



ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ: ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ ЗА 10 ЛЕТ?

Варонько И.А.,

кандидат медицинских наук доцент

Резюме

Инфекционный эндокардит и на сегодняшний день является жизнеугрожающим состоянием в связи с трудностями диагностики и лечения, высокой летальностью. Несмотря на накопленный опыт борьбы с этой патологией, остается много неясных вопросов по ранней диагностике и эффективности лечения. Статья посвящена согласованным практическим стратегиям и тактике ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в свете международных и российских рекомендаций, вышедших в течение последнего десятилетия.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, диагностика, лечение, антибиотикотерапия

Распространенность

Заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) составляет 3-10 случаев на 100 тыс. человек в год и объясняется широким распространением внутривенной наркомании, увеличением количества кардиохирургических операций, различных инвазивных медицинских манипуляций (длительный период катетеризации вен, гемодиализ и т.д., диагностические манипуляции), поражений клапанного аппарата сердца органического характера.

ИЭ встречается во всех странах мира. В Российской Федерации число вновь заболевших составляет более 10 000 человек в год, около 2500 нуждаются в хирургическом вмешательстве. Женщины заболевают в 1,5-3 раза реже, чем мужчины. Чаще болеют лица трудоспособного возраста (20-50 лет). В возрастной группе от 60 лет и старше диагноз устанавливают в 25% всех случаев заболеваемости. Диагностика инфекционного эндокардита у больных пожилого возраста особенно затруднительна, число диагностических ошибок достигает 50%. В половине случаев диагноз ИЭ выставляется только к концу 3-4-й недели с момента заболевания, поэтому своевременное лечение получают всего 15% пациентов. ИЭ остается жизнеугрожающим состоянием и занимает 4-е место по летальности после сепсиса, пневмонии, умирает 20-30%, в пожилом возрасте более 40% заболевших. Острое течение нелеченного ИЭ заканчивается смертью в течение 4-6 недель, при подостром течении – через 6 месяцев [1,2,3].

Определение

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

Национальные рекомендации по лечению ИЭ опубликованы в 2010 году. За 10 лет произошли изменения к подходам диагностики и лечения ИЭ. За последние 10 лет большее число руководств были выпущены под эгидой Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (ЕАСТS). Для практического применения при разработке руководств рекомендованы критерии качества с целью выделения основных положений, применяемых в практической деятельности. В Российских рекомендациях 2016 г. подчеркивается целесообразность курации пациентов командой профессионалов с участием кардиологов, хирургов, микробиологов, инфекционистов и других специалистов («команда эндокардита»). Понятие «команда эндокардита» используют в новых рекомендациях по диагностике и лечению заболевания [2,3].

Микроорганизмы, участвующие в развитии ИЭ

В большинстве случаев причиной ИЭ у взрослых являются: *Streptococcus viridans*, *S. aureus*, *Streptococcus bovis*, *Enterococci* и редко (3%) встреча-

ющиеся бактерии из группы НАСЕК (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* и *Kingella*). Статистические данные в разных странах по преобладанию определенных микроорганизмов – возбудителей ИЭ, вариативные вместе с тем наиболее часто встречающимися микроорганизмами являются *Streptococcus viridans*, *S. aureus*, *Streptococcus bovis*, *Enterococcus*. Поражение неизменных клапанов эпидермальным стафилококком, кишечными палочками и грибами встречается крайне редко [4,5,6,7].

В качестве возбудителей ИЭ редко встречаются сальмонеллы, дифтероиды, гемофилус, листерия, эйкенелла [6,7,8].

У внутривенных наркоманов причиной ИЭ в 50-60% случаев становится золотистый стафилококк (*S. aureus*), который попадает в кровеносное русло с кожных покровов при проведении инъекций. Стрептококки и энтерококки являются возбудителями значительно реже, примерно в 20% случаев, а грамотрицательные палочки, особенно *Pseudomonas* и *Serratia spp.* – еще реже (10-15% случаев). *Pseudomonas aeruginosa* вызывает тяжелые деструктивные изменения клапанного аппарата, в связи с устойчивостью возбудителя ко многим антибактериальным средствам возникают трудности в подборе антибактериальных средств для эффективного лечения, что обуславливает хирургическое вмешательство на ранних этапах лечения [9].

Грибковая инфекция является возбудителем ИЭ в 5% случаев, часто выявляют грибы рода *Candida*, *Aspergillus* и *Histoplasma*, реже – *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Mucor*, *Phodotorula* и др. Присоединение бактериальной инфекции при инициирующем грибковом ИЭ встречается нередко [7,8,9].

Протезный эндокардит (ПЭ) составляет до одной пятой от всех случаев заболевания ИЭ. После проведенной операции на клапанном аппарате сердца в первые полгода риск заболеваемости значительно выше, чем в отдаленный период. Проведенные исследования по анализу микробной флоры с удаленных протезов и в сыворотке пациентов с ПЭ показали, что внутрибольничная инфекция присутствует в образцах до года. На основании результатов исследования сроки раннего ПЭ сместили до 12 месяцев [9,10,11]. Причиной осложнения является инфицирование во время оперативного вмешательства или позднее – через центральные катетеры. Чаще выявляются стафилококки: *S. epidermidis* 25-30%, *S. aureus* 20-25%, грамотрицательная флора встречается в 2-4,6% случаев, аэробы выделяются в 20% случаев раннего и в 10% случаев позднего ПЭ. Спектр возбудителей ПЭ широкий, встречаются *Haemophilus species*, *E. coli*, *Klebsiella species*, *Proteus species*, *Pseudomonas species*, *Serratia*, *Alcaligenes faecalis*, *Eikenella corrodens* [7,9,10,11].

Патогенез ИЭ

В патогенезе ИЭ играют роль несколько факторов: инфекционный агент – микроорганизм, встречающий его измененный эндотелий клапана, снижение уровня противoinфекционной защиты иммунитета. Возникновению ИЭ могут способствовать различные эндогенные и экзогенные факторы, изменяющие реактивность организма, восприимчивость и устойчивость к инфекции (операции, вирусные инфекции, беременность, аборт,

роды, длительный стресс, ухудшение условий труда и быта, переутомление, перенесенные или хронические болезни, онкологические заболевания, травмы и т.д.) [2,7,9].

Патогенез эндокардита нативного клапана начинается с формирования асептических вегетаций в результате турбулентности потока крови или появления отека эндокарда или клапанных структур, которые приводят к формированию асептических вегетаций на поврежденном эндотелии. При развитии инфекционного эндокардита к ним прикрепляются бактерии и начинают активно делиться, что способствует тромбообразованию. Колонии бактерий прослаиваются нитями фибрина и формируют быстро растущие вегетации. Достигая в размере более 1 см, они становятся более подвижными и, отрываясь, приводят к тромбоэмболиям различных органов по ходу артериального кровотока при эндокардите левых камер сердца. Наиболее часто это сосуды головного мозга, почки, селезенка, артерии конечностей. При ИЭ правых камер эмболы вегетаций попадают в сосуды малого круга кровообращения и служат причиной развития инфаркт-пневмоний. При наличии дефектов межжелудочковой перегородки вегетации из левых отделов сердца могут вызвать тромбоэмболию легочной артерии [12].

В месте прикрепления вегетаций воспаление может быть настолько ярким, что образуется абсцесс и разрушается клапанная структура, далее процесс может распространяться на фиброзное кольцо и миокард. Это является серьезным осложнением течения эндокардита. При аортальной позиции распространение процесса на проводящие пути может вызывать нарушения ритма и проводимости [13].

Инфекция при ПЭ появляется вследствие имеющейся бактериемии и оседания возбудителя на шовном материале или имплантируемом клапане. В этом случае абактериальные тромботические наложения служат основой для оседания микробной флоры и образования септических вегетаций. Источниками инфекции является любой инвазивный материал (внутривенные и уретральные катетеры, эндотрахеальные трубки и т.д.). Поврежденный во время операции миокард служит прекрасным полем для размножения патологической флоры в местах с самым высоким давлением или наличием турбулентности – предсердной поверхности створок митрального клапана или желудочковой – аортального клапана. Далее могут образовываться аннулярные или кольцевые абсцессы, затем парапротезные фистулы и отрыв протеза [14].

Различные лечебные и диагностические манипуляции (гинекологические, стоматологические, урологические и т.д.) являются причиной транзиторной бактериемии, которая вызывает поздний инфекционный эндокардит. Поэтому спектр возбудителей подобен микробной флоре, вызывающей эндокардит нативных клапанов. В случае ПЭ биопротезов чаще страдает митральная позиция и хуже поддается антибактериальному и хирургическому лечению. В половине случаев тромботические массы с протеза могут быть причиной тромбоэмболий [15].

Клинические проявления ИЭ

Клиническая картина ИЭ весьма разнообразна и может сопровождаться различными симптомокомплексами, формирующими множество масок заболевания:

1. Общие симптомы (недомогание, анорексия, похудание, бледность кожи, слизистых, ночные проливные поты).

2. Сердечно-сосудистая система: миокардит, сердечная недостаточность, перикардит (фибринозный и гнойный при разрыве миокардиального абсцесса) в 10% случаев; инфаркт миокарда.

3. Легкие (помимо инфаркт-пневмонии диагностируют плевриты, кровохарканье, отек легких).

4. Глаза: слепота, петехиальные кровоизлияния и пятна Рота, отек и неврит зрительного нерва.

5. Головной мозг: острое нарушение мозгового кровообращения, менингит, менингоэнцефалит. У 40% пациентов может развиваться ишемический инсульт, что в 90% случаев может сопровождать лечение антибиотиками на второй неделе заболевания и осложнять течение ИЭ. Геморрагический инсульт развивается вследствие разрыва микотических аневризм артерий головного мозга. В результате инфицирования тканей развивается менингит или абсцессы мозга эмболического генеза.

6. Почки: симптомы очагового или диффузного гломерулонефрита или инфаркта почки, тромбоэмболические инфаркты, в трети случаев – почечная недостаточность, реже – амилоидоз.

7. Гематологические: анемия.

8. Опорно-двигательный аппарат: артрит, остеомиелит.

9. Сосуды: клиника подобна системному васкулиту, тромбангииту в связи с большим количеством геморрагий и тромбоэмболическими нарушениями.

10. Печень: гепатомегалия.

11. Селезенка: спленомегалия, прогрессирующая с течением болезни [16,17,18,19].

Симптомы поражения опорно-двигательного аппарата появляются изредка задолго до манифестации других клинических проявлений заболевания. В половине случаев заболеванию могут предшествовать миалгии, артралгии, реже моно- или олигоартриты. Симптоматика может быть ревматоидоподобной, так как симметрично поражаются мелкие суставы стоп и кистей, плечевые и коленные суставы. Реже в воспалительный процесс вовлекаются сухожилия и места их прикрепления к кости (тендиниты и энтезиты). Развитие септического артрита, метастатического дисцита или остеомиелита позвонка облегчает диагностику основной причины болезни. При лабораторном исследовании часто обнаруживается ревматоидный фактор, в связи с чем дифференциальная диагностика проводится не только с ревматоидным артритом и эрозивным поражением суставов, а также с другим заболеваниями соединительной ткани с вовлечением эндокарда и системностью проявлений. С другой стороны, иммунокомплексная патоло-

гия может служить маской развития ИЭ в более чем в половине случаев [16,17,18,19].

Особенность сегодняшней картины ИЭ определяет возросшее число внутривенной наркомании и инфицирования длительно стоящих венозных катетеров. При этом резко возрастает вероятность поражения трехстворчатого клапана. При его изолированном повреждении заболевание чаще всего начинается с двусторонней абсцедирующей пневмонии, плохо поддающейся лечению. Временное улучшение на фоне терапии сменяется новой вспышкой септического процесса в связи с микротромбоэмболиями с поврежденных створок трикуспидального клапана. Аускультативная картина скудная и проявляется изменениями при разрушении трикуспидального клапана в связи с возрастающим потоком регургитации [2,9,16,17,18,19].

Диагностические критерии ИЭ

Для диагностики ИЭ применяют большие и малые критерии, разработанные научно-исследовательской группой Duke Endocarditis Service из Даремского университета (США) опубликованные в 1994 г.:

Большие критерии:

— положительная гемокультура из 2 отдельных проб крови типичных возбудителей ИЭ (*Str. viridans*, *Str. bovis*, НАСЕК-группа, *S. aureus*, *Enterococcus* при отсутствии гнойного очага), взятых с интервалом 12 ч, или во всех 3, или в большинстве проб из 4 и более посевов крови, взятых с более чем часовым интервалом;

— эхокардиографические (ЭХОКГ) признаки ИЭ: вегетации на клапанах сердца или подклапанных структурах, абсцесс или дисфункция протезированного клапана, впервые возникшая клапанная недостаточность.

Малые критерии:

— предшествующее поражение клапанов или внутривенная наркомания;

— лихорадка выше 38°C;

— сосудистые симптомы: артериальные эмболии, инфаркты легких, микотические аневризмы, внутричерепные кровоизлияния, симптом Лукина;

— иммунные проявления: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор;

— положительная гемокультура, не соответствующая требованиям больших критериев, или серологические признаки активной инфекции возможных возбудителей ИЭ;

— эхокардиографические признаки, характерные для ИЭ, но не соответствующие большим критериям.

Модифицированные критерии ИЭ включают следующие условия:

Большие критерии:

— положительная гемокультура из не менее чем 2 отдельных проб крови вне зависимости от типа возбудителя;

— эхокардиографические признаки ИЭ: вегетации на клапанах сердца или подклапанных структурах, абсцесс или дисфункция протезированного клапана, впервые возникшая клапанная недостаточность.

На критериальность претендуют обнаружение паравальвулярного поражения при компьютерном томографическом исследовании и ненормальная активность вокруг сайта имплантации, выявленная метолом позитронно-эмиссионной томографии.

Малые критерии:

— предшествующее поражение клапанов или внутривенная наркомания;

— лихорадка выше 38°C;

— сосудистые симптомы: артериальные эмболии, инфаркты легких, микотические аневризмы, внутрочерепные кровоизлияния, симптом Лукина;

— иммунные проявления: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор;

— увеличение селезенки;

— анемия: снижение гемоглобина ниже 120 г/л.

ИЭ достоверен, если представлены 2 больших критерия или 1 большой и 3 малых критерия, или 5 малых критериев [2,9].

К основным методам диагностики ИЭ относятся двухмерная ЭхоКГ с использованием доплеровской техники (разрешающая диагностическая составляет 80%), чреспищеводная ЭхоКГ повышает чувствительность данного метода для диагностики ИЭ до 90-94% (позволяет распознавать вегетации размерами 1-1,5 мм, диагностировать абсцессы миокарда и поражение клапанных протезов). В настоящее время исследования дополняют методом магниторезонансной томографии, мультиспиральной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии [2,9,20].

Лечение ИЭ

За истекшее время с момента разработки Рекомендаций 2010 г. терапия ИЭ не претерпела значительных изменений. Опубликованы дополнения по особенностям применения различных классов антибиотиков. Например, выявлено, что аминогликозиды обладают синергизмом с ингибиторами клеточной стенки по бактерицидной активности, поэтому могут сокращать период терапии и способствовать более качественной эрадикации возбудителя.

Значительной проблемой при устранении бактерий является формирование их устойчивости. Многие микроорганизмы не резистентны к проводимой терапии, чувствительны к действию антибиотиков, вместе с тем сохраняются в медленно растущих, дремлющих формах. После прекращения действия антибактериального средства они сохраняют жизнеспособность и возможность размножаться. Спящие формы фенотипически устойчивы к большинству антибиотиков, помимо рифампицина. Сохраняясь в биологических пленках и вегетациях, некоторые бактерии мутируют, становятся толерантными в период размножения, в связи с этим предпочтительными по сравнению с монотерапией становятся комбинации антибактериальных препаратов, продолжительность лечения которыми достигает 6 недель. При стафилокок-

ковом эндокардите в комплекс антибиотиков включают рифампицин. Эффективность лечения оценивается с первого дня отрицательного посева крови, при оперативном лечении – также после получения отрицательного посева крови. При получении положительного результата посева с клапана ситуацию расценивают как рецидив инфицирования и начинают новый этап лечения с учетом чувствительности последнего бактериального изолята [2,9,6,7].

Эмпирическая терапия ИЭ до получения результатов посевов: пенициллин 12-18 г/сут (ампициллин) + гентамицин 240 мг/сут; при непереносимости пенициллина – ванкомицин с гентамицином, дозу гентамицина нужно вводить в одно введение для уменьшения нефротоксичности [2,9,6,7].

При стрептококковом эндокардите рекомендуют пенициллин 12-18 г/сут (амоксциллин 100-200 мг/кг/день) и гентамицин 240 мг/сут или цефтриаксон 2 г в/в или в/м и гентамицин, цефтриаксон 2 г в/в или в/м 1 раз в сутки (возможно сочетание с гентамицином). При непереносимости пенициллина и цефтриаксона – ванкомицин 30 мг/кг в день в/в [2,9,6,7].

В случае стафилококкового эндокардита применяют оксациллин 12 г в день, ко-тримоксазол 4,8 г в день + клиндамицин 1,8 г в день. Добавление гентамицина не рекомендуется ввиду отсутствия клинического преимущества и повышения нефротоксичности, но для ПЭ в схему может быть введен рифампицин с гентамицином спустя 3-5 дней эффективной антибиотикотерапии. При отрицательном результате посева крови добавление рифампицина с гентамицином способствует преодолению «планктонности» дремлющих бактерий внутри биопленки и повышает эффективность стерилизации клапанного аппарата. При непереносимости пенициллина назначают ванкомицин 30 мг/кг в/в через 12 ч в течение часа [2,9,6,7].

Для лечения стафилококкового и стрептококкового эндокардита применяют даптомицин – новый антибиотик из группы циклических липопептидов (Gr+) (Кубицин), эффективным при метициллин-чувствительных и устойчивых формах возбудителя –10 мг/кг/сут в одно введение, продолжительность лечения 4-6 недель.

В случае энтерококкового эндокардита применяют ампициллин 200 мг/кг/день или амоксициллин 0,2 г/кг/день + гентамицин или ванкомицин 30 мг/кг в день в/в и гентамицин [2,9,6,7].

При эндокардите, вызванном грам-отрицательными бактериями, назначают цефтриаксон 2 г в сутки в одно введение, в случае неэффективности – ампициллин 12 г в день и гентамицин. Ципрофлоксацин 1 г в сутки назначается при непереносимости ампициллина и цефтриаксона [2,9,6,7].

Хирургическое лечение выполняют для полного удаления инфицированных тканей и реконструкции морфологии сердца, включая восстановление или замену пораженных клапанов [6,7,20]. Решение о сроках проведения хирургического вмешательства рекомендуют принимать согласно мнению многопрофильной команды врачей-кардиологов, врачей кардиоторакальных хирургов и врачей-инфекционистов [2,6,7,20].

К основным показаниям для хирургического лечения ИЭ относятся [2,6,7,20]:

- не корригируемая прогрессирующая застойная недостаточность кровообращения;
- не контролируемый антибиотиками инфекционный процесс;
- повторные эпизоды тромбоэмболии;
- грибковый эндокардит;
- абсцессы миокарда, аневризмы синусов Вальсальвы или аорты;
- ранний (до 2 месяцев от момента операции) эндокардит клапанных протезов.

Литература

1. Dehler S, Elert O. Early and late prognosis following valve replacement for bacterial endocarditis of the native valve. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;43(2):83-90.
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015; 36:44:3075-3128.
3. Никонов В.В., Нудьга А.Н., Киношенко Е.И., и др. Инфекционный эндокардит: диагноз и дифференциальная диагностика. *Медицина неотложных состояний.* 2015;3(66):13-19.
4. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol.* 2014;30(9):962-970.
5. Thanavaro KL, Nixon JV. Endocarditis 2014: an update. *Heart Lung.* 2014;43(4):334-337.
6. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. и соавт. Этиология инфекционного эндокардита в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2015;17(1):4-10.
7. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. и соавт. Представления российских врачей об этиологии, диагностике и терапии инфекционного эндокардита. *Клин микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014;16(1):26-32.
8. Nagpal A, Sohail M, Steckelberg JM. Prosthetic valve endocarditis: state of the heart. *Clin Invest.* 2012;2:803-817.
9. Рекомендации ESC по ведению больных с инфекционным эндокардитом 2015. *Роскард ж.* 2016;5(133):65-116.
10. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve re-placement in the United States from 2000 to 2011. *JACC.* 2015;65:2070-2076.
11. Thuny F, Gaubert JY, Jacquier A., et al. Imaging investigations in infective endocarditis: current approach and perspectives. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:52-62.
12. Thuny F, Grisoli D, Collart F, et al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet.* 2012;379:965-975.
13. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:98-106.
14. Sambola A, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, et al. Sex differences in native-valve infective endocarditis in a single tertiary-care hospital. *Am J Cardiol* 2010;106:92-98.

Внутренние болезни сегодня : сб. науч. тр., посвящ. 100-летию УО БГМУ

15. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation*. 2010;121:1141-1145.

16. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis 36 are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis*. 2008;47:23-30.

17. Дорофеев Е.В. Бронхолегочные осложнения при инфекционном эндокардите у военнослужащих// *Здоровье. Мед экология. Наука*. 2012;47-48(1-2):142-143.

18. Snipsøyg MG, Ludvigsen M, Petersen E., et al. A systematic review of biomarkers in the diagnosis of infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2015;202:564-750.

19. Polewczyk A, Janion M, Podlaski R, et al. Clinical manifestation of lead dependent infective endocarditis: analysis of 414 cases. *Eur J Clin Microbiology & Infectious Dis*. 2014;33:1601-1608.

20. Funakoshi S, Kaji S, Yamamuro A, et al. Impact of early surgery in the active phase on long-term outcomes in left-sided native valve infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:836-842.