

ЛЕКЦИЯ

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ: ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

Б.С. Белов, Г.М. Тарасова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) сохраняет свою значимость для клиницистов различных специальностей, в том числе и ревматологов. Несмотря на нарастающий удельный вес первичных форм болезни, пациенты с приобретенными пороками сердца по-прежнему занимают значительное место в структуре ИЭ. По данным отечественных и зарубежных авторов, частота встречаемости вторичных форм ИЭ, развившегося на фоне ревматических пороков сердца, колеблется от 40 до 66% [1, 3, 4, 14, 20]. Показано, что ИЭ составил 53% от всех инфекционных осложнений, послуживших причиной смерти среди всех пациентов с ревматическими заболеваниями. При этом ИЭ как причина смерти в подавляющем большинстве случаев имел место у мужчин молодого возраста с хронической ревматической болезнью сердца [9]. Развитие эндокардита Либмана-Сакса у больных системной красной волчанкой также может привести к формированию клапанной дисфункции, что способствует присоединению вторичного ИЭ примерно в 10% случаев [6].

Исходя из вышеизложенного, представляется необходимым, чтобы врачи-ревматологи владели современной информацией о различных аспектах ИЭ, в том числе по тактике рациональной терапии и полноценной профилактики этого заболевания.

Лечение

Несмотря на обширный арсенал антимикробных средств, разработанных и внедренных в клиническую практику в течение последних 50 лет, и интенсивное развитие кардиохирургии, курация больного с ИЭ по-прежнему представляет собой далеко не легкую задачу.

1. Антибактериальная терапия

Основополагающим принципом лечения ИЭ является ранняя, массивная и длительная (не менее 4-6 нед.) антибактериальная терапия с учетом чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. Необходимо применять антибиотики, оказывающие бактерицидное действие.

При наличии у больного остро протекающего ИЭ (выраженные явления интоксикации, быстро

прогрессирующая клапанная регургитация, нарастание застойной недостаточности кровообращения) антибактериальная терапия назначается эмпирически сразу же после 3х-кратного (с интервалом 0,5-1 час) взятия крови из вены для исследования на гемокультуру. В случаях подострого ИЭ лечение может быть отсрочено до 48-72 часов с целью получения данных, необходимых для этиотропной антибактериальной терапии.

Основные схемы антибактериальной терапии ИЭ в зависимости от наиболее часто выявляемых инфектогенов представлены в табл. 1.

Лечение ИЭ, вызванного пенициллин-чувствительными штаммами зеленящих и других стрептококков, проводят бензилпенициллином или представителем цефалоспоринов III поколения - цефтриаксоном, фармакокинетические особенности которого позволяют успешно применять его 1 раз в сутки. При указанных схемах монотерапии бактериологическое излечение достигается у 98% больных.

Имеются данные о высокой эффективности 2х-недельного комбинированного лечения пенициллином и гентамицином либо цефтриаксоном и нетилмицином [19]. Однако применение указанных курсов лечения оправдано только у больных моложе 65 лет с ИЭ, вызванным высокочувствительными к пенициллину стрептококковыми штаммами (*Str. viridans* или *Str. bovis*), протекающем без осложнений в виде внутрисердечных абсцессов, экстракардиальных очагов инфекции и тромбоэмболических феноменов, при сохранной функции почек и непораженной VIII паре черепно-мозговых нервов (nn. vestibulocochlearis) и при условии четкой положительной динамики после 7 дней терапии.

При ИЭ, вызванном стрептококками, умеренно чувствительными к пенициллину, также показана комбинированная терапия пенициллином в более высоких суточных дозах (до 30 млн. ЕД) или, при непереносимости последнего, цефалоспорины I (цефазолин) или III (цефтриаксон) поколений в сочетании с 2х-недельным курсом гентамицина. Следует учесть, что при длительном применении ами-

Таблица 1

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ИЭ [11, 12, 26]

Возбудитель	Используемые препараты и дозы	Длительность лечения
Str. viridans и др. стрептококки: а) высокочувствительные к пенициллину (МПК $\leq 0,1$ мкг/мл) б) умеренно чувствительные к пенициллину (МПК $0,1 - 0,5$ мкг/мл)	Бензилпенициллин 16-20 млн. ЕД/сут в/в или цефтриаксон 2 г/сут в/в или в/м Бензилпенициллин 20-30 млн. ЕД/сут в/в или цефазолин 8-10 г/сут в/в плюс гентамицин 240-320 мг/сут в/в или в/м	4 нед 4 нед 14 дней*
Энтерококки в т.ч. полирезистентные <i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> Стафилококки: а) чувствительные к метициллину б) резистентные к метициллину в том числе при ИЭ клапанных протезов	Ампициллин 12 г сут в/в плюс гентамицин - см. выше Линезолид 1200 мг/сут в/в Имипенем/циластатин 2 г/сут в/в плюс ампициллин 12 г/сут в/в Оксациллин 8-12 г/сут в/в плюс гентамицин - см. выше Ванкомицин 30 мг/кг в сутки (но не более 2 г/сут) в/в медленно (!) Ванкомицин - см. выше плюс рифампицин 300 мг/сут внутрь плюс гентамицин - см. выше	4-6 нед 4 - 6 нед* ≥ 8 нед ≥ 8 нед ≥ 8 нед 4-6 нед 3 - 5 дней 4 - 6 нед ≥ 6 нед ≥ 6 нед 2 нед *
НАСЕК - группа**	Цефтриаксон 2 г/сут в/в или цефотаксим 6-8 г/сут в/в	4 - 6 нед
Pseudomonas spp	Пиперациллин 18 г/сут в/в или цефтазидим 6 - 8 г/сут в/в или имипенем 2-4 г/сут в/в плюс тобрамицин 5-8 мг/кг в сутки в/в	6 нед 6 нед
Enterobacteriaceae	Цефотаксим 6-8 г/сут в/в или имипенем 2 - 4 г/сут в/в плюс гентамицин - см. выше	4-6 нед 4 - 6 нед*
Грибы Candida Aspergillus	Амфотерицин В 1 мг/кг в сутки в/в плюс флуцитозин 150 мг/кг в сутки внутрь или флуконазол 400 мг 2 раза в сутки внутрь или каспофунгин 70 мг в/в однократно (нагрузочная доза), затем 50 мг/сут (при массе тела >80 кг – 70 мг/сут) Вориконазол 6мг/кг каждые 12 часов в первый день, затем 4 мг/кг каждые 12 часов в/в	6-8 нед ***

* при невозможности мониторинга концентрации гентамицина в сыворотке крови целесообразно применение прерывистой схемы лечения - см. текст.

** *Haemophilus spp.*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella spp.*, *Kingella kingae*

*** в абсолютном большинстве случаев показано оперативное лечение - см. текст

ногликозидов (в частности, гентамицина) в высоких дозах необходимо мониторирование концентрации этих препаратов в сыворотке крови с целью предупреждения их ото- и нефротоксического эффектов. Однако это требование не всегда выполнимо, учитывая недостаточную техническую оснащенность отечественных стационаров общего про-

филя. Поэтому, исходя из практических соображений, может быть оправдана прерывистая схема применения гентамицина при ИЭ. Препарат назначают в течение 7-10 дней с последующим 5-7-дневным перерывом с целью профилактики токсических эффектов, а затем проводят повторные курсы в тех же дозах. Преимущества однократного вве-

дения суточной дозы аминогликозидов при ИЭ требуют подтверждения в дальнейших экспериментальных и клинических исследованиях.

Если в качестве возбудителей ИЭ фигурируют пенициллин-резистентные стрептококковые штаммы, по отношению к которым минимальная подавляющая концентрация (МПК) препарата превышает 0,5 мкг/мл, или больной не переносит бета-лактамы антибиотиков, рекомендуется назначение антимикробного средства из группы гликопептидов-ванкомицина. Данный антибиотик следует вводить внутривенно медленно (как минимум, в течение 1 часа) во избежание развития связанной с высвобождением гистамина специфической реакции, проявляющейся выраженной гиперемией лица, шеи и верхней части туловища (синдром "краснокожего"). К сожалению, препарат токсичен при его длительном внутривенном введении; возможно развитие тромбофлебита, сыпи, лихорадки, ото- и нефротоксических реакций.

Существует ряд проблем в терапии энтерококкового ИЭ, так как оба клинически значимых представителя данной группы - *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*, как правило, резистентны к цефалоспорином, относительно устойчивы к пенициллину и гентамицину в обычных терапевтических концентрациях. Поэтому стандартные схемы терапии заключаются в применении пенициллина в высоких дозах (30 млн. ЕД в сутки в 6 введениях) или ампициллина или ванкомицина в сочетании с гентамицином или другими аминогликозидами. Минимальная продолжительность курса лечения - 4 нед, а при длительности симптоматики заболевания более 3 мес или поражении клапанных протезов - не менее 6 нед. При наличии полирезистентной энтерококковой флоры целесообразно назначение линезолида или имипенем/циластатина в сочетании с ампициллином.

Препаратом выбора для лечения ИЭ, вызванного метициллин-чувствительными штаммами стафилококков, является устойчивый к ферментативному гидролизу полусинтетический пенициллин - оксациллин, назначаемый в течение 4 - 6 нед. Учитывая более быструю ликвидацию бактериемии при комбинированной терапии, признано целесообразным одновременное применение гентамицина в течение первых 3-5 дней с целью минимизации повреждения клапанов сердца и предупреждения формирования экстракардиальных абсцессов.

Метициллин-резистентные штаммы стафилококков наиболее часто выявляются при ИЭ у наркоманов, а также нозокомиальном (госпитальном) эндокардите. В этих случаях применяют ванкомицин в виде монотерапии либо (при отсутствии ответа) его сочетают с рифампицином и/или аминогликозидами. При развитии ИЭ на протезированных сердечных клапанах, когда ведущую роль играют коагулазонегативные метициллин-резистент-

ные стафилококки, наиболее приемлема комбинированная терапия ванкомицином, рифампицином и гентамицином. Ванкомицин и рифампицин применяют, как минимум, в течение 6 нед, лечение аминогликозидами ограничивают первыми двумя неделями.

Терапия ИЭ, вызванного иными редко встречающимися возбудителями, основана на идентификации микроорганизма - инфектогена и определении его чувствительности к антибактериальным препаратам.

Следует отметить, что при грибковом ИЭ в подавляющем большинстве случаев польза медикаментозного лечения невысока и обычно требуется кардиохирургическая операция. В послеоперационном периоде продолжают терапию амфотерицином В (при его хорошей переносимости) до достижения курсовой дозы 1,8-2,0 г, либо назначают флуконазол в суточной дозе 200 - 400 мг per os. Длительность лечения после операции должна составлять не менее 6 нед. Однако, учитывая высокую частоту как ранних, так и поздних рецидивов заболевания, достигающую 30% (особенно - при *Candida albicans* - ИЭ), в настоящее время считают целесообразным длительный непрерывный прием флуконазола в течение 2-2,5 лет с периодическим проведением контрольных микробиологических и серологических исследований.

Весьма нередки случаи, когда у больного с клинической симптоматикой ИЭ, посеvy крови не дают положительного результата. Это может быть обусловлено предшествовавшей антибиотикотерапией, несоблюдением правил взятия образцов крови и их транспортировки, недостаточно качественной техникой микробиологического исследования, особенностями возбудителя. В этих случаях врач должен принять достаточно нелегкое решение об эмпирическом назначении антибактериальной терапии на основании возможных возбудителей ИЭ с учетом возраста больного, имеющихся предрасполагающих факторов, характера течения заболевания, наличия клапанных протезов и т.д. Так, при подостром ИЭ, развившемся на фоне приобретенного порока сердца у пациента, не употребляющего наркотики, с наибольшей вероятностью в качестве этиологического фактора будет фигурировать стрептококк. Следовательно, спектр действия эмпирически выбранной схемы антибактериальной терапии должен включать и представителей данного семейства с максимальной вероятностью резистентности, т.е. энтерококков (ампициллин + гентамицин). У больных с острым процессом, протекающим с быстрой деструкцией клапанов, оправдано назначение схемы, применяемой для лечения ИЭ, вызванного метициллин-чувствительным *St. aureus*. При подозрении на инфицирование протезированных клапанов показана комбинированная терапия, направленная на метициллин-резистент-

Рисунок



Примечание: АБ – антибиотик

ные штаммы стафилококков. Появление первых признаков клинического эффекта (снижение температуры, исчезновение ознобов, уменьшение слабости, улучшение общего самочувствия) является основанием для продолжения проводимого лечения до завершения полного курса (4–6 нед). Отсутствие положительной динамики в течение 5–7 дней (не ранее!) от начала лечения требует внесения коррективов в схему антимикробной терапии.

II. Терапия глюкокортикоидами

В достаточной степени дискуссионной остается проблема применения глюкокортикоидов (ГК) в комплексной терапии ИЭ. При этом наиболее принципиальным является вопрос необходимости и целесообразности назначения ГК при ИЭ как таковом.

К одному из первых упоминаний о назначении ГК при данной патологии относится сообщение французских авторов об успешном применении кортизола у 2х больных ИЭ с отрицательной гемокультурой [18]. Впоследствии рекомендации по комбинированному применению ГК и антибиотиков в случаях ИЭ с негативной гемокультурой были поддержаны и другими исследователями. Однако установленная позже способность ГК повышать чувствительность к интеркуррентным инфекциям и, более того, маскировать клинические симптомы этих инфекций, привела к явному снижению интереса к использованию данных препаратов в комплексной терапии ИЭ. Появление новых антибиотиков и их эффективность в терапии ИЭ, в ряде случаев – с обратным развитием так называемых иммунокомплексных или системных проявлений, также способствовали тому, что сообщения о применении ГК при данном заболевании стали встречаться в за-

рубежной литературе все реже. С середины 1970-х годов ГК вообще не включались в зарубежные рекомендации по лечению ИЭ. Однако к концу XX в. вновь появились публикации, свидетельствующие о возрождении интереса к иммунопатологическим аспектам рассматриваемого заболевания [13, 23]. Подчеркивается, что ГК могут быть включены в комплекс мероприятий по купированию осложненных форм ИЭ, протекающих с выраженной иммунокомплексной патологией, в частности, с диффузным гломерулонефритом [23].

В работах, выполненных в 1960-х гг. отечественными исследователями, было показано, что ГК способны предупреждать и излечивать неспецифические поражения внутренних органов при ИЭ, а также предотвращать прогрессирование септических деструкций клапанного аппарата сердца. Хорошие ближайшие и отдаленные результаты комбинированной терапии антибиотиками и ГК позволили рассматривать последние как препараты, показанные не только для лечения, но и для профилактики рецидивов ИЭ [7]. Однако в дальнейшем подходы к применению ГК при ИЭ были критически осмыслены и пересмотрены. В настоящее время назначение этих препаратов считают оправданным только при ИЭ с системными иммунокомплексными синдромами (гломерулонефрит, полисерозит, миокардит) [2, 3, 5].

Однако несмотря на то, что при определенных вариантах ИЭ для применения ГК имеются достаточно веские основания, опыт показывает, что нерациональное, а нередко и бездумное их назначение ведет к неудачам в лечении, частым рецидивам болезни и, как следствие, формированию у врачей негативного отношения к этим препаратам при

рассматриваемой нозологической форме. Анализ нашего материала, включавшего 50 больных ИЭ, обратившихся в Институт ревматологии РАМН в течение последних 5 лет, свидетельствует о том, что ошибочные тенденции в назначении ГК, отмеченные более 15 лет назад [10], к большому сожалению, встречаются в клинической практике и в настоящее время.

Основной причиной неудач является преждевременное решение о применении ГК, когда они назначаются в комбинации с антибиотиками без четкого обоснования, тотчас после установления клинического диагноза (рис.). При этом маскирующее действие ГК на течение инфекционного процесса проявляется в быстром уменьшении выраженности клинических и лабораторных симптомов болезни и даже полном обратном развитии некоторых из них. Однако данная "позитивная" динамика может наблюдаться и при неадекватной дозе антибиотика и даже при лечении неправильно выбранным антибиотиком (что чаще встречается при эндокардитах с негативной гемокультурой). В результате спустя некоторое время (от 2 нед до 3 мес) после окончания "успешно" проведенной терапии возникает рецидив заболевания.

С другой стороны, даже при рациональной антибактериальной терапии, осуществляемой требуемым антибиотиком в адекватных дозах, одновременное назначение ГК также таит в себе подводные камни, поскольку быстро наступающий положительный эффект ошибочно трактуется как излечение от инфекции. Следует преждевременная отмена антибиотиков, что опять-таки в конечном итоге приводит к рецидиву болезни.

Очевидным показанием к применению ГК при ИЭ является наличие иммунокомплексных висцеритов (гломерулонефрит, миокардит) с прогрессирующим снижением жизненно важных функций. Имеются в виду нарастающая почечная недостаточность или застойная недостаточность кровообращения при небольшой клапанной деструкции, оцениваемой при помощи эхокардиографии (исключить абсцесс миокарда!). В подобных ситуациях ГК целесообразно назначать на 7-10-й день антибактериальной терапии, т.е. после предварительной оценки эффективности последней.

Если в результате обследования больного диагностируется ИЭ с клиническими и лабораторными признаками системной иммунокомплексной патологии (гломерулонефрит, миокардит, полисерозит), но без прогрессирующей органной недостаточности, назначение ГК целесообразно отсрочить. Такая позиция обоснована многочисленными литературными данными, свидетельствующими о том, что при относительно небольшой (в среднем до 2 мес) давности заболевания указанная системная патология может претерпевать практически полное обратное развитие в результате только одной адекватной антибактериальной терапии [21, 24]. В то же время у части больных, несмотря на позитивные изменения в отношении септических проявлений заболевания (нормализация температуры, улучшение общего самочувствия, исчезновение слабости, появление аппетита, отрицательные результаты повторных исследований на гемокультуру), какой-либо положительной динамики со стороны иммунокомплексной патологии не отмечается. В этих случаях применение ГК представляется вполне оправ-

ЧАСТОТА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГК [25]

Таблица 2

Показатель	Частота осложнений, %		p
	ГК +	ГК -	
Суточная доза ГК (в пересчете на преднизолон в мг)			
< 20	17,8	14,2	0,07
20 - 40	6,8	3,2	0,003
> 40	13,5	6,3	0,005
Курсовая доза (в пересчете на преднизолон в мг)			
< 500	0,8	0,8	0,95
500 - 999	5,3	2,7	0,27
1000 - 1999	14,7	5,6	0,02
≥2000	17,9	12,1	< 0,001

ГК+ - больные, получавшие ГК
ГК- - больные, не получавшие ГК

Таблица 3

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ИЭ

- некорригируемая прогрессирующая застойная недостаточность кровообращения
- неконтролируемый антибиотиками инфекционный процесс
- повторные эпизоды тромбоэмболии
- грибковый эндокардит
- абсцессы миокарда, аневризмы синуса или аорты
- ранний (до 2 мес от момента операции) эндокардит клапанных протезов

Активный ИЭ не является противопоказанием к оперативному лечению !!

принимая во внимание возможность нормализации вышеуказанных параметров при полноценной антибиотикотерапии, данное положение, несомненно, нуждается в подтверждении в ходе сравнительных исследований.

При выборе препарата предпочтение отдается преднизолону как ГК короткого действия, назначаемому перорально в суточной дозе 15 - 20 мг (реже 30 мг). Лечение преднизолоном начинают на фоне продолжающейся терапии антибиотиками. По достижении эффекта, контролируемого по клиническим и лабораторным параметрам (обычно через 2 нед от начала применения ГК), дозу препарата уменьшают на 2,5 мг каждые 5 - 7 дней вплоть до полной отмены.

Рекомендация заканчивать курс терапии ГК при

Таблица 4

ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИЭ [17]

Группа высокого риска

- искусственные клапаны сердца (включая биопротезы и аллотрансплантаты)
- ИЭ в анамнезе
- сложные "синие" врожденные пороки сердца (тетрада Фалло, транспозиция крупных артерий и др.)
- оперированные системные легочные шунты

Группа умеренного риска

- неоперированные врожденные пороки сердца: открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки, первичный дефект межпредсердной перегородки, коарктация аорты, двустворчатый аортальный клапан
- приобретенные пороки сердца
- гипертрофическая кардиомиопатия
- пролапс митрального клапана с митральной регургитацией и/или утолщением створок *

Группа незначительного риска (не выше, чем в популяции) **

- изолированный вторичный дефект межпредсердной перегородки
- оперированные врожденные пороки сердца: дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток
- аортокоронарное шунтирование в анамнезе
- пролапс митрального клапана без митральной регургитации *
- функциональные или "невинные" сердечные шумы
- болезнь Кавасаки в анамнезе без клапанной дисфункции
- ревматическая лихорадка в анамнезе без порока сердца
- водители ритма и имплантированные дефибрилляторы

* - см. текст

** - антибиотикопрофилактика не рекомендуется

данным, начиная с 18-21-го дня антибактериальной терапии.

Быстрый и оптимальный эффект от применения преднизолона, наблюдавшийся у наших больных с исходно высокими титрами ревматоидного фактора (1/320 и более), криоглобулинемией, высоким содержанием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) позволяет обсуждать еще одно показание к назначению ГК при ИЭ. Это - сохранение стойко высоких лабораторных показателей иммунологической активности (ЦИК, ревматоидные факторы, гипериммуноглобулинемия, криоглобулинемия) на фоне адекватной антибактериальной терапии, т.е. еще до того как органная иммунокомплексная патология, отягощающая течение заболевания, станет клинически манифестной. Однако,

непременном условии продолжающегося лечения антибиотиками, по нашему мнению, представляется весьма спорной. Если в результате полноценной 6-недельной антибактериальной терапии достигнут стойкий клинический эффект, подтвержденный данными лабораторных, в т.ч. микробиологических исследований, а пациент еще не закончил прием преднизолона, нет никакой необходимости форсировать процесс снижения дозы последнего, ни продолжать лечение антибиотиками для "прикрытия" от возможной реинфекции или суперинфекции. В частности, среди наблюдавшихся нами пациентов, 17 чел. продолжали прием ГК в течение 3 - 4 нед после окончания антибактериальной терапии. Реликты заболевания либо присоединение интеркуррентной инфекции не отмечены ни в

Таблица 5

ПОКАЗАНИЯ К АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКЕ ИЭ [17]

Антибиотикопрофилактика рекомендуется	Антибиотикопрофилактика не рекомендуется
Стоматология – экстракция зубов – манипуляции на периодонте – установка имплантатов – вмешательства на корне зуба и др. Дыхательные пути – тонзиллэктомия и/или аденотомия – операции с нарушением целостности слизистой оболочки – бронхоскопия жестким бронхоскопом Желудочно - кишечный тракт* – склеротерапия варикозно расширенных пищеводных вен – дилатация стриктуры пищевода – эндоскопическая ретроградная холангиография при наличии холестаза – операции на желчных путях – операции с нарушением целостности слизистой оболочки кишечника Урогенитальный тракт – операции на простате – цистоскопия – дилатация уретры	Дыхательные пути – интубация трахеи – бронхоскопия гибким бронхоскопом (в т.ч. с биопсией) ** Желудочно - кишечный тракт – чреспищеводная эхокардиография ** – эндоскопия (в т.ч. с биопсией) ** Урогенитальный тракт – чрезвагинальная гистерэктомия** – влагалищное родоразрешение ** – кесарево сечение При отсутствии инфекции – катетеризация уретры – расширение шейки матки и выскабливание – медицинский аборт – стерилизация – установка или удаление внутриматочных противозачаточных средств Прочие – катетеризация сердца, в т.ч. баллонная ангиопластика – имплантация водителя ритма, дефибриллятора и эндопротеза в коронарные артерии – разрез или биопсия кожи (с предварительной хирургической обработкой) – обрезание

* - профилактика рекомендуется у больных группы высокого риска и возможна у больных группы умеренного риска

** - профилактика возможна у больных группы высокого риска

одном случае на протяжении 3-летнего периода наблюдения.

В связи с этим необходимо заметить, что вероятность возникновения или рецидива инфекции далеко не всегда обусловлена самим фактом назначения ГК, а в большей степени связана с дозой применяемого препарата. Данное положение подтверждается результатами мета-анализа, включавшего 71 сравнительное клиническое исследование с участием 4200 больных с различными нозологическими формами [25]. Как видно из табл. 2, при суточной дозе препарата менее 20 мг и курсовой дозе, колебавшейся в пределах 500 - 999 мг (в среднем, 750 мг), частота инфекционных осложнений у больных, получавших ГК, достоверно не отличалась от наблюдавшейся среди пациентов, которым последние не назначались.

Таким образом, в современных условиях ГК, не являясь препаратами первого ряда, не утратили своего значения в комплексной терапии ИЭ. Их назначе-

ние целесообразно при формах заболевания, протекающих с выраженными органными и лабораторными иммунопатологическими проявлениями.

III. Прочее лечение

В настоящее время в литературе широко обсуждаются возможности применения медикаментозной иммунокоррекции (тималин, тактивин, препараты интерферона и т.д.) и экстракорпоральных методов лечения (гемосорбция, плазмаферез) у больных ИЭ. Однако недостаточный опыт применения этих препаратов и процедур при ИЭ не позволяет дать какие-либо однозначные рекомендации. Следовательно, требуются дальнейшие научные разработки в этом направлении.

В случаях неэффективности лекарственной терапии необходимо хирургическое лечение, основные показания к которому отражены в табл. 3. Следует подчеркнуть, что активный ИЭ не является противопоказанием к оперативному лечению.

Таблица 6

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СХЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ ИЭ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ МАНИПУЛЯЦИЯХ [17]

Область манипуляции	Исходные условия	Антибиотик и схема приема
Полость рта, пищевод, дыхательные пути	Стандартная схема	Амоксициллин 2 г (50 мг/кг) внутрь за 1 час до процедуры
	Невозможность перорального приема	Ампициллин 2 г (50 мг/кг) в/в или в/м за 30 мин. до процедуры
	Аллергия к пенициллинам	Клиндамицин 600 мг (20 мг/кг) или цефалексин/цефалпроксил 2 г (50 мг/кг) или азитромицин/кларитромицин 500 мг (15 мг/кг) - внутрь за 1 час до процедуры
	Аллергия к пенициллинам и невозможность перорального приема	Клиндамицин 600 мг (20 мг/кг) в/в или цефазолин 1 г (25 мг/кг) в/м или в/в - за 30 мин. до процедуры
Желудочно кишечный и урогенитальный тракт	Группа высокого риска	Ампициллин 2 г (50 мг/кг) в/м или в/в плюс гентамицин 1,5 мг/кг (не > 120 мг) в/м или в/в за 30 мин. до процедуры; через 6 часов - ампициллин 1 г (25 мг/кг) в/м или в/в или амоксициллин 1 г (25 мг/кг) внутрь
	Группа высокого риска с аллергией к пенициллинам	Ванкомицин 1 г (20 мг/кг) в/в в течение 1-2 часов плюс гентамицин 1,5 мг/кг в/в или в/м (не > 120 мг) - введение завершить за 30 мин. до процедуры
	Группа умеренного риска	Амоксициллин 2 г (50 мг/кг) внутрь за 1 час до процедуры или ампициллин 2 г (50 мг/кг) в/м или в/в за 30 мин. до процедуры
	Группа умеренного риска с аллергией к пенициллинам	Ванкомицин 1 г (20 мг/кг) в/в в течение 1-2 часов - введение завершить за 30 мин. до процедуры

Примечание - в скобках указаны дозы для детей до 12 лет

Профилактика

Несмотря на современные достижения в лечении ИЭ, высокая летальность при этом заболевании (20-45%) определяет его профилактику как задачу первостепенной важности.

При рациональном подходе к профилактике ИЭ подразумевается учет следующих факторов: а) степень риска развития ИЭ для больного с той или иной фоновой сердечной патологией; б) степень риска бактериемии при определенных медицинских вмешательствах; в) возможные нежелательные эффекты антимикробного средства, г) стоимостные аспекты рекомендуемой профилактической схемы.

В соответствии с рекомендациями, разработанными комитетом экспертов Американской кардиологической ассоциации [17], антибиотикопрофилактика показана в наибольшей степени тем больным, у которых ИЭ не только развивается значительно чаще по сравнению с популяционными данными (группа умеренного риска), но и ассоциируется с высокой летальностью (группа высокого риска) (табл. 4).

Заслуживает отдельного рассмотрения вопрос о пролапсе митрального клапана (ПМК). Последний нередко встречается в клинической практике, особенно у молодых людей, и не всегда является отражением каких-либо структурных или функциональных клапанных нарушений. В частности, преобладающий ПМК отмечается при дегидратации вследствие применения диуретиков и тахикардии. При отсутствии структурных изменений клапанных створок, систолического шума и эхокардиографических признаков митральной регургитации (либо при минимальной степени ее выраженности) риск развития ИЭ у лиц с ПМК не отличается от популяционного. Антибиотикопрофилактика в этих случаях нецелесообразна. Если ПМК сопровождается умеренной (тем более - выраженной) митральной регургитацией, последняя способствует возникновению турбулентных токов крови и, тем самым, повышается вероятность бактериальной адгезии на клапане в период бактериемии. Следовательно, таким больным антибиотикопрофилактика показана. ПМК может быть следствием миксоматозного клапанного перерождения, сопровождающегося утолщением створок; у этих больных риск развития митральной регургитации увеличивается с возрастом. При миксоматозном перерождении митрального клапана развитие регургитации возможно во время физической нагрузки у лиц любого возраста. Такие пациенты также входят в группу среднего риска развития ИЭ. Кроме того, у мужчин в возрасте старше 45 лет с ПМК без стойкого систолического шума антибиотикопрофилактика оправдана даже при отсутствии регургитации в покое.

Антибиотикопрофилактика показана только при определенных вмешательствах, влекущих за собой бактериемию, вызванную потенциальными возбудителями ИЭ (табл. 5).

В табл. 6 представлены рекомендации по антибиотикопрофилактике при различных клинических ситуациях. Однако эти схемы не являются стандартами лечения и не заменяют клинического мышления. Врач должен руководствоваться собственным опытом в выборе препарата и определении кратности его применения в зависимости от особенностей случая.

Наиболее частой причиной ИЭ, развивающегося после манипуляций в ротовой полости, дыхательных путях и пищевode, является *Str. viridans* (α -гемолитический стрептококк). Рекомендуемая стандартная схема профилактики стрептококкового ИЭ - однократный прием амоксициллина (2 г внутрь), который превосходит по биодоступности ампициллин и феноксиметилпенициллин. При этом сывороточная концентрация амоксициллина, в несколько раз превышающая МПК для большинства стрептококков, поддерживается, по меньшей мере, в течение 6 часов, и повторного применения препарата не требуется [15]. У больных с аллергией к пенициллинам используют одну из альтернативных схем. Необходимо иметь в виду, что при наличии в анамнезе реакции немедленного типа или системных анафилактических реакций на пенициллин, цефалоспорины I поколения применять не следует. В отличие от предыдущих рекомендаций [16], эритромицин не считают средством выбора из-за частых нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Однако данный препарат можно назначать больным, ранее успешно его переносившим.

ИЭ, развивающийся после вмешательств на желудочно-кишечном тракте и мочеполовых путях, чаще всего ассоциируется с *Enterococcus faecalis* и значительно реже - с грамотрицательными бактериями. Больным группы высокого риска целесообразно парентеральное введение антибактериальных препаратов, а также их применение даже при тех процедурах, которые обычно не считаются показаниями к проведению антибиотикопрофилактики (табл. 5).

В клинической практике возможны ситуации, когда больные из групп риска уже получают антибактериальные препараты (по каким-либо иным показаниям), которые используются для профилактики ИЭ. В подобных случаях целесообразно не увеличивать дозу применяемого препарата, а назначать антибиотик другой группы. Если позволяют обстоятельства, планируемую, в частности, стоматологическую процедуру желательно провести через 9-14 дней после окончания антибиотикотерапии, что дает возможность восстановления обычной микрофлоры полости рта.

Необходимо особо подчеркнуть, что схема приема антибиотиков, назначаемых с целью профилактики повторных атак ревматической лихорадки, не совпадает с рекомендуемой для предупреждения

ИЭ. Кроме того, у этих больных, особенно при длительном пероральном приеме пенициллиновых препаратов, существует высокая вероятность носительства зеленящих стрептококков, являющихся относительно устойчивыми к антибиотикам этой группы. В подобных ситуациях для профилактики ИЭ рекомендуется назначать макролиды (азитромицин, кларитромицин) или клиндамицин.

При хирургических вмешательствах на инфицированных тканях нередко возникает бактериемия, обусловленная возбудителями первичной инфекции. Для профилактики ИЭ у таких больных используют антибиотики с максимальной активностью в отношении вероятных инфектогенов. В частности, при инфекциях мягких тканей, костей или суставов показано назначение антистафилококковых пенициллинов или цефалоспоринов I поколения, а при инфекциях мочевых путей - аминогликозидов, цефалоспоринов III поколения или фторхинолонов.

Учитывая спектр потенциальных возбудителей

ИЭ при операциях на открытом сердце (*St. aureus*, коагулазонегативные стафилококки, дифтероиды), в профилактических целях обычно применяют цефалоспорины I поколения. Однако большое влияние на выбор препарата должны оказывать сведения об антибиотикорезистентности в конкретном стационаре. В частности, при высокой распространенности метициллин - резистентных стафилококков для периоперационной профилактики рекомендуется использовать ванкомицин.

В заключение хотелось бы отметить, что ИЭ может развиваться даже несмотря на соответствующую антибиотикопрофилактику. Поэтому при появлении, на первый взгляд, малообъяснимой клинической симптоматики (субфебрилитет, слабость, апатия, недомогание), последовавшей за стоматологическими или хирургическими процедурами у пациентов с кардиогенными факторами риска ИЭ, врач должен сохранять высокий "индекс настороженности" в отношении этого грозного и коварного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бруси́на Е.Б., Коломыйцев А.В., Барбараш О.Л., Бурматов Н.П. Инфекционный эндокардит - эволюция болезни. Тер. архив, 2000, 9, 47-50.
2. Буткевич О.М. Инфекционный эндокардит (клиника, диагностика, лечение). Врач, 1996, 6, 2 - 6.
3. Виноградова Т.Л., Буткевич О.М., Анохин В.Н. и др. Анализ современного течения и результатов терапии инфекционного эндокардита. Кардиология, 1995, 6, 54 - 57.
4. Виноградова Т.Л., Куличенко В.П., Чипигина Н.С. Подходы к оценке отдаленного прогноза у больных подострым инфекционным эндокардитом. Тер. архив, 2002, 5, 69-72.
5. Гуревич М.А., Тазина С.Я. Особенности современного инфекционного эндокардита. Рус. мед. журнал, 1998, 6 (16), 1024 - 1035.
6. Демин А.А., Сентякова Т.Н. Сочетание эндокардита Либмана-Сакса и инфекционного эндокардита. Клин. мед., 2002, 3, 28-33.
7. Демин А.А., Тростина Н.А. Применение стероидных гормонов при затяжном септическом эндокардите. В кн: Вопросы иммунопатологии в клинике и эксперименте. М., 1966, 39 - 46.
8. Ивашкин В.Т., Горбатенкова С.В., Драпкина О.М. и др. Современное течение инфекционного эндокардита. Клин. мед., 2002, 6, 13-17.
9. Сороцкая В.Н. Распространенность и причины летальных исходов ревматических заболеваний на модели Тульской области. Автореф. дисс. дмн. Тула, 2005, 48 с.
10. Чипигина Н.С., Новиков Ю.И., Гапченко Н.Д. О применении глюкокортикоидов при инфекционном эндокардите. Ревматол., 1984, 4, 24 - 30.
11. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. Circulation, 2005, 111(23), 3167-3184.
12. Baldassarre J.S., Kaye D. Principles and overview of antibiotic therapy. In: Kaye D., editor. Infective endocarditis. New York: Raven Press, 1992, 169-190.
13. Brown M., Griffin G.E. Immune response in endocarditis. Heart, 1998, 79 (1), 1- 2.
14. Cetinkaya Y., Akova M., Akalin H.E. et al. A retrospective review of 228 episodes of infective endocarditis where rheumatic valvular disease is still common. Int. J. Antimicrob. Agents., 2001, 18(1), 1-7.
15. Dajani A.S., Bawdon R.E., Berry M.C. Oral amoxicillin as prophylaxis for endocarditis: what is the optimal dose? Clin. Infect. Dis., 1994, 18, 157 - 160.
16. Dajani A.S., Bisno A.L., Chung K.J. et al. Prevention of bacterial endocarditis. JAMA, 1990, 264, 2919-2922.
17. Dajani A.S., Taubert K.A., Wilson W. et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations of American Heart Association. JAMA, 1997, 277, 1794 - 1801.
18. Donzelot E., Kaufmann H., Castel Y. Interet de la cortisone dans traitement des endocarditis infectieuses a hemoculture negative. Sem. Hop. Paris 1952, 28, 1371 - 1374.

19. Francioli P., Ruch W., Stamboulia D. et al. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21, 1406-1410.
20. Garg N., Kandpal B., Garg N. et al. Characteristics of infective endocarditis in a developing country-clinical profile and outcome in 192 Indian patients, 1992-2001. *Int. J. Cardiol.*, 2005, 98(2), 253-260.
21. Garner J.L., Touraine J.L., Colon S. Immunology of infective endocarditis. *Eur. Heart J.*, 1984, 5 (suppl. C), 3 - 9.
22. Kanafani Z.A., Mahfouz T.H., Kanj S.S. et al, Infective endocarditis at a tertiary care centre in Lebanon: predominance of streptococcal infection. *J. Infect.*, 2002, 45(3), 152-159.
23. Le Moing V., Lacassin F., Delahousse M. et al. Use of corticosteroids in glomerulonephritis related to infective endocarditis: three cases and review. *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 28 (5), 1057 - 1062.
24. Neugarten J., Gallo G.R., Baldwin D.S. Glomerulonephritis in bacterial endocarditis. *Am. J. Kidney Dis.*, 1984, 3, 371 - 379.
25. Stuck A.E., Minder C.E., Frey F.G. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticoids. *Rev. Infect. Dis.*, 1989, 11 (6), 954 - 963.
26. Wilson W.R., Karchmer A.W., Dajani A.S. et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to Streptococci, Enterococci, Staphylococci and HACEK microorganisms. *JAMA*, 1995, 274 (21), 1706 - 1713.

Поступила 13.03.06