления бактериемии, но не для излечения, несколько дней перерыва могут привести к выявляемой бактериемии. Если клиническое течение ИЭ представляется нетяжелым, то предполагается маловирулентная инфекция, например зеленящие стрептококки. В этом случае начинают противострептококковую терапию с последующей коррекцией после исследования гемокультур.

Общие принципы ведения ИЭ заключаются в следующем. При остром ИЭ антибиотики должны быть назначены в максимально ранние сроки. Очень важными являются клинический мониторинг с серийными ЭхоКГ-исследованиями и выбором оптимального времени для хирургического вмешательства. Целью операции, если она необходима, является удаление инфицированных и некротических тканей клапанного аппарата путем радикального иссечения и реконструкции сердца.

Оптимальная реконструкция предполагает восстановление нормальной анатомии и функции клапанов при низком оперативном риске. В свою очередь, оперативный риск зависит от состояния паци-

Таблица 1. Диагностические критерии инфекционного эндокардита

| | | |
|----------|-------------------------|---|
| Критерии | Основные критерии | <p>1. Положительная гемокультура, характерная для ИЭ</p> <p>А. Типичный для ИЭ микроорганизм, выделенный из двух флаконов: зеленящие стрептококки, <i>Streptococcus bovis</i>, бактерии группы НАСЕК, внебольничный штамм <i>Staphylococcus aureus</i> или энтерококки при отсутствии первичного очага</p> <p>Б. Повторные положительные гемокультуры, характерные для ИЭ:</p> <ul style="list-style-type: none"> – в образцах крови, взятых с интервалом более 12 ч – во всех 3, в 3 из 4 или в большинстве другого числа образцов крови, взятых на посев с более чем часовым промежутком между первым и последним образцами <p>2. Доказательства вовлечения эндокарда</p> <p>А. Наличие характерных ЭхоКГ-признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> – вегетации на клапанах или других структурах, по ходу потоков регургитации крови, на имплантированных материалах в отсутствие других анатомических отклонений – абсцессы – измененные искусственные клапаны <p>Б. Появление новых признаков регургитации крови через клапаны (увеличение или изменение предшествующих шумов не учитывается)</p> |
| | Дополнительные критерии | <p>1. Предшествующие заболевания сердца или внутривенное введение наркотиков</p> <p>2. Лихорадка выше 38°C</p> <p>3. Сосудистые проявления – крупные артериальные эмболы, септические инфаркты легких, микотическая аневризма, внутрисердечные кровоизлияния, геморрагии в конъюнктиву</p> <p>4. Иммунные нарушения – гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, положительная проба на ревматоидный фактор</p> <p>5. Микробиологическое подтверждение – положительный результат посева крови с выделением микроорганизмов, не соответствующих основным критериям, или серологическое подтверждение активной инфекции в отсутствие микроорганизма, обычно вызывающего ИЭ</p> <p>6. ЭхоКГ-признаки, сходные с таковыми при ИЭ, но не соответствующие основным критериям</p> |
| Диагноз | Несомненный ИЭ | <p>1. Морфологические критерии</p> <p>А. Микробиологические признаки:</p> <ul style="list-style-type: none"> – положительный посев крови или содержимого внутрисердечного абсцесса – данные гистологического исследования вегетаций или эмболов <p>Б. Морфологические признаки: наличие вегетаций или внутрисердечного абсцесса, гистологически подтвержденных обнаружением активного эндокардита</p> <p>1. Клинические критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 2 основных критерия – или 1 основной и 3 дополнительных критерия, или 5 дополнительных критериев |
| | Высокая вероятность ИЭ | Признаки, которые не соответствуют ни наличию, ни отсутствию ИЭ |
| | Отсутствие ИЭ | Наличие альтернативного диагноза Разрешение проявлений ИЭ на фоне кратковременной (менее 4 дней) терапии антибиотиками Отсутствие морфологических доказательств ИЭ во время операции или аутопсии после кратковременной (менее 4 дней) терапии антибиотиками |

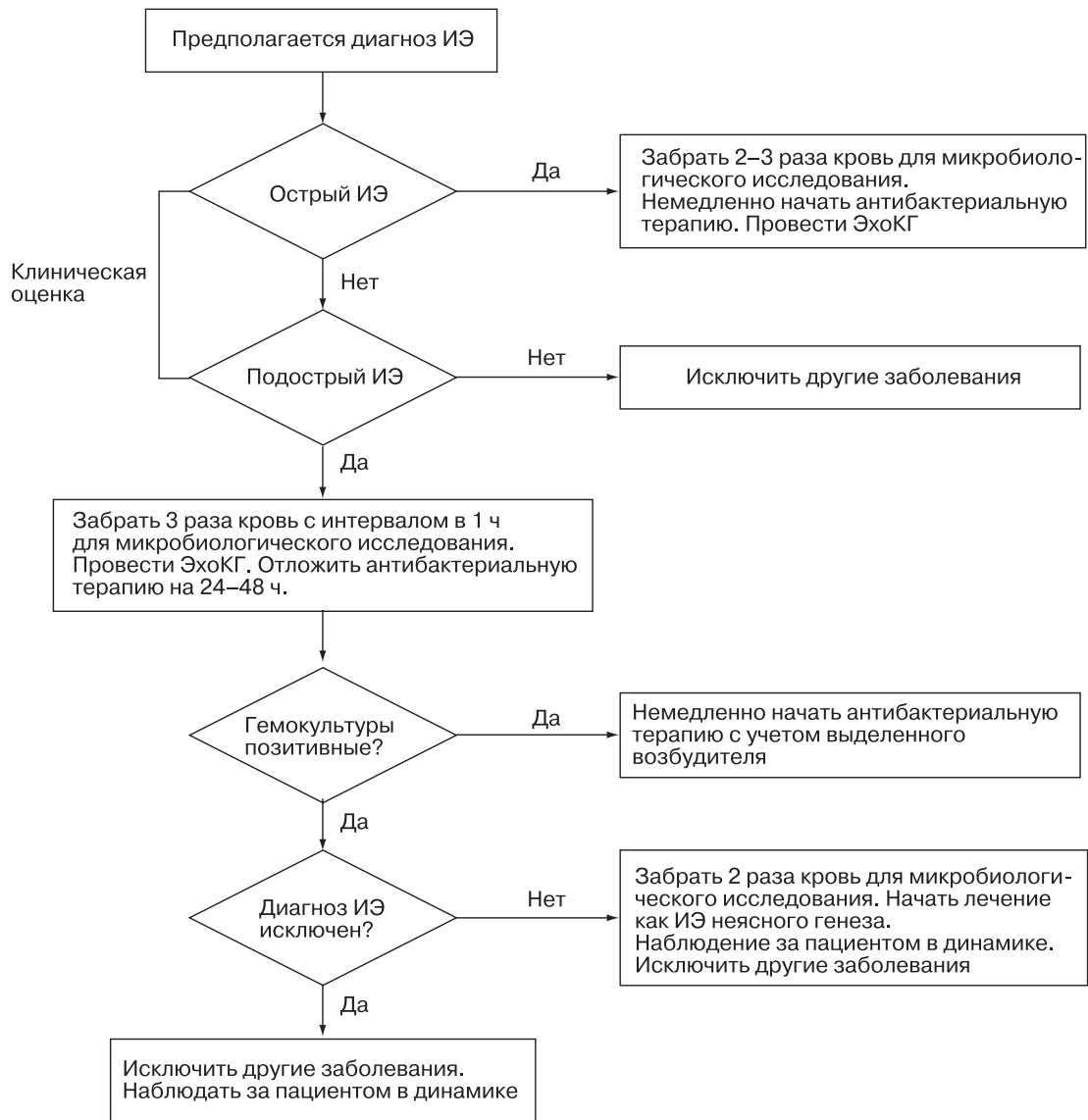
ента, фоновой патологии, возможностей и опыта хирурга. Основным непосредственным риском является персистирующая инфекция. Отсроченный риск включает развитие рецидивирующего ИЭ и осложнений со стороны клапанов.

Дальнейшее течение ИЭ зависит от эффективности антибиотикотерапии, хирургического вмешательства, методов реконструкции, а также действия факторов риска (внутривенное введение пациентом наркотиков, сниженная иммунная защита). Внут-

ривенное употребление наркотиков и ВИЧ-инфекция не являются противопоказаниями для оперативного лечения.

Необходимо отметить наиболее распространенные ошибки, допускаемые при ведении пациентов с ИЭ:

- неправильный забор или исследование образцов крови на гемокультуру;
- несвоевременное начало антибиотикотерапии;
- несвоевременное обращение к кардиологу;



Методический подход к диагнозу и лечению предполагаемого инфекционного эндокардита

- несвоевременное хирургическое вмешательство;
- неадекватное иссечение пораженных тканей при проведении операции;
- неадекватная послеоперационная антибиотикотерапия;
- неполная эрадикация возможного очага инфекции.

ИЭ – может вызываться различными микроорганизмами. Поэтому антибактериальная химиотерапия должна быть этиотропной, то есть направленной на конкретного возбудителя. При выборе антибиотиков следует учитывать результаты микробиологического исследования, характеристику возбудителя и его резистентность [6].

Инфекционный эндокардит стрептококковой этиологии

Стрептококковый ИЭ встречается в 55–65% случаев. Значения *минимальных подавляющих концентраций* (МПК) пенициллина для зеленящих стрептококков и *Streptococcus bovis* могут широко варьировать. К пенициллинорезистентным относятся штаммы стрептококков с МПК более 0,5 мг/л. В зависимости от значения МПК выбирают различные режимы антибактериальной терапии (табл. 3).

В ряде исследований показана высокая эффективность монотерапии пенициллином в дозе 12–18 млн ЕД/сут [7,8]. В эксперименте был показан синергизм пенициллина и гентамицина в отно-

Таблица 2. **Правила взятия крови для микробиологического исследования**

| |
|--|
| Необходимо проведение не менее 3 венопункций в течение 1–24 ч |
| Исследование не менее 2 образцов крови с интервалом в 12 ч или не менее 3 образцов с интервалом минимум в 1 ч между первым и последним взятиями крови |
| При заборе крови объем каждого ее образца должен быть не менее 15–20 мл (для взрослого) |
| В случае отрицательного результата первого исследования на гемокультуру и подозрения на ИЭ рекомендуется проведение 2 или более дополнительных исследований через 48 ч |

шении зеленящих стрептококков. При проведении комбинированной терапии доза гентамицина составляет 3 мг/кг/сут, длительность курса 2 нед с последующей монотерапией пенициллином в течение 2 нед.

Опубликованы данные о высокой (98%) бактериологической эффективности короткого 2-недельного курса комбинированной терапии [7]. Очевидно, такая эффективность терапии возможна при отсутствии осложнений ИЭ и высокой чувствительности стрептококков к пенициллину.

В случае выделения штаммов зеленящих стрептококков и *S. bovis*, умеренно устойчивых к пенициллину (МПК >0,1–<0,5 мг/л), этот антибиотик

Таблица 3. **Режимы антибактериальной химиотерапии стрептококкового (зеленящие стрептококки или *S. bovis*) эндокардита [8]**

| Антибиотик | Режим антибиотикотерапии | Длительность терапии, нед |
|--|---|---------------------------|
| А. Пенициллиночувствительные штаммы, МПК ≤ 0,1 мг/л | | |
| Бензилпенициллин или цефтриаксон | 12–24 млн/ЕД/сут внутривенно в виде непрерывной инфузии или в равных дозах каждые 4 ч 2 г/сут внутривенно или внутримышечно однократно | 4 |
| Бензилпенициллин + Гентамицин или тобрамицин | Вышеуказанная доза 3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения | 2 |
| Цефтриаксон + Нетилмицин или гентамицин | Вышеуказанная доза 4 мг/кг/сут внутривенно однократно 3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно однократно | 2 |
| Ванкомицин или тейкопланин | 30 мг/кг/сут внутривенно в 2 введения 10 мг/кг внутривенно или внутримышечно каждые 12 часов (9 доз), затем 10 мг/кг ежедневно | 4 |
| Б. Чувствительность к пенициллину > 0,1 мг/л – ≤ 0,5 мг/л или ИЭ искусственных клапанов, вызванный штаммами с МПК пенициллина ≤ 0,1 мг/л^а | | |
| Бензилпенициллин или цефтриаксон + Гентамицин или тобрамицин или нетилмицин | Вышеуказанная доза Вышеуказанная доза | 4 2 |
| Ванкомицин или тейкопланин | Вышеуказанная доза | 4–6 |
| В. МПК пенициллина > 0,5 мг/л или ИЭ искусственных клапанов, вызванный штаммами с МПК пенициллина > 0,1 мг/л | | |
| Бензилпенициллин или цефтриаксон + Гентамицин ^б или тобрамицин ^б или нетилмицин ^б | Вышеуказанная доза Вышеуказанная доза | 4–6 4–6 |
| Ванкомицин или тейкопланин | Вышеуказанная доза | 4–6 |

^а Эндокардит протезированного клапана: продолжительность терапии β-лактамами составляет 4–6 нед в сочетании с аминогликозидами в течение первых 2 нед лечения. Ванкомицин или тейкопланин назначают в течение 4–6 нед.

^б Имеются ограниченные данные о назначении аминогликозидов один раз в день.

Таблица 4. Антибактериальная химиотерапия эндокардита, вызванного *S. pneumoniae*^a, *S. pyogenes* или стрептококками групп В, С или G^b

| Антибиотик | Режим антибиотикотерапии | Длительность терапии, нед |
|---|--|---------------------------|
| Бензилпенициллин ^a или цефтриаксон ^a | 12–24 млн/ЕД/сут внутривенно в равных дозах каждые 4 ч 2 г/сут внутривенно или внутримышечно однократно | 4–6 |
| Ванкомицин | 30 мг/кг/сут внутривенно в 2 введения | 4–6 |

^a *S. pneumoniae* с МПК пенициллина >1 мг/л: рекомендовано определение чувствительности к цефтриаксону (для всех цефалоспоринов необходимо определение МПК), имипенему, меропенему и ванкомицину; наиболее активный препарат *in vitro* должен применяться в течение 4–6 нед.

^b Лекарственные режимы основаны на результатах небольших клинических исследований или на результатах изучения экспериментального эндокардита.

^c По мнению ряда исследователей, аминогликозиды (гентамицин или нетилмицин) могут быть добавлены к пенициллину или цефтриаксону в течение первых 2 нед лечения.

назначают в дозе 20–24 млн ЕД/сут в течение 4 нед, часто в комбинации с аминогликозидами в обычной дозе. Если МПК пенициллина для стрептококка выше 0,5 мг/л, применяется схема, рекомендованная для лечения ИЭ, вызванного энтерококками.

Эндокардит, вызванный *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и β -гемолитическими стрептококками групп В, С и G, встречается редко. Рекомендации по антибактериальной терапии (табл. 4) основаны на результатах небольших клинических и экспериментальных исследований. При эндокардите, вызванном *S. pneumoniae* или *S. pyogenes*, рекомендуется включать в антибиотикотерапию пенициллин или цефтриаксон в течение 4–6 нед.

Цефтриаксон используется тогда, когда МПК пенициллина для *S. pneumoniae* превышает 1 мг/л. В этих случаях рекомендуется поставить тесты на чувствительность к цефалоспорином, ванкомицину, имипенему и другим антибиотикам. Лечение больных эндокардитом, вызванным множественно устойчивыми штаммами *S. pneumoniae*, требует проведения строгого микробиологического контроля и консультации клинического микробиолога.

Стрептококки групп В, С и G более устойчивы *in vitro* к пенициллину, чем стрептококки группы А. Лечение эндокардита, вызванного этими микроорганизмами, проводится высокими дозами пенициллина или цефтриаксоном в течение 46 нед. Комбинация β -лактамов с аминогликозидами оказывает синергидный эффект *in vitro* и в эксперименте в отношении стрептококков групп В, С и G [8, 9]. Основываясь на этих данных, некоторые авторы рекомендуют сочетать аминогликозиды с пенициллином или цефалоспорином в течение первых 2 нед терапии [3]. При аллергии к пенициллину лечение проводят ванкомицином.

Назначение цефтриаксона при стрептококко-

вом эндокардите оправданно с учетом его противомикробного спектра и фармакокинетических особенностей – возможности применять 1–2 раза в сутки. Привлекательным является амбулаторная терапия цефтриаксоном ИЭ у пациентов, не имеющих осложнений. Рекомендуется проведение 4-недельного курса лечения цефтриаксоном по 2 г внутривенно или внутримышечно 1 раз в сутки. Также показано, что однократное введение всей суточной дозы цефтриаксона и нетилмицина по эффективности сопоставимо с использованием комбинации пенициллина и аминогликозида по схеме, указанной выше [7, 10, 11].

Инфекционный эндокардит энтерококковой этиологии

Среди энтерококков имеются два клинически значимых возбудителя ИЭ: *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. Более 90% случаев энтерококковых эндокардитов вызываются *E. faecalis*. Энтерококки значительно менее чувствительны к пенициллину (МПК 14 мг/л) и гентамицину. Поэтому адекватной дозой пенициллина является 20–24 млн ЕД/сут внутривенно. Для получения синергидного эффекта суточная доза гентамицина должна составлять 3 мг/кг. Указанная комбинация применяется 4 нед, а в случае позднего начала антибактериальной терапии, после 3-й недели заболевания – 6 нед [7, 8].

Следует отметить, что цефалоспорины совершенно неактивны в отношении энтерококков.

Имеются сообщения о выделении штаммов энтерококков с высоким уровнем резистентности к гентамицину (МПК \geq 500 мг/л) и стрептомицину (МПК \geq 2000 мг/л) [12]. В этих случаях необходим тщательный микробиологический контроль, так как эти штаммы плохо поддаются общепринятой терапии, и единственным эффективным методом лечения является своевременная хирургическая коррекция клапанов. Кроме того, описаны энтеро-

Таблица 5. Режимы антибактериальной химиотерапии энтерококкового эндокардита [8]

| Антибиотик | Режим антибиотикотерапии | Длительность терапии, нед |
|---|---|---------------------------|
| А. Штаммы, чувствительные к пенициллину, гентамицину и ванкомицину | | |
| Бензилпенициллин <i>или</i> ампициллин + | 12–24 млн/ЕД/сут внутривенно в равных дозах каждые 4 ч 175 мг/кг/сут внутривенно в равных дозах каждые 4 ч | 4–6 |
| Гентамицин | 3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 2–3 введениях | |
| Ванкомицин + | 30 мг/кг внутривенно в 2 введения | 4–6 |
| Гентамицин | Вышеуказанная доза | |
| Б. Штаммы, чувствительные к пенициллину, ванкомицину и стрептомицину, но устойчивые к гентамицину | | |
| Пенициллин <i>или</i> ампициллин <i>или</i> ванкомицин + | Вышеуказанная доза | 4–6 |
| Стрептомицин | 15 мг/кг/сут внутримышечно в 2 введения | |
| В. При аллергии к пенициллину, ванкомициноустойчивых, тейкопланино^б - и гентамициночувствительных штаммах | | |
| Тейкопланин + | 10 мг/кг внутривенно или внутримышечно каждые 12 часов (9 доз), затем 10 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно | 4–6 |
| Гентамицин | Вышеуказанная доза | |
| Г. Штаммы, устойчивые к пенициллину (МПК >16 мг/л), чувствительные к ванкомицину и гентамицину | | |
| 1. Устойчивость к пенициллину, связанная с изменением пенициллинсвязывающих белков | | |
| Ванкомицин + | Вышеуказанная доза | 4–6 |
| Гентамицин | Вышеуказанная доза | |
| 2. β -Лактамазоположительные штаммы (очень редко) | | |
| Ампициллин/сульбактам <i>или</i> амоксициллин/клавуланат + | 175 мг/кг/сут по ампициллину или амоксициллину | 4–6 |
| Гентамицин | Вышеуказанная доза | |
| Ванкомицин + | Вышеуказанная доза | 4–6 |
| Гентамицин | Вышеуказанная доза | |
| Д. Штаммы, устойчивые ко всем аминогликозидам (гентамицину и стрептомицину) | | |
| Ампициллин | > 200 мг/кг/сут | ≥ 8 |
| Хирургическая коррекция сердечного клапана + | – | – |
| Антибактериальная терапия (см. выше) | | |

^а 4-недельная терапия рекомендована для больных с симптомами продолжительностью менее 3 мес; 6-недельная терапия рекомендована для больных с симптомами длительностью более 3 мес.

^б В редких случаях при устойчивости к ванкомицину может сохраняться чувствительность к тейкопланину, однако данные, свидетельствующие о клинической эффективности тейкопланина в отношении таких штаммов, крайне ограничены.

кокки, обладающие резистентностью практически ко всем известным антибиотикам, включая и гликопептиды [8, 13].

Достаточно большое количество штаммов *E. faecium* в настоящее время резистентны к пенициллинам за счет экспрессии дополнительного пенициллинсвязывающего белка. Они имеют низкую чувствительность к гентамицину [14]. При недостаточной эффективности эмпирической терапии

β -лактамами антибиотиками необходимо перейти к терапии гликопептидами (ванкомицин).

Ванкомицин, как правило, не оказывает бактерицидного действия на энтерококки, поэтому рекомендуется его сочетание с аминогликозидами. При терапии такой комбинацией достаточно высока вероятность развития токсических эффектов. Для их своевременной диагностики, в первую очередь со стороны почек и нервной системы, проводится те-

рапевтический лекарственный мониторинг. При выявлении нежелательных реакций аминогликозиды следует отменить.

Возможные режимы антибактериальной химиотерапии энтерококкового эндокардита представлены в табл. 5. Так, если возбудителями являются штаммы, резистентные к пенициллину, гентамицину и ванкомицину, применяют комбинации: пенициллин + гентамицин, ампициллин + гентамицин или ванкомицин + гентамицин. При выделении гентамициноустойчивых штаммов рекомендуется более длительная монотерапия пенициллином, ампициллином или (при сохранении чувствительности к стрептомицину) сочетание указанных антибиотиков или ванкомицина со стрептомицином.

У пациентов с аллергией на пенициллин в анамнезе и при выделении устойчивых к пенициллину энтерококков используют сочетание ванкомицина или тейкопланина с гентамицином или стрептомицином. При обнаружении штаммов, обладающих природной устойчивостью к пенициллину (МПК >16 мг/л), препаратом выбора является ванкомицин. В случае выявления β -лактамазопродуцирующих штаммов, что, однако, встречается крайне редко, можно использовать комбинацию ампициллина/сульбактама или ванкомицина с аминогликозидом.

При ИЭ, вызванном аминогликозидорезистентными энтерококками, следует использовать высокие дозы ампициллина. При недостаточной эффективности антибактериальной терапии единственным методом лечения энтерококкового эндокардита является хирургическая коррекция в сочетании с антибиотиками, как описано выше.

Инфекционный эндокардит стафилококковой этиологии

Летальность при стафилококковом эндокардите составляет примерно 40% [15, 16, 17]. Высокий риск летального исхода при стафилококковом эндокардите отмечается у пациентов старше 50 лет, лиц мужского пола, при левостороннем ИЭ, поражении центральной нервной системы [18]. Особенности терапии зависят от состояния пациента (локализация инфекционного очага в сердце, характер клапанного поражения, наличие септических эмболов в различных органах, предшествующих эпизодов ИЭ, имплантатов в сердечно-сосудистой системе, использование внутривенных наркотиков, возраст больного и др.) и возбудителя.

Среди бактериальных факторов наиболее важными являются чувствительность выделенного штамма. При этом выделяют:

- метициллиночувствительные штаммы *Staphylococcus aureus* (MSSA);
- метициллинорезистентные *Staphylococcus aureus* (MRSA);
- метициллиночувствительные коагулазонегативные стафилококки;
- метициллинорезистентные коагулазонегативные стафилококки.

При ИЭ, вызванном MSSA, антибактериальная терапия должна включать β -лактамазорезистентный пенициллин (табл. 6), обычно оксациллин (4–6 нед) + гентамицин (5–7 дней, а при хорошей переносимости до 4 нед). К терапии *первой линии*

Таблица 6. Правосторонний эндокардит, вызванный метициллиночувствительным золотистым стафилококком (MSSA)

| Включая гентамициночувствительные штаммы | Исключая гентамицинорезистентные штаммы |
|--|--|
| Легочные эмболы | Гемодинамическая нестабильность Системные эмболы Метастатические очаги Вегетации на ЭхоКГ > 2 см ³ |
| Рекомендуемая терапия: β -лактамазорезистентный пенициллин (оксациллин) + гентамицин 2 нед Возможно однократное введение всей суточной дозы гентамицина (с контролем его сывороточной концентрации) в течение 5–7 дней ^a Прогноз: 92% излечение, 3% без эффекта Возможная терапия: ванкомицин 2 нед + гентамицин 5–7 дней ^a β -лактамы 2 нед Альтернативная терапия: ципрофлоксацин 750 мг 2 раза/сут + рифампицин по 300 мг 2 раза/сут в течение 4 нед | |

^a Некоторые авторы рекомендуют использовать аминогликозиды в течение 2 нед.

Таблица 7. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного грамотрицательными возбудителями – *E. coli*, *Proteus spp.*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*

| Антибиотик | Режим антибиотикотерапии | Длительность терапии, нед |
|--|--|---------------------------|
| Пиперациллин + | 4 г внутривенно каждые 8 ч | 6 |
| Амикацин или тобрамицин или нетилмицин | Вышеуказанные дозы | 4 |
| Цефпиром или цефепим или цефтазидим ± | 2 г внутривенно каждые 12 ч 2 г внутривенно каждые 12 ч 2 г внутривенно каждые 8 ч | 4 |
| Ципрофлоксацин | 400 мг внутривенно каждые 12 ч | |
| Имипенем | 1 г каждые 8 ч | 4 |

Таблица 8. Лечение осложнений инфекционного эндокардита

| Осложнения | Лечение |
|--|---|
| Рефрактерная сердечная недостаточность: деструкция клапанов, большие артериальные эмболы, миокардит, миокардиальный абсцесс, перикардит, септическая аневризма, ИЭ искусственных клапанов, большие клапанные вегетации | Хирургическое |
| Диссеминация инфекции: сепсис, септический синдром, септический шок | Поддержка дыхания, гемодинамики, электролитного состава, калоража, антимикробная химиотерапия |
| Тромбогеморрагический синдром: острая артериальная эмболизация с инфарктами мозга, миокарда, легких, селезенки, кишечника, кожи и т. д. | Дезагреганты, антикоагулянты, антитромбин III (согласно показателям гемостаза) |
| Иммунные нарушения: васкулит, миокардит, гломерулонефрит, иммунодефицитные состояния | Нестероидные противовоспалительные средства, дезагреганты, антикоагулянты, γ -глобулин внутривенно, моно- и поликлональные антитела (сcLPSA) |
| Персистирующая лихорадка: рецидивирующий ИЭ, флебит, абсцессы, лекарственные реакции, неадекватная терапия | Антибактериальная химиотерапия, хирургическая коррекция |

относится также комбинация ванкомицин (4–6 нед) + гентамицин (5–7 дней).

Вторая линия антибактериальной терапии эндокардита, вызванного MSSA, состоит из цефазолина (4–6 нед) + гентамицина (5–7 дней) [19].

Для лечения ИЭ, вызванного MRSA, применяют ванкомицин (4–6 нед) ± гентамицин (10–14 дней). При недостаточной эффективности лечения к указанной схеме добавляют рифампицин по 300 мг внутрь 2 раза в сутки.

Вторая линия антибактериальной терапии включает в различных комбинациях ванкомицин, рифампицин, фторхинолоны, триметоприм/сульфаметоксазол, которые назначаются в течение 4–6 нед. Удлинение курса до 6 нед оправданно при недостаточной эффективности терапии. Лечение больных ИЭ, причиной развития которого являются коагулазонегативные стафилококки, следует проводить под микробиологическим контролем с учетом резистентности микроорганизмов, согласно принципам лечения ИЭ, вызванного MRSA.

Инфекционный эндокардит грамотрицательной этиологии

Эндокардиты, вызванные грамотрицательными микроорганизмами, почти всегда возникают в результате госпитального инфицирования. Поэтому их терапия осложняется наличием у возбудителей различных механизмов устойчивости.

Современной стандартной терапией является назначение аминогликозида (амикацин, тобрамицин или нетилмицин) в сочетании с антисинегнойным пенициллином (пиперациллин) или цефалоспорином III–IV поколений с ципрофлоксацином или карбапенема в течение 4–6 недель (табл. 7).

При нозокомиальном ИЭ, вызванном *Pseudomonas aeruginosa*, стандартной терапией является назначение тобрамицина в сочетании с пиперациллином, цефтазидимом или ципрофлоксацином в течение 6 нед.

Таблица 9. Показания к оперативному лечению при инфекционном эндокардите

ИЭ нативных клапанов сердца

Острая аортальная недостаточность, сопровождающаяся сердечной недостаточностью
 Острая аортальная недостаточность, сопровождающаяся тахикардией и ранним закрытием митрального клапана
 Грибковый эндокардит
 Абсцесс, аневризма синуса или аорты
 Нарушение функции клапана и персистирование инфекции (лихорадка, лейкоцитоз, бактериемия) после адекватной антибактериальной терапии
 Рецидивирующие эмболии после адекватной антибактериальной терапии
 ИЭ, вызванный грамотрицательными бактериями или другими микроорганизмами, плохо поддающимся лечению антибиотиками, при наличии признаков дисфункции клапана
 Подвижные вегетации размером более 10 мм

ИЭ искусственных клапанов сердца

Ранний эндокардит (в течение первых 2 мес после операции)
 Сердечная недостаточность на фоне дисфункции клапана
 Грибковый эндокардит
 Стафилококковый эндокардит, не поддающийся терапии
 Абсцессы, аневризмы синуса или аорты, образование фистул, появление нарушений проводимости
 ИЭ, вызванный грамотрицательными бактериями или другими микроорганизмами, плохо поддающимся лечению
 Нарушение функции клапана и персистирование инфекции (лихорадка, лейкоцитоз и бактериемия) после адекватной 7–10-дневной терапии
 Рецидивирующие эмболии после адекватной антибактериальной терапии
 Вегетации любого размера на искусственном клапане или около него

Абсолютные показания к оперативному лечению ИЭ

Сердечная недостаточность
 Обструкция сердечных клапанов
 Перивальвулярный абсцесс
 Аневризма синуса Вальсальвы
 Некандидозный грибковый ИЭ
 ИЭ искусственных клапанов

Относительные показания к оперативному лечению ИЭ

Перивальвулярный абсцесс по данным ЭхоКГ
 Персистирующая бактериемия
 Ранний ИЭ искусственных клапанов
 Аневризма синуса Вальсальвы
 Кандидозный и эндокардит

Дискутируемые показания: ИЭ, вызванный устойчивыми микроорганизмами, большие вегетации, эмболы, поздний ИЭ искусственных клапанов, инсульт, абсцессы других органов.

Инфекционный эндокардит другой этиологии

Рекомендуемые режимы терапии ИЭ, вызванного микроорганизмами группы НАСЕК (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycescomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*), включают цефтриаксон по 2 г один раз в сутки внутривенно или внутримышечно или комбинацию ампициллина (12 г/сут внутривенно непрерывно или в 6 введений) с гентамицином (3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения) в течение 4 нед.

ИЭ полимикробной этиологии требует терапии, проводимой по общим принципам, с учетом МПК выделенных микроорганизмов. При ИЭ, вызван-

ном чувствительными микроорганизмами, антибактериальную терапию проводят в течение 4 нед. В случае выделения резистентного микроорганизма курс терапии удлиняется до 6 нед.

При эндокардитах, обусловленных грибами, в частности *Candida* spp. и рода *Aspergillus*, проводят комбинированную химиотерапию амфотерицином В по 1 мг/кг/сут и флуконазолом по 0,4 г/сут внутривенно в сочетании с хирургическим лечением.

Инфекционный эндокардит невыясненной этиологии

Эмпирическая терапия больных ИЭ до получения результатов бактериологического исследования должна проводиться с учетом высокой вероят-

Таблица 10. **Медицинские процедуры, нуждающиеся в антибиотикопрофилактике у групп пациентов с высоким риском развития инфекционного эндокардита, и состояния, сопровождающиеся риском его развития. Международный консенсус [21]**

| Медицинские процедуры, связанные с риском развития ИЭ | |
|---|---|
| Стоматология | Все процедуры |
| Верхние дыхательные пути | Тонзиллэктомия, аденоидэктомия |
| Желудочно-кишечный тракт | Оперативные вмешательства или бужирование пищевода Внутрипищеводные лазерные процедуры Склеротерапия варикозных вен пищевода Абдоминальная хирургия |
| Урология | Инструментальные вмешательства на мочеточнике или почке |
| Процедуры с противоречивыми данными риска возникновения ИЭ | |
| Верхние дыхательные пути | Фибробронхоскопия |
| Желудочно-кишечный тракт | Эндотрахеальная интубация Колоноскопия с проведением или без проведения биопсии |
| Гинекология | Трансвагинальная гистерэктомия Роды через естественные родовые пути |
| Болезни сердечно-сосудистой системы | |
| Болезни сердца, сопровождающиеся высоким риском развития ИЭ | Искусственные клапаны Врожденный порок сердца с цианозом ИЭ в анамнезе |
| Другие болезни сердца, сопровождающиеся риском развития ИЭ | Клапанные пороки сердца ^a : аортальная или митральная регургитация пролапс митрального клапана с регургитацией двухстворчатый аортальный клапан Врожденные пороки сердца без цианоза (кроме дефекта межпредсердной перегородки) Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия |

^a Риск, связанный с изолированным митральным стенозом, дискутируется.

Таблица 11. **Критерии выбора режима антибиотикопрофилактики инфекционного эндокардита. Международный консенсус [21]**

| Режим | Критерии |
|--------------|--|
| Максимальный | Кардиологическая патология с высоким риском развития ИЭ Манипуляции на желудочно-кишечном тракте или мочевыводящих путях Многократные вмешательства Госпитализированные пациенты Общая анестезия |
| Минимальный | Кардиологическая патология с риском развития ИЭ Стоматологические процедуры Однократное вмешательство Амбулаторные больные Местная анестезия |

ности обнаружения *S. aureus* и энтерококков, а также индивидуальных особенностей пациента.

При остром ИЭ наиболее вероятным возбудителем является *S. aureus*. Поэтому следует использовать антибиотики, активные в отношении стафилококков (комбинации оксациллина или цефазолина с гентамицином или ванкомицина с гентамицином). При подостром течении ИЭ следует начинать терапию, направленную против стрептококков (зе-

ляющих и *S. bovis*), при неэффективности которой следует подумать об энтерококках. После получения результатов микробиологического исследования проводится коррекция эмпирической терапии.

При отсутствии бактериологического подтверждения ИЭ применяют пенициллин или ампициллин в комбинации с аминогликозидами. При остром начале заболевания может быть добавлен ванкомицин [20]. Если температура тела нормализует-

Таблица 12. Антибиотикопрофилактика инфекционного эндокардита. Международный консенсус [21]

| Режим | Антибиотикопрофилактика | |
|---|---|--|
| | 1 ч до процедуры | 6 ч после процедуры |
| Минимальный: | | |
| нет аллергии на пенициллин | Амоксициллин – 3 г внутрь | Нет |
| аллергия на пенициллин | Клиндамицин – 300–600 мг внутрь | Нет |
| Гибкие модификации – от минимального до максимального | Добавочные дозы после процедуры Дополнительное применение аминогликозидов Парентеральное введение антибиотика | |
| Максимальный: | | |
| нет аллергии на пенициллин | Амоксициллин (ампициллин) – 2 г внутривенно + | 1–1,5 г внутрь |
| аллергия на пенициллин | Гентамицин 1,5 мг/кг внутримышечно или внутривенно Ванкомицин 1 г внутривенно в течение 1 ч + | 1 г внутривенно в течение 1 ч ^a |
| | Гентамицин 1,5 мг/кг внутримышечно или внутривенно | |

^a Через 12 ч.

ся в течение недели после начала лечения, длительность курса составляет 4 нед.

Отрицательный результат исследования крови на гемокультуру требует дополнительных подходов с применением специальных сред и условий для выделения возбудителя. Если результат остается по-прежнему отрицательным, используются цефалоспорины в сочетании с аминогликозидами и решается вопрос о хирургических методах лечения ИЭ.

У “внутривенных” наркоманов инфекция чаще поражает правые отделы сердца с вовлечением трикуспидального клапана. MSSA выделяется в 80% случаев, MRSA – в 14%, комбинация *S. aureus* с другими возбудителями – в 5%. Летальность наркоманов с правосторонним эндокардитом составляет 8%. Она примерно одинакова как при MSSA, так и при MRSA. Антибактериальная химиотерапия правостороннего эндокардита, вызванного MSSA, представлена в табл. 6 и включает β -лактамазoresистентный пенициллин + гентамицин. Допускается использование ванкомицина с гентамицином или β -лактамов. Альтернативная терапия предусматривает применение ципрофлоксацина с рифампицином.

Осложнения инфекционного эндокардита

Осложнением ИЭ называется связанный с заболеванием патологический процесс, утяжеляющий течение болезни. Возникновение осложнений ИЭ требует проведения дополнительных диагностических и лечебных мероприятий.

При осложнениях ИЭ необходимо проведение специальных бактериологических, гемостазиологических, иммунологических, морфологических (структурных), рентгенологических исследований, ЭхоКГ, ЭКГ, доплерографии в динамике, компьютерной томографии, ультразвукового исследования внутренних органов.

Частыми осложнениями ИЭ, нуждающимися в дополнительном лечении, являются рефрактерная сердечная недостаточность, диссеминация инфекции, тромбгеморрагический синдром, иммунные нарушения, персистирующая лихорадка. Лечение этих осложнений представлено в табл. 8, из которой следует, что успех лечения и профилактики осложнений ИЭ определяется своевременностью терапевтической и хирургической коррекции. Необходимость хирургического лечения при некоторых видах ИЭ не вызывает сомнений. Показания к оперативному лечению при ИЭ представлены в табл. 9.

Профилактика инфекционного эндокардита

Профилактика ИЭ проводится в ситуациях, предполагающих возникновение стойкой бактериемии, например, при диагностических и лечебных манипуляциях в полости рта, верхних дыхательных путях (тонзилл-, аденоидэктомия), при желудочно-кишечных, гинекологических процедурах, при наличии факторов риска со стороны сердечно-сосудистой системы (табл. 10).

Для профилактики ИЭ Международным кон-

сенсусом предусмотрены критерии выбора наиболее подходящего режима антибиотикопрофилактики (табл. 11, 12), которые значительно снижают вероятность возникновения ИЭ. Однако они не позволяют полностью устранить возможность заболевания или его рецидива [21].

Перспективы лечения инфекционного эндокардита

Известно, что своевременно начатая и правильно подобранная антибактериальная химиотерапия, как правило, позволяет подавить инфекционный процесс и снизить риск развития осложнений ИЭ. В последние годы появились новые тенденции в лечении ИЭ – проведение более коротких курсов антибиотикотерапии, использование ступенчатой

антибиотикотерапии, парентеральное применение антибиотиков в домашних условиях.

Среди новых проблем ИЭ обсуждаются увеличение числа больных при естественной или ятрогенной иммуносупрессии, роль антител к кардиолипидам (антикардиолипидные антитела) в поражении клапанов сердца, возможные комбинации с эндокардитом Либмана – Сакса.

Направлениями дальнейших исследований при ИЭ являются развитие более чувствительных и специфичных неинвазивных методов визуализации сердечных клапанов и абсцессов миокарда, клинические испытания новых схем химиотерапии, включая амбулаторное парентеральное применение антимикробных средств и разработку эффективной пероральной химиотерапии.

Л и т е р а т у р а

1. Sekido M., Takano T., Takayama M., et al. Survey of infective endocarditis in the last 10 years: analysis of clinical, microbiological and therapeutic features. *J Cardiol* 1999; 33:209-15.
2. Bayer A.S. Revised diagnostic criteria for infective endocarditis. *Cardiol Clin* 1996; 14:345-50.
3. Backes R.J., Wilson W.R., Geraci J.E. Group B streptococcal infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1984; 145:693-6.
4. Weinstein M.P., Towns M.L., Quartey S.M., et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24:584-602.
5. Lindner J.R., Case R.A., Dent J.M., et al. Diagnostic value of echocardiography in suspected endocarditis. An evaluation based on the pretest probability of disease. *Circulation* 1996; 93:730-6.
6. Durack D.T., Bright D.K., Lukes A.S., Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96:200-9.
7. Wason W.S. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995; 274:1706.
8. Wilson W.R. Antibiotic treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, and other streptococci. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4 (Suppl 3): 17-26.
9. Backes R.J., Rouse R.S., Henry N.K., et al. Activity of penicillin combined with an aminoglycoside against group B streptococci in vitro and in experimental endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18:491-8.
10. Huminer D., Bishara J., Pitlic S. Home intravenous antibiotic therapy for patients with infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:330.
11. Francioli P., et al. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: A prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1406.
12. Eliopoulos G.M. Aminoglycoside resistant enterococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7:717.
13. Spara R.V., Farber B.F. Multiple-resistant *Enterococcus faecium*. *JAMA* 1992; 268:2563.
14. Buch L.M. High-level penicillin resistance among isolates of enterococci. *Ann Intern Med* 1989; 110:505-515.
15. Nortara L.A., Bayer A.S. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7:57-68.
16. Sandre R.M., Shafran S.D. Infective endocarditis: Review of 135 cases over 9 years. *Clin Infect Dis* 1996; 22:276-86.
17. Tornos M.P., Permanger-Miralda G., Planes-Reig A., et al. Long term follow up of native valve infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16:1086-91.
18. Tornos M.-P., Permanger-Miralda G., Olona M., et al. Long term complication of native-valve infective endocarditis in non-addicts. *Ann Intern Med* 1992; 117:567-73.
19. Rubinstein E., Carbon C. Staphylococcal endocarditis – recommendations for therapy. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4 (Suppl 3):27-33.
20. Von Scoy RE. Culture-negative endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57:149.
21. Lepout C. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4 (Suppl 3):56-61.
22. Демин А.А., Дробышева В.П. Цефтриаксон в лечении стафилококкового эндокардита. *Антибиотики и химиотер* 1998; 43(6):12-15.