

СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Рекомендации Европейского общества кардиологов 2009 г. по профилактике, диагностике и лечению инфекционного эндокардита¹

Инфекционный эндокардит (ИЭ) является специфическим заболеванием, по крайней мере, по трем причинам.

Во-первых, за прошедшие 30 лет, несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, уровни заболеваемости и смертности от ИЭ не снизились, а прогноз остаётся по-прежнему неблагоприятным [27].

Во-вторых, ИЭ в зависимости от возбудителя, предшествующего заболевания сердца, возможных осложнений и индивидуальных особенностей пациента проявляется во множестве различных форм, варьирующих по начальному клиническому проявлению. Поэтому ИЭ требует совместного подхода врачей разных специальностей — реаниматологов, кардиологов, хирургов, микробиологов, инфекционистов, невропатологов, нейрохирургов, радиологов и патологов [17].

В-третьих, рекомендации часто основаны только на мнении экспертов из-за низкой встречаемости болезни, отсутствия рандомизированных исследований и ограниченного количества метаанализов [21, 31].

Причинами, побудившими Европейское общество кардиологов (ЕОК) обновить рекомендации по профилактике, диагностике и лечению ИЭ, изданные в 2004 г. [21], стали изменения характера возбудителей ИЭ, увеличение частоты ятрогенных заболеваний, увеличение количества пожилых пациентов и пациентов с внутрисердечными устройствами или протезами. В то же время случаи ИЭ, связанные с ревматизмом, стали менее частыми в промышленно развитых странах. Назрела также необ-

ходимость в согласовании и унификации, особенно в отношении профилактики ИЭ, новых национальных и международных рекомендаций, изданных в последнее время [1, 2, 9, 16, 21, 28, 30–32, 41, 52].

Эпидемиология

Как показал систематический обзор 15 популяционных исследований, включающих 2371 случаев ИЭ в семи развитых странах, эпидемиологический профиль ИЭ существенно изменился за несколько лет, особенно в индустриально развитых странах [27, 47]. Если ранее ИЭ развивался главным образом у молодых людей с ревматическим поражением клапанов сердца, то в настоящее время он все чаще встречается у пожилых пациентов, становится результатом медицинских вмешательств у больных без ранее известной болезни клапанов [20], пациентов с пролапсом митрального клапана или у больных с протезированными клапанами [19, 47].

Среди недавно ставших актуальными факторов риска необходимо отметить также дегенеративный склероз клапана, злоупотребление внутривенным введением препаратов (наркотиков) и использование инвазивных процедур с повышенной опасностью бактериемии, приводящих к ИЭ [15]. В объединенном анализе 3784 случаев ИЭ было показано, что оральные стрептококки занимают второе место среди стафилококков, ставших причиной ИЭ [27], хотя эта тенденция не доказана в популяционных эпидемиологических исследованиях [48]. В развивающихся странах, например в Африке, ИЭ в большинстве случаев по-прежнему встречается у больных с ревматической болезнью сердца, причем в 50 % случаев заболевания посевы крови показывают отрицательный ответ [23, 33]. Самый высокий уровень увеличения количества стафилококковых ИЭ (*S. aureus*) зарегистрирован в США [4], что связывают с возросшей частотой использования хронического гемодиализа и внутри-

¹ Habib G., Hoen B., Tornos P. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009) // Eur. Heart J.— 2009.— 30.— P. 2369–2413.

Стаття надійшла до редакції 22 листопада 2010 р.

Руденко Юлія Володимирівна, к. мед. н., доцент кафедри 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 287-20-40

сосудистых устройств, а также ростом заболеваемости сахарным диабетом [4, 14]. Фактором, predisposing к развитию ИЭ, обусловленного *S. aureus*, может быть злоупотребление внутривенным введением препаратов [40].

Классификация и определение инфекционного эндокардита

ИЭ в зависимости от локализации инфекции, а также наличия или отсутствия внутрисердечных искусственных материалов:

1. Левосторонний ИЭ нативного клапана.
2. Левосторонний ИЭ протезированного клапана (ИЭПК):
 - ранний ИЭПК (< 1 года после операции);
 - поздний ИЭПК (> 1 года после операции).
3. Правосторонний ИЭ.
4. ИЭ при наличии имплантированных внутрисердечных устройств (электрокардиостимулятор, имплантируемый кардиовертер-дефибрилятор).

Условия появления

1. ИЭ, связанный с медицинскими вмешательствами:
 - а) нозокомиальный (внутрибольничный) ИЭ: симптомы появляются > 48 ч от госпитализации;
 - б) не нозокомиальный ИЭ:
 - симптомы появляются < 48 ч от госпитализации при наличии медицинского контакта;
 - амбулаторное в/в введение, сестринский уход, гемодиализ, в/в химиотерапия < 30 сут до начала ИЭ;
 - госпитализация в отделение интенсивной терапии < 90 сут до начала ИЭ;
 - пациенты домов инвалидов или домов престарелых.
2. Внебольничный ИЭ: симптомы появляются < 48 ч после госпитализации у пациента, не относящегося к категориям, указанным выше, и не подвергавшегося инвазивным медицинским вмешательствам.
3. ИЭ у лиц, злоупотребляющих в/в введением препаратов: ИЭ у пациента, употребляющего наркотики в/в при отсутствии других источников инфекции.

Активный ИЭ:

- персистирующая лихорадка и положительные посевы гемокультуры, или
- морфологические признаки воспаления, выявленные при хирургических вмешательствах, или
- ИЭ у пациента, получающего антибиотикотерапию;
- гистологические признаки активного ИЭ.

Повторное развитие ИЭ

1. Рецидив — повторный эпизод ИЭ, вызванный тем же возбудителем < 6 мес после первого эпизода.
2. Реинфекция — эпизод ИЭ, вызванный другим возбудителем > 6 мес после первого эпизода.

Микробиология

На основании результатов микробиологического исследования предлагают различать следующие разновидности ИЭ:

1. ИЭ с позитивным результатом посева крови (около 85 % всех случаев ИЭ) [29]:

- ИЭ, вызванный стрептококками (*S. viridans*, *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans*, *Gemella morbillorum* и др.) и энтерококками. Микроорганизмы этих групп чаще всего чувствительны к пенициллину G. Для ИЭ, вызванного *S. anginosus*, *S. intermedius* и *S. constellatus*, характерна склонность к развитию абсцессов и гематогенной диссеминации процесса. Энтерококками, вызывающими ИЭ, чаще всего являются *E. faecalis*, *E. faecium*, реже *E. durans*;
- ИЭ, вызванный стафилококками: *S. aureus*, чувствительные к оксациллину и коагулазо-негативные стафилококки (*S. lugdunensis*), устойчивые к оксациллину [5, 6, 39].

2. ИЭ с негативным результатом посева крови вследствие предшествующей антибиотикотерапии. Такая ситуация возникает у пациентов, которым до посева крови назначали антибиотики по поводу лихорадки неясного генеза. Диагноз, как правило, устанавливают на основании возобновления лихорадки после прекращения антибиотикотерапии. Возбудителями чаще оказываются оральные стрептококки или коагулазо-негативные стафилококки.

3. ИЭ, часто ассоциирующийся с негативным результатом посева крови. В подобных случаях заболевание обычно вызывают микроорганизмы, требовательные к питательным средам: грамотрицательные бациллы группы НАСЕК (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, *K. denitrificans*), *Brucella* и грибы.

4. ИЭ, ассоциирующийся с постоянно негативным результатом посева крови (около 5 % всех случаев ИЭ). Возбудителями являются внутриклеточные бактерии (*Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Chlamydia*, *Tropheryma whipplei*). Диагноз устанавливают на основании серологических тестов, клеточных культур или амплификации гена.

Патофизиология

Нормальный эндотелий устойчив к колонизации и инфицированию циркулирующей микрофлорой. Однако его механическое повреждение запускает процесс заживления, сопровождающийся производством тканевого фактора, осаждением фибрина и агрегацией тромбоцитов. Повреждение эндотелия может быть результатом травматизации, спровоцированной турбулентным потоком крови,

Т а б л и ц а 1

Заболівання серця з самим високим ризиком розвитку ІЕ, при яких рекомендують профілактику в разі проведення процедури високого ризику

Рекомендації: профілактика	Клас рекомендації	Уровень доказательств
Возможность проведения антибиотикопрофилактики необходимо рассмотреть только для пациентов с самым высоким риском ИЭ		
1. Пациенты с протезированным клапаном или протезным материалом, использованным для восстановления клапана		
2. Пациенты с предшествующим ИЭ		
3. Пациенты с врожденными пороками сердца:		
- врожденный порок сердца с цианозом, без хирургической коррекции или с остаточными дефектами, паллиативными шунтами или сообщениями;	IIa	C
- врожденный порок сердца с полной коррекцией с протезным материалом, имплантированным или хирургически, или путем чрескожного вмешательства, в течение 6 мес после процедуры;		
- в случаях, когда на месте имплантации протезного материала или устройства, имплантированных хирургически или путем чрескожного вмешательства, сохраняется остаточный дефект		
Антибиотикопрофилактика больше не рекомендована при других формах клапанных пороков или врожденных пороков сердца	III	C

електродом или катетером, воспалением в разі випадку ревмокардита или дегенеративними змінами у пожилых людей, которые сопровождаются, кроме воспаления, образованием микроскопических участков изъязвления и микротромбов.

Воспаление эндотелия без повреждения клапана также может стать причиной ИЭ, например, при инфицировании *S. aureus*, несущим на своей поверхности фибронектин-связывающие белки, которые облегчают проникновение микроорганизма в клетку [36].

Еще одним важным фактором является бактериемия. Причем значимы как выраженность бактериемии, так и способность возбудителя поражать клапан. Необходимо отметить, что бактериемия возникает не только после инвазивных процедур, но и как следствие жевания и чистки зубов. Подобная спонтанная бактериемия обычно кратковременна и слабо выражена [1–100 КОЕ/мл крови, 10 мин], но ее высокая частота объясняет, почему в большинстве случаев ИЭ не связаны с медицинскими вмешательствами [45].

Антибиотикопрофилактика ИЭ

В настоящее время рабочая группа считает необходимой антибиотикопрофилактику при проведении процедур с повышенным риском развития ИЭ, но только у пациентов с самым высоким риском (табл. 1), а также тех, которым будут проводить процедуры с самым высоким риском (табл. 2). Рекомендации по профилактике при стоматологии-

ческих вмешательствах у больных группы риска представлены в табл. 3.

Диагностика ИЭ

ИЭ должны подозревать в следующих ситуациях.

1. Вновь возникший регургитационный шум в сердце.
2. Эмболические события неизвестного происхождения.
3. Сепсис неизвестного происхождения (особенно вызванный ИЭ-обуславливающим микроорганизмом).
4. В случаях лихорадки, самого частого признака ИЭ*, у пациентов с наличием:
 - внутрисердечного протезного материала (например, протеза клапана, кардиостимулятора, имплантируемого дефибриллятора, хирургической заплаты/сообщения);
 - ИЭ в анамнезе;
 - клапанного или врожденного порока сердца;
 - факторов риска ИЭ (например, состояния иммунодефицита, злоупотребления внутривенным введением препаратов);
 - недавнего вмешательства, ассоциирующегося с бактериемией у пациента с факторами риска;
 - признаков застойной сердечной недостаточности;
 - вновь возникших нарушений проводимости;
 - положительных посевов крови с типичным ИЭ-обуславливающим микроорганизмом или позитивными результатами серологического исследования, которые могут предшествовать кардиальным проявлениям);

* NB: Лихорадка может не наблюдаться у пожилых, у пациентов после антибиотикотерапии, с ослабленным иммунитетом и при ИЭ с вовлечением менее вирулентных или атипичных организмов.

Т а б л и ц а 2

Рекомендации по профилактике ИЭ у пациентов высокого риска в зависимости от типа манипуляции

Рекомендации: профилактика	Класс рекомендации	Уровень доказательств
А. Стоматологические процедуры		
Профилактическое применение антибиотиков рекомендовано при всех стоматологических процедурах с вовлечением ткани десны, или периапикальной области зуба, или сопровождающихся повреждением слизистой оболочки ротовой полости	IIa	C
Профилактическое применение антибиотиков не рекомендовано при введении местного анестетика в неинфицированные ткани, удалении швов, рентгене зубов, постановке или удалении протодонтических или ортодонтических устройств или брекетов	III	C
Профилактика также не рекомендована при выпадении молочных зубов, а также травме губ или слизистой оболочки полости рта	III	C
Б. Манипуляции на дыхательных путях		
Профилактическое применение антибиотиков рекомендовано при манипуляциях на дыхательных путях, включая бронхоскопию или ларингоскопию, трансназальную или эндотрахеальную интубацию	III	C
В. Манипуляции на пищевом канале и урогенитальном тракте		
Профилактическое применение антибиотиков не рекомендовано при гастроскопии, колоноскопии, цистоскопии и трансэзофагальной эхокардиографии (ТЭЭ)	III	C
Г. Кожа и мягкие ткани		
Профилактическое применение антибиотиков не рекомендовано при любых манипуляциях	III	C

Т а б л и ц а 3

Рекомендации по профилактике при стоматологических вмешательствах у больных группы риска

Ситуация	Антибиотик	Одна доза за 30–60 мин до процедуры	
		Взрослые	Дети
Аллергии на пенициллин или ампициллин нет	Амоксициллин или ампициллин*	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

Цефалоспорины не должны применять у больных с анафилаксией, ангионевротическим отеком, крапивницей после приема пенициллина или ампициллина. В/в – внутривенно

* В качестве альтернативы детям назначают цефалексин по 2 г или по 50 мг/кг, цефазолин или цефтриаксон – по 1 г в/в взрослым и по 50 мг/кг в/в детям.

- сосудистых или иммунологических феноменов: эмболии, пятен Рота, точечных кровоизлияний, пятен Janeway, узелков Ослера;
- очаговых или неспецифических неврологических симптомов и признаков;
- признаков тромбэмболии легочной артерии /инфильтрации легких (правосторонний ИЭ);
- периферических абсцессов (почек, селезенки, головного мозга) неизвестной этиологии.

Эхокардиография

Значение трансторакальной эхокардиографии (ТТЭ) и ТЭЭ для диагностики и оценки эффективности лечения ИЭ (табл. 4) не вызывает сомнений [43], что требует их возможно более раннего проведения при подозрении на ИЭ (рис. 1). Основными эхокардиографическими критериями ИЭ являют-

ся вегетации, наличие абсцесса, изменение показателей работы искусственных клапанов (табл. 5).

Чувствительность ТТЭ варьирует от 40 до 63 %, а ТЭЭ – от 90 до 100 % [13]. Даже при использовании ТЭЭ диагностику затрудняет наличие внутрисердечных устройств или искусственных клапанов, предшествующего пролапса митрального клапана, дегенеративных кальцинирующих изменений, вегетаций очень малого размера (< 2 мм), еще не сформировавшихся или уже оторвавшихся. Возможны случаи ИЭ, протекающего без вегетаций. При отсутствии признаков ИЭ во время исходного исследования эхокардиографию необходимо повторить через 7–10 сут, а в случае инфицирования *S. aureus* даже раньше. Хотя дополнительные эхокардиографические исследования редко помогают поставить окончательный диагноз [50], их должны проводить в обязательном порядке для мониторинга осложнений и оценки эффективности лечения (см. табл. 4).

Т а б л и ц а 4

Роль эхокардиографии в диагностике ИЭ

Рекомендации: профилактика	Класс рекомендации	Уровень доказательств
А. Диагноз		
1. ТТЭ рекомендована как диагностическая процедура первой линии при диагностике ИЭ	I	B
2. ТЭЭ рекомендована пациентам с высокой клинической вероятностью ИЭ и нормальными результатами ТТЭ	I	B
3. Повторение ТТЭ/ТЭЭ рекомендовано через 7–10 сут в случае первично негативных данных исследования, если клиническая вероятность ИЭ остается высокой	I	B
4. ТЭЭ может быть проведена у большинства взрослых пациентов с подозрением на ИЭ даже в случае позитивных данных ТТЭ в связи с большей эффективностью и специфичностью данного метода для диагностики абсцессов и определения размеров вегетаций	IIa	C
5. ТЭЭ не показана больным с негативным результатом качественно проведенной ТТЭ и низкой клинической вероятностью ИЭ	III	C
Б. Последующее наблюдение во время лечения		
1. Повторение ТТЭ и ТЭЭ рекомендовано при подозрении на вновь возникшие осложнения (новый шум, эмболия, персистирующая лихорадка, СН, абсцесс, атриовентрикулярная блокада)	I	B
2. Повторение ТТЭ и ТЭЭ рекомендовано при лечении больных с неосложненным ИЭ для выявления вновь возникших скрытых осложнений и наблюдения за размерами вегетаций. Время и методика (ТТЭ или ТЭЭ) повторного исследования зависят от исходных данных, типа микроорганизма, первоначального ответа на проводимую терапию	IIa	B
В. Интраоперационная эхокардиография		
Интраоперационная эхокардиография рекомендована во всех случаях ИЭ, требующего оперативного лечения	I	C
Г. Последующее наблюдение при завершении терапии		
ТТЭ рекомендована при завершении антибиотикотерапии для оценки морфофункционального состояния сердца и клапанов	I	C

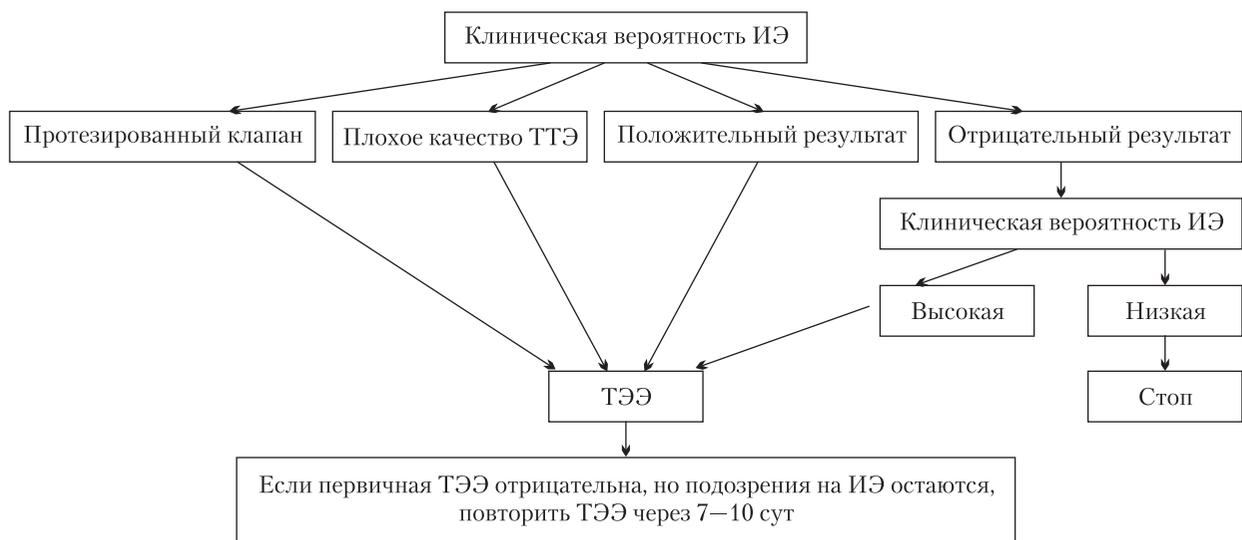


Рис. 1. Показания к эхокардиографии при подозрении на ИЭ

Т а б л и ц а 5

Анатомические и эхокардиографические данные

Показатель	Хирургия/некропсия	Эхокардиография
Вегетация	Инфицированные массы, наслаивающиеся на эндокардиальные структуры или имплантированные внутрисердечные материалы	Осциллирующие и неосциллирующие внутрисердечные массы на клапане или других эндокардиальных структурах, или на имплантированном внутрисердечном материале
Абсцесс	Перивальвулярная полость с некрозом и гнойным материалом, не соединяющаяся с полостью сердца или сосуда	Утолщение, неомогенность перивальвулярной области с увеличением эхоплотности или появлением эхосвечения
Псевдоаневризма	Перивальвулярная полость, связанная с полостью сердца или сосуда	Пульсирующее перивальвулярное пространство, свободное от эхо-сигналов, с потоком, определяющимся с помощью цветового доплеровского картирования
Перфорация	Нарушение целостности эндокардиальной ткани	Нарушение целостности эндокардиальной ткани с наличием потока через дефект, по данным цветового доплеровского картирования
Фистула	Сообщение между двумя соседними полостями через перфорацию	Наличие потока через сообщение между двумя соседними полостями, по данным цветового доплеровского картирования
Клапанная аневризма	Аневризматическое выпячивание вальвулярной ткани	Аневризматическое выпячивание вальвулярной ткани
Расхождение (неполное смыкание) протезированного клапана	Неполное смыкание протезированного клапана	Паравальвулярная регургитация, определенная по ТТЭ/ТЭЭ, с или без раскачивающего движения протеза

Микробиологическая диагностика Посевы крови (гемокультуры)

Положительные посевы крови остаются краеугольным камнем диагностики ИЭ и дают возможность определить чувствительность возбудителя к антимикробной терапии. Трех исследований (включая хотя бы одно аэробное и одно анаэробное), проведенных с 10 мл крови, полученной из периферической вены в стерильных условиях, обычно достаточно для выявления микроорганизма. Забора крови из центрального венозного катетера следует избегать ввиду высокой вероятности получения ложно-положительных результатов, чаще всего обусловленных стафилококковой флорой.

ИЭ с отрицательными посевами и атипичными микроорганизмами

Встречается в 2,5–31 % случаев ИЭ. Часто приводит к задержке установления диагноза и начала лечения, что значительно ухудшает прогноз. Чаще всего развивается как следствие предыдущего лечения антибиотиками, что влечет необходимость в отмене антибиотиков и повторении исследования гемокультур. Обычно это требовательные к средам микроорганизмы, нуждающиеся в дополнительных методиках для выявления [3]. Алгоритм

микробиологической диагностики ИЭ при положительных и отрицательных посевах крови представлен на рис. 2.

Гистологический / иммунологический методы

Патогистологическое исследование резецированного клапана остается золотым стандартом в диагностике ИЭ и может послужить основанием для назначения антимикробной терапии, если возбудитель был идентифицирован.

Молекулярные биологические методики

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет достаточно быстро и достоверно установить диагноз ИЭ в случае инфицирования чувствительным к средам микроорганизмом. Хотя ПЦР и предлагалась в качестве большого диагностического критерия ИЭ, в настоящее время представляется маловероятным, что данное исследование вытеснит из рутинной клинической практики такую простую и информативную методику, как посев крови. Проведение ПЦР целесообразно у пациентов с отрицательным результатом посева крови, которым проводили хирургическое вмешательство или эмболэктомию.



Рис. 2. Микробиологическая диагностика ИЭ при положительных и отрицательных посевах крови

Диагностические критерии и их ограничения

Чувствительность и специфичность критериев Duke в диагностике ИЭ [12] составляет около 80 %. Современные исследования, показавшие значительную роль в развитии ИЭ Q-лихорадки (зооноз, вызываемый *coxiella burnetii*), возрастающее прева-лирование стафилококковой инфекции, а также широкое распространение ТЭЭ привели к созданию так называемых модифицированных критери-

ев Duke, рекомендуемых для установления диагно-за ИЭ. Однако необходимо помнить, что указанные критерии должны быть формально валидизирова-ны и что их первоначально создавали для определе-ния случаев ИЭ в эпидемиологических и клиничес-ких исследованиях. Чувствительность критериев уменьшается при ИЭ с негативным результатом посева гемокультуры, наличии протезированного клапана или кардиостимулятора, а также при пора-жении правых отделов сердца [35].

Т а б л и ц а 6

Определение редких возбудителей ИЭ с отрицательными посевами крови

Патоген	Диагностические исследования
<i>Brucella</i> spp.	Посев крови; серология; иммуногистология и ПЦР хирургического материала
<i>Coxiella burnetii</i>	Серология (IgG фаза1 > 1:800); посев ткани, иммуногистология и ПЦР хирургического материала
<i>Bartonella</i> spp.	Посев крови; серология; иммуногистология и ПЦР хирургического материала
<i>Tropheryma whipplei</i>	Гистология и ПЦР хирургического материала
<i>Mycoplasma</i> spp.	Серология; посев; иммуногистология и ПЦР хирургического материала
<i>Legionella</i> spp.	Посев крови; серология; иммуногистология и ПЦР хирургического материала

Модифицированные критерии Дюка для диагностики ИЭ (адаптировано по [24])

Большие критерии

Положительный посев крови при ИЭ

1. Наличие характерных для ИЭ микроорганизмов в двух отдельных посевах крови: *Viridans streptococci*, *Streptococcus bovis*, НАСЕК-группа, золотистый стафилококк; или общераспространенные (community-acquired) энтерококки при отсутствии очага.
2. Наличие микроорганизмов, характерных для ИЭ из достоверно положительных посевов крови:
 - не меньше 2 положительных посевов крови, взятых с интервалом > 12 ч, или
 - все 3 или большинство из ≥ 4 независимых посевов крови (разница во времени проведения между первым и последним образцом не меньше 1 ч).
3. Однократный положительный посев крови на *Coxiella burnetii* или титр антител IgG фазы I > 1:800.

Признаки эндокардиального поражения

4. Наличие эхокардиографических признаков ИЭ (вегетация — абсцесс — вновь возникшее несмыкание протезированного клапана).
5. Вновь возникшая регургитация на клапане.

Малые критерии

1. Предрасположенность: предрасполагающее заболевание сердца, злоупотребление в/в введением препаратов (наркотиков).
2. Лихорадка с повышением температуры тела > 38 °С.
3. Сосудистая патология: артериальная эмболия, септические легочные инфаркты, микотическая аневризма, внутречерепные геморагии, конъюнктивальные геморагии, пятна Janeway.
4. Иммунологическая патология: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор.
5. Микробиологические данные: положительный посев крови, в т. ч. без соответствия большим критериям или серологического подтверждения активной инфекции, вызванной микроорганизмом, характерным для ИЭ.

Диагноз ИЭ является доказанным при наличии:

- двух больших критериев, или
- одного большого и трех малых критериев, или
- пяти малых критериев.

Диагноз ИЭ вероятен при наличии:

- одного большого и одного малого критерия, или
- трех малых критериев.

Оценка прогноза при поступлении

Госпитальная летальность пациентов с ИЭ находится в пределах от 9,6 до 26 % [20] и может сильно варьировать в зависимости от клинической ситуации. Прогноз при ИЭ определяется четырьмя основными факторами: 1) индивидуальными особенностями пациента; 2) наличием/отсутствием сердечных или внесердечных осложнений; 3) характером возбудителя; 4) данными эхокардиографии. Степень риска для больных с левосторонним ИЭ условно принято оценивать с учетом этих показателей.

Предикторы неблагоприятного исхода ИЭ

Характеристика пациента:

- пожилой возраст;
- ИЭПК;
- инсулинзависимый сахарный диабет;
- коморбидность (сердечно-сосудистые, почечные или легочные заболевания).

Присутствие осложнений ИЭ:

- сердечная недостаточность;
- почечная недостаточность;
- инсульт;
- септический шок;
- перианулярные осложнения.

Микроорганизмы:

- *S. aureus*;
- грибы;
- грамотрицательные бациллы.

Эхокардиографические показатели:

- перианулярные осложнения;
- тяжелая левосторонняя клапанная регургитация;
- низкая фракция выброса левого желудочка;
- легочная гипертензия;
- значимые вегетации;
- острая дисфункция протеза;
- преждевременное закрытие митрального клапана и другие признаки повышенного диастолического давления.

Сердечная недостаточность, перианулярные осложнения и/или инфекция, обусловленная *S. aureus*, существенно повышают риск летального исхода, который может достигать 79 %, и требуют хирургического вмешательства в активную фазу заболевания [44]. С плохим прогнозом ассоциируются также сопутствующий сахарный диабет, сниженная сократительная функция левого желудочка и нарушения мозгового кровообращения [7, 18, 25]. Для пациентов, нуждающихся в urgentном хирургическом вмешательстве, предикторами летального исхода являются персистирующая инфекция и почечная недостаточность [38].

Подготовили Ю.В. Руденко, А.В. Безродный

Литература

- Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America // *Circulation*.— 2005.— Vol. 111.— P. e394–e434.
- Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2008.— Vol. 52.— P. e1–e142.
- Brouqui P., Raoult D. New insight into the diagnosis of fastidious bacterial endocarditis // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*— 2006.— Vol. 47.— P. 1–13.
- Cabell C.H. Jr., Jollis J.G., Peterson G.E. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis // *Arch. Intern. Med.*— 2002.— Vol. 162.— P. 90–94.
- Chu V.H. Jr., Cabell C.H., Abrutyn E. et al. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: report of 99 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database // *Clin. Infect. Dis.*— 2004.— Vol. 39.— P. 1527–1530.
- Chu V.H. Jr., Woods C.W., Miro J.M. et al. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis // *Clin. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 46.— P. 232–242.
- Chu V.H., Cabell C.H., Benjamin D.K. Jr. et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis // *Circulation*.— 2004.— Vol. 109.— P. 1745–1749.
- Chu V.H., Sexton D.J., Cabell C.H. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection // *Clin. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 41.— P. 406–409.
- Danchin N., Duval X., Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002 // *Heart*.— 2005.— Vol. 91.— P. 715–718.
- Delay D., Pellerin M., Carrier M. Immediate and long-term results of valve replacement for native and prosthetic valve endocarditis // *Ann. Thorac. Surg.*— 2000.— Vol. 70.— P. 1219–1223.
- Dreyfus G., Serraf A., Jebara V.A. Valve repair in acute endocarditis // *Ann. Thorac. Surg.*— 1990.— Vol. 49.— P. 706–711.
- Durack D.T., Lukes A.S., Bright D.K. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service // *Am. J. Med.*— 1994.— Vol. 96.— P. 200–209.
- Evangelista A., Gonzalez-Alujas M.T. Echocardiography in infective endocarditis // *Heart*.— 2004.— Vol. 90.— P. 614–617.
- Fowler V.G. Jr., Miro J.M., Hoen B. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress // *JAMA*.— 2005.— Vol. 293.— P. 3012–3021.
- Friedman N.D., Kaye K.S., Stout J.E. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections // *Ann. Intern. Med.*— 2002.— Vol. 137.— P. 791–797.
- Gould F.K., Elliott T.S., Foweraker J. Working Party of the British Society for Antimicrobial C. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2006.— Vol. 57.— P. 1035–1042.
- Habib G. Management of infective endocarditis // *Heart*.— 2006.— Vol. 92.— P. 124–130.
- Hasbun R., Vikram H.R., Barakat L.A. et al. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality // *JAMA*.— 2003.— Vol. 289.— P. 1933–1940.
- Hill E.E., Herijgers P., Claus P. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study // *Eur. Heart J.*— 2007.— Vol. 28.— P. 196–203.
- Hoen B., Alla F., Selton-Suty C. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France // *JAMA*.— 2002.— Vol. 288.— P. 75–81.
- Horstkotte D., Follath F., Gutschik E. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology // *Eur. Heart J.*— 2004 Vol. 25.— P. 267–276.
- Lee A., Mirrett S., Reller L.B., Weinstein M.P. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? // *J. Clin. Microbiol.*— 2007.— Vol. 45.— P. 3546–3548.
- Letaief A., Boughzala E., Kaabia N. Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: a 10-year multicenter retrospective study // *Int. J. Infect. Dis.*— 2007.— Vol. 11.— P. 230–233.
- Li J.S., Sexton D.J., Mick N. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis // *Clin. Infect. Dis.*— 2000.— Vol. 30.— P. 633–638.
- Mansur A.J., Grinberg M., Cardoso R.H. et al. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis // *Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 1996.— Vol. 44.— P. 2–10.
- Martinez-Selles M., Munoz P., Estevez A. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users // *Mayo Clin. Proc.*— 2008.— Vol. 83.— P. 1213–1217.
- Moreillon P., Que Y.A. Infective endocarditis // *Lancet*.— 2004.— Vol. 363.— P. 139–149.
- Moulds R.F., Jeyasingham M.S. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis: time to rethink // *Med. J. Aust.*— 2008.— Vol. 189.— P. 301–302.
- Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B. et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Propective Cohort Study // *Arch. Intern. Med.*— 2009.— Vol. 169.— P. 463–473.
- Naber C.K., Al-Nawas B., Baumgartner B. Prophylaxe der infektiösen Endokarditis // *Kardiologie*.— 2007.— Vol. 1.— P. 243–250.
- Naber C.K., Erbel R., Baddour L.M., Horstkotte D. New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research // *Int. J. Antimicrob. Agents*.— 2007.— Vol. 29.— P. 615–616.
- Nishimura R.A., Carabello B.A., Faxon D.P. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*.— 2008.— Vol. 118.— P. 887–896.
- Nkomo V.T. Epidemiology and prevention of valvular heart diseases and infective endocarditis in Africa // *Heart*.— 2007.— Vol. 93.— P. 1510–1519.
- Perez-Vazquez A., Farinas M.C., Garcia-Palomo J.D. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? // *Arch. Intern. Med.*— 2000.— Vol. 160.— P. 1185–1191.
- Prendergast B.D. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis // *Heart*.— 2004.— Vol. 90.— P. 611–613.
- Que Y.A., Haefliger J.A., Piroth L. et al. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in Staphylococcus aureus experimental endocarditis // *J. Exp. Med.*— 2005.— Vol. 201.— P. 1627–1635.
- Renzulli A., Carozza A., Romano G. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience // *Ann. Thorac. Surg.*— 2001.— Vol. 72.— P. 39–43.
- Revilla A., Lopez J., Vilacosta I. et al. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery // *Eur. Heart J.*— 2007.— Vol. 28.— P. 65–71.
- Revilla A., San Roman J.A., Lopez J. et al. Current profile of left-sided native valve endocarditis caused by coagulase-negative Staphylococcus // *Rev. Esp. Cardiol.*— 2005.— Vol. 58.— P. 749–752.
- Ribera E., Miro J.M., Cortes E. Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users // *Arch. Intern. Med.*— 1998.— Vol. 158.— P. 2043–2050.
- Richey R., Wray D., Stokes T. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance // *BMJ*.— 2008.— Vol. 336.— P. 770–771.
- Rundstrom H., Kennergren C., Andersson R. et al. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg // *Scand. J. Infect. Dis.*— 2004.— Vol. 36.— P. 674–679.
- Sachdev M., Peterson G.E., Jollis J.G. Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis // *Infect. Dis. Clin. North Am.*— 2002.— Vol. 16.— P. 319–337.
- San Roman J.A., Lopez J., Vilacosta I. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission // *Am. J. Med.*— 2007.— Vol. 120.— P. 369–e1–e7.
- Strom B.L., Abrutyn E., Berlin J.A. et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study // *Ann. Intern. Med.*— 1998.— Vol. 129.— P. 761–769.

46. Thuny F, Avierinos J.F, Tribouilloy C. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study // *Eur. Heart J.*— 2007.— Vol. 28.— 1155—1161.
47. Tleyjeh I.M., Abdel-Latif A., Rahbi H. et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis // *Chest.*— 2007.— Vol. 132.— P. 1025—1035.
48. Tleyjeh I.M., Steckelberg J.M., Murad H.S. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota // *JAMA.*— 2005.— Vol. 293.— P. 3022—3028.
49. Tornos P, Iung B., Permyer-Miralda G. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey // *Heart.*— 2005.— Vol. 91.— P. 571—575.
50. Vieira M.L., Grinberg M., Pomerantzeff P.M. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis // *Heart.*— 2004.— Vol. 90.— 1020—1024.
51. Vongpatanasin W., Hillis L.D., Lange R.A. Prosthetic heart valves // *N. Engl. J. Med.*— 1996.— Vol. 335.— P. 407—416.
52. Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group // *Circulation.*— 2007.— Vol. 116.— P. 1736—1754.

СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению инфекционного эндокардита Европейского общества кардиологов 2009 г.¹

Часть II²

Антибиотикотерапия. Основные принципы

Основой успешного лечения инфекционного эндокардита (ИЭ) является эрадикация возбудителя при помощи антимикробной терапии. Для удаления инфицированного материала и дренирования абсцесса проводят хирургическое вмешательство. При ИЭ системы внутренней защиты организма имеют крайне мало возможностей для борьбы с инфекцией, поэтому бактерицидная терапия более эффективна, чем бактериостатическая [23, 95]. Серьезной проблемой по-прежнему остается развитие толерантности к антимикробной терапии, хотя микроорганизмы при этом не являются полностью устойчивыми. Их рост замедляется в период лечения и возобновляется после его прекращения. Медленно растущие и находящиеся в состоянии покоя микроорганизмы могут обладать фенотипической устойчивостью к большинству препаратов (возможно, за исключением рифампицина). Они сохраняются, например, в вегетациях и обуславливают необходимость в длительном (не менее 6 нед) применении антимикробных препаратов, а также использовании их комбинаций, что предпочтительнее монотерапии.

¹ Habib G., Hoen B., Tornos P. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009) // Eur. Heart J.— 2009.— 30.— P. 2369–2413.

² Початок у № 4, 2010, с. 18–27.

Стаття надійшла до редакції 30 січня 2011 р.

Руденко Юлія Володимирівна, к. мед. н., доцент кафедри 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 287-20-40

Лечение ИЭ протезированного клапана (ИЭПК) и ИЭ нативного клапана (ИЭНК) в основном похоже, за исключением стафилококкового ИЭ, когда в комплекс лечения нужно включать рифампицин (при чувствительности штамма), но проводить более длительно (не менее 6 нед).

У больных ИЭНК, нуждающихся в протезировании клапана, режим антибиотикотерапии должен быть таким же, как послеоперационный режим при ИЭНК, а не при ИЭПК. Новый полный курс антибиотикотерапии после хирургического лечения назначают только при позитивном результате посева удаленного клапана с учетом чувствительности микроорганизма [63].

Лечение ИЭ, вызванного чувствительными к пенициллину штаммами оральных стрептококков и стрептококков группы D

Режимы терапии ИЭ, вызванного чувствительными к пенициллину штаммами оральных стрептококков и стрептококков группы D, представлены в табл. 1 [26, 92]. В неосложненных случаях назначают комбинацию пенициллина или цефтриаксона с гентамицином или нетилмицином в течение 2 нед [30, 31]. Пациентам с аллергией на β-лактамы назначают ванкомицин. В качестве альтернативы предлагают тейкопланин, лечение которым начинают с нагрузочной дозы (6 мг/кг/12 ч в течение 3 сут) с последующим введением 6–10 мг/кг в 1 сут. Применение нагрузочной дозы является обязательным, так как до 98 % препарата связывается с белками плазмы крови, и он очень медленно проникает в вегетации [15].

Лечение ИЭ, вызванного устойчивыми к пенициллину штаммами оральных стрептококков и стрептококков группы D

Устойчивые к пенициллину оральные стрептококки подразделяют на частично (MIC 0,125–2 мг/л) и полностью (MIC > 2 мг/л) устойчивые, хотя некоторые руководства предлагают считать признаком полной устойчивости MIC > 0,5 мг/л [7]. Количество устойчивых микроорганизмов увеличивается, по последним данным, к таковым относится более 30 % штаммов *S. mitis* and *S. oralis* [62]. В то же время около 99 % штаммов стрептококков группы D остаются чувствительными к пенициллину. В целом режимы антибиотикотерапии ИЭ, вызванного разными штаммами стрептококков, являются схожими (см. табл. 1). Однако во втором случае кратковременная терапия не рекомендована, а длительность лечения аминогликозидами должна быть

продлена до 3–4 нед. Опыт лечения ИЭ, вызванного высокоустойчивыми к пенициллину штаммами (MIC > 4 мг/л), очень мал. В такой ситуации предпочтительным считают применение ванкомицина.

Лечение ИЭ, вызванного *Streptococcus pneumoniae* и штаммами β-гемолитических стрептококков, стрептококков групп A, B, C, G

ИЭ, вызванный *Streptococcus pneumoniae*, в последнее время встречается редко и более чем в 30 % случаев ассоциируется с менингитом, который требует особого подхода, особенно в случае устойчивости к пенициллину. Лечение ИЭ, вызванного чувствительными (MIC ≤ 0,1 мг/л) и устойчивыми (MIC > 1 мг/л) к пенициллину штаммами, не соп-

Т а б л и ц а 1

Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного оральными стрептококками и стрептококками группы D

Антибиотик	Дозировка и путь введения	Длительность, нед	Уровень доказательств
Штаммы, полностью чувствительные к пенициллину (MIC < 0,125 мг/л)			
Стандартное лечение			
Пенициллин G ¹ или амоксициллин ² или цефтриаксон ⁴	12–18 млн Ед/сут в/в в 6 приемов 100–200 мг/кг в 1 сут в/в в 4–6 приемов 2 г/сут в/в или в/м в один прием	4 ³ 4 ³ 4 ³	1В 1В 1В
Двухнедельное лечение⁵			
Пенициллин G или амоксициллин ² или цефтриаксон ⁴ в сочетании с гентамицином ⁶ или нетилмицином	12–18 млн/сут в/в в 6 приемов 100–200 мг/кг в 1 сут в/в в 4–6 приемов 2 г/день в/в или в/м в один прием 3 мг/кг в 1 сут в/в или в/м в один прием 4–5 мг/кг в 1 сут в/в в один прием	2 2 2 2 2	1В 1В 1В 1В 1В
У пациентов с аллергией на β-лактамы			
Ванкомицин ⁷	30 мг/кг в 1 сут в/в в 2 приема	4 ³	1С
Штаммы, частично чувствительные к пенициллину (MIC 0,125–2 мг/л)			
Стандартное лечение			
Пенициллин G или амоксициллин ² в сочетании с гентамицином ⁶	24 млн Ед/сут в 6 приемов 200 мг/кг в 1 сут в/в в 4–6 приемов 3 мг/кг в 1 сут в/в или в/м в один прием	4 ³ 4 ³ 2	1В 1В 1В
У пациентов с аллергией на β-лактамы			
Ванкомицин ⁷ в сочетании с гентамицином ⁶	30 мг/кг в 1 сут в/в в 2 приема 3 мг/кг в 1 сут в/в или в/м в один прием	4 ³ 2	1С

¹ Предпочтителен у больных > 65 лет или со сниженной функцией почек.

² Или ампициллин, в тех же дозах.

³ Шестинедельная терапия при ИЭПК.

⁴ Предпочтителен для амбулаторной терапии.

⁵ Только при неосложненном ИЭНК.

⁶ Один раз в неделю должны быть проверены почечная функция и сывороточная концентрация гентамицина. При назначении препарата 1 раз в сутки концентрация перед введением должна быть < 1 мг/л и концентрация после введения (пик; 1 ч после инъекции) должна быть ~10–12 мг/л.

⁷ Сывороточная концентрация ванкомицина должна достигнуть 10–15 мг/л перед введением и 30–45 мг/л после введения (пик; 1 ч после окончания в/в инфузии).

В/в – внутривенно; в/м – внутримышечно.

ровождającego менингитом, в целом схоже с таковым при ИЭ, вызванном оральными стрептококками (см. табл. 1), за исключением кратковременного 2-недельного курса терапии, применение которого не изучено. При развитии менингита пенициллину, который плохо проникает в спинномозговую жидкость, необходимо предпочесть цефтриаксон или цефотаксим, в том числе в комбинации с вакомицином [32].

Стрептококки группы А обычно чувствительны к β-лактамам, в то время, как другие серовары чаще устойчивы. При ИЭ, вызванном стрептококками групп В, С, G и *S. milleri*, вследствие склонности к развитию абсцессов часто необходимо хирургическое вмешательство [55]. В случаях, когда возбудителем ИЭПК являются стрептококки групп В, летальность особенно высока [81]. Антибиотикотерапия аналогична таковой при ИЭ, вызванном оральными стрептококками (см. табл. 1). Применение 2-недельного курса терапии не рекомендовано.

Лечение ИЭ, вызванного *Staphylococcus aureus* и коагулазо-негативными стафилококками

Staphylococcus aureus, как правило, вызывают острую деструкцию клапанов, в то время как коагулазо-негативные стафилококки (за исключением *S. lugdunensis* и в некоторых случаях — *S. capitis*) приводят к развитию более затяжного процесса [13]. Рекомендации по лечению ИЭ нативных и протезированных клапанов, вызванного метициллин-чувствительными и метициллин-резистентными *S. aureus* и коагулазо-негативными стафилококками, приведены в табл. 2.

При неосложненном ИЭ правых отделов сердца возможен короткий курс антибиотикотерапии (в течение 2 нед), что неприемлемо при локализации процесса в левых отделах.

Для ИЭПК, вызванного *Staphylococcus aureus*, характерен очень высокий (> 45%) уровень смертности. В этих случаях также часто необходимо раннее протезирование клапана. Другими отличиями по сравне-

Т а б л и ц а 2

Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного *Staphylococcus spp.*

Антибиотик	Дозировка и путь введения	Длительность, нед	Уровень доказательств
Нативный клапан			
Метициллин-чувствительные стафилококки			
Флуклоксациллин или оксациллин в сочетании с гентамицином ¹	12 г/сут в 4–6 приемов	4–6	1B
	3 мг/кг в 1 сут в/в в 2–3 приема	3–5 сут	
При аллергии на пенициллин или инфицировании метициллин-резистентными стафилококками			
Ванкомицин ² в сочетании с гентамицином ¹	30 мг/кг в 1 сут в/в в 2 приема	4–6	1B
	3 мг/кг в 1 сут в/в в 2–3 приема	3–5 сут	
Протезированный клапан			
Метициллин-чувствительные стафилококки			
Флуклоксациллин или оксациллин в сочетании с рифампицином ³ и гентамицином ⁴	12 г/сут в/в в 4–6 приемов	≥ 6	1B
	1200 мг/сут в 2 приема	≥ 6	
	3 мг/кг в 1 сут в/в или в/м в 2–3 приема	2	
При аллергии на пенициллин-инфицировании метициллин-резистентными стафилококками			
Ванкомицин ² в сочетании с рифампицином ³ и гентамицином ⁴	30 мг/кг в 1 сут в 2 приема	≥ 6	1B
	1200 мг/сут в/в или per os в 2 приема	≥ 6	
	3 мг/кг в 1 сут в/в или в/м в 2 или 3 приема	2	

¹ Клиническое преимущество добавления гентамицина к терапии не было продемонстрировано. Его использование связано с увеличенной токсичностью и поэтому является опциональным.

² Сывороточная концентрация ванкомицина должна достигать 25–30 мг/л перед очередным введением.

³ Рифампицин увеличивает печеночный метаболизм варфарина и других препаратов. Рифампицин, как полагают, играет особую роль при инфекции протезных материалов и устройств, потому что он помогает ликвидировать бактерии, присоединенные к инородному веществу. Рифампицин должен всегда использоваться в комбинации с другим эффективным антистафилококковым лекарственным средством, чтобы минимизировать риск образования устойчивых мутантных штаммов.

⁴ Хотя клиническое преимущество гентамицина не было продемонстрировано, он остается рекомендованным для ИЭПК. Почечная функция и сывороточная концентрация гентамицина должны быть проверены 1 раз в неделю (дважды в неделю у больных с почечной недостаточностью). При трехразовом введении концентрация перед очередным введением должна быть < 1 мг/л. Концентрация после введения (пик; 1 ч после инъекции) должна быть между 3–4 мг/л.

нию с ИЭНК являются более продолжительное лечение аминогликозидами и присоединение к терапии рифампицина, что, несмотря на низкий уровень доказательности, стало обычной практикой [77].

Лечение ИЭ, вызванного метициллин-резистентными и ванкомицин-резистентными стафилококками

Метициллин-резистентные стафилококки продуцируют низкоаффинные плазмосвязывающие белки, которые вызывают перекрестную резистентность к большинству β-лактамов. Кроме того, в последние годы у некоторых пациентов высеян высокорезистентный к ванкомицину *Staphylococcus aureus*, требующий новых режимов терапии. В связи с этим для лечения бактериемии, вызванной *Staphylococcus aureus*, и ИЭ правых отделов сердца недавно предложен новый липопептид даптомицин (6 мг/кг в 1 сут внутривенно) [29]. Другими возможными вариантами могут быть новый β-лактам квинупристин-дальфопристин [38], комбинация β-лактамов с оксазолидинонами [48] или ванкомицином [70]. В подобных случаях необходимо участие в лечении инфекциониста.

Лечение ИЭ, вызванного *Enterococcus spp.*

Вобудителем энтерококкового ИЭ в 90 % случаев является *Enterococcus faecalis*, который отли-

чается высокой резистентностью к бактерицидным антибиотикам, требует продолжительного (до 6 нед) назначения комбинаций препаратов (табл. 3) и может оказаться устойчивым ко многим препаратам, включая аминогликозиды, β-лактамы и ванкомицин [76].

Для лечения ИЭ, вызванного полностью пенициллин-чувствительными штаммами энтерококков, предпочтительна комбинация пенициллина G или ампициллина (амоксициллина) с гентамицином. Длительный курс гентамицина требует регулярного контроля сывороточной концентрации препарата, состояния функции почек и вестибулярного аппарата [67].

Если возбудителем является высокорезистентный к гентамицину штамм *E. faecalis* или *E. faecium*, альтернативой могут стать комбинации ампициллина с цефтриаксоном или более продолжительный курс β-лактамов в сочетании с ванкомицином [34]. У *E. faecium* наблюдают резистентность к β-лактамам и ванкомицину, которая редко оказывается перекрестной. Поэтому β-лактамы можно использовать против ванкомицин-устойчивых штаммов и наоборот.

Лечение ИЭ, вызванного грибковыми микроорганизмами

Грибковая инфекция (преимущественно *Candida* и *Aspergillus spp.*) встречается при ИЭПК, ИЭ у лиц, употребляющих наркотики внутривенно, и

Т а б л и ц а 3

Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного *Enterococcus spp.*

Антибиотик	Дозировка и путь введения	Длительность, нед	Уровень доказательств
Бета-лактам- и гентамицин-чувствительные стрептококки¹			
Амоксициллин в сочетании с гентамицином ³	200 мг/кг в 1 сут в/в в 4–6 приемов	4–6 ²	1В
	3 мг/кг в 1 сут в/в в 2–3 приема	4–6	
или			
ампициллин в сочетании с гентамицином ³	200 мг/кг в 1 сут в/в в 4–6 приемов	4–6 ²	1В
	3 мг/кг в 1 сут в/в или в/м в 2–3 приема	4–6	
или			
ванкомицин ⁴ в сочетании с гентамицином ³	30 мг/кг в 1 сут в 2 приема	6	1С
	3 мг/кг в 1 сут в/в или в/м в 2–3 приема	6	

¹ При высокой устойчивости к гентамицину (MIC > 500 мг/л): при чувствительности к стрептомицину замените гентамицин стрептомицином по 15 мг/кг в 1 сут в двух одинаково разделенных дозах (I, A) или используйте более длительный курс терапии β-лактамом. Комбинация ампициллина с цефтриаксоном была недавно предложена для *E. faecalis*, устойчивого к гентамицину (IIa, B).

При устойчивости к β-лактаму: 1) при устойчивости вследствие продукции β-лактамазы замените ампициллином с ампициллин-сульбактамом или амоксициллином с амоксициллином-клавуланатом (I, C); 2) при устойчивости вследствие альтерации РВР5 используйте режим терапии, основанный на ванкомицине.

При мультиустойчивости к аминогликозидам, β-лактамам и ванкомицину – возможные альтернативы: 1) лизезолид 2 × 600 мг/сут в/в или перорально длительностью > 8 нед (IIa, C) (под контролем гемотоксичности); 2) квинупристин-дальфопристин 3 × 7,5 мг/кг в 1 сут > 8 нед (IIa, C); 3) комбинация β-лактама, включая имипенем с ампициллином или цефтриаксоном с ампициллином > 8 нед (IIb, C).

² 6-недельная терапия, рекомендуемая для пациентов с симптомами > 3 мес и при ИЭПК.

³ Необходим контроль сывороточных уровней аминогликозидов и функции почек.

⁴ У пациентов с аллергией на β-лактамы – под контролем сывороточной концентрации ванкомицина.

пациентов с иммунодефицитом. Высокий уровень смертности (> 50 %) обуславливает необходимость в обязательном сочетании антигрибковой терапии (амфотерицин В, в том числе в сочетании с азолами, каспифунгин) с протезированием клапана [27]. Супрессивную терапию оральными азолами назначают на длительный срок, иногда пожизненно [33].

Лечение ИЭ при отрицательных посевах крови и эмпирическая терапия

Лечение ИЭ при отрицательных посевах крови представлено в табл. 4.

Лечение ИЭ должно быть начато сразу же после постановки диагноза. Перед началом антибиотикотерапии у пациента должны быть взяты три забора крови с интервалом 30 мин для исследования с помощью посева [31]. Выбор эмпирической терапии (табл. 5) зависит от следующих факторов:

1. Получал ли больной антибиотики ранее.
2. Имеет место инфицирование нативного или протезированного клапана (если да, то когда было проведено хирургическое вмешательство — ранний или поздний ИЭПК).
3. Данные о локальной эпидемиологической ситуации, особенно касающиеся устойчивости к антибиотикам и при наличии специфических культуронегативных инфекционных агентов (см. табл. 4).

Режимы для ИЭНК и позднего ИЭПК должны охватывать стафилококки, стрептококки, НАСЕК-штаммы и *Bartonella*-штаммы.

Режимы для раннего ИЭПК должны охватывать метициллин-устойчивые стафилококки, и в идеале — не-НАСЕК-грамотрицательные штаммы.

Осложнения левостороннего ИЭНК и показания к хирургическому лечению

Показания и оптимальное время для хирургического лечения

Хирургическое лечение используют примерно у половины пациентов с ИЭ в связи с риском тяжелых осложнений [5, 88]. Раннее хирургическое вмешательство в активную фазу заболевания, то есть в период антибиотикотерапии, дает возможность предотвратить развитие прогрессирующей сердечной недостаточности (СН), необратимого разрушения клапана и эмболических осложнений, но то же время повышает риск осложнений [85].

Существует три основных показания для раннего (во время активной фазы, в период проведения антибиотикотерапии) хирургического лечения: прогрессирующая СН, неконтролируемая инфекция и необходимость в предотвращении эмболических осложнений (табл. 6).

1. СН осложняет течение в 50–60 % случаев ИЭ и чаще всего становится показанием для раннего хирургического вмешательства. Ее причинами могут быть выраженная недостаточность митрального или аортального клапана, внутрисердечные фистулы и, реже, обструкция клапана крупной вегетацией. Наиболее характерно развитие СН вследствие острой клапанной регургитации после отрыва хорды, разрыва или перфорации створки. Особой ситуацией является вторичное инфицирование передней створки митрального клапана, ассоциированное с первичным ИЭ аортального клапана и аортальной недостаточностью, которое может привести к формированию аневризмы с предсердной стороны митральной створки с последующей ее перфорацией [74]. Клинические проявле-

Т а б л и ц а 4

Антибиотикотерапия ИЭ при отрицательных посевах крови

Патоген	Предполагаемая терапия	Результаты лечения
<i>Brucella</i> spp.	Доксациклин (200 мг/сут) + ко-тримоксазол (960 мг/12 ч) + рифампицин (300–600 мг/сут) ≥ 3 мес per os	Лечение считается успешным при снижении титра антител до < 1 : 60
<i>Coxiella burnetii</i> (agent of Q fever)	Доксациклин (200 мг/сут) + гидроксихлорохин (200–600 мг/сут) per os или доксациклин (200 мг/сут) + хинолон (офлоксацин, 400 мг/сут) per os (лечение > 18 мес)	Лечение считается успешным при титре IgG < 1:200, IgM и IgA < 1:50
<i>Bartonella</i> spp.	Цефтриаксон (2 г/сут) или ампициллин (или амоксициллин) (12 г/сут) в/в или доксациклин (200 мг/сут) per os 6 нед + гентамицин 3 мг/сут или нетилмицин в/в (3 нед)	Возможно успешное лечение у ≥ 90 % пациентов
<i>Legionella</i> spp.	Эритромицин (3 г/сут в/в 2 нед), дальше per os 4 нед + рифампицин (300–1200 мг/сут) или ципрофлоксацин (1,5 г/сут) (6 нед per os)	Оптимальное лечение не известно. Из-за высокой чувствительности должны быть включены хинолоны
<i>Mycoplasma</i> spp.	Новейшие флуорохинолоны (> 6 мес)	Оптимальное лечение не известно
<i>Tropheryma whipplei</i> (agent of Whipple's disease)	Ко-тримоксазол-пенициллин G (1,2 МЕ/сут) и стрептомицин (1 г/сут в/в 2 нед), затем ко-тримоксазол per os (1 год) или доксациклин (200 мг/сут) + гидроксихлорохин (200–600 мг/сут per os ≥ 18 мес)	Длительная терапия, оптимальная длительность не известна

ния СН включают выраженную одышку, развитие отека легких и кардиогенного шока. Особое значение для оценки гемодинамических аспектов клапанной дисфункции, систолической функции левого желудочка, измерения давления наполнения левых и правых отделов сердца и давления в легочной артерии в подобных ситуациях приобретают данные трансторакальной эхокардиографии [68]. Лучшим методом выявления перфораций клапана, вторичных поражений митрального клапана и аневризм считают трансэзофагеальную эхокардиографию [18]. Для клапанной недостаточности при ИЭ характерна невысокая скорость потока регургитации с коротким временем замедления и быстрым выравниванием давления в левом предсердии (при митральной регургитации) или в левом желудочке (при аортальной регургитации). Размеры камер сердца, как правило, остаются нормальными. Рост трансклапанного градиента, по данным трансторакальной эхокардиографии, может свидетельствовать о развитии клапанной обструкции. В 2/3 случаев ИЭ СН развивается в активную фазу заболевания. Умеренная и выраженная СН является наиболее важным предиктором госпитальной летальности и смертности в течение последующих 6 мес [60].

2. Неконтролируемая инфекция наиболее часто

развивается вследствие перивальвулярного распространения сложно поддающихся лечению микроорганизмов. Включает в себя персистирующую лихорадку (> 7–10 сут), инфекцию, вызванную устойчивыми микроорганизмами, и локальную неконтролируемую инфекцию.

Причиной персистенции лихорадки могут быть неадекватная антибиотикотерапия, локальная неконтролируемая инфекция, эмболические осложнения, экстракардиальное распространение инфекции и побочное действие антибиотиков [46].

К неконтролируемому течению инфекционного процесса часто приводит перивальвулярное распространение ИЭ с формированием абсцессов, псевдоаневризм и фистул, что ассоциируется с плохим прогнозом и требует хирургического вмешательства [5]. Перивальвулярные абсцессы более типичны для ИЭ нативного аортального клапана (в 10–40 % случаев) и очень часто осложняют ИЭПК (56–100 % случаев) [6].

Псевдоаневризмы и фистулы – тяжелые осложнения ИЭ, приводящие к значительному разрушению клапана и перивальвулярных структур. Фистулы выявляют примерно у 1,6 % больных ИЭ, причем у 46 % из них возбудителем заболевания является *S. aureus*. Несмотря на то что 87 % таких пациентов подвергают хирургическим вмеша-

Таблица 5

Схемы для начальной эмпирической антибиотикотерапии ИЭ (до или без идентификации инфекционного агента)

Антибиотик	Дозировка и путь введения	Длительность, нед	Уровень доказательств	Комментарии
Нативный клапан				
Ампициллин-сульбактам или	12 г/сут в/в в 4 приема	4–6	IIb C	Пациентам с ИЭ; при отрицательных посевах крови лечение должны проводить совместно со специалистом по инфекционным заболеваниям
амоксциллин-клавуланат в сочетании с	12 г/сут в/в в 4 приема	4–6	IIb C	
гентамицином	3 мг/кг в 1 сут в/в или в/м в 2–3 приема	4–6		
Ванкомицин в сочетании с	30 мг/кг в 1 сут в/в в 2 приема	4–6	IIb C	Для пациентов, не переносящих β-лактамы
гентамицином в сочетании с	3 мг/кг в 1 сут в/в или в/м в 2–3 приема	4–6		
ципрофлоксацином	1000 мг/сут перорально в 2 приема или 800 мг/сут в/в в 2 приема	4–6		Ципрофлоксацин не является универсально активным для <i>Bartonella</i> spp. Добавление доксицилина является вариантом выбора, если вероятно наличие <i>Bartonella</i> spp.
Протезированный клапан (ранний период, < 12 мес после операции)				
Ванкомицин в сочетании с	30 мг/кг в 1 сут в/в в 2 приема	6	IIb C	При отсутствии клинического ответа должна быть рассмотрена возможность хирургического вмешательства и, возможно, расширения спектра антибиотиков до грамотрицательной флоры
гентамицином в сочетании с	3 мг/кг в 1 сут в/в или в/м в 2–3 приема	2		
рифампицином	1200 мг/сут перорально в 2 приема			
Протезированный клапан (поздний период, > 12 мес после операции)				
Те же, что при нативных клапанах				

Т а б л и ц а 6

Показания и сроки проведения операции при левостороннем инфекционном эндокардите нативного клапана

Рекомендации	Срок*	Класс рекомендации	Уровень доказательств
А. Сердечная недостаточность			
ИЭ аорты или митрального клапана с тяжелой острой регургитацией, или обструкцией клапана, вызывающей рефрактерный отек легких, или кардиогенный шок	Экстренно	I	B
ИЭ аорты или митрального клапана с фистулой в сердечную камеру или перикард, вызывающий рефрактерный отек легких или шок	Экстренно	I	B
ИЭ аорты или митрального клапана с тяжелой острой регургитацией, или обструкцией клапана и персистирующей СН, или эхокардиографическими признаками нарушения внутрисердечной гемодинамики (раннее закрытие митрального клапана или легочная гипертензия)	Ургентно	I	B
ИЭ аорты или митрального клапана с тяжелой регургитацией, но без СН	Элективно	IIa	B
В. Неконтролируемая инфекция			
Локально неконтролируемая инфекция (абсцесс, ложная аневризма, фистула, растущая вегетация)	Ургентно	I	B
Персистирующая лихорадка и положительные посевы крови > 7–10 сут	Ургентно	I	B
Инфекция, вызванная грибами или мультирезистентными микроорганизмами	Ургентно/ элективно	I	B
С. Предотвращение эмболий			
ИЭ аорты или митрального клапана с большими вегетациями (> 10 мм) после одного или нескольких эпизодов эмболии, несмотря на адекватную терапию антибиотиками	Ургентно	I	B
ИЭ аорты или митрального клапана с большими вегетациями (> 10 мм) и другие предикторы осложненного течения (СН, персистирующая инфекция, абсцесс)	Ургентно	I	C
Изолированные очень большие вегетации (> 15 мм)*	Ургентно	IIb	C

* Экстренно — хирургическую операцию осуществляют в течение 24 ч.

Ургентно — хирургическую операцию осуществляют в течение нескольких суток.

Элективно — хирургическую операцию осуществляют после, по крайней мере, 1–2 нед антибиотикотерапии.

* Хирургическое вмешательство может быть предпочтительнее, если возможна процедура, сохраняющая нативный клапан.

тельствам, уровень госпитальной летальности у них остается высоким (41 %) [8].

Подозрение на перивальвулярное распространение инфекции должно возникнуть в случаях необъяснимой персистирующей лихорадки и возникновения атриовентрикулярной блокады, что делает необходимым повторные электрокардиографические исследования, особенно при ИЭ аортального клапана. Методом выбора для диагностики перивальвулярного распространения процесса считают трансэзофагеальную эхокардиографию, так как чувствительность трансторакальной эхокардиографии в отношении данного осложнения составляет менее 50 % [37]. Показания к хирургическому вмешательству и сроки их проведения представлены в табл. 6.

3. Предотвращение эмболий. От эмболических осложнений вследствие миграции фрагментов вегетаций при ИЭ левых отделов сердца чаще всего страдают головной мозг и селезенка, при ИЭ правых отделов развивается эмболия легочной артерии. Неинвазивные методы визуализации, такие

как компьютерная томография, чрезвычайно информативны для их диагностики. Эмболические осложнения возникают в 20–50 % случаев ИЭ [19]. Их частота снижается до 6–21 % после начала антибиотикотерапии. Риск эмболий является самым высоким в течение первых 2 нед антибиотикотерапии и зависит от размера и мобильности вегетации, их локализации, изменения размера в процессе антибиотикотерапии, вида возбудителя. Он увеличивается при вегетациях размером > 10 мм и особенно высок при очень мобильных и больших (> 15 мм) вегетациях, локализации процесса на митральном клапане, многоклапанном поражении и наличии эмболических осложнений в анамнезе [90].

Принятие решения об операции в ранний период для предотвращения эмболии (см. табл. 6) всегда является сложным и индивидуальным для каждого отдельного больного. Решающими факторами являются размер и подвижность вегетации, эмболии в анамнезе, тип инфекции, длительность антибиотикотерапии.

Принципы, методы и ближайшие результаты хирургического вмешательства

Мужчинам старше 40 лет, женщинам после менопаузы, пациентам с ишемической болезнью сердца или хотя бы одним фактором сердечно-сосудистого риска до хирургического вмешательства рекомендовано проведение коронароангиографии [89]. В случае вегетаций очень большого размера на аортальном клапане и риска их дислокации либо необходимости экстренного вмешательства возможно проведение компьютерной томографии высокого разрешения. До начала хирургического лечения необходимо также провести эрадикацию очагов экстракардиальной инфекции.

Двумя основными задачами хирургического вмешательства являются полное удаление инфицированных тканей и реконструкция морфологической структуры, включая восстановление или замену пораженного клапана. Выбор типа хирургического вмешательства индивидуален для каждого пациента в зависимости от клинической ситуации.

В случае поражения митрального или трикуспидального клапанов по возможности предпочтительны реконструктивные операции, которые при достаточном опыте хирургов успешны в 80 % случаев. Такие результаты могут оказаться недостижимыми в неспециализированных центрах [22]. При ИЭ аортального клапана методом выбора может быть замена клапана механическим или биопротезом. Операционная летальность варьирует в зависимости от типа возбудителя, степени деструкции сердечных структур, выраженности дисфункции левого желудочка и состояния гемодинамики пациента во время хирургического вмешательства и в современных клиниках составляет 5–15 % [49]. Основными причинами смерти становятся полиорганная недостаточность, СН, сепсис, коагулопатии и инсульт [17].

К наиболее распространенным послеоперационным осложнениям относятся выраженные коагулопатии, требующие лечения факторами свертывания, внутригрудное кровотечение, тампонада, острая почечная недостаточность с необходимостью гемодиализа, инсульт, синдром малого сердечного выброса, пневмония, полная атриовентрикулярная блокада [3].

Осложнения ИЭ.

Неврологические осложнения

Другими осложнениями ИЭ могут быть неврологические нарушения, которые развиваются у 20–40 % больных и являются результатом эмболий вследствие вегетаций [4]. Спектр этих ослож-

нений достаточно широк и включает ишемический и геморрагический инсульты, преходящие нарушения мозгового кровообращения, «немые» церебральные эмболические осложнения, симптомные и асимптомные инфекционные аневризмы, абсцесс мозга, менингит, токсическую энцефалопатию. Все они, особенно инсульт, ассоциируются с ростом летальности. Наибольшее количество неврологических осложнений развивается при ИЭ, вызванном *Staphylococcus aureus* [43]. Основное значение для предотвращения развития и рецидива неврологических осложнений имеют ранний диагноз и адекватная антибиотикотерапия. К лечению таких пациентов должны привлекать невропатологов и нейрохирургов.

Неврологические осложнения, как правило, не становятся препятствием для хирургического лечения, если показания к таковому сохраняются. Если по результатам компьютерной томографии исключено церебральное кровотечение и нет серьезного неврологического поражения (кома), вмешательство может быть проведено с относительно низким неврологическим риском (3–6 %) и достаточно большой вероятностью полного неврологического выздоровления [80]. Напротив, при внутримозговом кровоотечении неврологический прогноз резко ухудшается, а хирургическое вмешательство откладывается не менее чем на месяц [25].

Выбор тактики лечения пациента с ИЭ и неврологическими осложнениями представлен на рисунке.

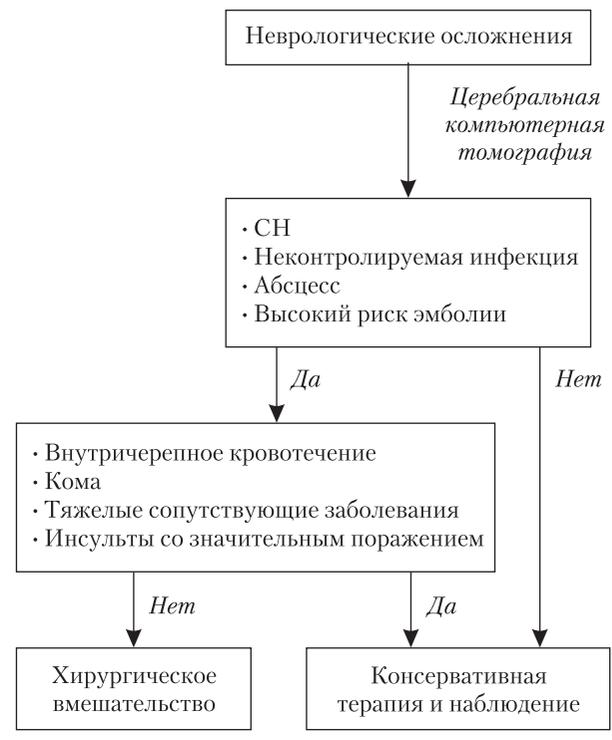


Рисунок. Выбор тактики лечения пациента с ИЭ и неврологическими осложнениями

Антитромботическая терапия

Назначение тромболитических, антикоагулянтных и антитромбоцитарных препаратов в активную фазу ИЭ не показано. Среди пациентов, исходно получавших оральные антикоагулянты, риск внутричерепных кровотечений, по-видимому, более высок у больных с ИЭПК, вызванным *S. aureus*, и у пациентов с неврологическими эпизодами в анамнезе [87]. Рекомендации по проведению антитромботической терапии основаны на низком уровне доказательств и представлены в табл. 7 [53, 54, 65].

Другие осложнения

Инфекционные (микотические) аневризмы являются результатом распространения инфекции путем артериальной эмболизации, по *vasa vasorum* или сосудам интимы [71]. Наиболее распространенной локализацией с частотой 2–4 % является головной мозг. Клинические проявления многообразны: фокальный неврологический дефицит, головная боль, спутанность сознания, эпилептические припадки. Компьютерная томография с контрастом и магнитно-резонансная ангиография обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью в отношении внутричерепных аневризм и должны проводиться во всех случаях ИЭ, сопровождающегося неврологической симптоматикой [93]. Рандомизированных исследований по лечению вышеуказанного осложнения не проведено. Видимо, неразорвавшиеся аневризмы могут рассасываться во время антибиотикотерапии [1]. В случае крупной, увеличивающейся в размерах аневризмы и ее разрыве показано нейрохирургическое или эндоваскулярное вмешательство [9].

Острая почечная недостаточность осложняет течение около 30 % случаев ИЭ и является предиктором плохого прогноза [14]. Причиной могут быть: гломерулонефрит вследствие иммунных нарушений или васкулита, инфаркт почки, наруше-

ния гемодинамики вследствие СН, тяжелого сепсиса или хирургического вмешательства, токсическое действие антибиотиков (острый интерстициальный нефрит) при назначении аминогликозидов, ванкомицина или больших доз пенициллина, нефротоксичность контрастных агентов, применяемых для исследований с визуализацией [56]. Некоторым пациентам может потребоваться гемодиализ, однако острая почечная недостаточность обычно обратима. Для предотвращения подобного осложнения антибиотики необходимо назначать под контролем клиренса креатинина и сывороточных уровней аминогликозидов и ванкомицина. У пациентов с гемодинамической нестабильностью и предшествующей почечной недостаточностью необходимо избегать исследований с использованием нефротоксичных контрастных агентов.

Ревматические осложнения. Такие симптомы, как миалгия, артралгия, боль в спине, являются частыми клиническими проявлениями ИЭ и очень часто — первыми его проявлениями. Артрит диагностируют в 14 %, а спондилосцит — в 3–15 % случаев заболевания [35]. В то же время ИЭ выявили у 30,8 % пациентов с пиогенным спондилосцитом, преимущественно со стрептококковой инфекцией и исходным поражением сердца [73]. Такие данные обуславливают необходимость в проведении магнитно-резонансной или компьютерной томографии больным ИЭ с жалобами на боль в спине и эхокардиографии пациентам с пиогенным спондилосцитом, особенно при исходном поражении сердца, являющемся фактором риска ИЭ.

Абсцесс селезенки. Несмотря на значительную частоту эмболических поражений селезенки, абсцессы такой локализации развиваются относительно редко. Они, как правило, сопровождаются персистирующей или рецидивирующей лихорадкой и бактериемией. Диагноз устанавливают на основании данных компьютерной магнитно-резонансной томографии или ультразвукового исследова-

Т а б л и ц а 7

Антитромботическая терапия при ИЭ

Рекомендация	Класс рекомендации	Уровень доказательств
Прекращение антитромбоцитарной терапии рекомендовано только в случае тяжелого кровотечения	I	B
При ишемическом инсульте без церебрального кровотечения замена оральных антикоагулянтов на нефракционированный гепарин на 2 нед под контролем АЧТВ или АВС	I	C
При внутричерепном кровотечении отмена всей антитромботической терапии	I	C
При внутричерепном кровотечении и механическом клапанном протезе введение нефракционированного гепарина должно быть возобновлено как можно быстрее (под контролем АЧТВ или АВС) после консилиума специалистов всех специальностей	IIa	C
При отсутствии инсульта в случае ИЭ, вызванного <i>S. aureus</i> , замена оральных антикоагулянтов на нефракционированный гепарин на 2 нед под контролем АЧТВ или АВС	IIb	C

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; АВС — активированное время свертывания.

дования брюшной полости. Основой лечения является адекватная антибиотикотерапия. Резекция селезенки рекомендована в случаях разрыва селезенки и при абсцессе большого размера, ее должны проводить до оперативного вмешательства на клапане, даже в случае, когда последнее необходимо в ургентном порядке. Для пациентов с высоким риском хирургического лечения альтернативой можно считать чрескожное дренирование [10].

Миокардит, перикардит. Причиной СН может быть также миокардит, часто ассоциирующийся с формированием абсцесса. Возникновение желудочковых нарушений ритма может быть связано с вовлечением в процесс миокарда, что ухудшает прогноз.

Перикардит ассоциируется с абсцессом, миокардитом, бактериемией и чаще развивается в результате инфицирования *S. aureus*. Гнойный перикардит встречается редко и может потребовать хирургического дренирования. Прорыв фистулы или псевдоаневризмы в полость перикарда, как правило, завершается летальным исходом.

Исход и долгосрочный прогноз

После окончания стационарного лечения основными осложнениями могут быть повторное развитие инфекции, СН, необходимость в хирургическом лечении клапанов и смерть [41]. Риск рецидива ИЭ может варьировать от 2,7 до 22,5 % [41]. Необходимо различать рецидив и реинфекцию, хотя в литературе нет четкого разделения этих понятий. Рецидив означает повторное развитие ИЭ, вызванное тем же самым микроорганизмом. Реинфекция возникает при инфицировании другим микроорганизмом [11].

По времени развития рецидив возникает, как правило, в более ранние сроки — в первые 6 мес.

Факторы, ассоциированные с повышенным риском рецидива ИЭ [42, 57, 86].

- Неадекватная антибиотикотерапия (препарат, доза, продолжительность).
- Устойчивые микроорганизмы, например, *Brucella spp.*, *Legionella spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Bartonella spp.*, *Coxiella Burnetii*, грибковые микроорганизмы.
- Полимикробная инфекция у лиц, злоупотребляющих внутривенным введением наркотических препаратов.
- Эмпирическая антимикробная терапия при ИЭ с отрицательными посевами крови.
- Перианулярное распространение инфекции.
- ИЭПК.
- Персистирующее метастатическое распространение инфекции (абсцессы).
- Устойчивость к обычным режимам антибиотикотерапии.

- Положительный посев с клапана.
- Персистирующая лихорадка через 7 сут после операции.

Прогрессирование СН вследствие значительно разрушения клапана возможно даже после полной эрадикации инфекции [89]. В 3–7 % случаев заболевания может возникнуть необходимость в хирургическом вмешательстве в отдаленные сроки [41].

Выживаемость пациентов в течение последующих 10 лет составляет 60–90 %, последующих 15–20 лет — 50 % [60]. Факторами, определяющими уровень смертности в отдаленный период наблюдения, являются возраст, сопутствующие заболевания и СН, особенно в случаях, когда хирургическое лечение не проводили [41].

После выписки пациент должен быть проинформирован о риске рецидива инфекции и о его признаках. Через 1, 3, 6 и 12 мес после завершения лечения необходимо повторить трансторакальную эхокардиографию, контролировать уровень С-реактивного протеина, количество лейкоцитов [89].

Специфические ситуации

Инфекционный эндокардит протезированного клапана

ИЭПК является наиболее тяжелой формой ИЭ и встречается у 1–6 % больных после протезирования клапанов. Он составляет 10–30 % случаев ИЭ и возникает одинаково часто при использовании как механических, так и биопротезов [39]. ИЭПК по-прежнему ассоциируется со значительными трудностями диагностики, сложностью выбора оптимальной терапии, а также плохим прогнозом.

Диагностика

Диагностика ИЭПК более сложна, чем ИЭНК. Клинические проявления часто атипичны. Как и при ИЭНК, диагноз при ИЭПК базируется в основном на результатах эхокардиографии (преимущественно трансэзофагеальной) и посевов крови, диагностическая ценность обоих исследований при ИЭПК выше, чем при ИЭНК.

Ранний ИЭПК чаще всего вызывают стафилококки, грамотрицательные бактерии и грибковые микроорганизмы. При позднем ИЭПК в основном выявляют стафилококки и оральные стрептококки.

Чувствительность критериев Дюка, которая при ИЭНК доходит до 70–80 %, в случае ИЭПК является более низкой [69].

Прогноз и лечение

Для ИЭПК характерна очень высокая госпитальная летальность — 20–40 % [39]. Как для ИЭНК, так и для ИЭПК оценка прогноза чрезвычайно важна, так как позволяет выявить подгруппу пациентов с высоким риском, которым необходима более агрессивная стратегия лечения. Факторами, ассоциирующимися с неблагоприятным прогнозом, являются возраст, стафилококковая инфекция, ранний ИЭПК, СН, инсульт и внутрикардиальный абсцесс. Между тем осложненный ИЭПК и стафилококковая инфекция являются наиболее существенными маркерами, их наличие требует агрессивной терапии [2].

Антимикробная терапия при ИЭПК сходна с таковой при ИЭНК. Исключением является ИЭПК, вызванный *S. aureus*, требующий более длительного приема антибиотиков (особенно аминогликозидов) и часто — рифампицина.

Хирургическое вмешательство при ИЭПК предполагает полное иссечение инородного материала, включая протез, и любых кальцинатов, оставших-

ся после предыдущей операции. Несмотря на то, что чаще всего лучшим методом лечения ИЭПК является хирургическое вмешательство, оптимальную стратегию все еще продолжают обсуждать. И даже в тех случаях, когда ИЭПК осложняется выраженной дисфункцией клапанов или СН, по данным исследования Euro heart survey, оперативное вмешательство выполняют только 50 % больным с ИЭПК [88].

Хирургическая стратегия предпочтительна у больных с ИЭПК в подгруппах с высоким риском, то есть с ИЭПК, осложненным СН, выраженной дисфункцией клапанов, абсцессом или постоянной лихорадкой, а также при стафилококковом генезе ИЭПК, кандидозной и другой инфекции, высоко-резистентной к терапии, и во всех случаях раннего ИЭПК [36, 49]. Напротив, при лечении пациентов с поздним, неосложненным ИЭПК и ИЭПК нестафилококкового и негрибкового генеза возможен консервативный подход с тщательным последующим наблюдением [44]. В табл. 9 приведена обобщенная информация о показаниях и сроках проведения хирургического вмешательства при ИЭПК.

Т а б л и ц а 9

Показания и сроки проведения операции при ИЭПК

Рекомендации	Срок*	Класс рекомендации	Уровень доказательств
А. Сердечная недостаточность			
ИЭПК с тяжелой дисфункцией протезов (расхождение створок или обструкция), что вызывает рефрактерный отек легких или кардиогенный шок	Экстренно	I	B
ИЭПК с фистулой в камеры сердца или перикард, что вызывает рефрактерный отек легких или кардиогенный шок	Экстренно	I	B
ИЭПК с тяжелой дисфункцией протеза и сохраняющейся СН	Ургентно	I	B
Тяжелая дисфункция протеза без СН	Элективно	I	B
В. Неконтролируемая инфекция			
Локально неконтролируемая инфекция (абсцесс, ложная аневризма, фистула, растущая вегетация)	Ургентно	I	B
ИЭПК, вызванный грибковыми или мультирезистентными микроорганизмами	Ургентно/ элективно	I	B
ИЭПК с персистирующей лихорадкой и положительными посевами крови > 7–10 сут	Ургентно	I	B
ИЭПК, вызванный стафилококками или грамотрицательными бактериями (в большинстве случаев ранний ИЭПК)	Ургентно/ элективно	IIa	C
С. Профилактика эмболических осложнений			
ИЭПК с рецидивирующими эмболиями, несмотря на адекватную терапию антибиотиками	Ургентно	I	B
ИЭПК с большими вегетациями (> 10 мм) и другими предикторами осложненного течения (СН, персистирующая инфекция, абсцесс)	Ургентно	I	C
ИЭПК с изолированными очень большими вегетациями (> 15 мм)	Ургентно	IIb	C

* Экстренно — хирургическую операцию осуществляют в течение 24 ч.

Ургентно — хирургическую операцию осуществляют в течение нескольких суток.

Элективно — хирургическую операцию осуществляют после, по крайней мере, 1–2 нед антибиотикотерапии.

ИЭ у больных с искусственными водителями ритма и имплантированными дефибрилляторами

ИЭ у пациентов с внутрисердечными устройствами, включающими постоянные кардиостимуляторы и имплантируемые дефибрилляторы-кардиовертеры, является тяжелым осложнением, сложным для диагностики и ассоциирующимся с высокой смертностью [79]. Основным механизмом его возникновения является инфицирование местной бактериальной флорой во время имплантации с последующим распространением инфекции по электроду на эндокард [16]. Вегетации могут возникать в любом месте: в подключичной и нижней полой венах, на электроде, трикуспидальном клапане, эндокарде правого предсердия и правого желудочка. Другим возможным механизмом развития ИЭ в подобной ситуации может быть гематогенный занос из отдаленного очага инфекции. ИЭ у пациентов с внутрисердечными устройствами часто осложняется эмболией легочной артерии. Факторами, ассоциирующимся с ИЭ при наличии внутрисердечных устройств и требующими антибиотикопрофилактики, считают лихорадку в течение 24 ч до имплантации, предшествующую временную кардиостимуляцию и раннюю реимплантацию [51].

Диагностика ИЭ у пациентов с внутрисердечными устройствами сложна. Клиника заболевания часто завуалирована, протекает с преобладанием симптомов респираторной или ревматической

симптоматики в сочетании с признаками локальной инфекции в месте имплантации. ИЭ должен быть заподозрен при необъяснимой лихорадке, которая часто носит стертый характер, у больных пожилого возраста ее может не быть. Диагностика базируется на данных эхокардиографии, предпочтительно трансэзофагеальной, и результатах посева крови, которые позитивны у 77 % пациентов [83]. Наиболее часто возбудителями ИЭ у данной группы пациентов оказываются стафилококки, а среди них *S. aureus* [52]. Критерии Дюка у таких больных обладают низкой чувствительностью.

Лечение ИЭ у пациентов с внутрисердечными устройствами (табл. 10) включает продолжительную антибиотикотерапию в сочетании с удалением устройства [12]. Прогноз заболевания неблагоприятный в немалой степени в связи с тем, что оно чаще встречается у пожилых больных с сопутствующей патологией.

ИЭ правых отделов сердца

ИЭ правых отделов сердца встречается в 5–10 % всех случаев [94]. Он может развиваться у пациентов с имплантированными внутрисердечными устройствами, центральным венозным катетером, врожденными пороками сердца, но преимущественно у лиц, злоупотребляющих внутривенным введением наркотических препаратов, особенно у ВИЧ-

Т а б л и ц а 1 0

ИЭ у пациентов с внутрисердечными устройствами: лечение и профилактика

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательств
Принципы лечения		
Продолжительная антибиотикотерапия и удаление устройства	I	B
Удаление устройства при подозрении на ИЭ и скрытую инфекцию при исключении других очагов инфекции	IIa	C
У пациентов с ИЭНК или ИЭПК и имплантированным внутрисердечным устройством при отсутствии инфекции, связанной с устройством, его удаление может обсуждаться	IIb	C
Режимы удаления устройства		
Чрескожное извлечение рекомендовано большинству пациентов, особенно при больших (> 10 мм) вегетациях	I	B
Извлечение с помощью открытой операции, когда чрескожное удаление невозможно или наблюдается значительное разрушение трикуспидального клапана	IIa	C
Извлечение с помощью открытой операции у пациентов с очень большими (> 25 мм) вегетациями	IIb	C
Реимплантация		
После удаления устройства рекомендовано рассмотреть возможность его реимплантации	I	B
При необходимости реимплантации ее по возможности нужно отсрочить на несколько суток или недель для антибиотикотерапии	IIa	B
Временная стимуляция не рекомендована	III	C
Профилактика		
Перед имплантацией устройства рекомендована рутинная антибиотикопрофилактика	I	B

инфицированных. Обычными клиническими проявлениями могут быть персистирующая лихорадка, бактериемия и рецидивирующие эпизоды септической эмболизации легочной артерии, проявляющиеся болью в груди, кашлем и кровохарканьем. Эмболия может привести к развитию инфаркта и абсцесса в легких, пневмоторакса и эмпиемы плевры [61]. Правожелудочковая СН встречается редко, но к ней может привести повышение давления в легочной артерии и значительное разрушение трикуспидального клапана, сопровождающееся его обструкцией или значительной регургитацией.

Прогноз при ИЭ правых отделов сердца относительно благоприятный. Уровень госпитальной летальности составляет < 10 % [58]. У лиц, злоупотребляющих внутривенным введением препаратов, предиктором летального исхода являются вегетации размером > 20 мм, и грибковая этиология ИЭ имеет высокий риск рецидива. При выборе антибиотика необходимо учитывать вид предполагаемого возбудителя, типы наркотика и его растворителя, используемые наркоманом, локализацию поражения сердца.

Лечение оксациллином или клоксациллином с гентамицином или без него в течение 2 нед возможно при соблюдении следующих условий [20]:

- 1) возбудителем заболевания является метициллин-чувствительный *S. aureus*;
- 2) хороший ответ на лечение;
- 3) нет метастатических очагов инфекции и эмпиемы плевры;
- 4) нет кардиальных и экстракардиальных осложнений;
- 5) нет вовлечения в процесс клапанных протезов и клапанов левых отделов сердца;
- 6) размер вегетаций < 20 мм;
- 7) отсутствует выраженная иммуносупрессия (< 200 CD4 клеток/мм³) у пациентов с/без СПИДа.

Лечение должно продолжаться в течение 4–6 нед в следующих случаях [21, 40, 75, 78, 82]:

- 1) поздний (> 96 ч) клинический ответ на антибиотикотерапию;
- 2) ИЭ правых отделов сердца, осложненный правожелудочковой СН, острой дыхательной недостаточностью, наличие метастатических очагов инфекции за пределами легких, в том числе эмпиемы плевры, вегетаций размером > 20 мм, экстракардиальных осложнений, в том числе острой почечной недостаточности;
- 3) использование антибиотиков не из группы пенициллиназо-резистентных пеницилинов;
- 4) ИЭ у пациента, злоупотребляющего внутривенным введением препаратов, с/без СПИДа и выраженной иммуносупрессии (< 200 CD4 клеток/мм³);
- 5) вовлечение в процесс левых отделов сердца.

Для лечения ИЭ правых отделов сердца, вызванного *S. aureus*, у инъекционных наркоманов мо-

жет быть использована комбинация ципрофлоксацина (750 мг) и рифампицина (300 мг) [28].

Показания к хирургическому лечению ИЭ правых отделов сердца [64, 72] (Ia, C)

1. Микроорганизм, трудно поддающийся эрадикации (например, устойчивые грибы) или бактериемия в течение > 7 сут (например, *S. aureus*, *P. aeruginosa*), несмотря на адекватную антимикробную терапию, или
2. Устойчивые вегетации трехстворчатого клапана > 20 мм, после повторных легочных эмболий с или без сопутствующей правосторонней СН, или
3. Правосторонняя СН вследствие тяжелой трикуспидальной регургитации, плохо поддающаяся лечению диуретическими средствами.

ИЭ при врожденных заболеваниях сердца

Встречается достаточно редко и поражает чаще всего правые отделы сердца. Сложное анатомическое строение делает эхокардиографическую диагностику затруднительной. Прогноз более благоприятный, чем при других формах ИЭ, летальность составляет 4–10 % [66]. Превентивные меры и образование имеют особое значение у этой категории пациентов.

ИЭ у лиц пожилого возраста

Количество случаев ИЭ у лиц старше 70 лет в настоящее время возрастает и составляет от 26 до 33 % случаев заболевания [47]. У этой группы пациентов ИЭ отличается стертой симптоматикой в начале заболевания, часто поздно диагностируется, не всегда сопровождается лихорадкой, имеет более тяжелое клиническое течение, высокий уровень осложнений, вызывается более агрессивной микрофлорой и ассоциируется с худшим прогнозом [84, 91]. Возбудителями ИЭ часто являются стрептококки группы D (*S. bovis*), что ассоциируется с наличием заболевания толстой кишки, мультиклапанным поражением и высоким уровнем эмболических осложнений [45]. Часты также случаи ИЭ энтерококкового генеза [59]. Несмотря на то что показания к оперативному лечению не отличаются от таковых у лиц более молодого возраста, пожилые пациенты в целом реже подвергаются хирургическим вмешательствам из-за высокого хирургического риска, связанного с возрастом и сопутствующими заболеваниями [24].

Подготовили Ю.В. Руденко, А.Б. Безродный

Література

- Ahmadi J., Tung H., Giannotta S.L., Destian S. Monitoring of infectious intracranial aneurysms by sequential computed tomographic/magnetic resonance imaging studies // *Neurosurgery*.— 1993.— 32.— P. 45–49.
- Akwuah E.F., Davies W., Oliver S. et al. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment // *Heart*.— 2003.— 89.— P. 269–272.
- Alexiou C., Langley S.M., Stafford H. et al. Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome // *Ann. Thorac. Surg.*— 2000.— 69.— P. 1448–1454.
- Anderson D.J., Goldstein L.B., Wilkinson W.E. et al. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis // *Neurology*.— 2003.— 61.— P. 1341–1346.
- Anguera I., Miro J.M., Evangelista A. et al. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves // *Am. J. Cardiol.*— 2006.— 98.— P. 1254–1260.
- Anguera I., Miro J.M., San Roman J.A. et al. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves // *Am. J. Cardiol.*— 2006.— 98.— P. 1261–1268.
- Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America // *Circulation*.— 2005.— 111.— P. e394–e434.
- Bashore T.M. Jr., Cabell C., Fowler V. Jr. Update on infective endocarditis // *Curr. Probl. Cardiol.*— 2006.— 31.— P. 274–352.
- Chapot R., Houdart E., Saint-Maurice J.P. et al. Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysms // *Radiology*.— 2002.— 222.— P. 389–396.
- Chou Y.H., Hsu C.C., Tiu C.M., Chang T. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration // *Gastrointest. Radiol.*— 1992.— 17.— P. 262–266.
- Chu V.H., Sexton D.J., Cabell C.H. et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection // *Clin. Infect. Dis.*— 2005.— 41.— P. 406–409.
- Chua J.D., Wilkoff B.L., Lee I. et al. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices // *Ann. Intern. Med.*— 2000.— 133.— P. 604–608.
- Cone L.A., Sontz E.M., Wilson J.W., Mitruka S.N. Staphylococcus capitis endocarditis due to a transvenous endocardial pacemaker infection: case report and review of Staphylococcus capitis endocarditis // *Int. J. Infect. Dis.*— 2005.— 9.— P. 335–339.
- Conlon P.J., Jefferies F., Krigman H.R. et al. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis // *Clin. Nephrol.*— 1998.— 49.— P. 96–101.
- Cremieux A.C., Maziere B., Vallois J.M. et al. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography // *J. Infect. Dis.*— 1989.— 159.— P. 938–944.
- Da Costa A., Lelievre H., Kirkorian G. et al. Role of the preaxillary flora in pacemaker infections: a prospective study // *Circulation*.— 1998.— 97.— P. 1791–1795.
- David T.E., Gavra G., Feindel C.M. et al. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 2007.— 133.— P. 144–149.
- De Castro S., d'Amati G., Cartoni D. et al. Valvular perforation in left-sided infective endocarditis: a prospective echocardiographic evaluation and clinical outcome // *Am. Heart J.*— 1997.— 134.— P. 656–664.
- Di Salvo G., Habib G., Pergola V. et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2001.— 37.— P. 1069–1076.
- DiNubile M.J. Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by Staphylococcus aureus in injection drug users // *Ann. Intern. Med.*— 1994.— 121.— P. 873–876.
- DiNubile M.J. Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by Staphylococcus aureus in injection drug users // *Ann. Intern. Med.*— 1994.— 121.— P. 873–876.
- Dreyfus G., Serraf A., Jebara V.A. et al. Valve repair in acute endocarditis // *Ann. Thorac. Surg.*— 1990.— 49.— P. 706–711.
- Durack D.T., Pelletier L.L., Petersdorf R.G. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. II. Synergism between penicillin and streptomycin against penicillin-sensitive streptococci // *J. Clin. Invest.*— 1974.— 53.— P. 829–833.
- Durante-Mangoni E., Bradley S., Selton-Suty C. et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study // *Arch. Intern. Med.*— 2008.— 168.— P. 2095–2103.
- Eishi K., Kawazoe K., Kuriyama Y. et al. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multicenter retrospective study in Japan // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 1995.— 110.— P. 1745–1755.
- Elliott T.S., Fowleraker J., Gould F.K. et al. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2004.— 54.— P. 971–981.
- Ellis M.E., Al-Abdely H., Sandridge A. et al. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965–1995 // *Clin. Infect. Dis.*— 2001.— 32.— P. 50–62.
- Fortun J., Perez-Molina J.A., Anon M.T. et al. Right-sided endocarditis caused by Staphylococcus aureus in drug abusers // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1995.— 39.— P. 525–528.
- Fowler V.G. Jr., Boucher H.W., Corey G.R. et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— 355.— P. 653–665.
- Francioli P., Etienne J., Hoigne R. et al. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility // *JAMA*.— 1992.— 267.— P. 264–267.
- Francioli P., Ruch W., Stambouliau D. 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.— P. 1406–1410.
- Friedland I.R. Jr., McCracken G.H. Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae // *N. Engl. J. Med.*— 1994.— 331.— P. 377–382.
- Garzoni C., Nobre V.A., Garbino J. Candida parapsilosis endocarditis: a comparative review of the literature // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*— 2007.— 26.— P. 915–926.
- Gavaldà J., Len O., Miro J.M. et al. Brief communication: treatment of Enterococcus faecalis endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone // *Ann. Intern. Med.*— 2007.— 146.— P. 574–579.
- Gonzalez-Juanatey C., Gonzalez-Gay M.A., Llorca J. et al. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study // *Medicine (Baltimore)*.— 2001.— 80.— P. 9–19.
- Gordon S.M. 3rd, Serkey J.M., Longworth D.L. et al. Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992–1997 // *Ann. Thorac. Surg.*— 2000.— 69.— P. 1388–1392.
- Graupner C., Vilacosta I., SanRoman J. et al. Periannular extension of infective endocarditis // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2002.— 39.— P. 1204–1211.
- Guignard B., Entenza J.M., Moreillon P. Beta-lactams against methicillin-resistant Staphylococcus aureus // *Curr. Opin. Pharmacol.*— 2005.— 5.— P. 479–489.
- Habib G., Thuny F., Avierinos J.F. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options // *Prog. Cardiovasc. Dis.*— 2008.— 50.— P. 274–281.
- Hecht S.R., Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes // *Ann. Intern. Med.*— 1992.— 117.— P. 560–566.
- Heiro M., Helenius H., Hurme S. et al. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years // *BMC Infect. Dis.*— 2008.— 8.— P. 49.
- Heiro M., Helenius H., Makila S. et al. Infective endocarditis in a Finnish teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980–2004 // *Heart*.— 2006.— 92.— P. 1457–1462.
- Heiro M., Nikoskelainen J., Engblom E. et al. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland // *Arch. Intern. Med.*— 2000.— 160.— P. 2781–2787.
- Hill E.E., Herregods M.C., Vanderschueren S. et al. Management of prosthetic valve infective endocarditis // *Am. J. Cardiol.*— 2008.— 101.— P. 1174–1178.
- Hoen B., Chirouze C., Cabell C.H. et al. Emergence of endocarditis due to group D streptococci: findings derived from the merged database of the International Collaboration on Endocarditis // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*— 2005.— 24.— P. 12–16.
- Horstkotte D., Follath F., Gutschik E. et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology // *Eur. Heart J.*— 2004.— 25.— P. 267–276.
- Iung B., Baron G., Butchart E.G. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease // *Eur. Heart J.*— 2003.— 24.— P. 1231–1243.
- Jacqueline C., Navas D., Batard E. et al. In vitro and in vivo synergistic activities of linezolid combined with subinhibitory concentrations of imipenem against methicillin-resistant Staphylococcus aureus // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2005.— 49.— P. 45–51.

49. John M.D., Hibberd P.L., Karchmer A.W. et al. Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death // *Clin. Infect. Dis.*— 1998.— 26.— P. 1302–1309.
50. Kaiser S.P., Melby S.J., Zierer A. et al. Long-term outcomes in valve replacement surgery for infective endocarditis // *Ann. Thorac. Surg.*— 2007.— 83.— P. 30–35.
51. Klug D., Balde M., Pavin D. et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study // *Circulation.*— 2007.— 116.— P. 1349–1355.
52. Klug D., Lacroix D., Savoye C. et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management // *Circulation.*— 1997.— 95.— P. 2098–2107.
53. Kupferwasser L.I., Yeaman M.R., Nast C.C. et al. Salicylic acid attenuates virulence in endovascular infections by targeting global regulatory pathways in Staphylococcus aureus // *J. Clin. Invest.*— 2003.— 112.— P. 222–233.
54. Kupferwasser L.I., Yeaman M.R., Shapiro S.M. et al. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination, and frequency of embolic events in experimental Staphylococcus aureus endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects // *Circulation.*— 1999.— 99.— P. 2791–2797.
55. Lefort A., Lortholary O., Casassus P. et al. Comparison between adult endocarditis due to beta-hemolytic streptococci (serogroups A, B, C, and G) and Streptococcus milleri: a multicenter study in France // *Arch. Intern. Med.*— 2002.— 162.— P. 2450–2456.
56. Majumdar A., Chowdhary S., Ferreira M.A. et al. Renal pathological findings in infective endocarditis // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2000.— 15.— P. 1782–1787.
57. Mansur A.J., Dal Bo C.M., Fukushima J.T. et al. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis // *Am. Heart J.*— 2001.— 141.— P. 78–86.
58. Martin-Davila P., Navas E., Fortun J. et al. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size // *Am. Heart J.*— 2005.— 150.— P. 1099–1106.
59. McDonald J.R., Olaison L., Anderson D.J. et al. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database // *Am. J. Med.*— 2005.— 118.— P. 759–766.
60. Miro J.M. Jr., Anguera I., Cabell C.H. et al. Staphylococcus aureus native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database // *Clin. Infect. Dis.*— 2005.— 41.— P. 507–514.
61. Miro J.M., del Rio A., Mestres C.A. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients // *Cardiol. Clin.*— 2003.— 21.— P. 167–184.
62. Moet G.J., Dowzicky M.J., Jones R.N. Tigecycline (GAR-936) activity against Streptococcus gallolyticus (bovis) and viridans group streptococci // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 2007.— 57.— P. 333–336.
63. Morris A.J., Drinkovic D., Pottumarthy S. et al. Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis: Implications for duration of treatment after surgery // *Clin. Infect. Dis.*— 2005.— 41.— P. 187–194.
64. Musci M., Siniawski H., Pasic M. et al. Surgical treatment of right-sided active infective endocarditis with or without involvement of the left heart: 20-year single center experience // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*— 2007.— 32.— P. 118–125.
65. Nicolau D.P., Tessier P.R., Nightingale C.H. Beneficial effect of combination antiplatelet therapy on the development of experimental Staphylococcus aureus endocarditis // *Int. J. Antimicrob. Agents.*— 1999.— 11.— P. 159–161.
66. Niwa K., Nakazawa M., Tateno S. et al. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study // *Heart.*— 2005.— 91.— P. 795–800.
67. Olaison L., Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? // *Clin. Infect. Dis.*— 2002.— 34.— P. 159–166.
68. Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*— 2007.— 28.— P. 2539–2550.
69. Perez-Vazquez A., Farinas M.C., Garcia-Palomo J.D. et al. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? // *Arch. Intern. Med.*— 2000.— 160.— P. 1185–1191.
70. Perichon B., Courvalin P. Synergism between beta-lactams and glycopeptides against VanA-type methicillin-resistant Staphylococcus aureus and heterologous expression of the vanA operon // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2006.— 50.— P. 3622–3630.
71. Peters P.J., Harrison T., Lennox J.L. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis // *Lancet. Infect. Dis.*— 2006.— 6.— P. 742–748.
72. Petterson G., Carbon C. Recommendations for the surgical treatment of endocarditis // *Clin. Microbiol. Infect.*— 1998.— 4, suppl. 3.— P. S34–S46.
73. Pigrau C., Almirante B., Flores X. et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome // *Am. J. Med.*— 2005.— 118.— P. 1287.
74. Piper C., Hetzer R., Korfer R. et al. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis; the mitral kissing vegetation // *Eur. Heart J.*— 2002.— 23.— P. 79–86.
75. Pulvirenti J.J., Kerns E., Benson C. et al. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression // *Clin. Infect. Dis.*— 1996.— 22.— P. 40–45.
76. Reynolds R., Potz N., Colman M. et al. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001–2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2004.— 53.— P. 1018–1032.
77. Riedel D.J., Weekes E., Forrest G.N. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by Staphylococcus aureus // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2008.— 52.— P. 2463–2467.
78. Rubinstein E., Carbon C. Staphylococcal endocarditis—recommendations for therapy // *Clin. Microbiol. Infect.*— 1998.— 4, suppl. 3.— P. S27–S33.
79. Rundstrom H., Kennergren C., Andersson R. et al. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg // *Scand. J. Infect. Dis.*— 2004.— 36.— P. 674–679.
80. Ruttman E., Willeit J., Ulmer H. et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis // *Stroke.*— 2006.— 37.— P. 2094–2099.
81. Sambola A., Miro J.M., Tornos M.P. et al. Streptococcus agalactiae infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of the literature, 1962–1998 // *Clin. Infect. Dis.*— 2002.— 34.— P. 1576–1584.
82. Small P.M., Chambers H.F. Vancomycin for Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug users // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1990.— 34.— P. 1227–1231.
83. Sohail M.R., Uslan D.Z., Khan A.H. et al. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection // *Mayo Clin. Proc.*— 2008.— 83.— P. 46–53.
84. Terpenning M.S., Buggy B.P., Kauffman C.A. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients // *Am. J. Med.*— 1987.— 83.— P. 626–634.
85. Thuny F., Beurtheret S., Mancini J. et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis // *Eur. Heart J.*— 2009.— 30.— P. 2369–2413.
86. Tornos M.P., Permanyer-Miralda G., Olona M. et al. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study // *Ann. Intern. Med.*— 1992.— 117.— P. 567–572.
87. Tornos P., Almirante B., Mirabet S. et al. Infective endocarditis due to Staphylococcus aureus: deleterious effect of anticoagulant therapy // *Arch. Intern. Med.*— 1999.— 159.— P. 473–475.
88. Tornos P., Jung B., Permanyer-Miralda G. et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey // *Heart.*— 2005.— 91.— P. 571–575.
89. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*— 2007.— 28.— P. 230–268.
90. Vilacosta I., Graupner C., San Roman J.A. et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2002.— 39.— P. 1489–1495.
91. Werner G.S., Schulz R., Fuchs J.B. et al. Infective endocarditis in the elderly in the era of transthoracic echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients // *Am. J. Med.*— 1996.— 100.— P. 90–97.
92. Westling K., Aufwerber E., Ekdahl C. et al. Swedish guidelines for diagnosis and treatment of infective endocarditis // *Scand. J. Infect. Dis.*— 2007.— 39.— P. 929–946.
93. White P.M., Teasdale E.M., Wardlaw J.M., Easton V. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort // *Radiology.*— 2001.— 219.— P. 739–749.
94. Wilson L.E., Thomas D.L., Astemborski J. et al. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users // *J. Infect. Dis.*— 2002.— 185.— P. 1761–1766.
95. Wilson W.R., Geraci J.E., Wilkowske C.J., Washington J.A. 2nd. Short-term intramuscular therapy with procaine penicillin plus streptomycin for infective endocarditis due to viridans streptococci // *Circulation.*— 1978.— 57.— P. 1158–1161.