

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА (НОВАЯ ВЕРСИЯ 2009 ГОДА)



Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC)

Одобрено Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID) и Международным обществом химиотерапии (ISC) инфекцией и рака

Авторы/члены рабочей группы: Gilbert Habib (председатель, Франция)*, Bruno Hoen (Франция), Pilar Tornos (Испания), Franck Thuny (Франция), Bernard Prendergast (Великобритания), Isidre Vilacosta (Испания), Philippe Moreillon (Швейцария), Manuel de Jesus Antunes (Португалия), Ulf Thilen (Швеция), John Lekakis (Греция), Maria Lengyel (Венгрия), Ludwig Muller (Австрия), Christoph K. Naber (Германия), Petros Nihoyannopoulos (Великобритания), Anton Moritz (Германия), Jose Luis Zamorano (Испания)

Комитет по практическим рекомендациям ESC (CPG): Alec Vahanian (председатель, Франция), Angelo Auricchio (Швейцария), Jeroen Vanhaverbeke (Нидерланды), Claudio Seconi (Италия), Veronica Dean (Франция), Gerasimos Filippatos (Греция), Christian Funck-Brentano (Франция), Richard Hobbs (Великобритания), Peter Kearney (Ирландия), Theresa McDonagh (Великобритания), Keith McGregor (Франция), Bogdan A. Popescu (Румыния), Zeljko Reiner (Хорватия), Udo Sechtem (Германия), Per Anton Sirnes (Норвегия), Michal Tendera (Польша), Panos Vardas (Греция), Petr Widimsky (Чехия)

Рецензенты: Alec Vahanian (координатор, Франция), Rio Aguilar (Испания), Maria Grazia Bongiorno (Италия), Michael Borger (Германия), Eric Butchart (Великобритания), Nicolas Danchin (Франция), Francois Delahaye (Франция), Raimund Erbel (Германия), Damian Franzen (Германия), Kate Gould (Великобритания), Roger Hall (Великобритания), Christian Hassager (Дания), Keld Kjeldsen (Дания), Richard Manus (Великобритания), Jose´ M. Miro´ (Испания), Ales Mokracek (Чехия), Raphael Rosenhek (Австрия), Jose´ A. San Rom´n Calvar (Испания), Petar Seferovic (Сербия), Christine Selton-Suty (Франция), Miguel Sousa Uva (Португалия), Rita Trinchero (Италия), Guy van Camp (Бельгия)

Информация об авторах и рецензентах представлена на сайте Европейского общества кардиологов www.escardio.org/guidelines

*Автор, ответственный за переписку: Gilbert Habib, Service de Cardiologie, CHU La Timone, Bd Jean Moulin, 13005 Marseille, France, Tel: +33 4 91 38 63 79, Email: gilbert.habib@free.fr

Оригинальный текст опубликован в журнале European Heart Journal (2009) 30, 2369–2413, doi:10.1093/eurheartj/ehp285

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) опубликованы исключительно для использования в личных и образовательных целях. Коммерческое использование не допускается. Ни одна часть Рекомендаций ЕОК не может быть переведена или воспроизведена в любой форме без письменного согласия ЕОК. Для получения разрешения следует направить письменный запрос в Oxford University Press издателю the European Heart Journal, который уполномочен выдавать подобные разрешения от имени ЕОК.

Отказ от ответственности. Рекомендации ЕОК отражают мнение ЕОК, которое составлено на основе тщательного анализа имеющихся данных на момент написания. Профessionалам в области здравоохранения рекомендуется руководствоваться им в полной мере при вынесении клинических заключений. Следование рекомендациям, однако, не отменяет индивидуальной ответственности врача при принятии решений, касающихся каждого отдельно взятого пациента, учитывая информацию, полученную от самого пациента и, когда это уместно и необходимо, от его опекунов. Также ответственностью врача является следование действующим на момент назначения правилам и предписаниям в отношении препаратов и оборудования.
© Европейское общество кардиологов 2009. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов

Перевод: М.О. Евсеев

Преамбула

В рекомендациях и заключениях экспертов рассматриваются все имеющиеся данные по определенному вопросу, что помогает врачу взвесить пользу и риск того или иного диагностического или лечебного вмешательства. Соответственно, подобные документы могут быть полезными для врача в его повседневной практике. Рекомендации не могут быть использованы

в качестве учебного пособия, и их применение ограничивается случаями, описанными выше.

За последние годы Европейским обществом кардиологов (ЕОК) и другими организациями было выпущено большое количество рекомендаций и экспертных заключений. С учетом влияния подобных документов на клиническую практику были разработаны качественные критерии подготовки рекомендаций с це-

лю сделать их более прозрачными для пользователя. Предложения по подготовке и публикации рекомендаций и заключений экспертов можно найти на официальном сайте ЕОК (www.escario.org).

Опубликованные доказательства, касающиеся лечения и/или предотвращения конкретного заболевания, подвергаются тщательной проверке со стороны экспертов в данной области. В отношении диагностических и терапевтических процедур проводится критическая оценка, в том числе по шкале риск-эффективность. Если существует достаточное количество данных, то в анализ включаются оценки ожидаемых исходов в более широкой выборке. Уровень доказательств и класс рекомендаций определяются по каждому варианту лечения на основе заранее утвержденной классификации (табл. 1 и 2).

Эксперты, принимающие участие в этом процессе, предоставляют информацию обо всех существующих или вероятных конфликтах интересов. Материалы, раскрывающие подобные конфликты, хранятся в штаб-квартире Европейского общества кардиологов. О любых изменениях в конфликте интересов, возникающих в ходе подготовки рекомендаций, необходимо сообщать в ЕОК. Работа экспертов полностью финансируется ЕОК и проводится без участия коммерческих организаций.

Комитет по практическим рекомендациям ЕОК контролирует и координирует подготовку новых рекомендаций и экспертных заключений рабочими группами, экспертными группами и консультативными советами. Комитет отвечает также за утверждение рекомендаций и экспертных заключений. После окончания работы над документом и его утверждения всеми экспертами, входящими в рабочую группу, он передается на рассмотрение внешним специалистам. После того как документ рассмотрен внешними специалистами и окончательно одобрен Комитетом по практическим рекомендациям, он публикуется.

После того как рекомендации опубликованы, задачей высокой важности становится их распространение. Полезными в этой связи могут быть выпуски в карманном формате и версии для персональных компьютеров. Некоторые исследования показали, что целевые пользователи этой информации иногда не знают о существовании рекомендаций или просто не применяют их на практике. Поэтому программы по внедрению новых рекомендаций играют важную роль в процессе распространения информации. ЕОК организует встречи, на которые приглашает представителей национальных обществ, являющихся членами ЕОК, и лидирующих кардиологов Европы. Такие встречи могут проходить и на национальном уровне, как только рекомендации утверждены организацией — членом ЕОК и переведены на национальный язык. Необходимость

подобных программ была подтверждена тем, что тщательное следование клиническим рекомендациям может оказать положительное воздействие на результат терапии.

Таким образом, разработка Рекомендаций ЕОК имеет целью не только консолидировать результаты новейших исследований, но также создать образовательные инструменты и программы по распространению рекомендаций. Взаимосвязь между клиническими исследованиями, разработкой рекомендаций и их применением на практике будет полной только тогда, когда будет проводиться анализ соответствия повседневной клинической практики изданным рекомендациям. Подобный анализ позволяет также оценить, насколько следование рекомендациям влияет на исход лечения. Рекомендации призваны помочь врачам в их повседневной практике; однако окончательное решение относительно лечения каждого конкретного больного должно приниматься врачом в соответствии с результатами, полученными в ходе наблюдения за пациентом.

Таблица 1. Классы рекомендаций

Класс I	Имеются доказательства пользы и эффективности процедуры/лечения, или они основываются на общем мнении экспертов
Класс II	Неоднозначные доказательства и/или расхождение мнений экспертов по поводу пользы и эффективности процедуры/лечения
Класс IIa	Больше данных в пользу эффективности
Класс IIb	Польза/эффективность менее убедительны
Класс III	Имеются данные и/или общее мнение экспертов о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

Таблица 2. Уровни доказательств

A	Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или их мета-анализа
B	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или нерандомизированных исследований
C	Мнение экспертов и/или результаты небольших исследований

Значение проблемы инфекционного эндокардита

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — это особое заболевание, по крайней мере, по трем причинам. Во-первых, заболеваемость ИЭ и смертность от этого заболевания не снизились за последние 30 лет [1]. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, ИЭ по-прежнему характеризуется неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью. Во-вторых, ИЭ — это неоднородное заболевание, варианты которого отли-

чаются по клиническим проявлениям, этиологии, наличию осложнений и особенностям пациентов. В связи с этим заниматься проблемой ИЭ должны врачи различных специальностей, в том числе терапевты, кардиологи, хирурги, микробиологи, инфекционисты, а также невропатологи, нейрохирурги, рентгенологи и патологоанатомы [2]. В-третьих, практические рекомендации часто основываются на мнении экспертов в связи с низкой распространенностью ИЭ, отсутствием рандомизированных исследований и ограниченным числом мета-анализов [3,4].

Эксперты Европейского общества кардиологов решили пересмотреть предыдущие рекомендации, опубликованные в 2004 году [3], по нескольким причинам. Эволюция ИЭ отражает изменение микробиологического профиля заболевания, повышение роли медицинских вмешательств в его развитии, увеличение числа пожилых пациентов и больных с внутрисердечными устройствами и протезами. Соответственно, доля ревматических пороков сердца в структуре ИЭ в индустриально развитых странах снизилась. Кроме того, в последние годы были опубликованы несколько национальных и международных рекомендаций по диагностике и лечению ИЭ [3-13]. К сожалению, практические рекомендации, особенно в отношении профилактики, оказались неоднозначными и часто противоречивыми [3,4,6,8-13]. Очевидно, что в ближайшие несколько лет будут предприниматься попытки гармонизации существующих рекомендаций.

Главной целью рабочей группы была разработка четких и простых рекомендаций, которые могли бы использоваться врачами в клинической практике. Эти рекомендации были приняты экспертами на основании тщательного анализа данных литературы. Рекомендации классифицированы с учетом силы и уровня доказательств.

Эпидемиология

Изменение эпидемиологии

Эпидемиология ИЭ значительно изменилась за последние несколько лет, особенно в промышленно развитых странах [1]. В прошлом ИЭ преимущественно развивался у молодых людей с пороками клапанов сердца в основном ревматической этиологии, в то время как сегодня его чаще наблюдают после медицинских вмешательств у пациентов пожилого возраста, не страдающих пороком клапанов сердца [14] и не перенесших протезирование клапана [15]. При систематизированном обзоре 15 популяционных исследований ($n=2\,371$), проводившихся в 7 странах (Дании, Франции, Италии, Нидерландах, Швеции, Великобритании и США), были выявлены увеличение частоты ИЭ у больных с протезами клапанов сердца и митральным пролапсом и снижение частоты ИЭ на фоне ревматических

пороков сердца [16]. В последние годы возросла роль новых предрасполагающих факторов, в том числе протезов клапанов, дегенеративного склероза клапанов и внутривенной наркомании [17]. По данным мета-анализа 3 784 случаев ИЭ, стрептококки полости рта уступили стафилококкам лидерство в этиологии ИЭ [1]. Однако этот сдвиг в этиологии заболевания может отражать системную ошибку, связанную с отбором пациентов в специализированных центрах, так как указанная тенденция не была подтверждена в эпидемиологических исследованиях [18]. В развивающихся странах преобладают классические варианты ИЭ. Например, в Тунисе большинство случаев ИЭ наблюдаются у пациентов с ревматическими пороками клапанов сердца, в этиологии заболевания преобладают стрептококки, а у 50% пациентов результаты посева крови оказываются отрицательными [19]. В других африканских странах также отмечено сохранение высокой заболеваемости ревматической лихорадкой и частоты ревматических пороков клапанов сердца, которые продолжают играть важную роль в этиологии ИЭ [20].

Эпидемиология ИЭ отличается в различных географических регионах. Частота стафилококкового ИЭ наиболее значительно увеличилась в США [21], где эндокардит, вызванный *Staphylococcus aureus*, ассоциируется с хроническим гемодиализом, сахарным диабетом и имплантаций внутрисосудистых устройств [21,22]. В других странах основной причиной стафилококкового ИЭ является внутривенная наркомания [23].

Заболеваемость инфекционным эндокардитом

Заболеваемость ИЭ в разных странах находится в пределах 3-10 случаев на 100 000 пациенто-лет [14,24-26]. Вариабельность этого показателя, скорее всего, отражает особенности методологии эпидемиологических исследований. Следует отметить, что в этих исследованиях заболеваемость ИЭ была очень низкой у молодых людей и значительно увеличивалась с возрастом. Заболеваемость оказалась максимальной (14,5 на 100 000 пациенто-лет) у людей в возрасте 70-80 лет. Во всех эпидемиологических исследованиях соотношение мужчин и женщин составляло около 2:1, хотя причина более высокой заболеваемости мужчин остается неясной. У женщин прогноз ИЭ хуже, чем у мужчин, а операции на клапанах сердца им проводят реже [27].

Типы инфекционного эндокардита

Существуют различные клинические варианты ИЭ, которые могут значительно отличаться друг от друга. Чтобы избежать путаницы, следует выделять 4 формы ИЭ с учетом локализации инфекции и наличия чужеродного материала в сердце: левосторонний ИЭ нативных клапанов сердца, левосторонний ИЭ протеза

Таблица 3. Классификация инфекционного эндокардита

Варианты ИЭ в зависимости от локализации инфекции и наличия протеза в сердце	
• Левосторонний ИЭ нативных клапанов	
• Левосторонний ИЭ искусственных клапанов	– Ранний (в течение <1 года после операции на клапане) – Поздний (в течение >1 года после операции на клапане)
• Правосторонний ИЭ	
• ИЭ у пациентов с водителем ритма или кардиовертером-дефибриллятором	
Варианты ИЭ в зависимости от условий его развития [22]	
• ИЭ, связанный с лечебными вмешательствами	
• Нозокомиальный ИЭ, развивающийся более чем через 48 ч после госпитализации	
• Ненозокомиальный ИЭ	Симптомы ИЭ появляются менее чем через 48 ч после лечебного вмешательства, в том числе: 1) уход на дому или внутривенная терапия, гемодиализ или внутривенная химиотерапия <30 дней до развития ИЭ 2) госпитализация в отделение неотложной помощи <90 дней до развития ИЭ 3) пребывание в доме для престарелых
• Внебольничный ИЭ	Симптомы ИЭ, появившиеся менее чем через 48 ч после поступления пациента в стационар, и отсутствие критериев диагностики ИЭ, связанного с лечебными вмешательствами
• ИЭ у внутривенных наркоманов	ИЭ у активного наркомана при отсутствии альтернативных источников инфекции
Активный ИЭ	
• Персистирующая лихорадка и положительный результат посева крови или	
• Активные воспалительные изменения, выявленные на операции, или	
• Пациент по-прежнему получает антибиотики или	
• Гистопатологические признаки активного ИЭ	
Повторный эпизод ИЭ	
• Рецидив: повторный эпизод ИЭ, вызванного тем же микроорганизмом, менее чем через 6 мес после первого эпизода	
• Реинфекция: инфекция, вызванная другим микроорганизмом; повторный эпизод ИЭ, вызванный тем же микроорганизмом более чем через 6 мес после первого эпизода	

клапана, правосторонний ИЭ и ИЭ, связанный с внутрисердечными устройствами (к последнему типу относят ИЭ, развивающийся у пациентов с водителем ритма или дефибриллятором на фоне поражения клапанов сердца или без их изменений) (табл. 3). С учетом условий развития заболевания выделяют внебольничный ИЭ, ИЭ, ассоциирующийся с различными вмешательствами (внутрибольничный и внебольничный) и ИЭ у внутривенных наркоманов.

Микробиология

На основании микробиологических данных выделяют следующие варианты ИЭ:

1. Инфекционный эндокардит с положительным посевом крови

Это наиболее важная категория, доля которой составляет около 85% в структуре ИЭ. Основными возбудителями являются стафилококки, стрептококки и энтерококки [28].

а. Стрептококковый и энтерококковый эндокардит

Стрептококки полости рта (зеленящий стрептококк) — это неоднородная группа микроорганизмов, которые включают в себя *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans* и *Gemella morbillorum*. Эти возбудители практически всегда чувствительны к пенициллину G. Необходимо отличать представителей групп '*S. milleri*' или '*S. anginosus*' (*S. anginosus*, *S. intermedius* и *S. constellatus*), так как они вызывают образование абсцессов и гематогенную диссеминацию инфекции, в связи с чем пациентам часто приходится проводить более длительную антибиотикотерапию. Следует также выделять варианты (дефектные) стрептококки, которые недавно были переклассифицированы в другие виды (*Abiotrophia* и *Granulicatella*). Они часто устойчивы к пенициллину (минимальная бактерицидная концентрация [МБК] значительно превышает минимальную подавляющую концентрацию [МПК]). Стрептококки группы D образуют комплекс '*Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus*', включающий в себя комменсальные микроорганизмы кишечника человека. До последнего времени их обозначали термином *Streptococcus bovis*. Эти микроорганизмы обычно чувствительны к пенициллину G, как и стрептококки полости рта. Среди энтерококков возбудителями ИЭ могут быть *E. faecalis*, *E. faecium* и реже *E. durans*.

б. Стафилококковый эндокардит

Основным возбудителем стафилококкового эндокардита нативных клапанов сердца является *S. aureus*, который чаще всего чувствителен к оксациллину (по крайней мере, внебольничный). Напротив, стафилококковый эндокардит протезированных клапанов чаще вызывают коагулазонегативные стафилококки, устойчивые к оксациллину. Однако, по данным недавно проведенного анализа 1 779 случаев ИЭ в 16 странах, *S. aureus* оказался основной причиной не только ИЭ в целом, но и ИЭ протезированных клапанов [22]. И наоборот, коагулазонегативные стафилококки могут вызывать ИЭ нативных клапанов [29-31], особенно *S. lugdunensis*; такой ИЭ часто характеризуется прогрессирующим клиническим течением.

2. Инфекционный эндокардит с отрицательным посевом крови после антибиотикотерапии

Этот вариант ИЭ наблюдают у пациентов, получавших антибиотики по поводу лихорадки неясного генеза,

у которых не проводили посев крови и не обсуждали диагноз ИЭ. Обычно диагноз предполагают в связи с сохранением лихорадки после отмены антибиотиков. Посевы крови могут оставаться отрицательными в течение длительного срока после прекращения антибиотикотерапии, а основными возбудителями являются стрептококки полости рта или коагулазонегативные стафилококки.

3. Инфекционный эндокардит, часто ассоциирующийся с отрицательным посевом крови

Основные возбудители — трудно культивируемые микроорганизмы, такие как варианты стрептококки, грамотрицательные бактерии группы НАСЕК (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* и *K. denitrificans*), бруцелла и грибы.

4. Инфекционный эндокардит с постоянно отрицательным посевом крови

Этиологическими факторами этого варианта ИЭ являются внутриклеточные бактерии, такие как *Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Chlamydia*, а также *Tropheryma whipplei* — возбудитель болезни Уиппла [32]. Доля этих возбудителей составляет в целом 5% в этиологии ИЭ. Диагноз устанавливают на основании серологического исследования, культуры клеток и амплификации генов.

Патофизиология Эндотелий клапанов

Неизменный эндотелий клапанов устойчив к колонизации и инфицированию циркулирующими бактериями. Однако механическое повреждение эндотелия приводит к обнажению внеклеточных матричных белков, выделению тканевого фактора и отложению фибрина и тромбоцитов в процессе заживления ткани. Небактериальный тромботический эндокардит способствует адгезии бактерий и развитию инфекции. Повреждение эндотелия может быть следствием турбулентного кровотока, введения электродов или катетеров, воспаления (при ревматическом кардите) или дегенеративных изменений у пожилых людей, которые сопровождаются воспалением, микроизъязвлением и образованием микротромбов. По данным эхокардиографии, частота дегенеративных изменений клапанов сердца у пациентов старше 60 лет достигает 50% [33]. Они также имеются у сходного процента пожилых людей с ИЭ. Эти изменения могут быть причиной повышенного риска ИЭ у людей пожилого возраста.

Воспаление эндотелия без поражения клапанов сердца также способствует развитию ИЭ. Локальное воспаление вызывает экспрессию интегринов семейства β_1 на поверхности эндотелиальных клеток. Интегрины — это трансмембранные белки, которые обеспечивают

связь внеклеточных факторов с клеточным цитоскелетом. Интегрины семейства β_1 связывают циркулирующий фибронектин с поверхностью эндотелия, в то время как *S. aureus* и некоторые другие возбудители ИЭ экспрессируют фибронектин-связывающие белки на своей поверхности. Соответственно, связывание фибронектина с активированными эндотелиальными клетками создает условия для адгезии циркулирующих стафилококков. После адгезии происходит активная интернализация *S. aureus* в эндотелиальные клетки клапанов, где бактерии могут персистировать, избегая воздействия защитных механизмов хозяина и антибиотиков, размножаться и распространяться в другие органы [34]. Таким образом, существуют, по крайней мере, два сценария патогенеза первичной инфекции клапанов. Один из них предполагает механическое повреждение эндотелия, которое создает условия для инфицирования различными возбудителями, а второй отмечается при отсутствии физического повреждения эндотелия и характеризуется проникновением *S. aureus* и других потенциальных внутриклеточных патогенов.

Преходящая бактериемия

Роль бактериемии изучали у животных с небактериальным тромботическим эндокардитом, вызванным катетеризацией. Большое значение имеют как степень бактериемии, так и способность патогена к адгезии на поврежденных клапанах [35]. Следует отметить, что бактериемия развивается не только после инвазивных вмешательств, но и вследствие жевания и чистки зубов. Спонтанная бактериемия легко выражена и сохраняется короткое время (1–100 КОЕ/мл в течение примерно 10 мин), однако она встречается часто, что позволяет объяснить, почему большинство случаев ИЭ не связаны с инвазивными вмешательствами [26,36].

Микробные патогены и защитные механизмы хозяина

Классические возбудители ИЭ (*S. aureus*, *Streptococcus* spp. и *Enterococcus* spp.) способны адгезироваться на поврежденных клапанах сердца, инициировать локальную прокоагулянтную активность и вызывать образование инфицированных вегетаций, в которых они способны выживать [37]. Эти бактерии экспрессируют многочисленные факторы, которые опосредуют взаимодействие с матричными молекулами на поверхности поврежденных клапанов (например, фибриногеном, фибронектином, белками тромбоцитов) и вызывают активацию тромбоцитов. После колонизации бактерии должны избежать воздействия защитных механизмов хозяина. Грамположительные микроорганизмы устойчивы к комплементу. Однако они могут подвергаться действию тромбоцитарных мик-

робицидных белков, которые выделяются активированными тромбоцитами и разрушают оболочку бактерий. Бактерии, выделенные у пациентов с ИЭ, были устойчивыми к таким белкам, в то время как бактерии, выделенные у пациентов с другими типами инфекции, наоборот, были чувствительными [38]. Таким образом, резистентность к действию тромбоцитарных микробицидных белков — это типичное свойство возбудителей ИЭ.

Профилактика Обоснование применения антибиотиков для профилактики ИЭ в предыдущих рекомендациях ESC

Принципы профилактики ИЭ были разработаны на основании наблюдательных исследований, которые проводились в начале 20-го века [39]. В основе профилактики лежит гипотеза о том, что бактериемия при инвазивных вмешательствах может вызвать развитие ИЭ, особенно у пациентов с факторами риска, а профилактическое применение антибиотиков позволяет избежать ИЭ путем уменьшения или подавления бактериемии или адгезии бактерий на поверхности эндотелия. Рекомендации по профилактике ИЭ были разработаны на основании опытов на животных, которые показали, что антибиотики могут предупредить развитие экспериментального ИЭ после инокуляции бактерий [40].

Основания для пересмотра предыдущих рекомендаций ESC

При подготовке настоящих рекомендаций члены рабочей группы старались избегать слишком широкого и необоснованного применения антибиотиков у всех пациентов группы риска, которым проводятся инвазивные вмешательства. Наоборот, профилактика была рекомендована только пациентам, у которых имеется самый высокий риск развития ИЭ. Основными причинами пересмотра предыдущих рекомендаций были следующие:

1. Частота бактериемии после стоматологических вмешательств и в повседневной жизни

Частота преходящей бактериемии после стоматологических вмешательств варьировалась в широких пределах — от 10 до 100% [41]. Этот результат может отражать особенности методов анализа и взятия проб, а интерпретировать его следует осторожно. Частота бактериемии после других вмешательств также четко не установлена. Известно, что преходящая бактериемия часто развивается в повседневной жизни после чистки зубов или жевания [42,43]. В связи с этим представляется вероятным, что именно последние факторы были причиной большей части эпизодов бактериемии, вызывавшей развитие ИЭ. Кроме того, при пло-

хой гигиене полости рта бактериемия может наблюдаться независимо от стоматологических вмешательств. Эти данные подчеркивают важность гигиены полости рта и регулярных осмотров стоматолога в профилактике ИЭ [44].

2. Риск и польза профилактики

При анализе гипотезы о том, что антибиотикопрофилактика позволяет эффективно предупредить развитие ИЭ у пациентов группы риска, необходимо учитывать следующие соображения:

(а) Повышенный пожизненный риск ИЭ не позволяет адекватно оценить возможную пользу антибиотикопрофилактики при определенных вмешательствах. Более информативный параметр — риск, связанный с самим вмешательством. При лечении зубов он варьируется от 1:14 000 000 в общей популяции до 1:95 000 у пациентов, перенесших ИЭ [45,46]. Эти показатели указывают на то, что для профилактики одного случая ИЭ антибиотикопрофилактику необходимо проводить очень большому числу пациентов.

(б) У большинства пациентов не удается установить, какое вмешательство предшествовало развитию ИЭ [26]. Даже если эффективность антибиотикопрофилактики и приверженность ей приближаются к 100%, то на основании этого факта можно сделать два вывода: (i) профилактика ИЭ позволяет защитить только небольшую часть пациентов [47]; (ii) бактериемия, вызывающая ИЭ, у большинства больных имеет другое происхождение.

(с) Применение антибиотиков сопровождается невысоким риском развития анафилактических реакций. В литературе не описано ни одного случая смерти от анафилаксии после перорального приема амоксициллина для профилактики ИЭ [48].

(д) Широкое и часто необоснованное применение антибиотиков способствует появлению устойчивых микроорганизмов. Однако роль антибиотикопрофилактики ИЭ в распространении резистентности не установлена [44].

3. Отсутствие научного обоснования эффективности профилактики ИЭ

Результаты исследований, в которых изучалась эффективность антибиотиков в профилактике бактериемии после стоматологических вмешательств, оказались противоречивыми [49,50]. Кроме того, не доказано, что снижение длительности или частоты бактериемии после любых вмешательств приводит к снижению риска развития ИЭ. Исследования случай-контроль также не подтверждают необходимость профилактики ИЭ [36,51,52]. Даже строгое выполнение общепринятых рекомендаций может оказать лишь небольшое влияние на частоту развития ИЭ в общей популяции [52].

И, наконец, эффективность антибиотикопрофилактики не изучалась в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях [53], а мнение

о ее эффективности базируется на неоднозначном мнении экспертов, результатах опытов на животных, описаниях случаев и противоречивых наблюдательных исследованиях.

Недавно эксперты национальных обществ кардиологов пересмотрели научные данные, касающиеся антибиотикопрофилактики ИЭ [6,9-11]. Хотя предложенные рекомендации имеют определенные отличия, все эксперты независимо друг от друга сделали следующие выводы:

(1) Имеющиеся данные не подтверждают целесообразность широкой антибиотикопрофилактики, которую предлагалось проводить в предыдущих рекомендациях.

(2) Профилактику следует проводить пациентам, у которых имеется самый высокий риск развития ИЭ (самая высокая частота ИЭ и/или самый высокий риск нежелательных исходов ИЭ).

(3) Показания к антибиотикопрофилактике ИЭ следует ограничить по сравнению с предыдущими рекомендациями.

(4) Гигиена полости рта и регулярные визиты к стоматологу имеют особое значение в профилактике ИЭ.

Принципы новых рекомендаций ESC

Хотя авторы некоторых последних рекомендаций предлагали проводить профилактику только пациентам, у которых имеется высокий риск неблагоприятного течения ИЭ [6], или вообще отказаться от антибиотикопрофилактики во всех группах [12], члены рабочей группы ESC решили:

- рекомендовать антибиотикопрофилактику при проведении вмешательств, сопровождающихся повышенным риском развития ИЭ, у пациентов с заболеваниями сердца, которые предрасполагают к этому состоянию,

но

- ограничить показания к антибиотикопрофилактике, которая обоснованна только при наличии самого высокого риска ИЭ (табл. 4) и проведении наиболее рискованных вмешательств (табл. 5).

1. Пациенты с самым высоким риском развития ИЭ (табл. 4)

К этой группе относят три категории пациентов:

(а) Пациенты с протезированными клапанами сердца и пациенты, перенесшие реконструктивные операции на клапанах сердца с использованием искусственного материала. У таких пациентов выше риск развития ИЭ, выше летальность от этого заболевания и чаще развиваются осложнения, чем у пациентов с нативными клапанами при инфицировании идентичным патогеном [54,55].

(b) Пациенты, перенесшие ИЭ. У таких больных выше риск рецидива заболевания, выше летальность и чаще развиваются осложнения, чем у пациентов с первым эпизодом ИЭ [56,57].

(с) Пациенты с врожденными пороками сердца, в частности сложными цианотическими пороками и паллиативными шунтами или другими протезами [58,59]. Если после хирургического вмешательства остаточные дефекты отсутствуют, то члены рабочей группы рекомендуют проводить профилактику в течение первых 6 мес после операции (до завершения эндотелиализации протезированного материала).

Хотя в рекомендациях Американской ассоциации сердца предлагается проводить профилактику реципиентам сердечного трансплантата, у которых развивается поражение клапанов [6], эта рекомендация убедительно не доказана. Кроме того, хотя риск нежелательных исходов ИЭ у таких пациентов высокий, вероятность развития ИЭ при стоматологических вмешательствах у них очень низкая [60]. В связи с этим рабочая группа ESC не рекомендует проводить антибио-

Таблица 4. Заболевания сердца, ассоциирующиеся с самым высоким риском развития ИЭ и являющиеся основанием для антибиотикопрофилактики при выполнении рискованных вмешательств

Рекомендации: профилактика	Класс	Уровень
Антибиотикопрофилактика обоснованна только у пациентов, относящихся к группе самого высокого риска развития ИЭ	IIa	C
1. Пациенты с искусственными клапанами или с искусственным материалом, использованным при реконструктивных операциях на клапанах		
2. Пациенты с ИЭ в анамнезе		
3. Пациенты с врожденными пороками сердца:		
а. неоперированные цианотические врожденные пороки сердца или пациенты с остаточными дефектами после операции или паллиативными шунтами		
b. оперированные врожденные пороки сердца, для реконструкции которых применяли искусственный материал (открытые или чрескожные вмешательства; до 6 мес после операции)		
с. остаточный дефект в месте имплантации искусственного материала открытым или чрескожным путем		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется пациентам с другими приобретенными или врожденными клапанными пороками	III	C

Таблица 5. Рекомендации по профилактике ИЭ у пациентов группы самого высокого риска с учетом типа вмешательства

Рекомендации: профилактика	Класс	Уровень
А. Стоматологические вмешательства		
Антибиотикопрофилактика обоснованна только при вмешательствах на деснах или периапикальной части зубов или вмешательствах, сопровождающихся повреждением слизистой оболочки полости рта	IIa	C
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при введении местных анестетиков в неинфицированные ткани, удалении швов, рентгенографии зубов, установке протезов и брекетов. Профилактика также не рекомендуется при отбеливании зубов или травме губ или слизистой оболочки полости рта	III	C
В. Вмешательства на дыхательных путях*		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при вмешательствах на дыхательных путях, включая бронхоскопию, ларингоскопию, интубацию через нос или трахею	III	C
С. Вмешательства на желудочно-кишечном тракте и мочевых путях*		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при гастроскопии, колоноскопии, цистоскопии или чреспищеводной эхокардиографии	III	C
Д. Кожа и мягкие ткани*		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется ни при каких вмешательствах	III	C
* тактику ведения при наличии инфекции см. в тексте		

тикопрофилактику в подобных ситуациях.

Профилактика не рекомендуется пациентам с другими заболеваниями нативных клапанов сердца (включая наиболее часто встречающиеся заболевания, такие как двустворчатый аортальный клапан, пролапс митрального клапана и кальцифицированный аортальный стеноз).

2. Вмешательства, ассоциирующиеся с самым высоким риском (табл. 5)

а. Стоматологические вмешательства

К рискованным вмешательствам относят манипуляции в области десен или периапикальной части зубов или перфорацию слизистой оболочки полости рта (включая чистку каналов зубов). Профилактику при выполнении подобных вмешательств следует проводить только пациентам, указанным в табл. 4. В других ситуациях профилактика необоснованна.

Основная мишень антибиотикопрофилактики у таких пациентов — стрептококки полости рта. В табл. 6 приведены основные схемы антибиотикопрофилактики перед стоматологическими вмешательствами. Влияние растущей резистентности этих патогенов на эффективность антибиотикопрофилактики не установлено. Фторхинолоны и гликопептиды применять не рекомендуется, учитывая недоказанную эффективность и возможность индукции резистентности.

б. Другие вмешательства

Роль бактериемии, вызванной вмешательствами на дыхательных путях, желудочно-кишечном тракте или мочеполовых путях, коже или опорно-двигательном аппарате, в развитии ИЭ убедительно не доказана. В связи с этим антибиотикопрофилактика при проведении подобных процедур не рекомендуется.

i. Вмешательства на дыхательных путях. При проведении инвазивных вмешательств для лечения инфекций дыхательных путей (например, дренирование абсцесса) у пациентов, указанных в табл. 4, необходимо назначать антибиотики, включая антистафилококковый пенициллин или цефалоспорин. Больным, которые не переносят бета-лактамы, следует назначать ванкомицин. Если установленным или предполагаемым возбудителем инфекции является метициллин-резистентный штамм *S. aureus* (MRSA), применяют ванкомицин или другой препарат, активный в отношении этого патогена.

ii. Вмешательства на желудочно-кишечном тракте или мочеполовых путях. Если пациентам, указанным в табл. 4, необходимо назначение антибиотиков для лечения инфекции, или профилактики раневой инфекции, или сепсиса при вмешательствах на желудочно-кишечном тракте или мочеполовых путях, целесообразно использовать препараты, активные в отношении энтерококков — например, ампициллин, амоксициллин или ванкомицин. Последний применяют только при плохой переносимости бета-лактамов. Если инфекция вызвана резистентным штаммом энтерококка, рекомендуется консультация специалиста по лечению инфекционных заболеваний.

iii. Вмешательства при заболеваниях кожи и опорно-двигательного аппарата. При хирургическом лечении инфекционных заболеваний, поражающих кожу (включая абсцесс полости рта), подкожные ткани или опорно-двигательный аппарат, целесообразно применять антибиотики, активные в отношении стафилококков и бета-гемолитических стрептококков — например, антистафилококковые пенициллин или це-

Таблица 6. Рекомендуемые схемы антибиотикопрофилактики при стоматологических вмешательствах

Ситуация	Антибиотик	Однократно за 30–60 мин до процедуры	
		Взрослые	Дети
Отсутствие аллергии на пенициллин или ампициллин	Амоксициллин или ампициллин*	2 г внутрь или внутривенно	50 мг/кг внутрь или внутривенно
Аллергия на пенициллин или ампициллин	Клиндамицин	600 мг внутрь или внутривенно	20 мг/кг внутрь или внутривенно

Цефалоспорины не следует назначать пациентам, у которых пенициллин или ампициллин вызывали анафилаксию, ангионевротический отек или крапивницу
 *Альтернативные препараты: цефалексин 2 г внутривенно у взрослых или 50 мг/кг внутривенно у детей, цефазолин или цефтриаксон 1 г внутривенно у взрослых или 50 мг/кг внутривенно у детей

фалоспорин. При плохой переносимости бета-лактамов можно назначать ванкомицин или клиндамицин. Если установленным или предполагаемым возбудителем инфекции является MRSA, следует применять ванкомицин или другой препарат, активный в отношении подобного патогена.

iv. Пирсинг и татуировка. Рост числа подобных вмешательств вызывает беспокойство, особенно у пациентов с врожденными пороками сердца, которые предрасположены к развитию ИЭ. Число сообщений об ИЭ после пирсинга и татуировки увеличивается [61], особенно после пирсинга языка [62,63]. Однако нельзя исключить, что эта проблема преувеличивается, так как татуировку и пирсинг проводят миллионы людей, а частота врожденных пороков сердца в популяции составляет всего 1%. В настоящее время нет данных о (а) частоте развития ИЭ после подобных процедур и (б) эффективности антибиотикопрофилактики в таких случаях. Пациентов следует информировать о риске развития ИЭ, а проводить пирсинг и татуировку не рекомендуется. Если пациент все же планирует эти процедуры, их необходимо выполнять в условиях строгой асептики, хотя антибиотикопрофилактика не рекомендуется.

v. Операции на сердце или сосудах. У пациентов, которым имплантируют протез клапана сердца, внутрисосудистый протез или другой чужеродный материал, обоснованна периоперационная антибиотикопрофилактика, учитывая повышенный риск развития инфекции и ее неблагоприятных исходов. Основными возбудителями раннего ИЭ (<1 года после операции) протезированных клапанов сердца являются коагулазонегативные стафилококки и *S. aureus*. Профилактику следует начинать непосредственно перед вмешательством. При увеличении длительности вмешательства антибиотик вводят повторно. Антибиотикопрофилактику завершают через 48 ч. По крайней мере, за 2 нед до операций на сердце и сосудах настоятельно рекомендуется устранить возможные источники стоматологического сепсиса (за исключением тех случаев, когда операция проводится в неотложном порядке).

vi. Другие инвазивные вмешательства, ассоции-

рующиеся с развитием ИЭ. Их доля достигает 30% в структуре ИЭ. Эта проблема приобретает все большее значение, учитывая рост частоты заболевания и неблагоприятность его прогноза [64]. Хотя рутинная антимикробная профилактика перед большинством инвазивных вмешательств не рекомендуется, установку венозных катетеров и другие инвазивные процедуры следует проводить в условиях асептики, чтобы снизить риск инфекции.

Ограничения и последствия публикации новых рекомендаций ESC

Члены рабочей группы осознают, что новые рекомендации резко меняют устоявшуюся практику антибиотикопрофилактики ИЭ. Прежде чем принять окончательное решение, врачи должны обсуждать со своими пациентами возможную пользу и вред применения антибиотиков. Многие врачи будут придерживаться сложившейся практики широкой антибиотикопрофилактики. Мнение таких врачей следует уважать. Следует учитывать также возможные юридические аспекты отказа от антибиотикопрофилактики, хотя и необоснованной [65], так как выполнение общепризнанных рекомендаций обеспечивает врачу определенную юридическую защиту [66].

И, наконец, настоящие рекомендации не были подготовлены на основании результатов клинических исследований, а отражают мнение экспертов. Учитывая отсутствие адекватного обоснования как предыдущих, так и настоящих рекомендаций, члены рабочей группы считают необходимым проспективное изучение изменений заболеваемости ИЭ на фоне ограничения антибиотикопрофилактики.

Таким образом, члены рабочей группы рекомендуют ограничить показания к антибиотикопрофилактике и проводить ее только больным группы самого высокого риска, у которых осуществляются стоматологические вмешательства, ассоциирующиеся с самым высоким риском развития ИЭ. Установку венозных катетеров и любые другие инвазивные вмешательства следует проводить в условиях строгой асептики, чтобы снизить частоту развития ИЭ.

Диагноз

Клиническая картина

Диагностика ИЭ остается сложной задачей вследствие неоднородности клинической картины и меняющейся эпидемиологии заболевания [67]. Клинические проявления ИЭ варьируются в широких пределах в зависимости от этиологии, варианта течения и наличия заболевания сердца. Соответственно, ИЭ следует подозревать в различных клинических ситуациях (табл. 7). Клиническая картина ИЭ может быть характерной для острой и быстро прогрессирующей инфекции, хотя возможно и подострое или хроническое течение заболевания с субфебрилитетом и неспецифическими симптомами, которые затрудняют диагностику. Пациенты могут обращаться к разным специалистам, которые могут подозревать различные диагнозы, включая хронические инфекции, ревматические и аутоиммунные заболевания или злокачественные опухоли. На раннем этапе к диагностическому поиску рекомендуется привлечь кардиолога и инфекциониста.

У 90% пациентов наблюдается лихорадка, которая часто сочетается с ознобами, плохим аппетитом и снижением массы тела. Шумы в сердце выслушиваются у 85% больных. Классические симптомы ИЭ по-прежнему регистрируют в развивающихся странах, хотя периферические проявления встречаются все реже, так как пациенты обращаются к врачам на более ранней стадии заболевания. Однако сосудистые и иммунологические проявления, такие как сосудистые звездочки, пятна Рота и гломерулонефрит, остаются распространенными, а эмболии сосудов головного мозга, легких и селезенки развиваются у 30% пациентов и часто оказываются первым симптомом ИЭ [68]. Важное значение в диагностике ИЭ у больного с лихорадкой имеют лабораторные признаки инфекции, такие как повышение уровня С-реактивного белка и СОЭ, лейкоцитоз, анемия и микрогематурия [3]. Однако эти проявления малоспецифичны и не относятся к современным критериям диагностики [7].

Атипичное течение ИЭ часто отмечается у пожилых людей и пациентов с подавленным иммунитетом [69], у которых лихорадка встречается реже, чем у пациентов более молодого возраста. Соответственно, в этих и других группах высокого риска важно своевременно заподозрить диагноз ИЭ и провести необходимое обследование.

Эхокардиография

Трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография сегодня являются общедоступными методами исследования и имеют ключевое значение в диагностике ИЭ и наблюдении за пациентами (табл. 8) [70]. Если предполагается диагноз ИЭ, необходимо сразу провести эхокардиографию. Информативность эхокардиогра-

Таблица 7. Клиническая картина инфекционного эндокардита

ИЭ следует подозревать в следующих ситуациях

1. Новый шум в сердце, связанный с регургитацией
2. Эмболии неясного происхождения
3. Сепсис неясного происхождения (особенно при наличии возбудителей, вызывающих ИЭ)
4. Лихорадка: самый частый симптом ИЭ*
 - ИЭ следует подозревать, если лихорадка ассоциируется со следующими факторами:
 - a. искусственный материал в сердце (протез клапана, водитель ритма, имплантируемый дефибриллятор и др.)
 - b. ИЭ в анамнезе
 - c. приобретенный или врожденный порок сердца
 - d. другие заболевания, предрасполагающие к развитию ИЭ (подавленный иммунитет, внутривенная наркомания)
 - e. вмешательство, сопровождающееся бактериемией
 - f. застойная сердечная недостаточность
 - g. развитие блокады сердца
 - h. положительный посев крови (типичный возбудитель ИЭ) или положительный результат серологического исследования на Q-лихорадку (микробиологические изменения могут предшествовать появлению симптомов со стороны сердца)
 - i. сосудистые или иммунологические нарушения: эмболии, пятна Рота, сосудистые звездочки, узелки Ослера
 - j. очаговые или неспецифические неврологические симптомы
 - k. эмболия или инфильтрат в легких (правосторонний ИЭ)
 - l. периферические абсцессы (почки, селезенка, головной мозг, позвоночник) неясного происхождения

*NB: лихорадка может отсутствовать у пожилых людей, после лечения антибиотиками, у пациентов с иммунодефицитом и ИЭ, вызванным менее вирулентными или атипичными микроорганизмами

фических данных повышается, если результаты исследования интерпретируют в контексте клинической картины [71] (рис. 1). Эхокардиографию целесообразно проводить всем больным с бактериемией, вызванной *S. aureus*, учитывая частое развитие ИЭ, вирулентность микроорганизма и тяжелые последствия инфекции клапанов сердца [13, 72].

Выделяют три основные эхокардиографические критерия диагностики ИЭ: вегетации, абсцесс и отрыв протезированного клапана (анатомические и эхокардиографические признаки см. в табл. 9).

Чувствительность трансторакальной эхокардиографии составляет 40-63%, а чреспищеводной — 90-100% [73]. Однако диагностика ИЭ может оказаться трудной задачей при ИЭ у пациентов с внутрисердечными устройствами, даже при применении чреспищевой эхокардиографии.

Выявить вегетации бывает трудно у больных с тяжелыми заболеваниями клапанов сердца (пролапсом

Таблица 8. Роль эхокардиографии при инфекционном эндокардите

Рекомендации: эхокардиография	Класс	Уровень
А. Диагностика		
1. Трансторакальная эхокардиография – это первый визуализирующий метод, который следует применять при подозрении на ИЭ	I	B
2. Чреспищеводная эхокардиография рекомендуется, если диагноз ИЭ высоковероятен, а результаты трансторакальной эхокардиографии отрицательны	I	B
3. Если результаты первого исследования отрицательны, то повторную трансторакальную/чреспищеводную эхокардиографию рекомендуется провести через 7-10 дней, если диагноз ИЭ остается вероятным	I	B
4. Чреспищеводная эхокардиография обоснованна у большинства взрослых пациентов с предполагаемым ИЭ (даже при положительном результате трансторакальной эхокардиографии), учитывая более высокие чувствительность и специфичность метода, особенно в диагностике абсцессов и вегетаций	IIa	C
5. Чреспищеводная эхокардиография не показана, если качество трансторакальной эхокардиограммы высокое, а вероятность ИЭ низкая	III	C
В. Наблюдение после завершения антибиотикотерапии		
1. Повторная трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография рекомендуется, если предполагается новое осложнение ИЭ (новый шум, эмболия, персистирующая лихорадка, сердечная недостаточность, абсцесс, атриовентрикулярная блокада)	I	B
2. Повторная трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография при неосложненном течении ИЭ проводится для диагностики скрытых осложнений и контроля размера вегетаций. Сроки и тип эхокардиографии (трансторакальная или чреспищеводная) зависят от результатов первого исследования, типа микроорганизма и ответа на лечение	IIa	B
С. Интраоперационная эхокардиография		
Рекомендуется всем больным ИЭ, которым проводится оперативное вмешательство	I	C
Д. После завершения терапии		
Трансторакальная эхокардиография рекомендуется после завершения антибиотикотерапии для оценки морфологии и функции сердца и клапана	I	C

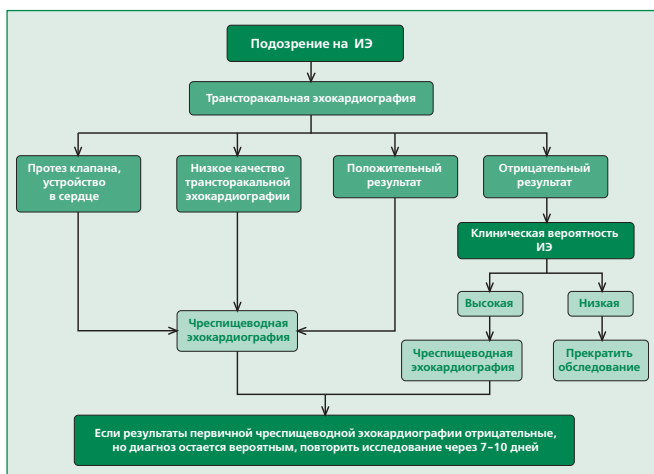


Рисунок 1. Показания к эхокардиографии при подозрении на инфекционный эндокардит

* чреспищеводная эхокардиография не является обязательным исследованием при изолированном ИЭ нативных клапанов правых камер сердца, если качество трансторакальной эхокардиограммы адекватно

митрального клапана, дегенеративными кальцифицированными изменениями клапанов или протезами клапанов) и пациентов с небольшими вегетациями (менее 2 мм). Вегетации могут и отсутствовать (например,

после эмболии или на ранней стадии заболевания). Эхокардиографические изменения, напоминающие вегетации, могут определяться при дегенеративных или миксоматозных изменениях клапанов сердца, системной красной волчанке (эндокардит Либмана-Сакса), ревматоидном артрите, первичном антифосфолипидном синдроме, тромбозе клапана, злокачественных опухолях (марантический эндокардит), разрыве хорд и небольших опухолях сердца (фиброэластоме). Небольшой абсцесс также бывает трудно диагностировать, особенно на очень ранней стадии заболевания, в послеоперационном периоде и при наличии протеза (прежде всего, митрального клапана) [74].

Если результаты ультразвукового исследования оказываются отрицательными, то повторную трансторакальную/чреспищеводную эхокардиографию следует провести через 7-10 дней, если вероятность диагноза ИЭ остается высокой или даже раньше в случае инфекции, вызванной *S. aureus*. Дополнительная эхокардиография редко оказывается информативной в диагностике [75], однако ультразвуковое исследование в динамике необходимо для контроля осложнений и оценки ответа на лечение (табл. 8).

Другие визуализирующие методы исследования имеют минимальное значение в диагностике ИЭ [76].

Таблица 9. Анатомические и эхокардиографические определения

	Операция/аутопсия	Эхокардиография
Вегетации	Инфицированное образование на эндокарде или искусственном материале в сердце	Образование на клапане, или другой структуре эндокарда, или имплантированном искусственном материале в сердце
Абсцесс	Перивальвулярная полость с некрозом и гноем, не соединяющаяся с полостью сердца или просветом сосудов	Неоднородное перивальвулярное эхоплотное образование
Псевдоаневризма	Перивальвулярная полость, соединяющаяся с полостью сердца или просветом сосудов	Перивальвулярное эхосвободное пространство, в котором определяется кровоток цветным допллеровским методом
Перфорация	Нарушение целостности эндокарда	Нарушение целостности эндокарда, выявленное с помощью цветной доплерографии
Свищ	Соединение между двумя соседними камерами	Соединение между двумя соседними камерами, выявленное с помощью цветного доплеровского метода
Аневризма клапана	Мешкообразный вырост ткани клапана	Мешкообразное выбухание ткани клапана
Нарушение функции протеза	Отрыв протеза	Паравальвулярная регургитация, выявленная с помощью трансторакальной/чреспищеводной эхокардиографии

В частности, роль трехмерной эхокардиографии и альтернативных методов диагностики, таких как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и сцинтиграфия, при ИЭ нуждается в дополнительном изучении. Спиральная КТ оказалась более информативным методом диагностики ИЭ у пациентов с клапанными пороками по сравнению с чреспищеводной эхокардиографией (особенно при наличии абсцессов и псевдоаневризм) [77].

Микробиологический диагноз

1. Посев крови

Положительный посев крови остается основой диагностики ИЭ и позволяет выделить живые бактерии для оценки чувствительности. Трех посевов по 10 мл крови, взятой из периферической крови в условиях асептики (по крайней мере, один в аэробных условиях и один в анаэробных), практически всегда достаточно для идентификации обычных возбудителей. Диагностическая информативность дополнительных посевов низка [78]. Взятие крови из центрального венозного катетера не рекомендуется, учитывая высокую вероятность ее загрязнения (ложноположительный результат; обычно выявляют стафилококки). Кровь на посев следует брать до назначения антибиотиков, хотя на практике это правило часто нарушается [79,80]. При ИЭ бактериемия наблюдается практически постоянно, поэтому (1) нет смысла задерживать взятие крови, чтобы получить ее на высоте лихорадки; (2) фактически все посевы крови (или большинство посевов) являются положительными. Соответственно, однократный

положительный посев крови следует оценивать осторожно, особенно при наличии бактерий, которые могут «загрязнять» кровь, — таких как коагулазонегативные стафилококки или коринебактерии. Хотя анаэробы нечасто вызывают развитие ИЭ, культуры крови следует инкубировать как в аэробных, так и в анаэробных условиях, чтобы выявить такие микроорганизмы, как *Bacteroides* или *Clostridium spp.* Если культуры крови остаются отрицательными через 5 дней, посев крови на шоколадный агар позволяет выявить труднокультивируемые микроорганизмы. Длительная инкубация повышает вероятность контаминации, поэтому следует использовать альтернативные методы (или обсуждать альтернативные диагнозы) [81]. Рекомендуемая схема идентификации возбудителей ИЭ, ассоциирующегося с положительными и отрицательными посевами крови, приведена на рис. 2.

2. Инфекционный эндокардит с отрицательным посевом крови и атипичные возбудители

Посевы крови отрицательны у 2,5-31% пациентов с ИЭ. В таких случаях диагноз и лечение часто задерживаются, что приводит к ухудшению исходов заболевания [82]. ИЭ с отрицательными посевами крови чаще всего наблюдается у пациентов, получавших антибиотики, что определяет необходимость их отмены и повторных посевов крови. Причиной такого ИЭ все чаще оказываются труднокультивируемые микроорганизмы, которые плохо размножаются в обычных условиях и могут быть выявлены только с помощью специальных методов [83]. Эти микроорганизмы нередко идентифицируют у пациентов с протезированными клапанами, венозными катетерами, водителями рит-

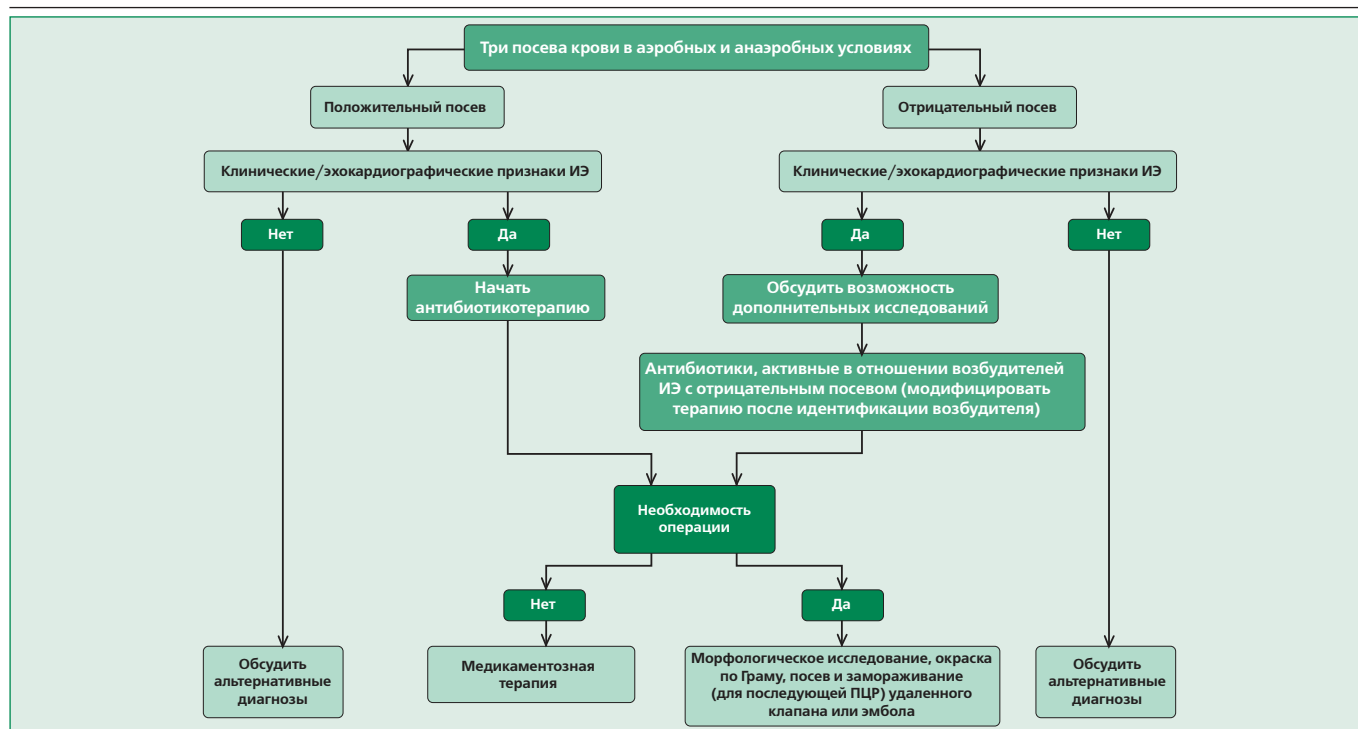


Рисунок 2. Микробиологический диагноз инфекционного эндокардита с положительным и отрицательным посевом. ИЭ — инфекционный эндокардит, ПЦР — полимеразная цепная реакция

* Если установить возбудитель не удается, а состояние пациента стабильное, то необходимо обсудить возможность отмены антибиотиков и повторного посева крови

ма, почечной недостаточностью и иммунодефицитом (табл. 10). Большое значение имеет ранняя консультация специалиста.

3. Гистологические/иммунологические методы

Морфологическое исследование резецированной ткани клапанов или фрагментов эмбола — это золотой стандарт диагностики ИЭ, который может использоваться для выбора антимикробной терапии, если удастся выявить возбудитель с помощью специальной окраски или иммуногистологического метода. Высококочувствительным методом является электронная микроскопия, которая помогает идентифицировать новые микроорганизмы, хотя этот метод трудоемкий и дорогостоящий. *Coxiella burnetii* и *Bartonella* spp. могут быть легко выявлены с помощью серологических методов — непрямой иммунофлюоресценции или ELISA. Недавно было показано, что те же методы могут применяться для идентификации стафилококков [84]. При иммунологическом анализе мочи можно выявить продукты деградации микроорганизмов. С помощью этого метода (ELISA) идентифицировали *Legionella* spp. Чтобы включить эти методы в стандартный алгоритм диагностики, необходимы проспективные исследования.

4. Молекулярно-биологические методы

С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) у больных ИЭ возможна быстрая и надежная идентификация медленно растущих и некультивируемых микроорганизмов [85]. Метод был валидирован на ос-

новании изучения ткани клапанов, выделенной во время оперативных вмешательств у пациентов с ИЭ [86]. Хотя ПЦР обладает некоторыми преимуществами, включая очень высокую чувствительность, имеются и определенные ограничения: ненадежность исследования цельной крови, риск контаминации, ложноотрицательные результаты при наличии ингибиторов ПЦР в клинических образцах и сохранение положительных результатов в фазу клинической ремиссии. Положительный результат ПЦР после удаления клапана не означает неэффективности лечения за исключением тех случаев, когда одновременно отмечается рост возбудителя при посеве. Результаты ПЦР могут оставаться положительными в течение нескольких месяцев после эрадикации инфекции [87,88]. Совершенствование метода (включая ПЦР в реальном времени и расширение набора стандартных генов) [89] и разработка новых методов исследования [90] позволяют преодолеть многие из этих недостатков, однако результаты подобных исследований по-прежнему следует интерпретировать осторожно. Хотя положительный результат ПЦР предложено использовать в качестве основного критерия диагноза ИЭ [91], этот метод вряд ли заменит посев крови в качестве первичного метода диагностики. ПЦР ткани удаленного клапана или эмбола следует проводить у пациентов с негативными посевами крови, которым проводятся операции на клапанах или эмболэктомия.

Таблица 10. Идентификация редких возбудителей инфекционного эндокардита с отрицательным посевом крови

Патогены	Методы диагностики
<i>Brucella</i> spp.	Посев крови, серология, культура, иммуногистология и ПЦР удаленного материала
<i>Coxiella burnetii</i>	Серология (IgG 1>1:800), посев ткани, иммуногистология и ПЦР удаленного материала
<i>Bartonella</i> spp.	Посев крови, серология, посев, иммуногистология и ПЦР удаленного материала
<i>Tropheryma whipplei</i>	Гистология и ПЦР удаленного материала
<i>Mycoplasma</i> spp.	Серология, посев, иммуногистология и ПЦР удаленного материала
<i>Legionella</i> spp.	Посев крови, серология, посев, иммуногистология и ПЦР удаленного материала

Таблица 11. Модифицированные критерии Duke диагностики инфекционного эндокардита [94]

БОЛЬШИЕ КРИТЕРИИ	
Положительный посев крови	
<ul style="list-style-type: none"> • Типичные возбудители ИЭ в двух посевах крови: зеленящие стрептококки, <i>S. bovis</i>, микробы группы HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> или внебольничные энтерококки при отсутствии первичного очага или	
<ul style="list-style-type: none"> • Микроорганизмы, которые могут вызвать ИЭ: по крайней мере, два положительных посева крови, взятые с интервалом более 12 ч, или все три, или большинство из ≥4 посевов крови (первый и последний образцы взяты с интервалом по крайней мере 1 ч) или	
<ul style="list-style-type: none"> • Однократный положительный посев крови на <i>Coxiella burnetii</i> или титр IgG антител 1 фазы >1:800 	
Признаки поражения эндокарда	
<ul style="list-style-type: none"> • Эхокардиографические признаки ИЭ: вегетации, абсцесс или частичный отрыв искусственного клапана • Появление регургитации 	
МАЛЫЕ КРИТЕРИИ	
<ul style="list-style-type: none"> • Предрасположенность: заболевания сердца, предрасполагающие к развитию ИЭ, внутривенная наркомания • Лихорадка >38°C • Сосудистые проявления: артериальные эмболии, септический инфаркт легкого, микотические аневризмы, внутримозговое кровоизлияние, кровоизлияния в конъюнктиву, пятна Джемейна • Иммунологические нарушения: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор • Микробиологические изменения: положительный посев крови, не соответствующий большим критериям, или серологические признаки активной инфекции возможным возбудителем ИЭ 	
Диагноз ИЭ, определенный при наличии:	Диагноз ИЭ возможен при наличии:
2 больших критериев, или	1 большого и 1 малого
1 большого и 3 малых критериев, или	критериев или
5 малых критериев	3 малых критериев
Li J.S., Sexton D.J., Mick N., Nettles R., Fowler V.G. Jr., Ryan T., Bashore T., Corey G.R. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000; 30:633–638.	

Критерии диагноза и их ограничения

Критерии Duke [92], основывающиеся на результатах клинического, эхокардиографического и бактериологического исследований, обладают высокими чувствительностью и специфичностью (в целом около 80%) в диагностике ИЭ. Недавно эти критерии были модифицированы с учетом этиологической роли Q-лихорадки (зооноз, вызванный *Coxiella burnetii*), увеличения распространенности стафилококковой инфекции и широкого применения чреспищеводной эхокардиографии. В настоящее время для диагностики ИЭ рекомендуют применять эти так называемые модифицированные критерии Duke (табл. 11) [93,94].

Однако следует учитывать, что модифицированные критерии нуждаются в валидации, а оригинальные критерии предназначались для диагностики ИЭ в эпидемиологических и клинических исследованиях. Они имеют определенные недостатки, поэтому большое значение по-прежнему имеет общее мнение врача, особенно в тех случаях, когда чувствительность модифицированных критериев снижается — например, при отрицательном посеве крови, ИЭ у пациентов с протезированными клапанами или водителем ритма, а также при поражении правых камер сердца [95] (особенно у внутривенных наркоманов).

В целом эхокардиография и посев крови — основные методы диагностики ИЭ. В первую очередь проводят трансторакальную эхокардиографию, однако в конечном итоге всем больным с предполагаемым или определенным ИЭ выполняют как трансторакальную, так и чреспищеводную эхокардиографию. Критерии Duke полезны в диагностике ИЭ, но не заменяют мнения врача.

(Окончание в следующем номере)

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте Европейского общества кардиологов <http://www.esccardio.org> или запросить в издательстве по адресу: rpc@sticom.ru