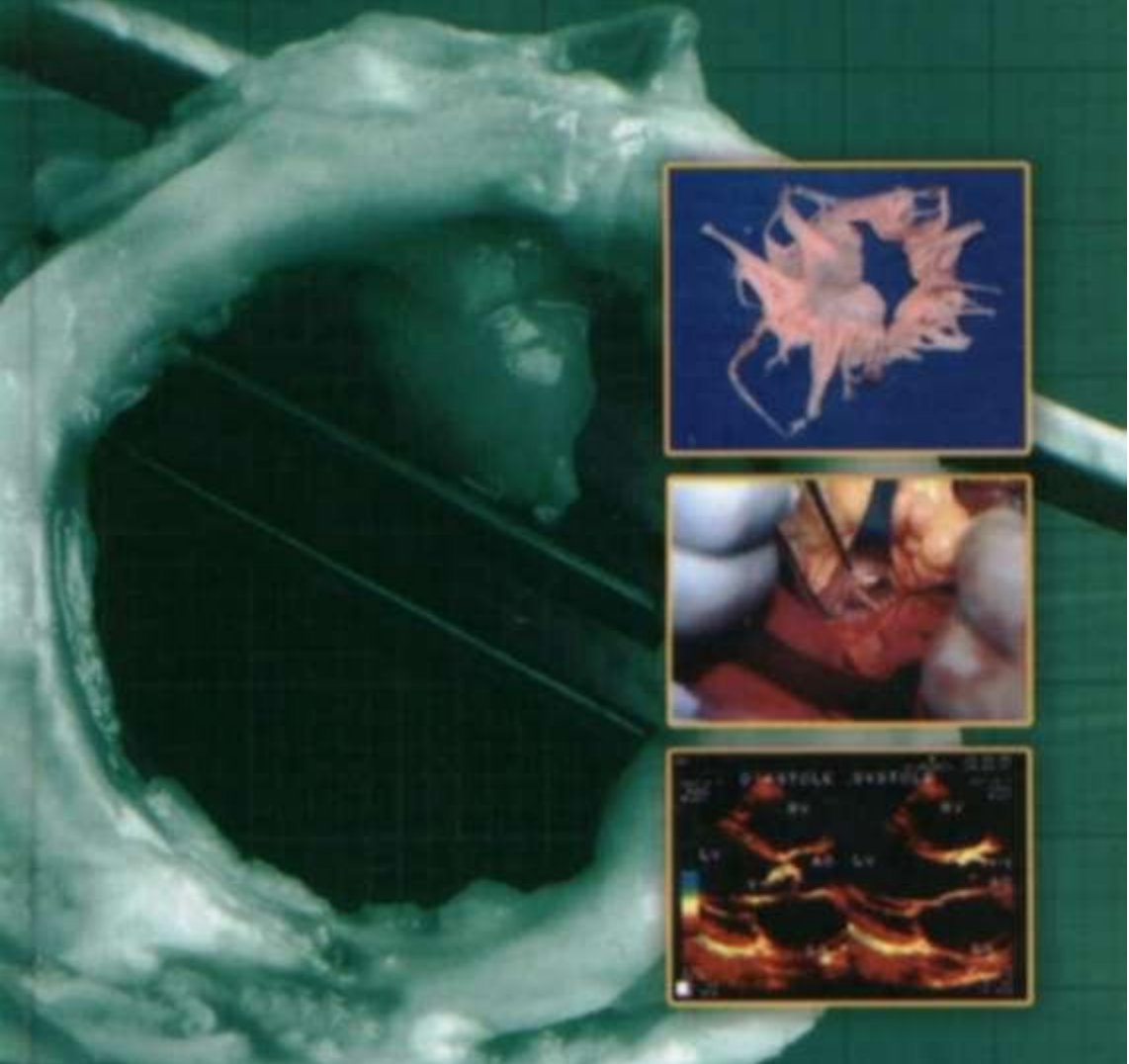
Г.В. Кнышов, В.Н. Коваленко

# ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ



ББК54.101

И 74

Инфекционный эндокардит/Под ред. Г.В. Кнышова, В.Н. Коваленко. - К.: МОРИОН, 2004. - 256 с.

Изложены современные представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе инфекционного эндокардита, подробно описаны современные подходы к клинической, лабораторной и инструментальной диагностике болезни, ее лечению и профилактике. Особое внимание уделено вопросам диагностики и лечения атипичных форм инфекционного эндокардита, а также его особых форм (у лиц пожилого возраста, правых камер сердца, у наркоманов и др.).

Для кардиохирургов, кардиологов, терапевтов, врачей смежных специальностей.

ISBN 966-7632-66-0

© Г.В. Кнышов, В.Н. Коваленко,
А.В. Руденко, А.А. Крикунов,
Л.Б. Шолохова, В.М. Бешляга, 2004

© МОРИОН, 2004

# СОДЕРЖАНИЕ


Список основных сокращений 4
Введение 5
Определения и терминология 8
Эпидемиология инфекционного эндокардита 10
Факторы риска развития инфекционного эндокардита 12
Этиология инфекционного эндокардита 25
Патогенез инфекционного эндокардита 31
Патоморфология инфекционного эндокардита 39
Классификация инфекционного эндокардита 42
Клинические проявления инфекционного эндокардита 53
Общие клинические проявления ИЭ 53
Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы 55
Внесердечные проявления ИЭ 65
Периферические проявления ИЭ 81
Особые формы инфекционного эндокардита 87
ИЭ у лиц пожилого возраста 87
ИЭ протезированного клапана 91
ИЭ клапанов ПКС 94
ИЭ при инъекционной наркомании 103
ИЭ с отрицательной гемокультурой 106
Инфекционный эндокардит при Ку-лихорадке 117
Критерии диагностики инфекционного эндокардита 126
Лабораторные и инструментальные методы диагностики инфекционного эндокардита 132
Общеклинические методы диагностики ИЭ 132
Бактериологические методы диагностики ИЭ 135
Инструментальные методы диагностики ИЭ 139
Медикаментозное лечение инфекционного эндокардита 166
Общие принципы антибактериальной терапии ИЭ 168
Этиотропная антибактериальная терапия ИЭ естественных клапанов сердца 175
Этиотропная антибактериальная терапия ИЭ протезированных клапанов сердца 187
Эмпирическая антибиотикотерапия ИЭ 189
Хирургическое лечение инфекционного эндокардита 201
Профилактика инфекционного эндокардита 225
Литература 237

# СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление
АК — аортальный клапан
ВПС — врожденный порок сердца
ГН — гломерулонефрит
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
Допплер-эхоКГ — Допплера эхокардиография
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИК — иммунный комплекс
ИМ — инфаркт миокарда
ИЭ — инфекционный эндокардит
КДО — конечно-диастолический объем
КСО — конечно-систолический объем
КГ — компьютерная томография
ЛЖ — левый желудочек
ЛКС — левые камеры сердца
ЛП — левое предсердие
МК — митральный клапан
МОК — минутный объем крови
МРТ — магнитно-резонансная томография
НМК — недостаточность митрального клапана
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
ПАК — порок аортального клапана
ПЖ — правый желудочек
ИКС — правые камеры сердца
ПМК — порок митрального клапана
ПП — правое предсердие
ППС — приобретенный порок сердца
РДС — респираторный дистресс-синдром
САК — стеноз аортального клапана
СИ — сердечный индекс
СМК — стеноз митрального клапана
СН — сердечная недостаточность
УО — ударный объем
ФВ — фракция выброса
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиография
эхоКГ — эхокардиография

## ВВЕДЕНИЕ

После выполнения W. Osier фундаментальных исследований классических проявлений инфекционного эндокардита — ИЭ (бактериемия, активный вальвулит, системные эмболические осложнения, иммунопатологические и сосудистые симптомы, доминирование стрептококковой этиологии в генезе патологического процесса) произошли значительные изменения как в эпидемиологии этого заболевания, так и в особенностях его клинического проявления и установления диагноза (Bush L.M., Johnson C.C., 1992; Bayer A.S., 1993; Durack D.T., 1994; Saccente M., CobbsC.G., 1996; Eykyn S.J., 1997).

Данные изменения являются отражением демографических процессов в популяциях разных стран (Cannon L.A., Marshall J. M., 1993; Nolan RE. et al., 1994; Duncan A.K. et al., 1996), увеличения численности групп высокого риска развития ИЭ (Durack D.T., 1994; Saccente M., CobbsC.G., 1996), трансформации современной этиологии приобретенных пороков сердца — ППС (Boudoulas H. et al., 1994; Rose A.G., 1996), а также следствием специфических проблем, связанных с развитием медицинских технологий (внутрибольничный ИЭ) (Ambrose J., Greenberg B.H., 1997; Lamas C.C., Eykyn S.J., 1998; Victor F. et al., 1998), в частности сердечно-сосудистой хирургии (посткардиотомный ИЭ) (Lytle B.W. et al., 1996; Li W, Somerville J., 1998; Truninger K. et al., 1999). Эти факторы тесно взаимосвязаны и на современном этапе предопределяют актуальность вопросов диагностики, лечения и профилактики ИЭ.

Наиболее обшей тенденцией в демографии последних десятилетий является старение населения и увеличение доли лиц пожилого возраста, для которых сопутствующие заболевания становятся причиной снижения резистентности организма к инфекциям, а расширение спектра проводимых инвазивных диагностических и лечебных манипуляций повышает риск развития бактериемии и ИЭ. В таких случаях своевременное установление диагноза затруднено часто атипичным течением заболевания, а эффективная антибактериальная терапия — исходно сниженными функциями почек и печени.

Основой современной трансформации этиологии ППС явилось снижение роли ревматизма и увеличение доли клапанной патологии дегенеративного, атеросклеротического генеза, наиболее специфичной у лиц старшего возраста и являющейся предрасполага-

ющим фактором развития ИЭ. Данная тенденция сопровождается повышением распространенности факторов риска развития сосудистых заболеваний, ишемической болезни сердца (ИБС).

Со времени первого сообщения в 1646 г. L. Riviere и до внедрения в медицинскую практику бензилпенициллина в 1940 г. не существовало эффективной медикаментозной терапии, поэтому ИЭ считался практически фатальным заболеванием (Florey M.E. et al., 1943; Major R.H., 1945). В настоящее время, несмотря на совершенствование методов бактериологической диагностики и расширение спектра антибактериальных препаратов, общая летальность при ИЭ достигает 38% (RichardsonJ.V., 1978;Croft C.H., 1983; DurackD.T., 1990;Verhenl H A, 1993; Vlessis A.A., 1996;Tornos H.R., 1998). К сожалению, во многих случаях диагноз

Становление сердечно-сосудистой хирургии и развитие метода искусственного кровообращения радикально изменили стратегию лечения при ИЭ и способствовали значительному увеличению выживаемости больных. Из множества инфекционных заболеваний ИЭ — абсолютное показание к применению кардиохирургических методов, способствующих выздоровлению пациентов при неэффективности медикаментозного лечения.

В отличие от зарубежных кардиохирургических центров Институт сердечно-сосудистой хирургии (ИССХ) им. Н.М. Амосова АМН Украины располагает наибольшим опытом лечения данной патологии — более полутора тысяч наблюдений за двадцатилетний период работы института (Кнышов Г.В., 2002).

Как никакой другой способ лечения больных с ПП С или врожденными пороками сердца (ВПС), хирургический метод при ИЭ приходится применять на фоне сочетанных выраженных изменений септического генеза в жизненно важных органах и нарушений иммунного статуса организма, а непосредственно хирургическую коррекцию, как правило, — на исходно инфицированных тканях в условиях бактериемии. Успех лечения определяется своевременным радикальным устранением эндокардиальных очагов инфекции, нормализацией внутрисердечной и системной гемодинамики, проведением этиотропной антибиотикотерапии.

Несвоевременное установление диагноза ИЭ или длительная неэффективная медикаментозная терапия способствует увеличению

числа пациентов с осложненными формами заболевания. Возникновение экстракардиальных осложнений, таких как эмболия артерий большого и малого круга кровообращения, септикопиемия с образованием периферических очагов абсцедирования, почечно-печеночная недостаточность, анемия, в значительной степени затрудняет хирургическое лечение и снижает его эффективность. Критические ситуации в кардиореанимации, связанные с возникновением острой клапанной недостаточности, патологического сообщения между камерами сердца вследствие фистулизации внутрисердечных абсцессов, сепсис-индуцированной гипотензии становятся причиной выполнения экстренных хирургических вмешательств и коррелируют с высоким риском фатальных исходов.

Таким образом, точное установление диагноза, сроков изолированной медикаментозной терапии и мониторинг ее эффективности неразрывно связаны с установлением аргументированных показаний к оперативному лечению и выбором метода хирургической коррекции. На современном этапе оптимизация лечебного процесса и снижение риска рецидива ИЭ главным образом зависят от рационального комбинирования медикаментозного и хирургического лечения с обязательным проведением профилактических курсов антибиотикотерапии в послеоперационный период.

Авторы выражают особую благодарность Солуяну Александру Сергеевичу за выполненные фото.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

ИЭ — заболевание септического генеза с преимущественным поражением клапанного или пристеночного эндокарда, характеризующееся быстрым развитием клапанной недостаточности, системных эмболических осложнений, иммунопатологических симптомов.

Наиболее раннее описание ИЭ относится к 1646 г., когда L. Riviere из университета города Монпелье указал на повреждение эндокарда при злокачественной лихорадке. В течение следующих нескольких сотен лет Корвизар, Леннек, Буйо, Вирхов описывали комплекс клинических и патологических признаков этой нозологии. В 1885 г. W. Osier впервые систематизировал имеющиеся данные, выделил бактериальную инфекцию как первопричину заболевания, предшествующую патологию клапанного аппарата сердца как предрасполагающий фактор, а деструкцию клапанов с развитием регургитации и системные эмболии как потенциально фатальные осложнения болезни. Он отметил низкую эффективность лечения, а также тот факт, что острое или подострое течение болезни неизбежно фатально.

В литературе до настоящего времени используются различные названия заболевания, которые, учитывая значительный прогресс в изучении данной нозологии, трудно назвать синонимичными. Наиболее верное и широко распространенное в последние десятилетия название болезни «инфекционный эндокардит» было предложено Teiler в 1936 г. Термин «бактериальный эндокардит» не соответствует истине, поскольку ИЭ способны вызывать различные возбудители: наряду с зеленящим стрептококком (нередко с его устойчивыми к антибиотикам и мутантными формами) золотистый и эпидермальный стафилококк, энтерококки, грамотрицательные бактерии (синегнойная палочка, протей, клебсиелла), риккетсии, патогенные грибы, микоплазмы, вирусы.

Принятый в советской медицинской литературе термин «септический эндокардит» был введен Г.Ф. Лангом. Название указывало на тесную связь заболевания с генерализованным сепсисом и вполне соответствует патогенезу, вариантам клинического лечения и его исходам.

В зависимости от выраженности клинических проявлений наиболее часто используют термины «острый» и «подострый» ИЭ.

Подострый ИЭ развивается в течение нескольких недель или месяцев, его возбудитель характеризуется относительно небольшой ви-

рулентностью и сниженной способностью к инвазии, а острый ИЭ — в течение дней или недель с гектической лихорадкой и быстрым возникновением системных осложнений; его возбудителем, как правило, является высоковирулентная микрофлора (золотистый стафилококк) с выраженной способностью к экстенсивному распространению в окружающих тканях.

Поражение естественных внутрисердечных структур, исходно анатомически нормальных или имеющих врожденные или приобретенные изменения (аномалии), определяется как ИЭ естественных (нативных) клапанов сердца.

К первичному ИЭ относят все случаи поражения исходно интактного эндокарда. Заболевания, возникшие на фоне патологии внутрисердечных структур врожденного или приобретенного генеза, определяют как вторичный ИЭ.

Как нозокомиальный (госпитальный, или внутрибольничный) ИЭ рассматривают случаи заболевания при двух условиях: инфекционный процесс развился как осложнение диагностических или лечебных медицинских манипуляций; возбудитель относится к госпитальным штаммам инфекции.

С развитием кардиохирургии возникла проблема ИЭ, развившегося после кардиохирургических вмешательств. Термин «протезный» ИЭ применяют при разного рода инфицировании имплантированных искусственных клапанов сердца или окружающих их тканей в различные сроки после хирургического вмешательства, кроме случаев заболевания после реконструкции естественных клапанов сердца.

ИЭ оперированного клапана включает инфицирование имплантированных искусственных протезов клапанов сердца или реконструированных естественных клапанов. Все случаи послеоперационной заболеваемости и смертности, которые сочетаются с признаками ИЭ, такие как тромбоз клапана, параклапанная недостаточность, должны быть включены в группу ИЭ оперированного клапана. Условно ИЭ подразделяют на ранний, возникший в сроки до 2 мес после кардиохирургического вмешательства, и поздний, развившийся в сроки более 2 мес.

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

В настоящее время распространенность ИЭ в разных странах изучена недостаточно. По данным зарубежных статистических исследований последних десятилетий, частота ИЭ составляет 10-60 случаев на 1 млн населения в год (Durack D.T., Phil D., 1995), или 3-5 случаев на 100 тыс. населения в год (Harris S.L., 1992; Boudoulas H. et al., 1994; Ambrose J., Greenberg B.H., 1997). В экономически развитых странах этот показатель составляет 15-30 случаев на 1 млн населения в год (Durack D.T, Phil D., 1995). В США каждый год регистрируют 10 000-15 000 новых случаев ИЭ (Bayer A.S., 1993) (табл. 1).

**Таблица 1**

**Распространенность инфекционного эндокардита**

| Источник, год | Заболеваемость (число случаев на 1 млн населения в год) | Средний возраст | Соотношение мужчины: женщины | Смертность^ |
|---|---|---|---|---|
| Whitby M. et al., 1985 | — | 51 | 2:1 | 45 |
| King J.W. et al.. 1988 | 14 | 48 | 1,3:1 | 12 |
| SkehanJ.D. et al., 1988 | 21 | — | — | 18 |
| NissenH.etal., 1992 | 14 | 64 | 1,2:1 | 33 |
| Van derMeerJ.T.M. et al.,1992 | 12 | 47 | 1,6:1 | 20 |
| Watanacunacorn C. et al., 1993 | | | 1.4:1 | 27 |
| Berlin J.A. et al., 1995 | >80 | | | |
| HogevikH. et al., 1995 | 53 | 62 | 1:1,3 | 23 |
| VlessisA.A. et al., 1996 | | 57 | 1,9:1 | 37 |
| Benn M. et al., 1997 | 24 | | 1,4:1 | 35 |

Украина имеет свои особенности как в демографии, так и в области эпидемиологии заболеваний, лежащих в основе ППС. Особенностями демографической ситуации являются снижение средней продолжительности жизни, повышение смертности (14,7 на 1000 жителей) и относительное увеличение численности лиц пожилого возраста, достигающей 18,4% (Населення України 1994: демографічний щорічник, 1995). Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 837 на 100 тыс. населения в год (Воз1анов О.Ф., 1996) и превышает в 2-3 раза аналогичный показатель в экономически развитых странах: 205-336 на 100 тыс. населения в год (Higgins M, Lenfant C, 1995; Dunkan A.K. et al., 1996).

Распространенность ИЭ в анализируемых областях Украины колеблется от 0,22 до 2,6 случаев на 100 тыс. населения в год (Руденко А.В., 1996). Согласно данным исследований, проведенных на базе ИССХ с 1982 по 1995 г., относительно этиологии ППС отмечается снижение частоты выявления ревматизма в активной фазе с 58,0 до

30,1%, более чем 10-кратное увеличение удельного веса ИЭ среди причин развития клапанной патологии и как следствие — увеличение количества операций по поводу ИЭ с 1,4% в 1982 г. до 17,2% в 1995 г. (Руденко А.В., 1996). Особые сложности возникают при хирургическом лечении больных ИЭ, осложнившимся образованием внутрисердечных абсцессов, частота интраоперационной регистрации которых составила 8,9% (42 больных на 470 оперативных вмешательств) (Руденко А.В., 1996). За последующий период исследования (1995-1999 гг.) в структуре ППС удельный вес ИЭ составил 24,7%, почти в 2 раза повысилась частота выявления ИЭ, осложнившегося внутрисердечными абсцессами, — у 60 (16,3%) больных из 368 (Ризк Г.И., 1999).

Согласно данным исследований, частота регистрации заболевания различна, что может быть объяснено демографическими особенностями изучаемых популяций, терапевтическим или хирургическим профилем исследования, географической спецификой, распространением в изучаемых группах факторов риска развития ИЭ.

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Результаты ряда эпидемиологических исследований (см. табл. 1) свидетельствуют о неравномерности распространения ИЭ в популяциях. Анализ предрасполагающих условий или факторов риска развития ИЭ, как правило, проводится в нескольких направлениях.

Во-первых, по совокупности факторов риска можно идентифицировать группы населения, наиболее предрасположенных к возникновению ИЭ. Этим группам населения в первую очередь следует проводить антибактериальную профилактику. При этом сами условия, например, инвазивные лечебные и профилактические манипуляции, которые для общей популяции являются возможными причинами бактериемии, также могут быть рассмотрены как показания для профилактического назначения антибиотиков.

Во-вторых, идентифицированные факторы риска включены в современную систему диагностических критериев ИЭ (наличие патологии внутрисердечных структур, имплантация синтетических материалов при кардиохирургических вмешательствах, в том числе исусственных клапанов сердца, наркомания) и имеют практическую ценность в качестве возможных маркеров заболевания.

В-третьих, систематизация больных ИЭ по совокупности предрасполагающих условий и факторов риска, анамнестических данных и патогномоничных признаков инфекционного процесса способствует условному выделению вариантов клинических проявлений заболевания, что непосредственно влияет на выбор тактики и результаты лечения (например, ИЭ при парентеральном введении наркотических средств, протезный ИЭ, госпитальный ИЭ и др.).

Формированию новых и увеличению численности существовавших ранее групп населения в популяциях с повышенным риском развития ИЭ способствуют три основных фактора:

1. Увеличение длительности жизни пациентов с врожденной или приобретенной патологией внутрисердечных структур вследствие совершенствования схем медикаментозного обеспечения и разработки методов паллиативных и радикальных кардиохирургических вмешательств.

2. Широкое внедрение в медицинскую практику инвазивных лечебных и диагностических манипуляций.

3. Распространение в современном обществе инъекционной наркомании.

Первый фактор обусловливает разнообразие эндокардиальных аномалий в популяции, два остальных — определяют частоту эпизодов бактериемии.

Систематизация групп населения с врожденной или приобретенной патологией внутрисердечных структур в соответствии со степенью риска возникновения ИЭ необходима практическим кардиологам для диагностики и профилактики заболевания (табл. 2).

**Таблица 2**

**Группы риска развития ИЭ у больных с исходной патологией внутрисердечных структур**

| Группа | Вид патологии | (Класс |
|---|---|---|
| Высокого риска | Имплантированные искусственные клапаны сердца, включая биопротезы, гомо-/гетеротрансплантаты<br>Перенесенный ранее ИЭ<br>Врожденные цианотичные пороки сердца<br>Хирургически созданные системно-легочные сообщения (шунты) | 1 |
| Среднего риска | Большинство ВПС (кроме относящихся к 1 или III класу)<br>ППС<br>Гипертрофическая кардиомиопатия<br>Пролапс митрального клапана (МК) с клапанной регургитацией и утолщением створок | II |
| Низкого риска | Изолированный вторичный дефект межпредсердной перегородки<br>Хирургически скорригированные дефекты межжелудочковой перегородки или открытый артериальный проток<br>Пролапс МК без клапанной регургитации<br>Функциональные сердечные шумы<br>Предшествовавшая болезнь Кавасаки без клапанной дисфункции<br>Имплантированные искусственные водители ритма и дефибрилляторы | III |

## Приобретенные пороки сердца

Современные исследования эпидемиологии приобретенной патологии клапанного аппарата сердца свидетельствует об изменении этиологии заболеваний.

Ревматизм как первопричину клапанной патологии в 1924-1947 гг. диагностировали в 39,0-76,0% случаев ИЭ (Rabinovich S. et al., 1965; Harris S.L., 1992). Однако, начиная с 1970 г., доля ревматических пороков сердца у больных ИЭ уменьшилась до 6-24% (Terpenning M.S. et al., 1987; Steckelberg J.M. et al., 1990). Противоположная тенденция наблюдается относительно клапанной патологии атеросклеротического, дегенеративного генеза, частота выявления которой у больных ИЭ повысилась с 10,0-32,0% до 50,0% (McKinsey D.S. et al., 1987; Harris S.L., 1992), особенно в старших возрастных группах (Selton-Suty C. et al., 1997).

Высокую частоту развития ИЭ у больных с ревматическими пороками сердца некоторые авторы пытались объяснить тем, что оба вида патологии — лишь различные формы или даже стадии одного заболевания, вызванного стрептококками. Н.Д. Стражеско (1926)

отстаивал точку зрения единства всех форм эндокардита и возможность перехода ревматического эндокардита в септический. Различие между ревматическим (хрониосептическим, по его мнению) и инфекционным (септическим) эндокардитом заключалось прежде всего в реакции организма на инфекцию.

Б.А. Черногубов (1950), не признававший связь между этими заболеваниями, подробно описал особенности течения первичного затяжного ИЭ, хотя его данные о значительной частоте этой формы заболевания (до $^{3}/_{4}$ числа всех случаев эндокардита) дальнейшими исследованиями не подтвердились.

Несмотря на значительное снижение заболеваемости ревматизмом (острой ревматической лихорадкой) в высокоразвитых странах Запада, ППС — наиболее частый фактор риска возникновения ИЭ. У больных ИЭ предшествующие ревматические поражения клапанов регистрируются в 10% случаев у пациентов в возрасте от 2 до 15 лет, в 10-15% — старше 15 лет (см. табл. 1).

Давно известен высокий риск развития ИЭ при пороках аортального клапана (ПАК) (рис. 1). Так, P. Soulie и соавторы (1971) у 30% больных ИЭ нативных клапанов обнаружили в анамнезе недостаточность аортального клапана (АК), W.C. Roberts и N.A. Buchbinder (1977) - в 36% случаев, R. Loire и A. Tabib (1985) - в 25%. При стенозе АК (САК) ИЭ возникает значительно реже, чем при

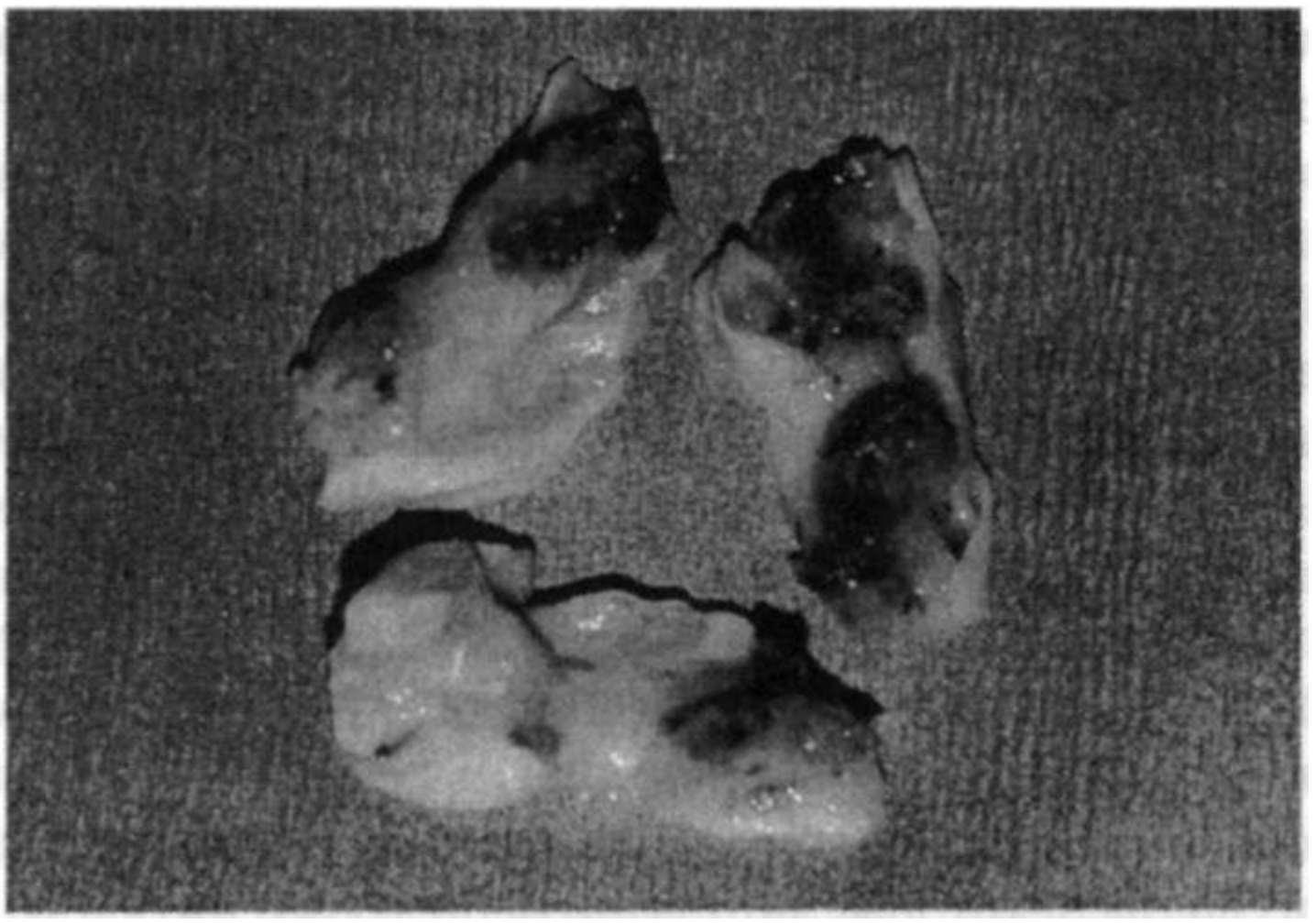


*Рис. 1. Анатомически нормальный АК(3 створки). Вторичный ИЭ на фоне ревматического поражения*

недостаточности АК: P. Soulie et al. (1971) сообщают о 10% подобных случаев, R. Loire и A. Tabib (1985) — о 18%.

Существует тесная взаимосвязь между ИЭ и пороками МК — ПМК(рис. 2). Так, поданным P. Soulie et al. (1971), у 22,5% больных ИЭ в анамнезе прослеживается недостаточность МК; W.C. Roberts и N.A. Buchbinder (1977) сообщают о наличии ПМК в анамнезе у 33% больных ИЭ. Поданным R. Loire и A. Tabib (1985), НМК была обнаружена у 35% больных ИЭ.

В настоящее время в этиологии ПМК наблюдается снижение доли ревматизма с 60-70 до 30-36% (Lamas C.C. et al., 1998; Victor F. et al., 1999; Truninger K. et al., 1999). С увеличением среднего возраста больных основной причиной недостаточности МК (НМК) стали неревматические, дегенеративные, факторы, ведущие к пролапсу МК вследствие дистрофических изменений его структур.

Пролапс МК — наиболее часто выявляемая аномалия клапанов сердца. По данным Фремингемского исследования, его обнаруживают у 5% населения, из них 80% составляют «немые» (не проявляются аускультативными феноменами), у 9% с этой патологией выслушивался изолированный щелчок («клик»), у 2% определяли комбинацию двух аускультативных феноменов — «клик» и шум регургитации (Savage D.D.et al., 1983).

В литературе имеется много сообщений о длительном наблюдении за лицами с пролапсом МК. R.A. Nishimura и соавторы (1985), наблюдая 237 пациентов с эхокардиографически подтвержденным пролапсом створок МК, пришли к выводу, что единственным фактором риска развития осложнений (внезапная смерть, ИЭ, инсульт) является не сам факт наличия пролапса, а утолщение пролабирующих створок более 5 мм. A.R. Marks и соавторы (1985) не обнаружили ИЭ у 137 пациентов с пролапсом неутолщенных створок МК при длительном наблюдении, в то время как из 319 пациентов с утолщенными пролабирующими створками ИЭ развился у 6%.

По данным различных исследователей, частота развития ИЭ при пролапсе створок МК колеблется от 1,3 до 13 (в среднем 5) на 1000 пациентов в год. Представленные данные свидетельствуют о немалом, но явно переоцененном риске. Если соотнести 5 на 1000 пациентов в год (средняя частота развития ИЭ при пролапсе створок МК) и 5% (частота развития пролапса створок МК, поданным Фремингемского исследования), окажется, что в 25 случаях из 100 тыс. ИЭ возник на фоне данной аномалии (Bansal R.C., 1995).

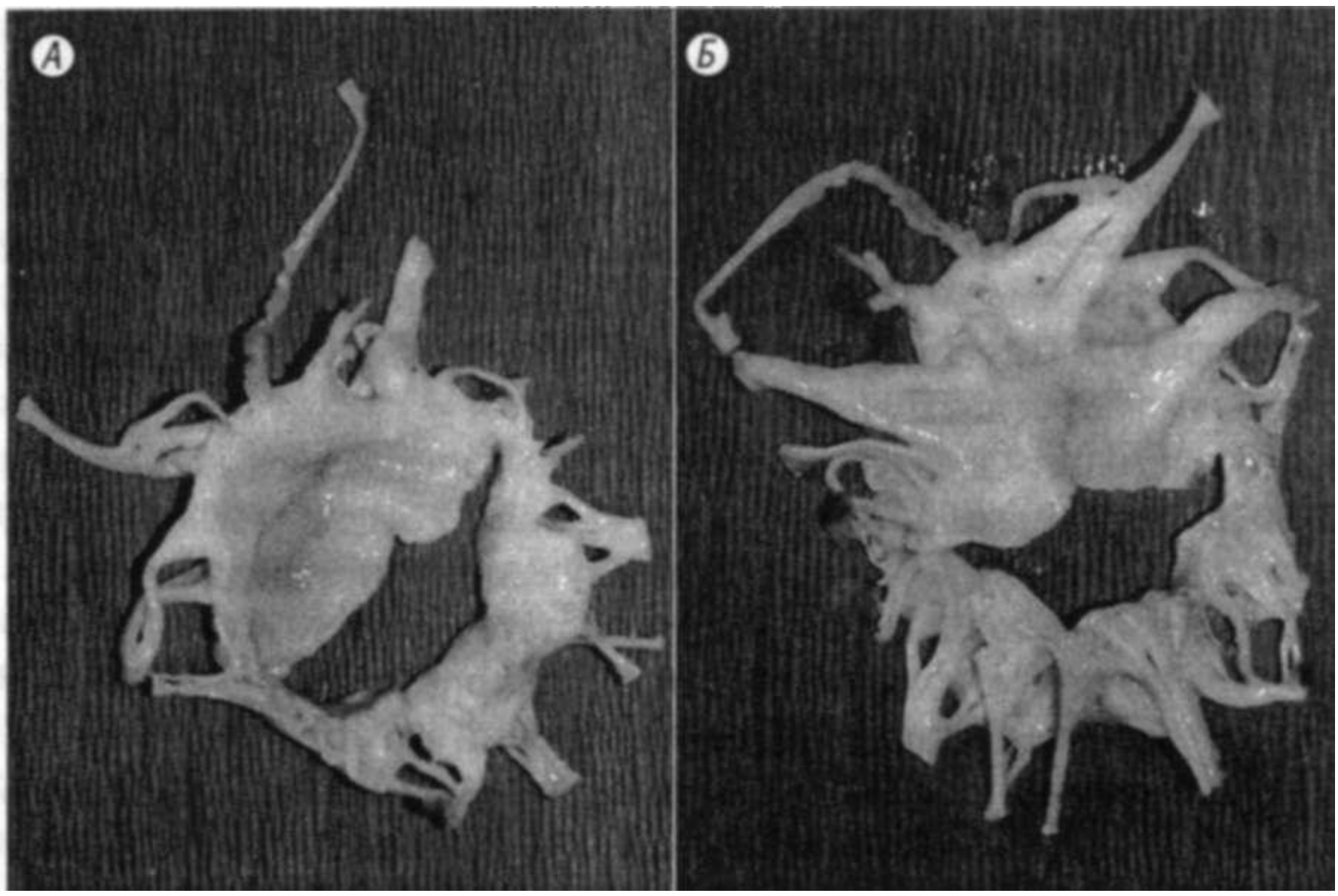



*Рис. 2. Вторичный ИЭ МК на фоне его ревматического поражения (фиброз створок). Воспаление задней створки. Вегетации на хордах: Л — предсердная поверхность, Б — желудочковая поверхность*

Изолированный СМК крайне редко осложняется развитием ИЭ, по данным P. Soulie и соавторов (1971) и R. Loire, A. Tabib (1985), — лишь в единичных случаях.

Наряду с общим уменьшением заболеваемости острым ревматизмом в странах Западной Европы и США значительно снизилась частота органического поражения трикуспидального клапана.

## Врожденные пороки сердца

Выживаемость пациентов с ВПС значительно увеличилась после внедрения кардиохирургических методов коррекции. Следствием этого явилось увеличение в популяции доли лиц, которым была произведена паллиативная или радикальная коррекция ВПС, с повышенным риском развития ИЭ. Частота возникновения ИЭ у больных, оперированных по поводу ВПС, составляет 17 случаев на 1000 (Cgild J.S., 1996). Интересной является оценка паллиативных операций по созданию системно-легочных анастомозов, при которых не только не устраняется первичный порок, при котором высок риск развития ИЭ (например, дефект межжелудочковой перегородки), но и дополнительно увеличивают вероятность воз-

никновения инфекционного процесса в зонах анастомоза вследствие высокой скорости кровотока и травматизации эндотелия на фоне имплантированного синтетического материала (Denchar D., 1972;Carvalho J.S., 1987).

К ВПС, предрасполагающих к развитию ИЭ, относятся дефект межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло, САК, открытый артериальный проток, коарктация аорты.

По данным литературы (Gersony W.M. et al., 1993), частота развития ИЭ у больных с дефектом межжелудочковой перегородки колеблется от 1 до 4 случаев на 1000 пациентов в год. Риск возникновения данного осложнения не связан с размерами дефекта, однако повышается при наличии аортальной регургитации. Развитию ИЭ предшествовали ВПС: в 30-50% случаев у больных в возрасте до 2 лет, в 70-80% - 2-15 лет, в 15-35% - старше 15 лет (Gersony W.M. etal., 1993).

Частота возникновения ИЭ у больных с тетрадой Фалло составляет 2,3 на 1000 пациентов в год (Corone P. et al., 1989). Риск развития ИЭ был выше у тех, кому производили паллиативную операцию — системно-легочное артериальное анастомозирование (половина случаев), и ниже после тотальной коррекции порока.

По данным W.M. Gersony и соавторов (1993), риск возникновения ИЭ у больных с врожденным стенозом аорты составляет 2,7 на 1000 пациентов в год; P. Corone и соавторов (1989), — 2 на 1000 пациентов в год. В отличие от дефекта межжелудочковой перегородки хирургическое лечение врожденного САК не снижает риск инфицирования эндокарда, так как аортальная вальвулотомия не всегда обеспечивает полную коррекцию порока. Риск развития ИЭ у больных с врожденным САК коррелирует с тяжестью порока: в группе больных, у которых средний градиент систолического артериального давления (АД) был ниже 50 мм рт.ст., частота развития ИЭ составила 0,45 на 1000 пациентов в год, более 50 мм рт. ст. — значительно выше — 5,44 на 1000 пациентов в год (Gersony W.M. et al., 1993).

Двухстворчатый АК считается важным фактором риска развития ИЭ (рис. 3-5). Среди предрасполагающих к развитию ИЭ заболеваний аорты данный порок встречается в 20-22,5% случаев.

Точных данных о риске развития ИЭ у больных с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) нет, так как с подобной целью длительные многолетние наблюдения за такими больными не проводились. В литературе имеются сведения о возникновении ИЭ у

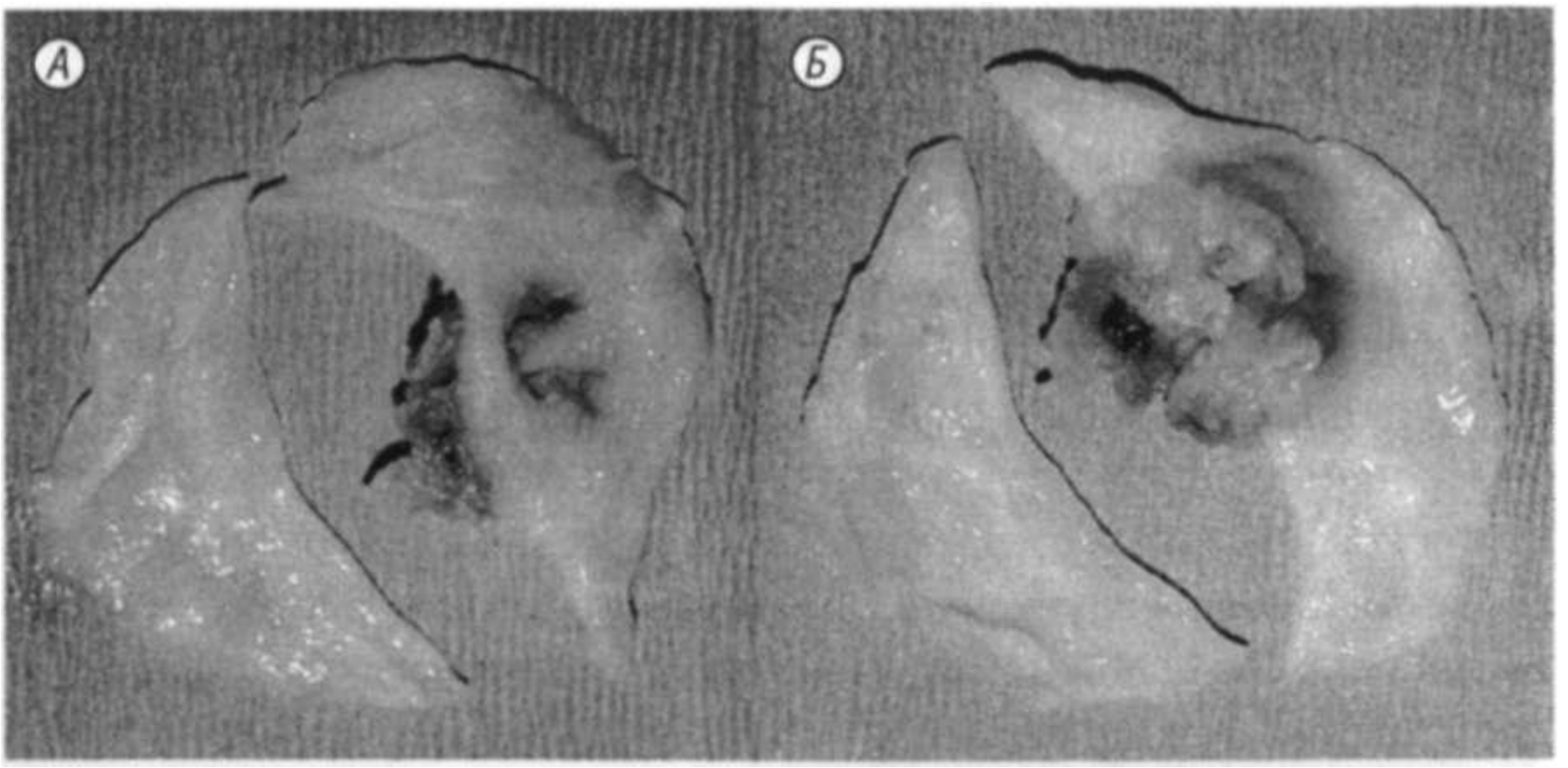



*Рис. 3. Двустворчатый АК. Вторичный ИЭ, абсцесс створки (А — аортальная поверхность створок, Б — желудочковая поверхность створок)*

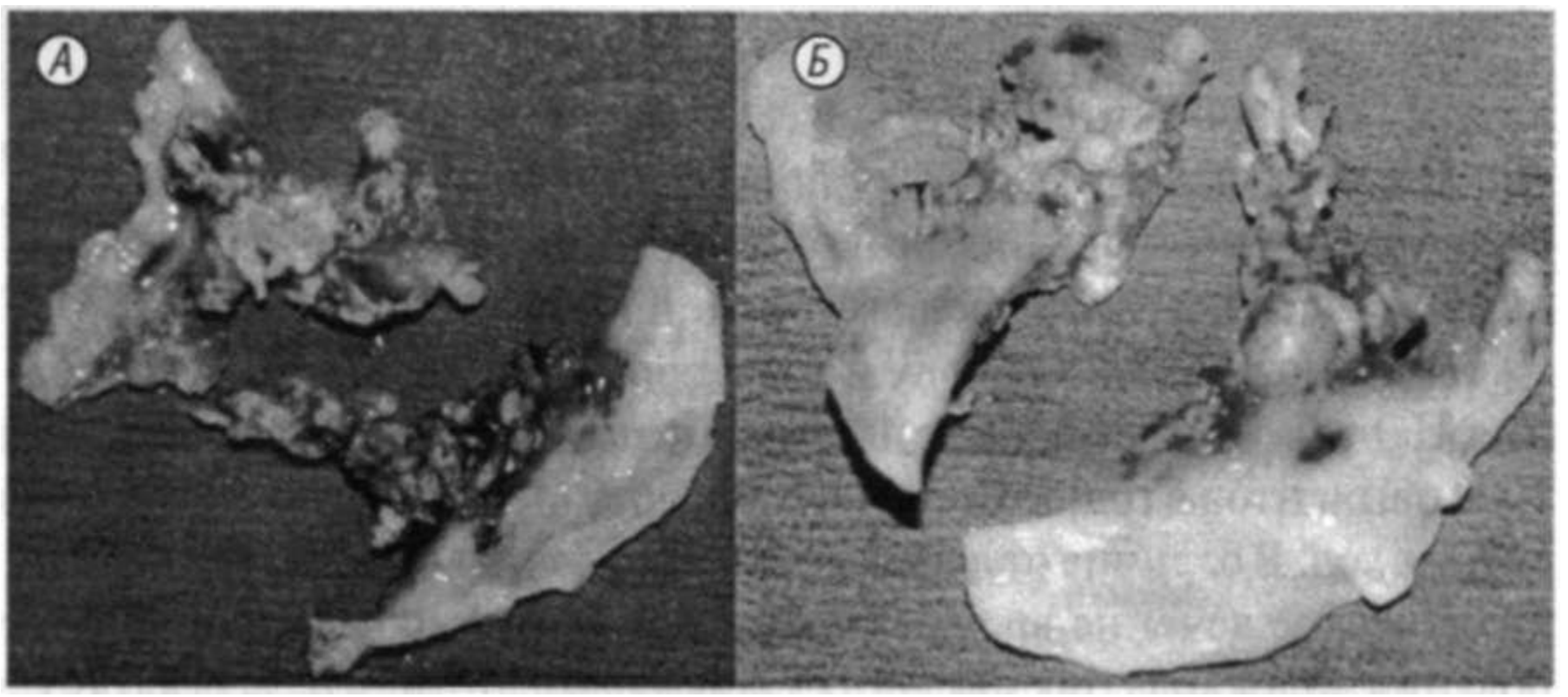



*Рис. 4. Двустворчатый АК. Вторичный ИЭ с полной деструкцией створок (А — аортальная поверхность, Б — желудочковая поверхность)*

больных с ГКМП в 4,8-5% случаев, что свидетельствует о невысоком риске. Авторы сообщений также указывают на наличие связи между возникновением ИЭ и тяжестью ГКМП, определяемой величиной внутрижелудочкового градиента систолического АД (Bansal R.C., 1995). При этом выявляют инфекционное поражение как АК, так и МК, а также пристеночного эндокарда левого желудочка (ЛЖ).

В литературе также приведены данные, свидетельствующие о некотором риске развития ИЭ у больных с этим синдромом . Так, J.L. Murdoch и соавторы (1972) сообщают о том, что в 74 случаях причиной смерти больных с этим синдромом был ИЭ. При этом

*Рис. 5. Двустворчатый аортальный клапан. Вторичный ИЭ. Абсцесс и перфорация створок (аортальная поверхность)*

заболевании чаще поражается МК, поражение АК определяет более неблагоприятный прогноз.

## ИЭ после кардиохирургических вмешательств

Совершенствование хирургических методов коррекции ВПС и ППС способствовало значительному улучшению качества и увеличению продолжительности жизни пациентов. Вместе с тем вследствие манипуляций на уже измененных внутрисердечных структурах с использованием обширного арсенала инвазивных технологий, начиная с установления центральных венозных и артериальных катетеров для контроля параметров гемодинамики и заканчивая применением метода искусственного кровообращения, формируются новые и количественно увеличиваются существовавшие ранее группы повышенного риска развития ИЭ. Даже пациенты с ИЭ, у которых наступило полное выздоровление после протезирования клапанов сердца или коррекции ВПС, формально должны быть отнесены к группе высокого риска возникновения эндокардита. Сам факт имплантации синтетических заплат, кондуитов, искусственных клапанов сердца предопределяет в случаях бактериемии риск инфицирования в разные сроки после операции; доля таких больных может достигать 15% (Douglas J.L., Cobbs C.G., 1992; Harris S.L., 1992). При этом перенесенные кардиохирургические

вмешательства в анамнезе регистрировали в 5% случаев у детей в возрасте до 5 лет, в 10—15% — 2—15 лет, в 10-20% - старше 15 лет.

Более высокий риск развития ИЭ после операций протезирования клапанного аппарата, чем после операций по коррекции ВПС, трансплантации сердца, установки искусственного водителя ритма и некоторых инвазивных процедур.

Наиболее высок риск возникновения ИЭ, в частности, при выполнении операций по поводу клапанных пороков, протезирования в аортальной позиции (по данным разных авторов — 0,22-2,45 случаев на 1 ООО пациентов в год) по сравнению с таковым при протезировании МК (0,14-0,25 случаев на 1000 пациентов в год).

Риск развития ИЭ одинаков при использовании биологических или механических протезов, но зависит от срока, прошедшего после оперативного вмешательства, и составляет 3% на 1 год, 5,7% — на 5 лети 5% - на 10 лет(Calderwood S.B. et al., 1985; Rutledge R., 1985).

Протезный ИЭ возникает с частотой 1-4% в год (Truninger K. et al., 1999), осложняется образованием внутрисердечных абсцессов в 10,0-100,0% случаев (Douglas J.L., Cobbs C.G., 1992) и сопровождается высокой общей летальностью — от 20,0 до 75% (Douglas J.L., Cobbs C.G., 1992; Selton-Suty C. et al., 1997).

К факторам риска развития ИЭ после кардиохирургических операций на клапанах также относят пол (57% больных с ИЭ — мужчины, 43% — женщины) и возраст (чем старше больной, тем выше риск), о чем сообщают J.T.Van der Meer и соавторы (1992).

Общий риск развития ИЭ у больных, оперированных по поводу ВПС, составляет0,2 случая на 1000 пациентов в год (Murphy J.G. et al., 1991).

При хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки риск развития ИЭ, по данным разных авторов, составляет 0-0,73 на 1000 пациентов в год (Gersony W.M., HeyesC.J., 1977; Corone Pet al., 1989; Morris C D., Menasche V.D., 1991; Murphy J.G. etal, 1991; Moller J. H., Anderson R.C., 1992), в послеоперационный период — значительно снижается, но не исчезает (Karl T. et al., 1987).

Риск развития ИЭ у больных с корригированным дефектом межпредсердной перегородки чрезвычайно низок — от 0 до 0,38 случая на 1000 пациентов в год (Karl T. et al., 1987; Corone P. et al., 1989; Morris C D., Menasche V.D., 1991; Murphy J.G. etal., 1991).

При незаращении боталлового протока риск возникновения ИЭ одинаков как при медикаментозном лечении, так и после хирургической коррекции — 1,4 на 1000 пациентов в год (Corone P. et al., 1989).

У лиц с врожденным САК, которым не была проведена корригирующая операция, риск развития ИЭ несколько ниже по сравнению с таковым после хирургической коррекции порока — 0,3 -1,8 и 1,5-3,8 на 1000 пациентов в год соответственно (Le Bris H., 1983; Karl T. et al., 1987; Gersony WM. et al., 1993).

Риск возникновения ИЭ у больных с хирургически корригированной тетрадой Фалло составляет от 0 до 8,6% (Murphy J.G. et al., 1991; MollerJ.H., Anderson R.C., 1992).

Несмотря на проведение иммуносупрессивной терапии, ИЭ у больных после трансплантации сердца развивается крайне редко.

Частота возникновения ИЭ при наличии постоянных искусственных водителей ритма составляет 0,13-7%; чаще поражается трикуспидальный клапан (Glock Y, 1986; Loftier S. et al., 1988; Rubio-Alvarez J. et al., 1989; ElKohen M. et al., 1990).

## Ятрогенные факторы

В 1950 г. введен термин «госпитальный ИЭ», или «внутрибольничный ИЭ» применительно к группе пациентов, у которых заболевание возникло вследствие лечебных и диагностических манипуляций. В настоящее время частота его развития составляет около 13,0-14,0% всех случаев ИЭ (Harris S.L., 1992). В исследованиях, исключающих протезный эндокардит, внутрибольничный ИЭ составляет 9,3-20,0% (Douglas J.L., Cobbs C.G., 1992; Lamas C.C., Eykyn S.J., 1998). У таких пациентов золотистый стафилококк высеивают в более чем 60,0% случаев (Fernandez-Guerrero M.L. et al., 1995; Lamas C.C., Eykyn S.J., 1998), внутрисердечные абсцессы выявляют в 9,0% случаев (Lamas C.C., Eykyn S.J., 1998); общая летальность составляет 40,0-50,0% (Тефегиш^ M.S. et al., 1988; Chen S.C.A. et al., 1992; Lamas C.C., Eykyn S.J., 1998).

Использование центральных венозных катетеров, катетеризация артериального русла с диагностической, лечебной целью и при необходимости контроля параметров гемодинамики представляют существенную группу факторов риска развития бактериемии и ИЭ. Травматизация эндотелия правых камер сердца (ИКС), трехстворчатого клапана и адгезия в этих зонах клеточных комплексов и фибрина предопределяют благоприятные условия для развития инфекции в случаях транзиторной бактериемии (Arnov P.W., 1993). Риск инфицирования возрастает с увеличением диаметра катетера (Farkas J.C, 1992) и его адгезивных свойств. Адгезия микрофлоры бо-

лее выражена при использовании катетеров, произведенных на основе поливинилхлорида или полиэтилена; менее выражена — при использовании катетеров из тефлона, силикона или полиуретана (Gilbert D.N., 1997).

В настоящее время гораздо чаще развивается первичный ИЭ после проведения программного гемодиализа, частых внутривенных инфузий, при инфицировании постоянных венозных катетеров.

## Пожилой возраст

За последние 5 десятилетий неуклонно увеличивается средний возраст пациентов с ИЭ. Так, в начале периода применения антибактериальной терапии (1943 г.) средний возраст пациентов составлял 31,8-39 лет (Anderson H.J., Staffurth J.S., 1955; Lerner P.I., Weinstein L., 1966), в 80-х годах - 50 лет (Goulet V. et al., 1986; McKinsey D.S. et al., 1987), поданным последних исследований, — 55-60 лет (Schulz R. et al., 1996; Netzer R.O. et al., 1998; Tornos M.P. et al., 1998). Количество больных в возрасте старше 60 летувеличилосьс 5% в 1950-1960 гг. (Anderson H.J., Staffurth J.S., 1955) до 15,0-20,0% в 90-х годах (Harris S.L., 1992; Schulz R. et al., 1996; Netzer R.O. et al., 1998; Tornos M.P. et al., 1998).

Увеличение заболеваемости ИЭ в пожилом и старческом возрасте — общая тенденция в популяциях различных стран. У этих пациентов причиной возникновения болезни чаще является применение внутривенных инфузий, длительно действующих венозных катетеров, уретро- и цистоскопии, колоноскопии, ангиографии, различных хирургических вмешательств и др. У больных пожилого и старческого возраста ИЭ развивается на фоне другой патологии, характерной для этих возрастных групп, — ИБС, опухоли, сахарный диабет, хронические неспецифические заболевания легких, пиелонефрит и др.

Ретроспективный анализ (1975-1997 гг.) данных наблюдений 411 больных с ИЭ клапанов левых камер сердца (Л КС) выявил не только достоверное увеличение среднего возраста пациентов с 36 до 58 лет соответственно, но и негативную тенденцию к общей летальности, которая составляла 21,0% в 1975-1980 гг. и 24,0% — в 1991-1997 гг. (Tornos M.P. et al., 1998). При этом, поданным исследований, возраст пациента остается важной детерминантой ранней и отдаленной послеоперационной выживаемости (Rao V. et al., 1996; Selton-Suty C. et al., 1997; Tornos M.P. et al., 1998; Choussat R. et al., 1999).

## Наркомания

Пациенты, постоянно использующие парентеральный путь введения наркотических средств, представляют особую группу населения с высоким риском развития ИЭ. Истинная распространенность наркомании среди населения Украины неизвестна. Вместе с тем представления о влиянии наркомании на эпидемиологию ИЭ можно составить, исходя из результатов зарубежных исследований.

В настоящее время в США пациенты, использующие парентеральный путь введения наркотических средств, составляют около 25% всех больных с ИЭ (Saccente M., Cobbs C.G., 1996). Количество экстренных обращений в медицинские учреждения в связи с использованием героина увеличились в 2 раза — с 33 900 в 1990 г. до 70 500 в 1996 г. (Sporer K.A., 1999). Среди лиц, регулярно принимающих героин, ежегодная летальность составляет 2% (Oppenheimer E., 1994); у половины умерших наркоманов причиной смерти является передозировка наркотика. Этот показатель в 6-20 раз превышает летальность в общей популяции (Darke S., 1996). По данным эпидемиологических исследований, 25-30 млн населения США в разные периоды жизни употребляли кокаин, 5-6 млн — употребляют кокаин регулярно (Kloner R.A., 1992). Поданным аналогичных исследований, проведенных в Канаде, 3,5% населения (700 тыс. человек) ранее употребляли наркотики, 1,4% — регулярное использование этого наркотика (в течение 1 года). В возрасте 25 лет-34 года частота периодического употребления кокаина составляет 8,6%, регулярного — 3,4% (Williams R.G., 1996); в возрасте от 7 до 13 лет употребляют кокаин 1% лиц (Adlaf E.M., 1991).

Наиболее часто при употреблении кокаина возникают миокардиальная ишемия, острый инфаркт миокарда (ОИМ), аритмия, миокардит, эндокардит, кардиомиопатия (Williams R.G., 1996). При передозировке героина необходимость в госпитализации возникает в 3-7% случаях (Sporer K.A., 1999). Причиной госпитализации являются некардиогенный отек легких (1-2,4%), пневмония (0,5%),ИЭ(0,25%), нарушение ментального статуса (0,7%), нарушения дыхания различной степени (4%) (Smoth D.A., 1992). Точное установление диагноза, определение вида наркотического препарата и путей его введения всегда затруднено; у большинства больных, умерших от передозировки героина, в крови определяли значительный уровень алкоголя (29-75% случаев) или бензодиазепинов (5-12% случаев) (Sporer K.A., 1999).

По данным разных авторов, при инъекционной наркомании развитие ИЭ происходит в фазу предрасполагающей клапанной патологиив 19% случаев (Dressier F.A., 1989), в24% (BanksT., 1973) и40% (Hubbel G., 1984). При более подробном анализе данных аутопсий установлено, что ИЭ развивался на исходно нормальных клапанах в 81 % случаев и, соответственно, аномалии клапанных структур до первого эпизода ИЭ были выявлены в 19%, из них двустворчатого АК — в 47%, ревматических изменений МК — в 53% случаев (Dressier F.A., 1989). Особенностью микробиологического профиля ИЭ у данного контингента больных является полимикробный характер инфекционного процесса (70,0% случаев), однако в более чем 60% случаев выявляют стафилококки, в 95% — различные представители грибковой микрофлоры (Chen S.C.A. et al., 1992; Harris S.L., 1992; Saccente M., CobbsC.G., 1996). При патологоанатомических исследованиях обнаруживают внутрисердечные абсцессы (40,0% случаев), как правило, множественные (Dressier F.A., Roberts C, 1989).

# ЭТИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Внедрение достижений научно-технического прогресса в медицинскую практику, расширение объемов инвазивных диагностических и лечебных манипуляций, использование фармакологических препаратов, оказывающих цитостатическое и иммуносупрессивное действие, распространение наркомании, — все эти факторы во многом предопределяют расширение микробиологического спектра возбудителей ИЭ. Параллельно с развитием и применением в клинике инфекционных заболеваний все более новых антибактериальных препаратов неуклонно возрастает резистентность микроорганизмов к антибиотикам. Появление метициллинрезистентных стафилококков, ванкомицинрезистентных энтерококков, идентификация мультирезистентных штаммов микроорганизмов значительно затрудняет медикаментозное лечение ИЭ. Необходим поиск новых направлений терапии. Нерациональное использование антибактериальной терапии становится причиной «залеченности» заболевания и снижения частоты идентификации возбудителя ИЭ по результатам бактериологических исследований структур, вегетации, резецированных при кардиохирургических вмешательствах. Следствием этого является увеличение контингента больных, у которых отсутствует один из основных диагностических критериев ИЭ, а именно положительные результаты бактериологических исследований. Кроме того, в данных случаях антибиотикотерапия носит не этиотропный, а эмпирический характер.

До 60-х и даже 70-х годов XX ст. зеленящий стрептококк был основным возбудителем ИЭ, его высеваемость составляла 83-96% (Фуркало Н.К., Каминский А.Г., 1976). По данным А.А. Демина (1962), зеленящий стрептококк являлся возбудителем ИЭ более чем в 90% случаев, энтерококк — в 2-4%, реже — гемолитический стрептококк, стафилококк, пневмококк и др.

Наиболее общей тенденцией в этиологии ИЭ является изменение микробиологического профиля возбудителей заболевания. Так, до 1960 г. в 84-89% случаев у больных с ИЭ идентифицировали стрептококки, при которых течение заболевания было классическим (Roberts R.B. et al., 1979). С 1970 г. частота случаев ИЭ, вызванных стрептококками, снизилась до 58% (Tunkel A.R., Mandell G.L., 1992). В дальнейшем за аналогичные периоды времени (10 лет) частота возникновения ИЭ, вызванного стафилококковой инфекци-

ей, возросла с 10,0 до 30,0% (EtienneJ., Eykyn S.J., 1990; Sanabrin T.J. et al., 1990). ИЭ, обусловленный стафилококковой инфекцией, характеризуется более острым течением и более высокой частотой развития таких осложнений, как миокардиальные абсцессы, абсцессы фиброзного кольца клапанов сердца (Tunkel A.R., Mandell G.L., 1992; Kubak B.M. et al., 1996). Начиная с 1960 г. отмечается повышение частоты развития ИЭ, вызванного грамотрицательными бактериями, с 1,7 до 10,0% (Cohen P.S. etal., 1980; Trexler Hessen M., Abrutyn E., 1992) и грибковой микрофлорой — до 4,6% (Tunkel A.R., Mandell G.L., 1992), которую ранее практически не выявляли.

Однако по данным разных авторов вновь возросла роль зеленящего стрептококка — на его долю приходится от 40 до 70% случаев ИЭ с положительной гемокультурой. Второе место занимают стафилококки (15-40%). Спектр возбудителей ИЭ естественных и протезированных клапанов сердца (раннего и позднего ИЭ) различен (табл. 3).

**Частота регистрации возбудителей ИЭ естественных и протезированных клапанов сердца**

| Возбудитель | Частота (%) | | |
|---|---|---|---|
| | ИЭЕК | Ранний ИЭПК | Поздний ИЭПК |
| *Streptococci* | 50 | 10** | 30 |
| *S. viridans* | 35 | — | 25 |
| *S. bovis* | 15 | | 5 |
| *Enterococci* | 10 | | 5 |
| *Staphylococci* | 25 | 50 | 40 |
| *S. aureus* | 23 | 15 | 10 |
| Коагулазонегативные | 2 | 35 | 30 |
| Дифтероиды | — | 10 | 5 |
| Грамотрицательные бактерии | 6 | 15 | 10 |
| Грибы | 1 | 10 | 5 |
| Другие' | 8 | 5 | 5 |

* Включая возбудители ИЭ с отрицательной гемокультурой.
** Включая энтерококки.
ИЭЕК — ИЭ естественных клапанов сердца; ИЭПК — ИЭ протезированных клапанов сердца.

Возбудителями ИЭ могут быть стрептококки групп A, B, C, D, G и сателлиты стрептококков. Из стрептококков наиболее часто высевают зеленящий стрептококк. Его инвазии способствуют следующие факторы:

- хирургические манипуляции в полости рта
- тонзиллит
- фарингит
- синусит.

Эндокардит, вызванный зеленящим стрептококком, характеризуется подострым течением, ундулирующей лихорадкой, умеренной выраженностью патологического процесса.

К числу факторов риска ИЭ, вызванного *Str. pneumoniae,* относится пневмония, осложняющая течение послеоперационного периода после протезирования клапанов сердца. Пневмококковому эндокардиту свойственно острое течение, быстрое разрушение клапанного аппарата, абсцедирование миокарда, застойная сердечная недостаточность (СН).

В табл. 4 представлены данные зарубежных исследователей о высеваемости некоторых возбудителей ИЭ.

**Таблица 4**

**Частота идентификации возбудителей ИЭ при бактериологическом исследовании крови (%)***

| Источник, год | Вид возбудителя (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Золотистый стафилококк | а-Гемолитический стрептококк | Энтерококк | Грамотрицательные бактерии | Грибы |
| Whitby M. et al., 1985 | 13 | 42 | 9 | 1 | - |
| King J.W. et al., 1988 | 35 | 25 | 9 | 3 | 3 |
| Nissen H. et al.. 1992 | 28 | 22 | 8 | 2 | - |
| Watanakunakom C. et al., 1993 | 48 | 11 | 5 | 3 | 1 |
| HogevikH. et al., 1995 | 31 | 28 | 6 | 9 | 1 |
| VlessisA.A. et al., 1996 | 21 | 59** | - | - | - |
| BennM. et al., 1997 | 21 | 16 | 17 | _ | - |
| Средние показатели | 31 | 28 | 8 | 4 | 1 |

** Включая все стрептококки.

Возбудителями ИЭ могут быть стрептококки групп A, B, C, D, G и сателлиты стрептококков. Из стрептококков наиболее часто высевают зеленящий стрептококк (табл. 5).

Наиболее часто стафилококковую флору обнаруживают при ИЭ после:

- операций на сердце
- имплантации искусственного водителя ритма
- применения инвазивных инструментальных методов исследования
- длительного использования интравенозных катетеров
- программного гемодиализа,

а также:

- при инфицировании и нагноении ран
- образовании абсцессов
- ИЭ у наркоманов.

Стафилококковый эндокардит начинается остро, часто поражает интактные клапаны, быстро приводит к их деструкции. ИЭ,

Таблица 5

| Спектр возбудителей ИЭ | |
|---|---|
| **Грамположительные кокки** | **Грамотрицательные бактерии** |
| ***Streptococci viridans*** **(** a **- и b-гемолитические)** | • ***Campylobacter fetus*** |
| • ***S. mitis (S. mitior)*** | • ***Enterobacter*** |
| • ***S. mitis*** | • ***Eschirichia coli*** |
| • ***S. sanguis*** | • ***Klebsiella*** |
| • **S.** ***angiosus*** | • ***Legionella micdadei*** |
| • ***S. mutans*** | • ***Legionella pneumophiliae*** |
| • ***S.salivarius*** | • ***Rahnella aquatilis*** |
| • ***S. bovis*** | • ***Pasteurella dagmatis*** |
| • ***S. pneumoniae*** | • ***Pasteurella gallinarum*** |
| **Р-гемолитические стрептококки** | • ***Pasteurella multocida*** |
| • ***S. pyogenes*** **(группа А)** | • ***Pasteurella ureae*** |
| • ***S. agalacticae*** **(группа В)** | • ***Proteus*** |
| • ***S. equisimilis*** **(группа С)** | • ***Pseudomonas aeruginosa*** |
| • ***S. angionosus*** **(группа F)** | • ***Pseudomonas cepacia*** |
| • ***S. canis*** **(группа G)** | • ***Salmonella*** |
| **Энтерококки** | • **Serraf/a** |
| • ***E. feacalis*** **(группа D)** | • ***Yersinia enterocolitica*** |
| • ***E. faecium*** **(группа D)** | **Грамотрицательные кокки** |
| • ***E. durans*** | **НАСЕК бактерии** |
| • ***E. solitarius*** | • ***Heamophilus influenzae*** |
| • ***E. avium (не*** **группа D)** | • ***H. parainfluenzae*** |
| **Другие грамположительные кокки** | • ***H.aphrophilus*** |
| • **Abiotrop/wa** ***defectiva (S. defectivus)*** | • ***H.paraphrophilus*** |
| • ***Abiotrophia adiacens (S. adjacens)*** | • ***Actinobacillus actinomycetemcomitans*** |
| • ***Abiotrophia elegans*** | • ***Cardiobacterium hominis*** |
| • ***Aerococcus urinae*** | • ***Eikenella corrodens*** |
| • ***Gemella haemolysans*** | • ***Kingella denitrificans*** |
| • ***Gemella morbillorum*** | • ***Kingella kingae*** |
| • ***Lactococcus*** | **Другие грамотрицательные кокки** |
| • ***Pediococcus*** | • ***Acinetobacter calcoaceticus*** |
| **Стафилококки и родственные виды** | • ***Bordetella bronchiseptica*** |
| • ***S. aureus*** | • ***Bartonella*** |
| • ***S. epidermidis*** | • **Srycella** |
| . ***S. lugdunesis*** | **Анаэробные бактерии** |
| • ***Stomatococcus mucilaginous*** | • ***Anaerobiospirillum succiniproducents*** |
| • ***Micrococcus agilis*** | • ***Bacteroides fragilis*** |
| **Грамотрицательные кокки** | • ***Bacteroides oralis*** |
| • ***Neisseria gonorrhoeae*** | • ***Clostridium bifermentans*** |
| • ***N. meningitidis*** | • ***Clostridium innocuum*** |
| • ***N. subflava*** | • ***Clostridium perfringens*** |
| • ***Branhamella catarrhalis*** | • ***Fusobacterium necrophorum*** |
| **Грамположительные бактерии** | • ***Lactobacillus*** |
| • ***Actinomyces pyogenes*** | • ***Peptococcus*** |
| • ***Arcanobacterium haemolyticum*** | • ***Prevotella bivia*** |
| • ***Bacillus cereus*** | • ***Proprionibacterium acnes*** |
| • ***Bacillus subtilis*** | • ***Proprionobacterium granulosum*** |
| **Коринебактерии и дифтероиды** | • ***Veilonella dispar*** |
| • ***C. diphtheriae*** | **Филаментные бактерии** |
| • ***C. xerosis*** | • ***Actinomyces israelii*** |
| • ***C. pseudodiphtheriticum*** | • ***Mycobacterium tuberculosis*** |
| • ***C.jeikeium*** | • **Af.** ***chelonnei*** |
| • ***CDC-группа GI (LD3). G2 (LD2), 11*** | • **Al** ***fortuitum*** |
| • ***Listeria monocytogenes*** | • ***Nocardia asteroides*** |
| • ***Oerskovia turbata*** | **Внутриклеточные паразиты** |
| • ***Rothia dentocariosa*** | • ***Coxiella burnetii*** |
| | • ***Chlamydia psittaci*** |
| | • ***Chlamydia trachomatis*** |

вызванному золотистым стафилококком, свойственны гектический тип лихорадки, частое развитие тромбоэмболических осложнений.

Для ИЭ, вызванного коагулазонегативными штаммами стафилококка *(S. epidermidis, S. saprophiticus, S. haemolyticus, S. xylosus* и др.), характерны значительно менее выраженные клинические проявления по сравнению с таковыми при ИЭ, вызванном золотистым стафилококком.

Очаги инфекции при энтерококковом эндокардите обычно локализуются в пищеварительном тракте и мочевых путях, этот вид ИЭ, как правило, отмечают при:

- мочеполовой инфекции
- патологии пищеварительного тракта
- акушерско-гинекологических операциях
- катетеризации мочевого пузыря
- использовании внутриматочных контрацептивов.

ИЭ энтерококковой этиологии отмечается крайне злокачественным течением, частым развитием тромбоэмболических осложнений, устойчивостью к большинству используемых антибиотиков.

В развитии ИЭ не утратили роли грамотрицательные возбудители (протей, сальмонеллы, синегнойная палочка, клебсиелла) и грибы (табл. 6).

**Грибковые микроорганизмы — возбудители ИЭ**

| Часто выявляемые грибковые микроорганизмы | Частота, % |
|---|---|
| ***Candida*** | |
| • ***C. albicans*** | **32** |
| • ***C. stellatoidea*** | |
| • ***C. parapsilosis*** | **23** |
| • ***C. guillermondii*** | |
| • ***C. krusei*** | |
| • ***C. tropicalis*** | |
| ***Aspergillus*** | **27** |
| ***Curvularia genuculata*** | |
| ***Hormondendrum dermatitidis*** | **10** |
| ***Mucoracae*** | |
| ***Torulopsis glabrata*** | |
| **Другие** | **8%)** |
| ***Acremonium (Cephalosporium)*** | ***Histoplasma capsulatum*** |
| ***Arnium leporiunum*** | ***Lecycthophora*** |
| ***Blastomyces dermatitidis*** | ***Paecilomyces*** |
| ***Blastoschizomyces capitatus*** | ***Penicillum*** |
| ***Chrysosporium*** | ***Phycomyces*** |
| ***Coccidiodes immitis*** | ***Rhodotorula*** |
| ***Coprinius*** | ***Saccharomyces cerevisiae*** |
| ***Cryptococcus neoformans*** | ***Scedosporium*** |
| ***Fusarium*** | ***Trichosporon beigelli*** |
| ***Hansenula*** | ***Wangiella dermatitidis*** |

При ИЭ, особенно у пациентов с иммунодефицитными состояниями, вызванными опухолевыми заболеваниями и применением цитостатиков, возможно сосуществование двух и более возбудителей. Полимикробная бактериемия характеризуется галопирующим течением, наличием поливальвулярных поражений, частым вовлечением в процесс миокарда, быстрым развитием СН.

## ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Основой патогенеза ИЭ являются нарушения внутрисердечной гемодинамики, травматизация участков клапанного или пристеночного эндокарда, бактериемия, снижение резистентности организма, исходно сопутствующая патология внутрисердечных структур врожденного или приобретенного генеза. Последняя предрасполагает к развитию ИЭ, поскольку является причиной локальных гемодинамических нарушений, среди которых выделяют три основных варианта:

- высокая скорость патологической струи крови (регургитация на МК или АК)
- высокая скорость кровотока из камеры сердца с высоким давлением в камеру сердца с низким давлением (дефект межжелудочковой перегородки)
- узкое сообщение между двумя камерами сердца или участками магистрального сосудистого русла, вследствие чего возникает большой градиент (перепад) давления (дефект межжелудочковой перегородки, САК, коарктация аорты).

Локальные нарушения гемодинамики ведут к повреждению (слущиванию) эндотелия, который становится потенциальным активатором тромбогенеза, а участки поврежденного эндокарда становятся исходными очагами инфицирования при транзиторной бактериемии. Как правило, условия для образования колоний микроорганизмов возникают при переходе инфицированного потока крови из полости высокого давления в полость малого давления. Данный патогенетический механизм объясняет, почему желудочковая поверхность створок АК и предсердная поверхность створок МК являются первичными зонами локализации инфекционного процесса. Аналогичные повреждения обычно располагаются дистальнее участков коарктации аорты или в легочной артерии у больных с открытым артериальным протоком.

Появление микроорганизмов в кровяном русле — явление не частое. Вместе с тем банальные медицинские манипуляции, очаги хронической инфекции и даже обычный туалет полости рта могут оказаться источниками развития транзиторной бактериемии (табл. 7).

Вероятность развития ИЭ при транзиторной бактериемии зависит от ее массивности, частоты и видовой принадлежности возбудителя. Так, например, при бактериемии, возбудителем которой

**Таблица 7**

**Частота возникновения транзиторной бактериемии после различных диагностических и лечебных процедур (Durack D.T., Phil D., 1995)**

| Процедура | Частота, % |
|---|---|
| Экстракция зуба | 60 |
| Снятие зубного камня | 88 |
| Тонзиллэктомия | 35 |
| Аденомэктомия при стерильной моче | 12 |
| Аденомэктомия при инфицированной моче | 60 |
| Гастродуоденофиброскопия | 4 |
| Колоноскопия | 5 |
| Ретроградная панкреатохолангиография | 5 |
| Ирригоскопия | 10 |
| Ректороманоскопия | [C4] |

явился золотистый стафилококк, риск развития ИЭ составляет почти 100% (Тазина С.Я., Гуревич М.А., 1999).

Фиксация возбудителя к эндотелию происходит при наличии двух групп факторов — локальных и общих. К первой группе относятся врожденные и приобретенные морфологические изменения клапанного аппарата и других структур сердца (традиционно считается, что эндокардит «ложится в ложе» ревматического порока) и связанные с ними изменения сердечной гемодинамики. Деструктивные изменения эндокарда могут также возникать вследствие механической травматизации эндокарда во время внутрисердечных манипуляций (однократная катетеризация сердца в течение нескольких минут делает эндокард чувствительным к микробной инвазии на протяжении нескольких дней), оперативных вмешательств на сердце, при ранении сердца и др.

При транзиторной бактериемии происходит бактериальная колонизация тромбоцитарно-фибриновых комплексов с формированием вегетации.

Повреждение эндотелиальной поверхности клапана обнажает тромбогенный субэндотелиальный коллаген, что ведет к отложению фибрина с последующим формированием небактериальных тромботических эндокардиальных повреждений (НТЭП) (рис. 6). НТЭП могут лизироваться, разрешаться либо персистировать. Персистирующее НТЭП может вызывать эмболию, организовываться или кальцифицироваться. Если НТЭП колонизируют микроорганизмы, то развивается бородавчато-язвенный эндокардит. Микроорганизмы размножаются в фибрин-тромбоцитарном окружении вегетации, при которых существует высокий риск отрыва и эмболии жизненно важных органов. Микроорганизмы, находящиеся

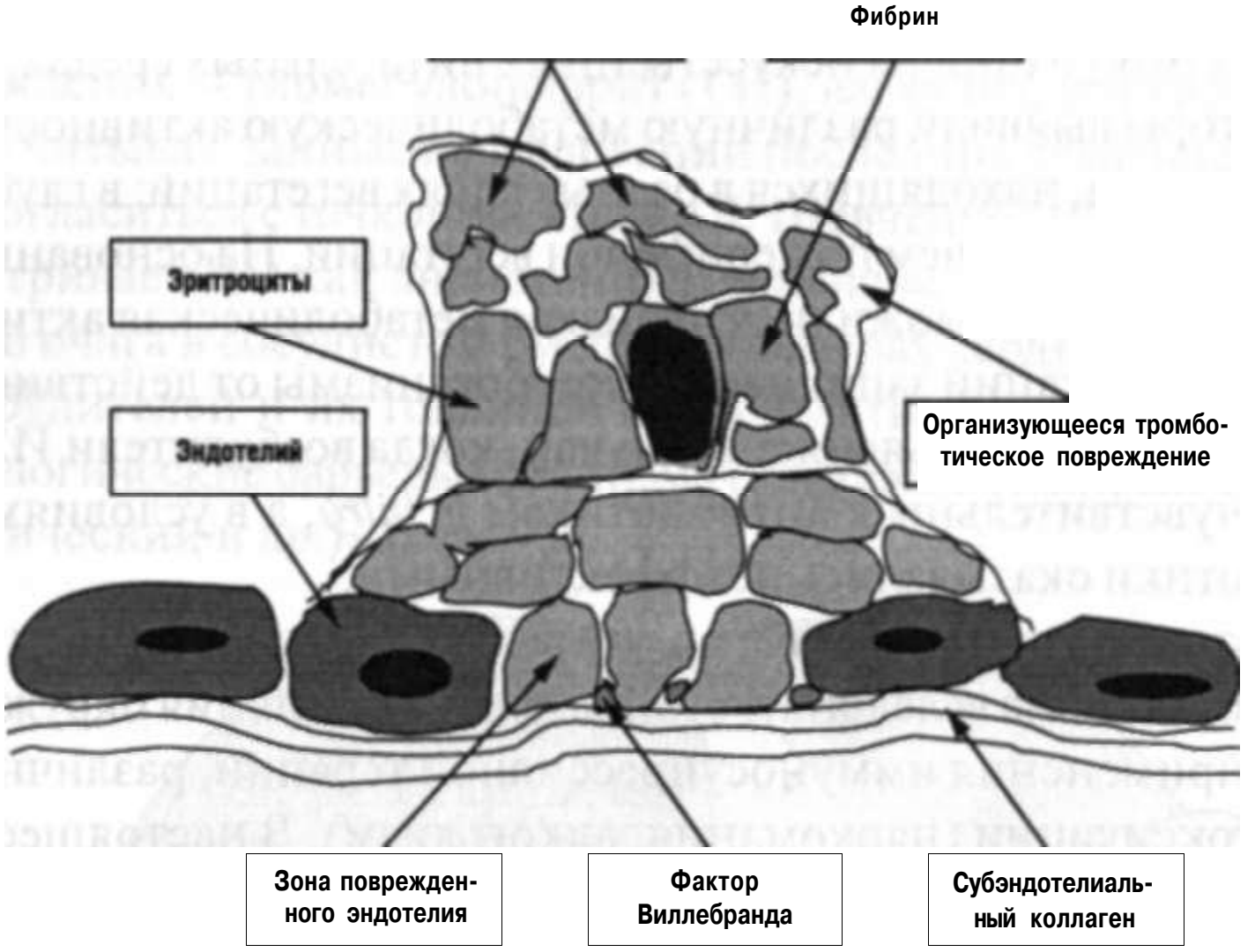



*Рис. 6. Небактериальный тромботический эндокардит. Тромбоциты, фибрин, эритроциты скапливаются вокруг зоны повреждения*

глубоко внутри вегетации, обладают пониженным метаболизмом и не высвобождаются в ток крови.

Инвазия микроорганизмов в фиброзную оболочку клапанов приводит к формированию микроабсцессов, содержащих микроорганизмы, находящиеся в состоянии значительно сниженного метаболизма. В около 30% случаев развитию ИЭ не предшествовала патология сердца, включая НТЭП (Silver M.D., 1991; Dariouche R.O., Hamill R.J., 1994; Wfeinstein J., Brusch J.L., 1996).

Некоторые микроорганизмы, такие как золотистый стафилококк, ряд штаммов стрептококков, сальмонеллы, риккетсии, боррелии и кандиды способны инфицировать интактные эндотелиоциты либо путем взаимодействия специфических гликопротеидов (золотистый стафилококк, стрептококки), либо эндотелиального фагоцитоза. Фактически эндотелиоциты могут также захватывать метаболически латентные микроорганизмы. Микроорганизмы, повреждая эндотелий, обнажают субэндотелиальный коллаген, что способствует агрегации тромбоцитов и полимеризации фибрина с последующим формированием вегетации на поверхности клапана.

В 1972 г. D.T. Durack и соавторы провели серию фундаментальных экспериментов на кролях. Они установили, что микроорганизмы, погруженные в фибрин, становятся недосягаемыми для лей-

коцитов, а скорость их роста была такой же, как и в оптимальных условиях инкубации на искусственных питательных средах. Кроме того, авторы выявили различную метаболическую активность микроорганизмов, находящихся в разных слоях вегетации: в глубине — значительно ниже, чем по периферии вегетации. На основании этих данных они предположили, что низкая метаболическая активность в глубине вегетации защищает микроорганизмы от действия антибиотиков. Все это объясняет те случаи, когда возбудители ИЭ были высокочувствительны к антибиотикам *in vitro,* а в условиях *in vivo* антибиотики оказывались неэффективными.

Ко второй группе факторов относятся нарушения иммунного статуса организма вследствие отрицательного влияния окружающей среды, применения иммуносупрессивной терапии, различных видов интоксикации (наркомания, алкоголизм). В настоящее время особо актуальными становятся состояния, обусловленные инфицированием вирусом иммунодифицита человека, а также вирусом гепатита В и С, цитомегаловирусом.

Попадание потенциального возбудителя в сеть пристеночного тромба (даже временного, который через несколько минут будет лизирован фибринолитической системой крови) приведет к тому, что защищенный структурами тромба от фагоцитов возбудитель будет делиться, увеличивая образуемую колонию.

Высокопатогенные микроорганизмы вызывают быструю деструкцию клапанов и их изъязвления, что приводит к развитию недостаточности клапанов, менее патогенные — менее существенные изменения, однако они могут приводить к формированию больших вегетации, способных затруднить кровоток через клапанное кольцо, закупорить просвет магистрального сосуда или оторваться, образуя эмболы. Чаще возникает эмболия сосудов головного мозга, селезенки, почек, кишечника, венечных артерий, артерий конечностей. Эндокардит ПКС служит причиной инфаркта и образования абсцессов легких.

Распространение инфекционного процесса на структуры и ткани, окружающие клапан, ведет к формированию абсцессов и фистул. Возможна диссеминация возбудителя с формированием метастатических инфекционных очагов (в большей степени характерно для острого течения ИЭ).

Длительно существующий инфекционный процесс при подостром ИЭ способствует образованию большого количества иммун-

ных комплексов, что вызывает процессы иммунологического повреждения — гломерулонефрит(ГН), васкулит, миокардит, артрит.

Учитывая данные исследований последних десятилетий, следует согласиться с точкой зрения Ю.Л. Шевченко (1996), который рассматривает ИЭ как ангиогенный сепсис «с локализацией первичного очага в сосудистом русле или камерах сердца с поступлением возбудителей и их токсинов непосредственно в кровоток, минуя биологические барьеры организма (эпителиальный, тканевый, лимфатический и др.)» (рис. 7).

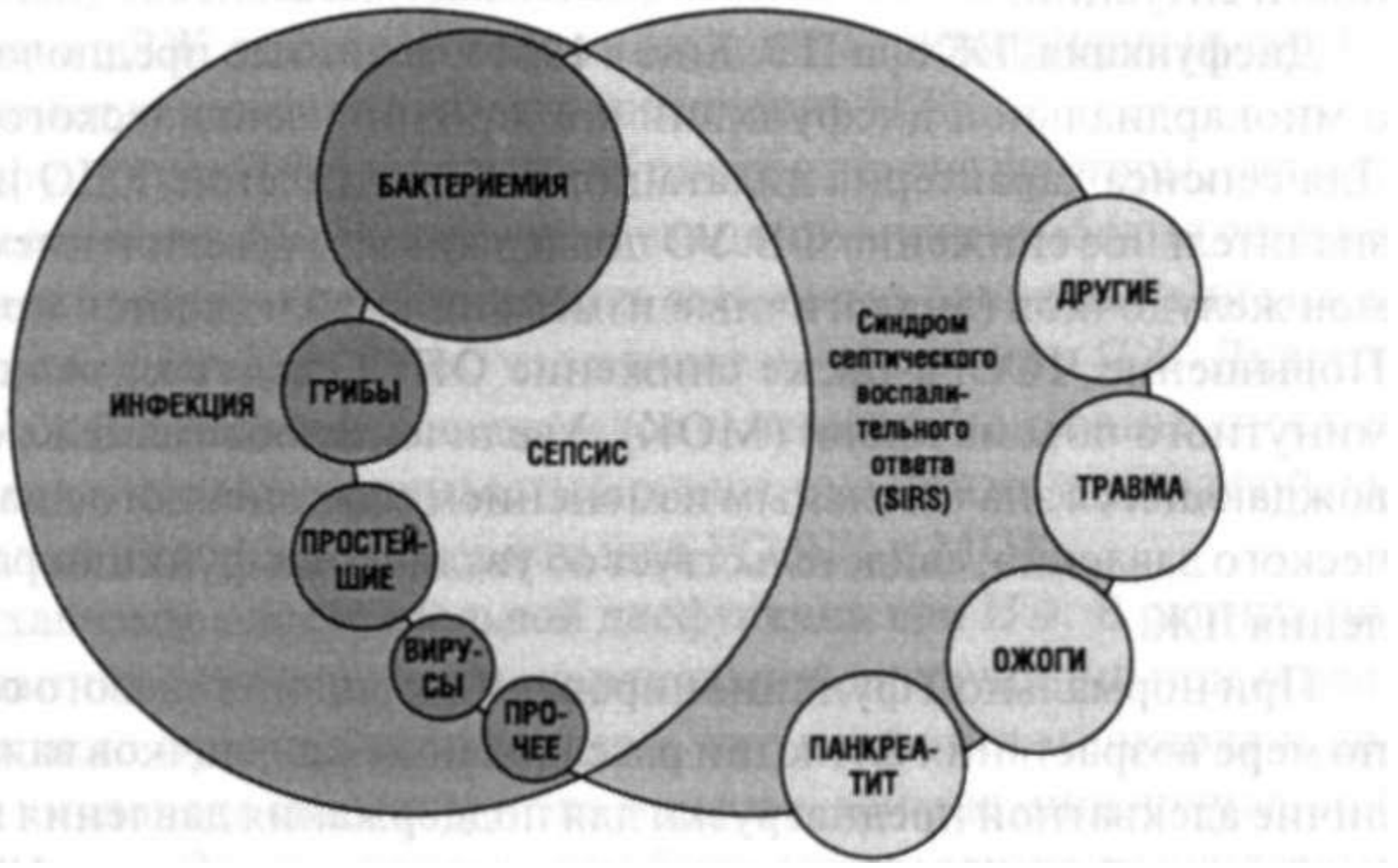



*Рис. 7. Патогенетические компоненты сепеиса*

Данный подход к оценке ИЭ предопределяет и ограниченные возможности в изолированном медикаментозном лечении заболевания. Ликвидация очага инфекции, расположенного внутри полостей сердца, лекарственными средствами возможна при отсутствии тяжелых септических осложнений, а именно: дисфункции миокарда, левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков, резкого снижения общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и возникновения сепсис-индуцированной гипотензии, развития острой регургитации на М К и/или АК — все они являются важными факторами риска госпитальной летальности.

Септический процесс вызывает ряд характерных изменений функций миокарда и гемодинамики во время активной фазы эндокардита. Эти изменения обычно налагаются на гемодинамические нарушения, причиной которых является деструкция клапанов. Важ-

но отличить кардиоваскулярные проявления сепсиса от эффектов клапанной недостаточности. Только тогда можно своевременно принять обоснованное решение о выполнении хирургического вмешательства. Знание и правильное толкование сепсис-индуцированных изменений функций сердца — увеличение конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объемов, снижение фракции выброса (ФВ), поддержание нормальных ударного объема (УО) и сердечного выброса вследствие повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ОПСС — облегчит оценку ургентности ситуации.

**Дисфункция ЛЖ при ИЭ**. Еще в 1951 г. возникло предположение О миокардиальной дисфункции как причине септического шока. Для сепсиса характерна дилатация ЛЖ, увеличение КДО и КСО, значительное снижение ФВ. УО поддерживается увеличением объемов желудочков (аналогичные изменения наблюдаются при СН). Повышение ЧСС, а также снижение ОПСС ведут к увеличению минутного объема крови (МОК). Увеличение объема ЛЖ, сопровождающееся значительным изменением его конечного диастолического давления, свидетельствует об увеличении функции расслабленияЛЖ.

При нормальном функционировании клапанов «левого сердца» по мере возрастания функции расслабления желудочков важно наличие адекватной преднагрузки для поддержания давления наполнения, необходимого, в свою очередь, для поддержания УО. При ИЭ, когда подобные изменения сочетаются с недостаточностью МК и АК, ситуация значительно ухудшается. УО поддерживается объемом регургитации, а сердечный выброс значительно уменьшен вследствие снижения функции миокарда и клапанной дисфункции.

**Дисфункция ПЖ при ИЭ**. ПЖ имеет несколько особенностей. В отличие от Л Ж, стенки ПЖ тоньше, более податливы (эластичны), давление в его полости ниже, чем в Л Ж. Эти функциональные и морфологические особенности отражают значительно более низкое сопротивление сосудов малого круга кровообращения по сравнению с ОПСС. Соответственно компенсаторное обеспечение УО ПЖ уступает таковому ЛЖ. Для сепсиса характерно повышение сосудистого сопротивления в системе легочной артерии. Увеличение УО и функции расслабления ПЖ ведет к увеличению его КДО. Таким образом, несмотря на то что при сепсисе увеличивается функция расслабления ЛЖ и ПЖ, последний вынужден работать в усло-

виях повышенного сопротивления в малом круге кровообращения, ЛЖ при этом работает в условиях сниженного ОПСС.

При ИЭ дисфункция клапанов предъявляет дополнительные требования к ПЖ. Недостаточность МК и АК ведет к повышению давления в ЛП и к дальнейшему повышению сопротивления сосудов малого крута кровообращения. Вследствие регургитации на трикуспидальном клапане происходит увеличение КДО и КСО ПЖ дополнительно к уже имевшимся изменениям, вызванным непосредственно септическим процессом (увеличение функции расслабления ПЖ). Поскольку соотношение давление/объем в ПЖ ниже по сравнению с таковым в ЛЖ, то острой фазе эндокардита трикуспидального клапана может часто сопутствовать увеличение ПЖ.

На функцию ПЖ могут влиять также и другие факторы, связанные с сепсисом. Нарушение коагуляции и микроэмболия сосудов легочной артерии могут повышать сосудистое сопротивление в малом круге кровобращения, что влияет на давление в ПЖ. Диастолическая дилатация ПЖ сочетается с относительной ригидностью перикарда, что может привести к смещению межжелудочковой перегородки в сторону ЛЖ, уменьшая УО ЛЖ и МОК.

**Механизмы миокардиальной дисфункции при ИЭ.** В ранних исследованиях механизмов миокардиальной дисфункции при сепсисе возникло предположение о том, что перфузия миокарда и доставка кислорода снижены и это ведет к развитию миокардиальной дисфункции. Это предположение было опровергнуто результатами нескольких исследований, не обнаруживших корреляции между коронарным кровотоком и потреблением кислорода миокардом у больных с сепсисом (исследование проводили путем катетеризации коронарного синуса). В дальнейшем было выявлено некоторое увеличение коронарного кровотока у больных с сепсисом (Dhainaut J.F. et al., 1987). Более того, обнаружено полный захват молочной кислоты кардиомиоцитами, что противоречит гипотезе о тканевой гипоксии (Cunnion R.E. et al., 1986). В других исследованиях отмечено снижение поглощения субстратов гликолиза и возможно увеличение использования аминокислот, особенно глутамина и глутамата, при сепсисе (Hotchkiss R.S. et al., 1991). Сепсис ассоциирован с огромным потенциалом реактивного кислородообразования общим пулом клеток белой крови (Vlessis A.A., Bartos D. et al., 1995). Возможно, увеличение реактивного метаболизма кислорода в сердце и других органах (почки, легкие, печень) может играть важную роль

в миокардиальной и мультиорганной дисфункции (Vlessis A.A., Goldman R.K. et al., 1995). Другие авторы описывают циркулирующий миокардиальный депрессивный фактор с молекулярной массой от 500 до 5000 кД (Parillo J.E. et al., 1985). Сыворотка крови больных с сепсисом подавляет степень и скорость сокращения в культуре неонатальных миоцитов. Сыворотка тех же больных после выздоровления обладает лишь незначительным влиянием на контрактильную функцию культуры миоцитов. Кроме того, степень угнетения контрактильной функции миоцитов коррелирует со степенью снижения ФВ ЛЖ у больных с сепсисом.

Существуют также другие механизмы, влияющие на процесс возбуждение-сокращение. SIRS (septic inflammatory response sindrome — синдром септического воспалительного ответа) может индуцировать снижение уровня ионизированного кальция (Woo P. et al., 1979). Обнаружена корреляция этого показателя со смертностью. На процесс возбуждение-сокращение также может влиять снижение внутриклеточного уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в миоците, снижение ответа на адренергическую стимуляцию и др. (Carmona R.A. et al., 1985; Shepard R.E. et al., 1986; Reithmann C. et al., 1993).

## ПАТОМОРФОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Вегетации, перфорации створок, абсцессы фиброзных колец клапанного аппарата и интрамиокардиальные очаги инфекции являются патоморфологическими проявлениями бородавчато-язвенного или полипозно-язвенного эндокардита. Вегетации представляют собой скопление тромбоцитов, фибрина, микроорганизмов, экзополисахаридов и некротических остатков погибших микроорганизмов и клеток воспаления. Вегетации могут образовываться на любом участке эндокарда — непосредственно на створках клапана, на эндокарде желудочков, пристеночных тромбах, эндокарде предсердий, а также на интиме крупных сосудов.

Вегетации на атриовентрикулярных клапанах обычно развиваются со стороны предсердий, а на полулунных клапанах — со стороны желудочков. Вегетации обычно развиваются вдоль свободного края клапанов и могут распространяться на прилегающий клапан, образуя «целующиеся» вегетации.

Макроскопически вегетации и несущие их створки могут выглядеть по-разному, в зависимости от вида инфекционного агента, наличия или отсутствия предшествовавшей патологии клапанов и вирулентности инфекционного агента.

Неконтролируемый инфекционный процесс вызывает деструкцию клапанного аппарата сердца, развитие более крупных вегетации, способных к эмболизации периферическоих сосудов или окклюзии клапанных отверстий.

При подостром эндокардите на клапанах можно обнаружить зоны с вегетациями, чередующиеся с участками заживления различных стадий. В некоторых случаях изъязвление створок могут быть единственным свидетельством наличия ИЭ.

И при остром, и подостром течении ИЭ в процесс могут вовлекаться соседние с клапанами структуры (например, хорды, папиллярные мышцы) или формироваться миокардиальный абсцесс, микотические аневризмы, перфорации перегородок а также гнойный или фибринозный перикардит.

С помощью патогистологических исследований можно исключить патологические процессы, способные «маскировать» ИЭ. К ним относятся:

- НТЭП (могут обусловливать развитие ИЭ)

- аутоиммунные заболевания (ревматический вальвулит, эндокардит Либмана—Сакса при системной красной волчанке, узелковый полиартериит, болезнь Бехчета, антифосфолипидный синдром)
- неоплазмаассоциированный эндокардит (миксома предсердий, марантический эндокардит на фоне аденокарциномы, поражение клапанов при лимфоме, карциноид)
- изменения клапанов после операции (швы, гранулематозное воспаление вокруг инородного тела, тромб).

Гистологически вегетации представляют собой аморфную массу из фибрина и тромбоцитов, в которую погружены большое количество микроорганизмов и воспалительных клеток. Острый ИЭ имеет ряд особенностей, свойственных быстрому деструктивному процессу. Агрегаты фибрина и тромбоцитов у нелеченных пациентов содержат преимущественно нейтрофильные гранулоциты и бактерии.

Разрывы коллагеновых и эластиновых волокон воспалительными или бактериальными клетками могут иметь молниеносный характер и приводить к быстрой деструкции клапанов. Явления организации тромба, инфильтрации фибробластами и неоваскуляризации (т.е. признаки репарации) отсутствуют. Быстрорастущие, большие, рыхлые вегетации при остром ИЭ часто распространяются на соседние с клапанами структуры и склонны к эмболизации.

Сопутствующие повреждения миокарда отмечаются в 88-100% случаев (Silver M.D., 1991; Weinstein J., BruschJ.L., 1996). Наиболее часто выявляют миокардиты с нейтрофильной инфильтрацией и участками нагноения. Эмболизация венечных сосудов оторвавшимися вегетациями может привести к развитию инфаркта миокарда (ИМ) с соответствующей клиникой и гистологическими изменениями.

Таким образом, микроскопическая картина варьирует от участка к участку. В отличие от скоплений микроорганизмов, обнаруживаемых при остром ИЭ, при подостром его течении инфекционных агентов выявляют лишь фокально. Среди воспалительных клеток преобладают лимфоциты, гистиоциты и гигантские полинуклеарные клетки с фагоцитированными бактериями. Зоны активного инфекционного процесса соседствуют с участками его разрешения (определяются по меньшему количеству микроорганизмов, наличию фиброза, грануляционной ткани с неоваскуляризацией и даже кальцификацией коллагеновых и эластиновых волокон). В прилегающем миокарде выявляют диффузные или локальные

скопления лимфоцитов, моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов, чаще в периваскулярных зонах. Также можно обнаружить зоны некроза с дегенерацией мышечных волокон, фиброзом и репарацией различных стадий, иногда — явления васкулита.

# КЛАССИФИКАЦИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Многочисленные классификации ИЭ, как правило, рассматривают вопросы клинического проявления и течения в соотношении с самой длительностью заболевания. При этом не учитывается тот факт, что ИЭ по своему патогенезу является ангиогенным сепсисом, и требует неотложного проведения лечебных мероприятий.

Для установления правильного диагноза и быстрого выбора тактики лечения необходима современная клиническая классификация заболевания, которая учитывала бы его этиологию, патогенез и морфологию, отражала бы многогранность клинической картины и его эволюцию. В плане своевременности кардиохирургического вмешательства первостепенное значение приобретают степень клапанной дисфункции и состояние гемодинамики, идентификация возбудителя заболевания и контролируемость инфекционного процесса, характер развившихся экстракардиальных осложнений и наличие признаков полиорганной недостаточности.

В историческом аспекте автором первой классификации ИЭ (которые он именовал «бактериальными») был Liebman. Он выделил острую и подострую форму болезни, а также предложил этиологическую классификацию по возбудителям, выделенным из крови больного.

В 1926 г. Н.Д. Стражеско объединил все виды эндокардита под понятием endocarditis lente и все случаи затяжного эндокардита в зависимости от клинических проявлений, течения и исхода распределил на три группы:

I. Длительностью до 3 мес:

- Endocarditis acuta benigna — острый доброкачественный эндокардит
- Endocarditis acuta maligna — острый злокачественный (септический) эндокардит

II. Длительностью от 3 до 6 мес:

- Endocarditis subacuta benigna — подострый доброкачественный эндокардит
- Endocarditis subacuta maligna — подострый злокачественный (септический) эндокардит

III. Длительностью свыше 6 мес:

- Endocarditis chronica benigna — хронический доброкачественный эндокардит

- Endocarditis larwata benigna — доброкачественный вялотекущий эндокардит
- Endocarditis chronica maligna — хронический злокачественный (септический) эндокардит
- Endocarditis in fausta — эндокардит с неопределившимся течением.

В 1932 г. Г.Ф. Ланг предложил следующую классификацию градации эндокардита:

1. Острый септический стрептококковый.
2. Подострый септический.
3. Ревматический.
4. Переходные формы (между ревматическим и септическим эндокардитом).
5. Стафилококковый эндокардит.
6. Пневмококковый эндокардит.
7. Эндокардит неясной этиологии.

Деление ИЭ на острый и подострый в прошлом четко определялось вирулентностью возбудителя. Расширение спектра возбудителей заболевания привело к тому, что микроорганизмы, ранее считавшиеся возбудителями исключительно подострого ИЭ вызывали молниеносное течение болезни и наоборот. В настоящее время классификация ИЭ на острый и подострый имеет большее значение в плане неотложности оказываемой помощи и риска развития осложнений.

По классификации В.Х. Василенко (1964) выделяют следующие группы эндокардита:

1. Септический (бактериальный) (endocarditis septica seu bacterialis): острый и подострый (lenta).
2. Ревматический (endocarditis rheumatica): острый первичный, возвратный, латентный, излеченый рубцовый.
3. Различной этиологии (сифилитический, туберкулезный, травматический — послеоперационный); тромбоэндокардит пристеночный — при ИМ, миокардите; клапанный абактериальныйтромботический, атипический веррукозный, фибропластический пристеночный, эндомиокардиофиброз, фибробластоз пристеночный, эндокардиофиброз пристеночный.

Первая фундаментальная клиническая классификация и основные критерии активности (табл. 8) ИЭ была разработана А.А. Деминым и Ал .А. Деминым в 1978 г. Авторы предложили следующие шесть разделов:

1. Этиологическая характеристика.
2. Патогенетическая фаза.

**Таблица 8**

**Основные клинические и лабораторные критерии определения активности инфекционного («бактериального») эндокардита (Демин АА, Демин Ал А. 1978)**

| Критерии | Степень активности | | |
|---|---|---|---|
| | III | II | 1 |
| Лихорадка | 39-40 °С | 37-38 °С | Субфебрилитет или отсутствует |
| Озноб | + | + - | |
| Пот | + | + - | – |
| Общее состояние | Тяжелое | Средней тяжести | Относительно удов-летворительное |
| Увеличение селезенки | + | + | + - |
| ГН | Диффузный | Очаговый | Очаговый |
| Формирование свежего порока сердца | Быстрое | Медленное | Медленное |
| Динамика сердечных шумов | Быстрая | Медленная | Медленная |
| Динамика тонов сердца | Быстрая | Медленная | Медленная |
| Миокардит | Диффузный | Очаговый | Очаговый |
| СН | + - | + - | + - |
| Геморрагии | + | + - | – |
| Тромбоэмболия | + | + - | – |
| Артралгия, артрит | + - | + - | – |
| Гемокультура | + | + | + - |
| НБТ-тест, % | >35 | 15-35 | 15 |
| СОЭ, мм/ч | 40 | 20-40 | 20 |
| Анемия | + | + | + - |
| Лейкопения | Иногда лейкоцитоз | + | + - |
| Тромбоцитопения | + | + | + - |
| Формоловая проба | + | + - | – |
| СРБ | + | + - | – |
| Фибриноген, г/л | 6-10 | 5-6 | 4-5 |
| у-Глобулинемия,% | 25-45 | 20-25 | 10-15 |

Примечание: (+) — частое наличие или значительная выраженность симптома; (+ -) — наличие симптома необязательно или меньшей выраженности; (-) — симптом отсутствует.

3. Степень активности.
4. Вариантттечения.
5. Клинико-морфологическая форма болезни.
6. Ведущая органная патология.

**Клиническая классификация инфекционного («бактериального») эндокардита (Демин А.А., Демин Ал.А., 1978)**

**I. Этиологическая характеристика**

Грамположительные бактерии

1. Стрептококки:
   - зеленящий
   - анаэробный
   - энтерококк

2. Стафилококки:
- золотистый
- белый

Грамотрицательные бактерии
- кишечная палочка
- синегнойная палочка
- клебсиелла
- протей

Бактериальные ассоциации

L-Формы

Грибы:
- кандида
- гистоплазма
- аспергилла

Риккетсии

Вирусы Коксаки

**II. Патогенетическая фаза**

1. Инфекционно-токсическая.
2. Иммуновоспалительная.
3. Дистрофическая.

**III. Степень активности (см. табл. 8)**

Высокая **(III)**

Умеренная **(II)**

Минимальная **(I)**

**IV. Вариант течения**

1. Острый
2. Абортивный (выздоровление)
3. Хронический (рецидивирующий)

**V. Клинико-морфологическая форма**

1. Первичная (на интактных клапанах)
2. Вторичная (при клапанных и сосудистых повреждениях — сочетание с эндартериитом): ревматические пороки, сифилитические, атеросклеротические, волчаночные, травматические пороки и артериовенозные аневризмы, комиссуротомные протезы клапанов, искусственные сосудистые анастомозы, шунты при хроническом гемодиализе, клапаны трансплантантов сердца.

**VI. Ведущая органная патология**

Сердце: ИМ, порок, миокардит, аритмия, недостаточность кровообращения **(I—II—III** стадии)

Сосуды: геморрагии, васкулит, тромбоэмболия

Почки: диффузный нефрит, нефротический синдром, очаговый нефрит, инфаркт, почечная недостаточность

Печень: гепатит, цирроз

Селезенка: спленомегалия, инфаркт, абсцесс

Легкие: пневмония, абсцесс, инфаркт

Нервная система: менингоэнцефалит, гемиплегия, абсцесс мозга

Эта классификация содержит ряд несоответствий с современными представлениями относительно ИЭ. Так, большинство современных клиницистов и ученых выделяют два типа течения заболевания — острое и подострое. Кроме того, некоторые авторы склонны выделять еще и затяжную форму ИЭ (Бугкевич О.М., Виноградова Т.Л., 1997), протекающего более доброкачественно и обычно вызываемого маловирулентными стрептококками.

Отраженное в данной классификации понятие об активности ИЭ и ее степени не соответствует морфологической картине, обнаруживаемой при оперативном лечении больного с ИЭ (Шевченко Ю.Л., 1995). Так, часто при минимальных очагах инфекционной деструкции эндокарда отмечают яркую клиническую картину и выраженные изменения показателей лабораторных исследований. И, наоборот, при тяжелом бактериальном поражении внутрисердечных структур с их разрушением, при наличии обширного инфекционного субстрата в камерах сердца, абсцедировании клинические признаки минимально выражены и порой без изменений соответствующих показателей лабораторных исследований. Вероятно, понятие активности перенесено авторами классификации из ревматологии, где выделение степени активности процесса действительно в большинстве случаев очерчено четкими лабораторными критериями.

Классификация Деминых отмечается больше терапевтической, чем хирургической направленностью и недостаточно совершенна для решения вопросов оперативного лечения. На основе этой классификации в Клинике сердечно-сосудистой хирургии им. акад. П.А. Куприянова Военно-медиц хирургическую классификацию ИЭ (Шевченко ЮЛ., 1995) (табл. 9).

Задачей классификации авторы считают такую систематизацию этиологических и патогенетических факторов, клинических и морфологических проявлений, результатов инструментальных и лабораторных исследований, а также осложнений заболевания, на основе которой возможны *объективное обоснование показаний к выпол-*

**Таблица 9**

**Клинические и лабораторные критерии определения активности ИЭ (Шевченко Ю.Л. 1995)**

| Критерии | Простая бактериемия | Токсическая бактериемия | Сепсис |
|---|---|---|---|
| Температура тела | Субфебрильная или нормальная | До 37,8 °С | Выше 37,8 °С |
| Озноб | – | + - | + |
| Артромиалгия | + - | + | +++ |
| Кожные проявления | – | + - | + |
| Увеличение селезенки | – | + - | + |
| Бактериемия:<br>• артериальная<br>• венозная | + | + | <br>+<br>+ |
| СОЭ, мм/ч | <20 | 20-40 | >40 |
| Протеинурия | Следы белка | Слабо выраженная | Выраженная |
| Красная кровь | Тенденция к анемии | Анемия | Выраженная анемия |
| Количество лейкоцитов | Норма | 10-15 тыс. | >15 тыс. или лейкопения |
| Лимфоциты | >25% | 10-20% | <10% |
| Лейкоцитарный индекс интоксикации | <5 | 5-20 | >20 |
| Концентрация фибриногена | до 600 мг/л | 700-900 мг/л | >900 мг/л |
| Степень агрегации эритроцитов | H I | III | IV |
| Степень агрегации тромбоцитов | + - | + | ++++ |
| Изогемагглютинины (а/р) | Норма | 1 512-1 1024<br>1:256-1:1024 | 1:2048 |

Примечание: (+) — частое наличие или значительная выраженность симптома: (+-) — наличие симптома необязательно или меньшей выраженности: (-) — симптом отсутствует.

*нению оперативного вмешательства на сердце* (ликвидация септического очага и наиболее рациональная коррекция нарушений внутрисердечной гемодинамики), выбор оптимальных сроков его осуществления, прогнозирование его эффективности и риска. Поскольку наибольшее значение с хирургической точки зрения имеет характер внутрисердечной патологии при ИЭ, эта часть классификации разработана более детально.

**Хирургическая классификация ИЭ (Шевченко Ю.Л., 1995)**

**I. Этиологическая характеристика**

Грамположительные возбудители

*Стрептококки:*

- зеленящий
- анаэробный
- энтерококк

*Стафилококки:*

- золотистый
- белый

Грамотрицательные возбудители:

- кишечная палочка
- синегнойная палочка
- клебсиелла
- протей

Бактериальные ассоциации

L-Формы

Грибы:

- кандида
- гистоплазма
- аспергилла

Риккетсии

Вирусы Коксаки

**П.** Патогенетическая **фаза**

- Инфекционно-токсическая
- Иммуновоспалительная
- Дистрофическая

**III. Вариант течения**

1. Острый
2. Хронический:
   - активно-рецидивирующий
   - вялотекущий
   - латентный

**IV. Формы клинического проявления**

1. Активный эндокардит (см. табл. 18):
   - простая бактериемия
   - токсическая бактериемия
   - сепсис
2. Ремиссия

**V. Исходная** морфологическая **основа**

1. Первичный ИЭ
2. Вторичный ИЭ:
   - ВПС
   - ППС (ревматические, атеросклеротические, сифилитические, туберкулезные)
   - травма сердца: ранения (огнестрельные, ножевые, ушибы); постоперационное повреждение эндокарда (коррекция ВПС, ППС, после закрытой митральной комиссуротомии, лечебной катетеризации камер сердца, ангиокардиографии)

- постинфарктный ИЭ
- опухоли сердца
- инородные тела в сердце (синтетические, биологические, пули и огнестрельные осколки)
- искусственные клапаны (механические, биологические протезы)

**VI. Морфологические изменения в сердце**

1. Патоморфологическая стадия инфекционного поражения эндокарда: отечная, язвенная, язвенно-тромботическая, инфильтративная, язвенно-бородавчатая, деструктивная, абсцедирующая, гранулирующая, рубцово-язвенная, смешанная, кальциноз.

2. Локализация и распространенность инфекционного процесса. Эндокардит правой или левой половины сердца:

- изолированный клапанный: митральный, аортальный, митрально-аортальный, трикуспидальный и прочие сочетания клапанов
- предсердный: пристеночный, аурикулярный, клапанный, перегородочный
- желудочковый: клапанный (створчатый, хордальный, ануляр-ный, сочетанные поражения клапанных структур); пристеноч-ный (трабекулярный, перегородочный, интрамуральный, суб-аортальный, папиллярный)
- эндоаортальный: изолированный, с поражением венечных артерий (септический коронарит)
- эндопульмональный
- сочетания
- инфекционный панкардит

**3.** Характер разрушения внутрисердечных структур.

Разрыв хорд или папиллярных мышц атриовентрикулярных клапанов, разрыв створок клапанов, отрыв створок от фиброзного кольца, перфорация створок, краевой дефект створок (разрушение или подворот), аневризматическая деформация клапанов и перегородок, дефекты перегородок (аортожелудочковые, аортопредсердные, межжелудочковые, желудочково-предсердные), обтурация полости сердца инфицированным тромбом или опухолью

**VII. Стадия нарушения кровообращения**

**I, II А, II Б, III**

**VIII. Осложнения**

(Патология других органов и нарушение их функции)

Почки: инфаркт, диффузный ГН, очаговый нефрит, нефротический синдром, почечная недостаточность.

Легкие: пневмония, инфаркт, абсцесс, легочная гипертензия.

Печень: гепатит, цирроз.

Селезенка: спленомегалия, инфаркт, абсцесс, разрыв.

Нервная система: острое нарушение мозгового кровообращения, гемиплегия, менингоэнцефалит, абсцесс, киста.

Сосуды: геморрагический васкулит, тромбоэболия, аневризма, тромбоз, тромбофлебит.

Клиническая классификация ИЭ была разработана в Институте сердечно-сосудистой хирургии (ИССХ) им. А.Н. Бакулева РАМН (схема).

Согласно этой классификации острым ИЭ считается процесс длительностью 4-6 нед независимо от эффекта проводимой антибактериальной терапии.

Разделение клинического течения ИЭ на острое и подострое хотя и закономерно, но во многом условно, так как в подострой стадии состояние больных может быть не менее тяжелым в связи с дальнейшим разрушением клапана сердца и быстрым нарастанием СН. В то же время септический синдром может быть ярко выражен и при подостром течении.

Иногда больные умирают вследствие остро развившейся деструкции клапана и интоксикации, однако чаще всего острый ИЭ переходит в подострую форму с сохраняющимся септическим синдромом в активной стадии или с периодами ремиссии и обострения.

ИЭ в фазе обострения диагностируют при его возобновлении в срок до 6 мес после лечения антибиотиками; рецидиве ИЭ — при обострении инфекционного (септического) процесса спустя 6 мес и более после прекращения антибактериальной терапии.

В отношении вопроса о взаимоотношениях рецидива ИЭ и повторного развития ИЭ после успешного или относительно успешного, но не завершенного лечения, существует также другая точка зрения. М.И. Теодори (1965) и Т.Л. Виноградова (1996) выделяют ранние и поздние рецидивы. Временные границы возникновения раннего рецидива составляют первые 3 мес после наступления клинической ремиссии, позднего — много месяцев, реже — 1-2 года. Т.Л. Виноградова считает рецидив поздним, если он возник через 6 мес после достижения клинико-бактериологической ремиссии.

Протезирование сердечных клапанов привело к созданию нового «плацдарма» для инфекционного поражения, появилась новая форма эндокардита — ИЭ протезированных клапанов сердца. В кар-

**Схема**

**Клиническая классификация ИЭ (ИССХ им. А.Н. Бакулева РАМН)**

диохирургии общепринято выделять ранний ИЭ протезированного клапана сердца (ИЭПК), развившийся в сроки до 2 мес после операции протезирования клапана, и поздний ИЭПК — через 2 мес и более. Однако известны и другие временные рамки возникновения раннего и позднего ИЭПК — 4мес (Moore-Gillon J. et al., 1983) и 1 год (Calderwood S.B. et al., 1985).

В некоторых случаях активный процесс на клапанах при подостром течении излечивается.

Следует также выделять группу больных, у которых активный процесс протекает с осложнениями (развитием микотических аневризм, внутрисердечных абсцессов, периферическое распространение инфекции).

Далека от совершенства детализация ИЭ, предложенная Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (1995):

**133.0 Острый и подострый** ИЭ:

- бактериальный
  инфекционный без детального уточнения
  медленнотекущий

- злокачественный
- септический
- язвенный.

В случаях идентификации возбудителей используется дополнительный код (В 95-96):

**В 95.** Стрептококки и стафилококки как причины болезней, классифицированных **в** других рубриках.

**В 96.** Другие бактериальные агенты как причины болезней, классифицированных **в** других рубриках.

Проведенный в октябре 1999 г. Объединенный пленум кардиологов и кардиохирургов Украины предложил следующую рабочую классификацию ИЭ:

I. Активность процесса:
- активный
- неактивный

II. Эндокардит естественных клапанов сердца:
- первичный
- вторичный (ППС, ВПС, травма, инородные тела)
- эндокардит протезный

III. Локализация:
- АК
- МК
- трикуспидальный клапан
- клапан легочной артерии
- эндокард предсердий или желудочков

IV. Возбудитель:
- грамположительные микроорганизмы
- грамотрицательные микроорганизмы
- L-формы
- риккетсии
- грибы

V. Стадия клапанного порока, стадия СН

VI. Осложнения.

Пример формулировки диагноза: первичный ИЭ АК стафилококковой *(S. epidermidis)* этиологии, активной фазы, недостаточность АК IVстепени, СН НА, ФК III; острое нарушение мозгового кровообращения (02.02.2000).

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Анализ клинических наблюдений свидетельствует, что симптомы ИЭ развиваются в течение двух недель после возникновения бактериемии. Классическими проявлениями ИЭ являются: лихорадка, вальвулит с развитием шума, клапанной регургитацией или изменение существовавшей раннее аускультативной картины сердца, спленомегалия, анемия, эмболические осложнения. Довольно часто отмечают не все клинические проявления или течение заболевания скрытое. Поэтому всегда необходима настороженность в отношении ИЭ относительно больных с необъяснимыми повышениями температуры тела и полиорганной патологией.

Клинические проявления ИЭ разнообразны и изначально возможны нарушения в деятельности различных систем организма. В основе проявления доминирующих признаков и симптомов заболевания лежат четыре механизма:

1) очаг инфицированного воспаления клапанного или париетального эндокарда и связанное с ним развитие внутрисердечных осложнений;
2) эмболии различных сосудистых бассейнов;
3) бактериемия и возникновение очагов распространяющейся инфекции;
4) циркуляция иммунных комплексов и других иммунопатологических факторов.

Клиническая картина современного ИЭ характеризуется нетипичностью проявлений. Некоторые авторы считают «типичным атипичное течение ИЭ». На эволюцию клинической манифестации заболевания повлияли следующие факторы:

- изменение этиологического профиля ИЭ (повышение роли стафилококка и грамотрицательной флоры и снижение частоты выделения стрептококков)
- увеличившаяся сенсибилизация населения
- появление новых видов ИЭ (у наркоманов; постоперационный; после длительных внутривенных инфузий; у ранее «излечившихся» от него больных и др.).

### Общие клинические проявления ИЭ

У части пациентов с ИЭ наблюдают симптомы стремительно развивающегося процесса, в большинстве случаев — различные не-

специфические симптомы, часто в течение нескольких недель до установления диагноза. К этим симптомам относятся:

- лихорадка
- озноб
- повышенное потоотделение
- недомогание
- анорексия
- уменьшение массы тела (иногда на несколько десятков килограмм).

Лихорадка — наиболее частый симптом ИЭ, обнаруживаемый у большинства пациентов (поданным разных авторов — у 64-93%) с ИЭ неизмененных клапанов. Лихорадку также часто отмечают у пациентов с ранним ИЭ протезированных клапанов (около 85% случаев) (Sandre R.M., Shafran S.D., 1996). При позднем ИЭ протезированных клапанов лихорадка возникает у 58-79% пациентов, при ИЭ у инъекционных наркоманов — в 75-88% случаев (Armstrong W.S., Shea M., 1999).

Степень повышения температуры тела может быть разной. У '/3 пациентов с ИЭ естественных клапанов фиксируют субфебрильную температуру. У пациентов с ранним ИЭ протезированных клапанов и при ИЭ у инъекционных наркоманов отмечают тенденцию к более значительному повышению температуры тела (Armstrong W.S., Shea M., 1999).

У пациентов пожилого возраста, особенно с симптомами застойной СН, почечной недостаточности, а также после предшествовавшей антибиотикотерапии может отмечаться лишь незначительное повышение температуры. В ряде случаев температура тела у них может быть нормальной. У пациентов этой категории, как правило, более выражены симптомы анорексии и уменьшение массы тела по сравнению с таковыми у лиц молодого возраста.

Длительность периода существования неспецифических симптомов (до появления патогномоничных симптомов ИЭ) различна. Так, в среднем от начала заболевания до манифестации симптомов у пациентов с ИЭ естественных клапанов проходило около 29 дней (Sandre R.M., Shafran S.D., 1996). У пациентов с ранним ИЭ протезированных клапанов и у инъекционных наркоманов с ИЭ этот период оказался короче (в среднем 13 и 11 суток соответственно) (Garvey G.J., Neu H.C., 1978; Sandre R.M., Shafran S.D., 1996). Пневмококковый и стафилококковый ИЭ манифестирует раньше по

сравнению со стрептококковым, энтерококковым, анаэробным и ИЭ с отрицательной гемокультурой. У пациентов, умерших от ИЭ, этот период длился в два раза дольше (61 день) по сравнению с таковым у выживших больных (32 дня) (Pelletier L.L.Jr., Petersdorf R.G., 1977).

Длительность лихорадки после начала специфической терапии ИЭ может служить прогностическим признаком. Длительная лихорадка ассоциируется с эмболизацией крупных сосудов и признаками нарушений микроциркуляции. Смертность при лихорадке, длящейся более 1 нед лечения, значительно превышает таковую при быстрой нормализации температуры тела: 18 и 2% соответственно (Lederman M.M. et al., 1992).

## Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы

Принципиально важными в многообразии дисфункции клапанного аппарата сердца при ИЭ являются:

1) сам факт наличия шума клапанной регургитации;
2) относительно быстрая динамика аускультативной картины;
3) появление или прогрессирование признаков СН.

Патогномоничным симптомом ИЭ является формирование порока сердца вследствие разрушения инфекционным процессом внутрисердечных структур. Чаще поражаются АК и МК (табл. 10).

Различные шумы в сердце регистрируют у более 90% больных с ИЭ (рис. 8, 9), реже — при вторичном ИЭ (рис. 10). Они могут возникать как вследствие исходно существовавшей внутрисердечной патологии, так и как непосредственный результат инфекционного процесса на створках клапанов.

**Таблица 10**

**Поражение клапанов сердца при ИЭ***

| Источник, год | АК | МК | АК и МК | ТК |
|---|---|---|---|---|
| WitbyM. etal., 1985 | 44 | 35 | 15 | 0 |
| NissenH. etal., 1992 | 58 | 32 | 5 | 2 |
| Watanakunakorn C. etal., 1993 | 22 | 29 | 7 | 5 |
| Hogevic H. et al., 1995 | 44 | 29 | 15 | 7 |
| Vlessis A.A. etal., 1996 | 31 | 42 | 4 | 5 |
| Benn M. et al., 1997 | 43 | 42 | 11 | 3 |
| Средние показатели | 38 | 34 | 8 | 4 |

* % от общего числа обследованных пациентов.
ТК — трехстворчатый клапан.

АК чаще поражается при первичном ИЭ (см. рис. 8, 9), реже - при вторичном ИЭ (см. рис. 10). В начальный период повреждения клапана аорты до развития выраженных симптомов его недостаточности в части случаев удается выслушать систолический шум. Он,

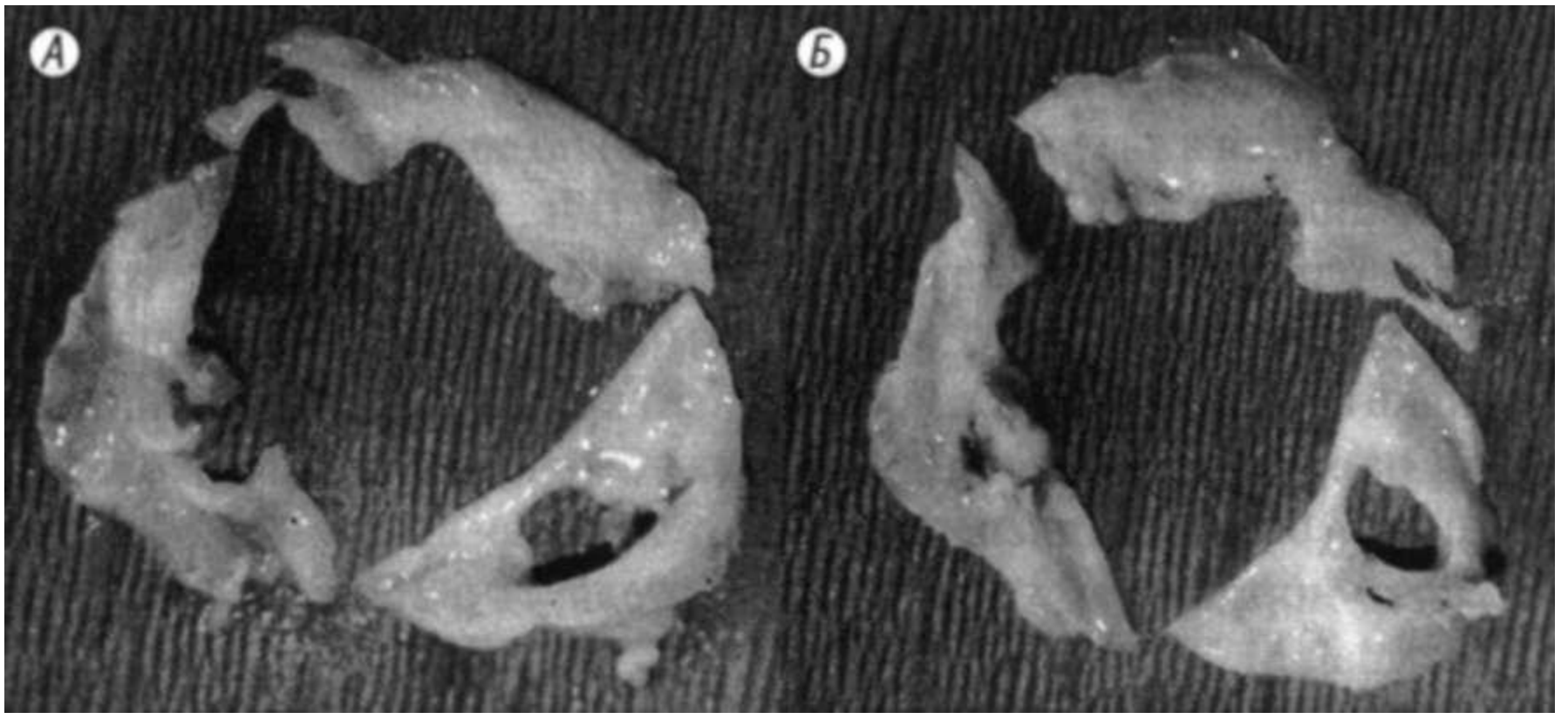



*Рис. 8. Анатомически нормальный АК (3 створки). Вегетации левой коронарной створки, перфорация некоронарной створки (А — аортальная поверхность, Б — желудочковая поверхность)*

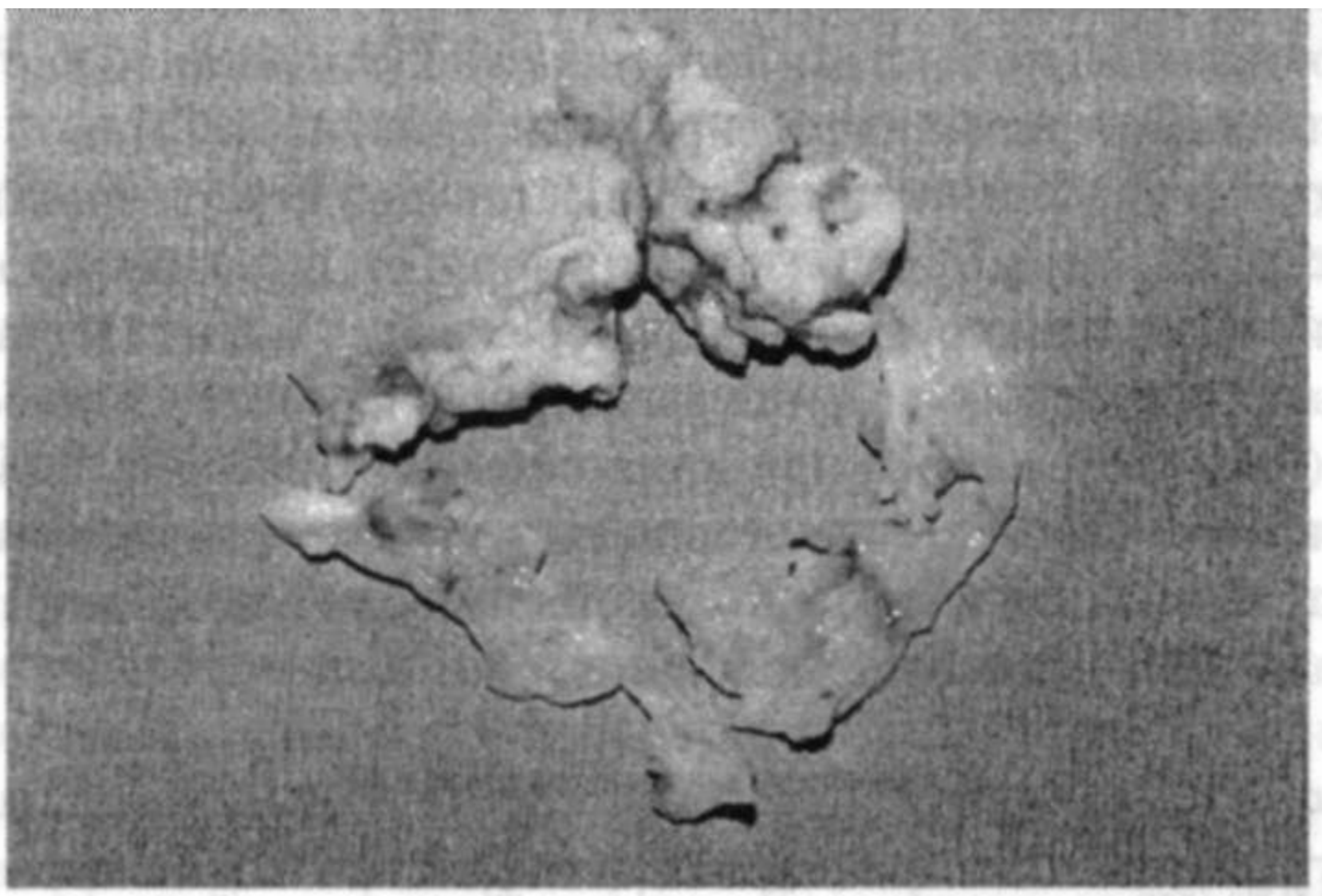


*Рис. 9. Анатомически нормальный АК(3 створки). Вегетации всех трех створок, деструкция клапана (см. цветную вклейку)*

как и появляющийся позже протодиастолический шум, обычно лучше выслушивается не во втором межреберье справа от грудины, а в точке Боткина и обусловлен появлением полипозных образований, локализующихся на створках АК. Шум усиливается по мере разрушения клапана. Характерным, но редким признаком выраженного повреждения клапанного аппарата является внезапное появление музыкального шума на верхушке сердца, обусловленного перфорацией створок клапана. Для поражения АК также харак-

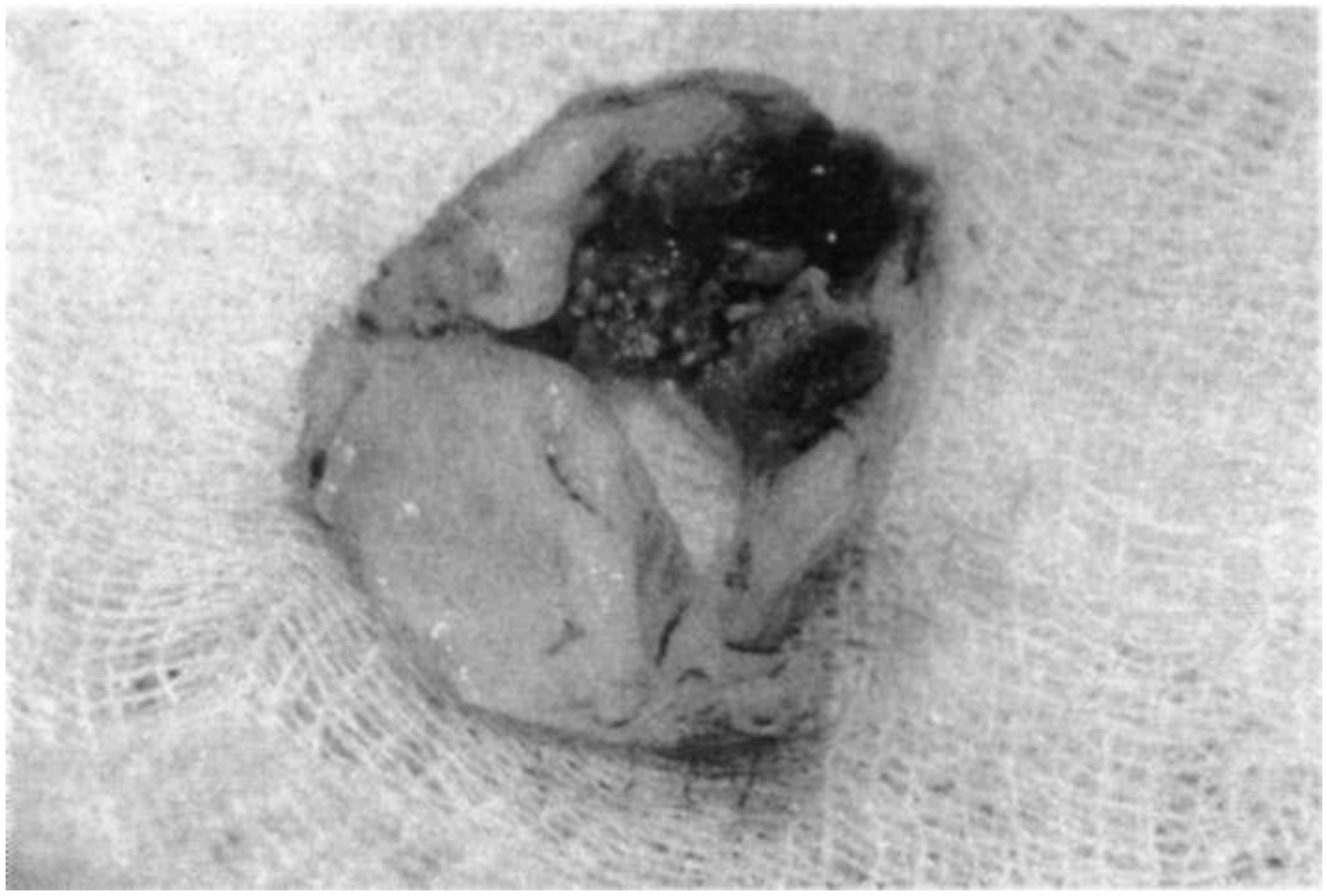


*Рис. 10. Вторичный ИЭ с поражением АК на фоне ревматизма, кальциноза створок*

терно ослабление второго тона над аортой и снижение диастолического АД.

Диагностика острой аортальной регургитации (ОАР) затруднена. В случае хронической аортальной регургитации большой УО, выбрасываемый в аорту в систолу, компенсирует объем регургитации во время диастолы. Этот УО создает ряд физикальных признаков хронической аортальной регургитации. Однако при ОАР эксцентрическая гипертрофия миокарда Л Ж не успевает развиться, поэтому большой УО и высокое пульсовое давление отсутствуют. Единственным признаком ОАР являются дующий диастолический шум, определяющийся вдоль левого края грудины, и мягкий первый сердечный тон. Высокое конечное диастолическое давление в декомпенсированном Л Ж при ОАР вызывает быстрое диастолическое выравнивание давлений в аорте и ЛЖ, что укорачивает аортальный шум регургитации. Это высокое диастолическое АД также вызывает преждевременное закрытие МК (до систолы желудочков).

При предположении о наличии ОАР необходимо всегда выполнять эхокардиографию (эхоКГ), по данным которой, как правило, определяют причину ОАР. Исследование также позволяет подтвердить наличие преждевременного закрытия МК, что является крайне неблагоприятным прогностическим признаком.

МК чаще поражается при вторичном ИЭ (рис. 11, 12), реже — при первичном ИЭ (рис. 13-15). Об активности инфекционного

процесса на МК свидетельствуют нарастание со временем систолического шума над верхушкой и ослабление первого тона. О наличии острой митральной регургитации можно судить по остро возникшему систолическому шуму. Так как результатом острой митральной регургитации является большая предсердная V-волна,

*Рис. 11. Вторичный ИЭ с поражением МКна фоне его миксоматозной дегенерации. Поражение передней створки (предсердная поверхность)*

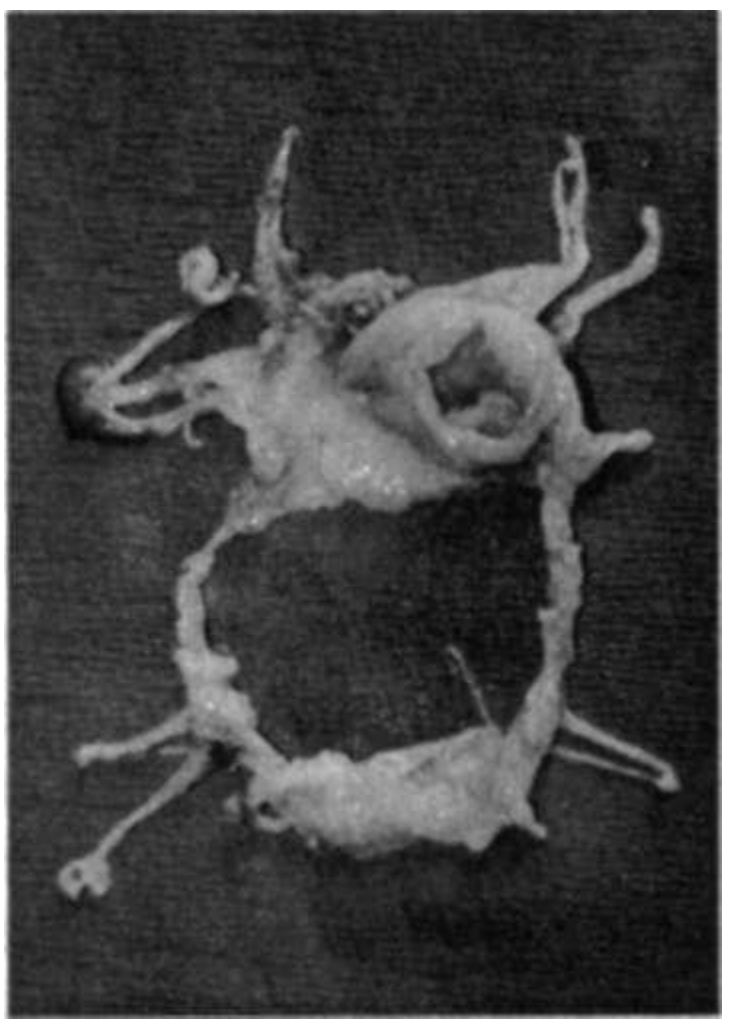


*Рис. 12. Вторичный ИЭ на фоне миксоматозной дегенерации створок. Абсцесс и перфорация передней створки (предсердная поверхность) (см. цветную вклейку)*

*Рис. 13. Первичный ИЭ МК. Очаги воспаления створок (предсердная поверхность)*

*Рис. 14. Первичный ИЭ МК. Абсцесс основания передней створки (предсердная поверхность) (см. цветную вклейку)*

градиент систолического АД между левым предсердием (ЛП) и Л Ж быстро выравнивается, уменьшая градиент и укорачивая шум. Для митральной регургитации обычно характерен голосистолический шум, однако в данном случае скорее можно наблюдать ранний систолический шум. Систолический шум митральной регургитации может иногда заглушаться застойными хрипами в легких. В отличие от хронической митральной регургитации, при которой всегда

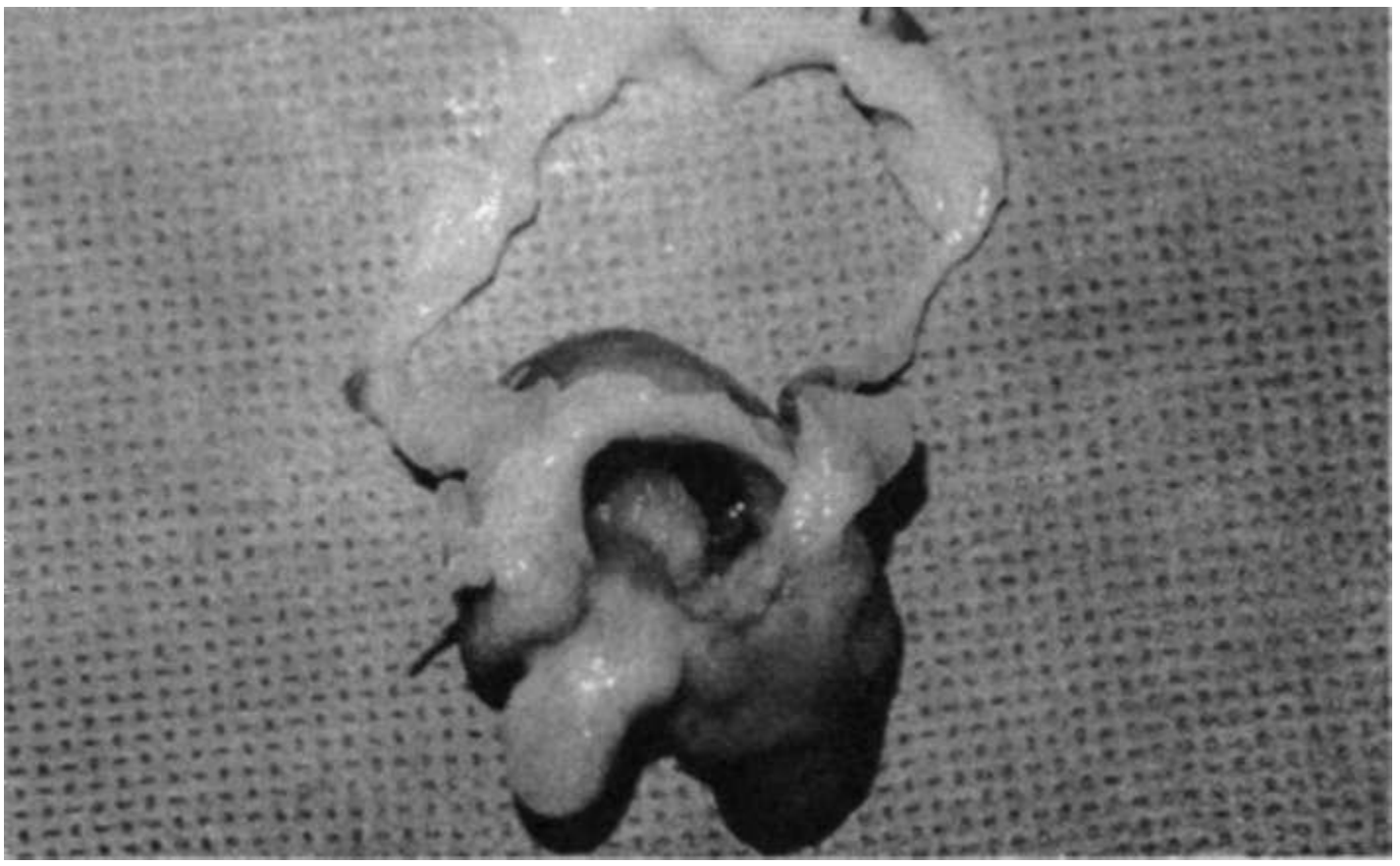


*Рис. 15. Первичный ИЭ. Массивный абсцесс задней створки МК (предсердная поверхность) (см. цветную вклейку)*

наблюдается увеличение ЛЖ, при остром процессе размеры ЛЖ значительно не увеличены. Уменьшенный объем крови, изгоняемой в аорту, обусловливает раннее закрытие АК.

Трикуспидальную регургитацию обычно распознают по наличию голосистолического шума, выслушиваемого над мечевидым отростком грудины. Во время вдоха интенсивность шума возрастает (симптом Риверо—Корвалло). Однако усиление шума может и не быть в случае компрометированной функции ПЖ, когда вдох не вызывает увеличения УО ПЖ. ПЖ увеличен и определяется в виде толчка в правой парастернальной области. Печень увеличена и пульсирует.

При первичном остром ИЭ у $^{2}/_{3}$ больных шум может отсутствовать до формирования гемодинамически значимого порока, и более выраженными будут симптомы интоксикации.

При вторичном ИЭ необходимо очень часто и внимательно выслушивать сердце. Появление новых шумов, изменение выраженности и продолжительности ранее существовавших шумов, меняющаяся сила тонов помогают выявить особенности нового поражения ранее поврежденных клапанов. Более объективным является ультразвуковой мониторинг клапанов и других структур сердца.

При первичном подостром ИЭ в первые недели после возникновения, реже в первые 2 или даже 3 мес признаки поражения клапанного аппарата сердца могут протекать латентно, что значительно затрудняет своевременное распознавание болезни.

При изолированном поражении МК с развититем его недостаточности данные аускультации не всегда помогают в диагностике, так как систолический шум на верхушке может быть обусловлен другими причинами, например, сопутствующей анемией или миокардитом.

При диффузном миокардите на фоне ИЭ наряду с признаками СН возможны тахикардия или брадикардия, экстрасистолия, нарушение проводимости, втом числе и предсердно-желудочковой, мерцательная и другие виды аритмии.

Причиной миокардита при ИЭ могут быть:

- микроабсцессы
- коронарный васкулит
- влияние иммунных комплексов
- повреждение токсинами микроорганизмов.

Следует иметь в виду, что СН, нарушение ритма сердца, в том числе и фибрилляция предсердий, могут быть обусловлены не миокардитом, а дистрофическими изменениями миокарда, развивающимися вследствие наличия порока сердца.

Появление признаков СН в начале заболевания, их прогрессирование и уменьшение выраженности при успешном лечении дают основание для распознавания диффузного миокардита.

Существенное значение имеет динамическая электрокардиография (ЭКГ), при которой можно выявить изменение положения сегмента ST и формы зубца *T*. Необходимо отметить, что эти признаки могут быть также обусловлены наличием анемии или влиянием лекарственных средств.

Интерпретация изменений аускультативной картины затруднена, так как изменение сердечного шума может быть связано с наличием у больного лихорадки и/или анемии, часто обнаруживаемые при ИЭ и являются одной из причин гемодинамических нарушений. Кроме того, ИЭ может протекать с инфекционным поражением пристеночного эндокарда без вовлечения клапанов, что не проявляется сердечным шумом.

Наиболее частое осложнение ИЭ со стороны сердечно-сосудистой системы — СН. Декомпенсация сердечной деятельности наблюдается у 15-65% пациентов и является наиболее частой причиной их смерти (Wfeinstein L., Brusch J.L., 1996). В некоторых случаях ИЭ клиническая картина тяжелой СН доминирует, что наиболее характерно для больных пожилого и старческого возраста.

По данным J.P. Petitalot и соавторов (1985), из 101 больного ИЭ, осложнившимся застойной СН, у 64% ее симптомы в клинической картине ИЭ преобладали. У 70% больных причиной развития СН была недостаточность АК и МК, причем наиболее тяжелая и ранняя — при аортальной регургитации.

**Поражения сердца при ИЭ**

- Эндокардит
- Миокардит
- Перикардит (реактивный, гнойный)
- Клапанный порок сердца
- Застойная СН
- Абсцесс миокарда
- Инфаркт миокарда

Наиболее частая причина застойной СН — недостаточность АК, ниже — миокардит. Развитие острой недостаточности МК у пациентов с недостаточностью АК может быть обусловлено гемодинамическими причинами, а не инфицированием. Обратный ток крови через аортальное отверстие может вызвать эрозирование передней створки МК или разрыв хорды. У пациентов с подобными осложнениями выше риск развития СН.

Деструкция или перфорация створок клапанов и разрыв хорд могут возникать вследствие воздействия самих вегетации. Крайне редко обструкция большими вегетациями может быть причиной стенозирования клапанного отверстия; это особенно характерно для грибкового эндокардита (см. рис. 4,5,12; рис. 16).

Миокардиальные абсцессы обычно образуются при ИЭ, вызванном вирулентными микроорганизмами, такими, как золотистый стафилококк, кишечная палочка, синегнойная палочка. Миокардиальные абсцессы обнаруживают при аутопсии в 20% случаев (Weinstein L., Rubin R.H., 1973; Weinstein L., Brusch J.L., 1996).

При ИЭ протезированного клапана часто выявляют перивальвулярные абсцессы, прилегающие к протезу. При ИЭ естественных клапанов перивальвулярные и анулярные абсцессы локализуются в области АК чаще, чем в области МК или атриовентрикулярного кольца.

К осложнениям миокардиального абсцесса относят:

- усугубление поражения клапанного аппарата сердца
- нарушение проводимости

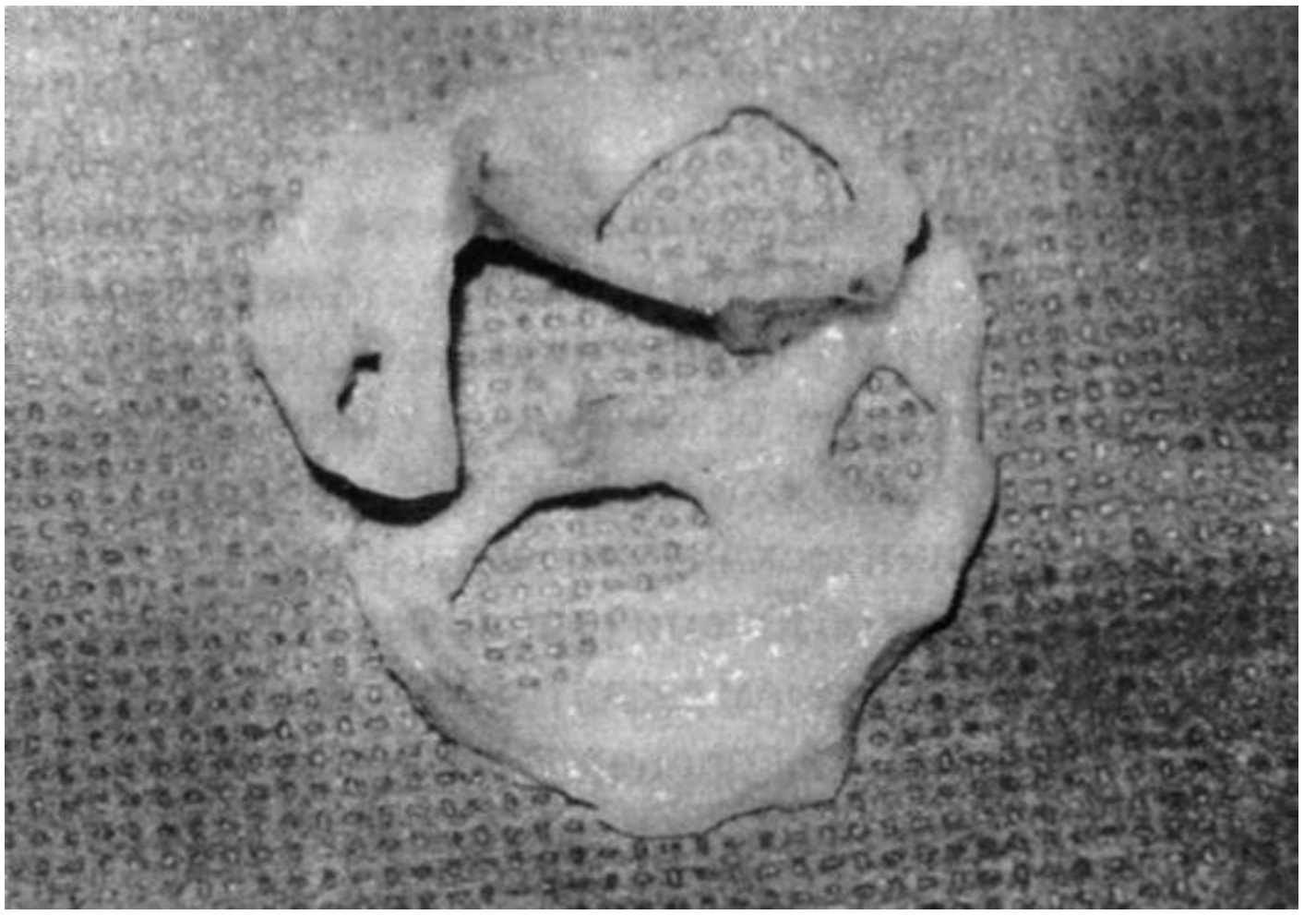


*Рис. 16. Вторичный ИЭ с поражением ЛКна фоне ревматизма (фиброз, перфорации всех трех створок). Аортальная поверхность (см. цветную вклейку)*

- формирование фистул
- сдавление коронарных артерий
- гнойный перикардит.

Тип нарушения проводимости может указать на возможную локализацию абсцесса. Так, возникшая блокада пучка Гиса предполагает распространение перивальвулярного аортального абсцесса, тогда как AV-блокада свидетельствует о распространении абсцесса М К на AV-узел. Причиной желудочковой экстрасистолии может быть абсцесс миокарда желудочка, а разрыв абсцесса в перегородке между камерами сердца приведет к формированию фистулы и сбросу крови слева направо.

Гнойный перикардит может быть обусловлен разрывом перивальвулярного абсцесса. В дальнейшем могут возникнуть тампонада сердца или пиогемоперикард.

Негнойный перикардит также обнаруживают при ИЭ. Выделяют несколько причин его развития:

- отложение в перикарде И К
- обострение ревматизма
- уремия (почечная недостаточность вследствие ГН)
- ИМ.

Эмболизация или сдавление коронарных артерий может привести к развитию ИМ — редкого осложнения ИЭ. Частота его воз-

никновения составляет от 5,1 до 16% (Тюрин В.П., Корнеев Н.В., 1992). При аутопсии ИМ обнаруживают у 40-60% умерших от ИЭ (Weinstein L., Rubin R.H., 1973).

ИМ при ИЭ обычно небольшого размера, редко множественный. Клиническая картина ИМ при ИЭ не отличается от таковой при коронарогенном ИМ у пациентов с ИБС. Примерно у '^больных течение ИМ атипичное, безболевое. В литературе описаны случаи дебютирования ИЭ симптомами ИМ (Светлакова Н.К., 1972).

Если первыми клиническими проявлениями ИЭ оказываются симптомы ИМ, говорят об ишемической форме основного заболевания. Основным механизмом развития ИМ у больных ИЭ является эмболия одной из ветвей коронарной артерии оторвавшейся вегетацией. Источником эмболов чаще всего служит АК, реже - МК.

Причиной ИМ также могут быть:

- коронарный тромбоз вследствие воспаления прилегающих тканей (миокардиальный абсцесс, перикардит)
- микотическая аневризма коронарной артерии
- коронарит
- снижение перфузионного давления в стенозированных атеросклерозом коронарных артериях вследствие выраженной недостаточности АК
- прикрытие устья коронарной артерии вегетацией со створки АК.

В последнем случае ангинозный приступ чаще возникает в положении больного лежа и купируется после принятия им положения сидя. Развитие ИМ при ИЭ осложняет течение и ухудшает прогноз основного заболевания.

Поражение сосудов, особенно артерий и артериол, в значительной степени влияет на клиническое течение ИЭ, особенно при подостром ИЭ. В настоящее время доказано, что большое число сосудистых поражений обусловлено не эмболией, как полагали ранее, а васкулитом, чаще мелких сосудов.

Тромбоэмболия с инфарктом внутренних органов может возникать в самом начале заболевания. Чаще поражаются сосуды селезенки, почек, легких, мозга, конечностей, брыжейки.

Поражение сосудов проявляется не только инфарктом внутренних органов, но и развитием их диффузных поражений. Примером в данном случае может служить диффузный ГН.

Наличием васкулита мелких сосудов обусловлено появление петехий на коже и слизистых оболочках, узелков Ослера.

К своеобразным, но не частым поражениям артерий относится формирование так называемых *микотических* или *инфекционных аневризм артерий*.

Считается, что эти аневризмы возникают вследствие местного воспаления стенки артерий:

- при заносе тромботических масс, содержащих бактерии

или

- в результате непосредственного осаждения бактерий на эндотелии при бактериемии

или (что менее вероятно)

- первичного поражения vasa vasorum.

Чаще всего микотические аневризмы обнаруживают в стенках аорты, мозговых и мезентериальных сосудов, сосудов конечностей, реже поражается легочная артерия.

Эти аневризмы могут быть очень мелкими, но иногда достигают очень крупных размеров. Клинически они проявляются лишь тогда, когда доступны для пальпации (на сосудах конечностей, сонных артериях или брюшной аорте), при которой определяются как пульсирующая опухоль. Над аневризмой выслушивается систолический шум, дистальнее пульсация артерии ослабевает. Вследствие давления на нервные стволы возникают болевые ощущения.

При локализации микотической аневризмы в брюшном отделе аорты или в мезентериальных сосудах может возникнуть острый абдоминальный синдром.

При поражении аорты иногда отмечаются симптомы артериальной непроходимости сосудов нижних конечностей, а при поражении мезентериальных сосудов — кишечное кровотечение, некроз стенки кишки и перитонит.

Поражение сосудов мозга может сопровождаться выраженными неврологическими расстройствами.

## Внесердечные проявления ИЭ

### Поражение селезенки

Спленомегалия — один из основных экстракардиальных симптомов и дифференциально-диагностических критериев ИЭ. Спленомегалию обнаруживают у 23-57% больных ИЭ (Lerner P.I., Einstein L., 1966), чаще по данным ультразвукового сканирования органов брюшной полости, нежели по результатам клинического

обследования. Спленомегалия развивается вследствие гиперплазии пульпы селезенки как системная реакция на инфекционный процесс. В доантибиотическую эру спленомегалия была практически постоянным признаком ИЭ — ее обнаруживали у 98% умерших (Шульц В.Е., 1950).

Иногда основным симптомом ИЭ оказывается увеличение селезенки (реже селезенки и печени) — спленомегалическая «маска» ИЭ. Обнаружение спленомегалии (или гепатолиенального синдрома) у больного с персистирующей высокой лихорадкой — признак, позволяющий предположить развитие ИЭ, всвязисчем необходима эхоКГвдинамике. Наличие спленомегалии также является важным симптомом при дифференциальной диагностике ИЭ и интеркуррентной инфекции на фоне ревматического порока или ИЭ возвратного ревмокардита.

Наличие спленомегалии подтверждает диагноз ИЭ и помогает отличить ИЭ от «старого» ревматического порока сердца с интеркуррентной инфекцией или от возвратного ревмокардита.

В 40-60% случаев при аутопсии обнаруживают инфаркт селезенки вследствие эмболии ее сосудов, хотя клинически в большинстве случаев они бессимптомны (Heffner J.E., 1979). Клинически инфаркт и эмболия сосудов селезенки проявляются приступом боли в левом подреберье, иррадиирующей в левую половину грудной полости, левую поясничную или нижнюю часть левой подмышечной области. Инфаркт селезенки может быть единичным либо множественным и единственным проявлением системной эмболии.

Факторами развития инфаркта селезенки у больного ИЭ являются (Johnson J.D. et al., 1983; Тюрин В.П.и соавт, 1996):

- этиология ИЭ
- локализация инфекционного очага на клапанах сердца
- масса селезенки.

При стафилококковом эндокардите инфаркт селезенки диагностируют чаще, чем при стрептококковом, что обусловлено образованием более рыхлых вегетации при стафилококковом ИЭ, вследствие чего возникают эмболические осложнения.

Инфаркт селезенки чаще возникает у больных с изолированным поражением МК: небольшой перепад давления на МК и слабый гидродинамический удар струи крови обусловливают образование хрупких вегетации.

Широкое и раннее применение антибиотиков способствовало снижению частоты развития как спленомегалии, так и инфаркта

селезенки. В связи со скудной клинической симптоматикой спленомегалия, инфаркт и абсцесс селезенки чаще диагностируют при патологоанатомических исследованиях.

Поражение селезенки **при ИЭ**

- Спленомегалия
- Инфаркт селезенки
- Абсцесс селезенки
- Разрыв селезенки

Абсцессы селезенки образуются редко, хотя до внедрения антибиотиков их обнаруживали у 10% больных ИЭ (Ting W. et al., 1990). Клинически абсцесс селезенки проявляется вздутием живота, приступами икоты, болью в левой половине живота с характерной иррадиацией. При абсцессе селезенки часто обнаруживают выпот в левую плевральную полость при рентгенографии органов грудной полости (Johnson J.D. et al., 1983). Наличие абсцесса следует предположить у больного с персистированием лихорадки несмотря на активную терапию антибиотиками или рецидив лихорадки после прекращения антибиотикотерапии.

Разрыв селезенки — потенциально фатальное осложнение инфаркта или абсцесса и обычно является поздним осложнением.

J.D. Johnson и соавторы (1983) сообщили о 37 больных ИЭ, осложненном абсцессом селезенки; все больные из этой группы, которым не была произведена спленэктомия, умерли, в то время как 19 из 20 больных, которым удалили селезенку, — выжили. W. Ting и соавторы (1990) рекомендуют производить спленэктомию всем больным ИЭ с абсцессом или крупным инфарктом селезенки, особенно расположенных по ее периферии.

Поражение нервной системы **при ИЭ**

Начиная с первого описания ИЭ, в литературе регулярно появляются сообщения и ретроспективные обзоры о неврологических осложнениях ИЭ. Чаще речь идет об эмболическом инсульте.

Авторы большинства сообщений, касающихся эпидемиологии неврологических осложнений ИЭ, отмечают, что поражение нервной системы выявляют в среднем у 30% больных ИЭ (табл. 11). В большинстве исследований также сообщается о том, что смертность при ИЭ с неврологическими осложнениями в 1,5-3 раза превышает таковую при ИЭ без неврологических осложнений.

Таблица 11

**Неврологические осложнения ИЭ**

| Источник, год | Количество обследованных пациентов | Частота возникновения неврологических осложнений (%) | Частота инсультов (%) |
|---|---|---|---|
| Pruitt A.A., 1978 | 216 | 39 | 17 |
| Saldago A.V.. 1989 | 175 | 36,5 | 17 |
| Gransden W.R., 1989 | 178 | 33 | 7 |
| KanterM.C, 1991 | 166 | 35 | 20 |
| Pruitt A.A., 1995 | 144 | 29 | 18 |

Неврологическая манифестация ИЭ отражает фокальную, мультифокальную и/или генерализованную дисфункцию головного мозга; включает в себя ишемический и геморрагический инсульт, энцефалопатию и инфекционные поражения ЦНС (абсцесс, менингит).

В основе патогенеза этих осложнений лежат три механизма:

- эмболия крупных и мелких сосудов
- микотические аневризмы сосудов головного мозга
- инфекционные поражения оболочек и вещества мозга
- токсическое и иммунологическое повреждение тканей мозга.

Эмболия инфицированными тромбами сосудов головного мозга приводит к инфаркту мозга, образованию микро- и макроабсцессов, развитию септического васкулита и/или микотических аневризм.

Длительно персистирующая бактериемия может привести к распространению инфекции в мозг или менингеальную оболочку. Энцефалопатию обнаруживают у 27% больных ИЭ, она может быть не специфичным синдромом или развиваться вследствие прямого действия инфекции (Pruitt A. A., 1999). При дифференциальной диагностике энцефалопатии у пациентов с ИЭ необходимо учитывать наличие:

- множественных микроабсцессов головного мозга
- менингита
- токсического влияния лекарств
- метаболических расстройств
- недостаточного кровоснабжения головного мозга вследствие формирования порока и нарушения гемодинамики
- перивальвулярного абсцесса
- аритмии.

Некоторые редкие осложнения со стороны ЦНС (например, нейропатии) можно объяснить циркуляцией в крови у больных ИЭ И К.

Наиболее часто (у 14-20% больных) неврологическим осложнением ИЭ является эмболия сосудов головного мозга (Pruitt A.A., 1999) (рис. 17-19). Некоторые авторы связывают ИЭ МК с высо-

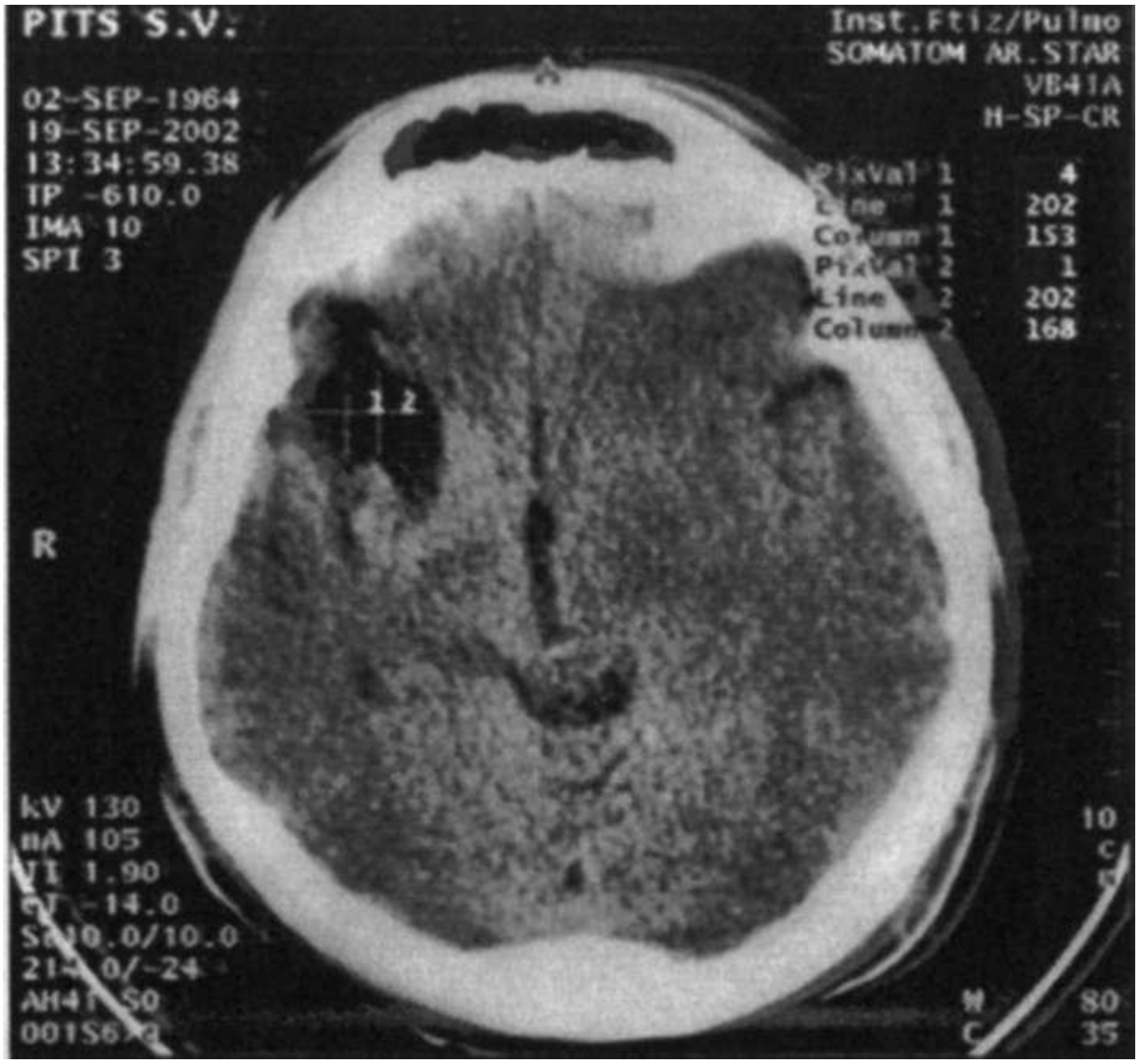



*Рис. 17. КТ головного мозга. Постинсультная киста лобной доли левой гемисферы мозга*

ким риском развития эмболии сосудов головного мозга (Pruitt A.A. et al., 1978; Salvago A.V. et al., 1989). Более четкая связь прослеживается между видом возбудителя и развитием данного осложнения. При ИЭ, вызванном золотистым стафилококком, эмболию сосудов головного мозга отмечают в два раза чаще, чем при стрептококковом ИЭ (Saldago A.V. etal., 1989; Kanter M.C., Hart R.G., 1991; Pruitt A.A., 1995).

По данным A.A. Pruitt (1999), только в 3 (15%) случаях из 20 эмболия сосудов головного мозга возникла спустя 2 нед после начала антибиотикотерапии, причем в одном из них — после завершения курса антибиотикотерапии, в других — инсульт вследствие эмболии сосудов головного мозга после протезирования сердечного клапана и завершения курса антибиотикотерапии. Поданным A.V. Saldago и соавторов (1989), менее чем у 3% больных ИЭ эмболия сосудов головного мозга возникла уже после того, как инфекционный процесс стал контролируемым. Из 140 больных ИЭ естественных клапанов сердца, наблюдаемых в течение 22 мес после курса антибиотикотерапии, у 15 развилась эмболия сосудов головного мозга.

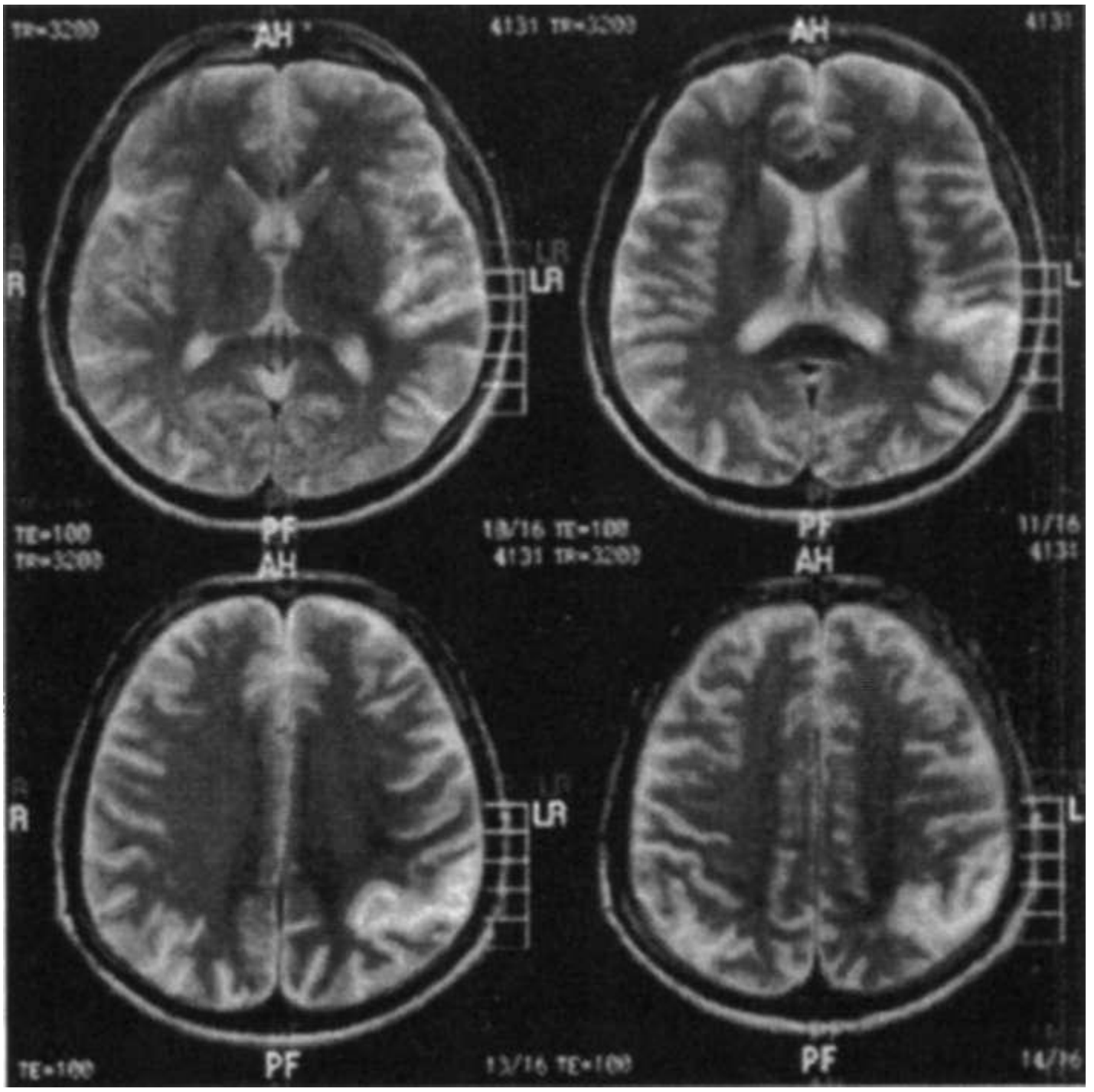



*Рис. 18. КТ головного мозга. Постинсультное изменение теменной доли правой гемисферы мозга*

Инсульт у больных ИЭ после завершения медикаментозного и хирургического лечения можно объяснить:

- атеросклеротическими изменениями сосудов
- рецидивом ИЭ или повторным инфицированием
- наличием протезов клапанов сердца
- неадекватностью антикоагулянтной терапии.

Данные, приведенные выше, свидетельствуют о том, что антикоагулянтная терапия не предотвращает развития рецидивов эмболии сосудов головного мозга у больных ИЭ естественных клапанов после проведения полного курса медикаментозной терапии.

У 3-6% больных ИЭ возникают внутричерепные кровоизлияния. Установлены 4 механизма их развития:

- разрыв микотической аневризмы
- септический артериит
- геморрагическая трансформация первоначально ишемического инфаркта мозга
- повреждение сосудов ИК ведет к образованию аневризм в течение месяцев/лет после эпизода ИЭ (редко).

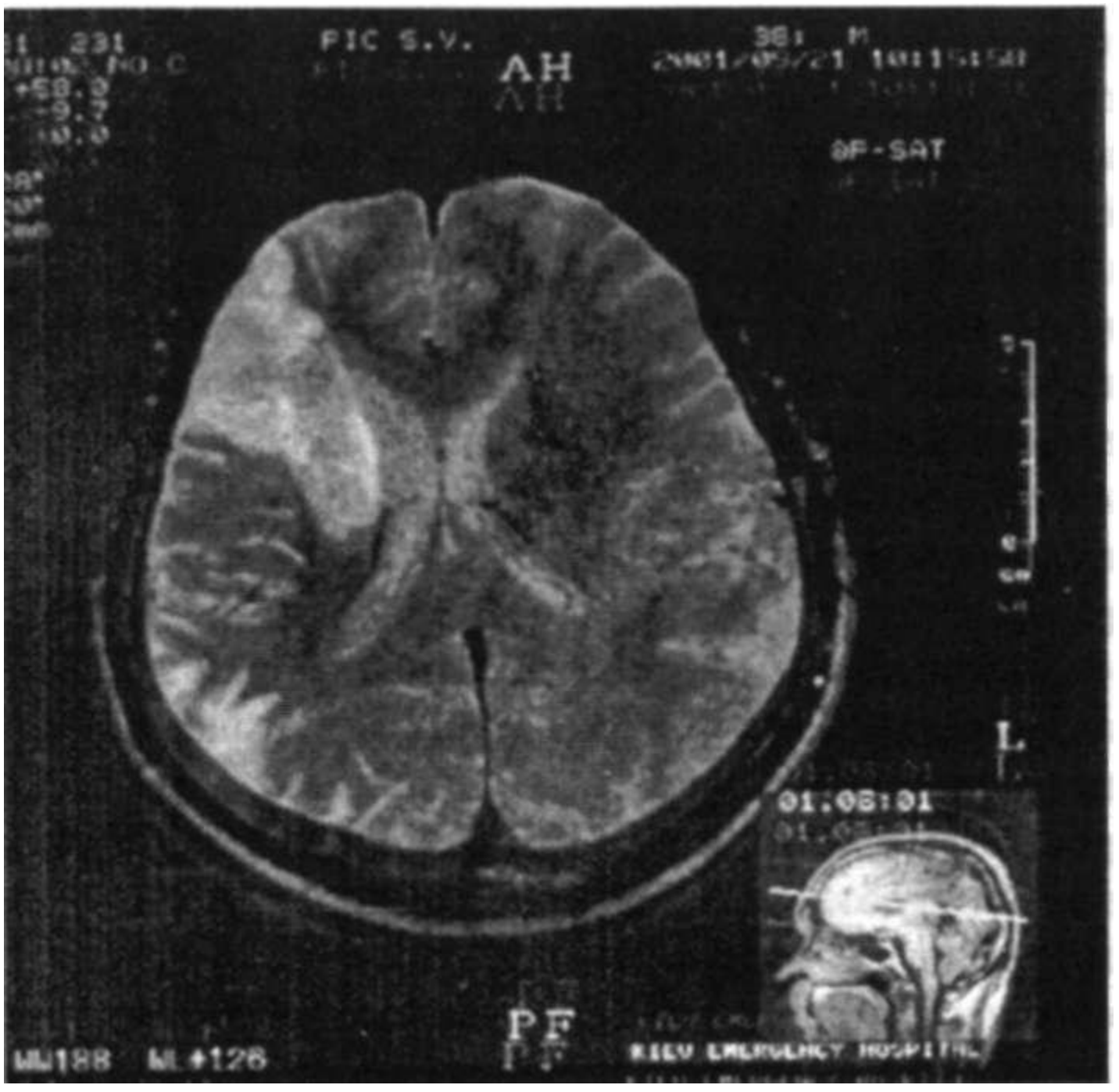



*Рис. 19. КТголовного мозга. Постинсультные изменения височной доли левой гемисферы мозга*

Следствием септического артериита является острый пиогенный некроз сосудов, возникающий рано при ИЭ, вызванном вирулентными патогенами, прежде всего золотистым стафилококком.

С учетом клинической картины и особенностей церебральной симптоматики Н.С. Чекнева и соавторы (1989) выделяют три формы ИЭ с поражением нервной системы: коматозную, психопатологическую и энцефаломиелитическую.

При коматозной форме ИЭ на фоне относительно удовлетворительного состояния внезапно развиваются глубокий сопор или кома. Возникают выраженные общемозговые симптомы: расстройства сознания (от сопора до глубокой комы), повторная рвота, менингеальный синдром, грубая очаговая симптоматика (гемипарез или гемиплегия, глазодвигательные нарушения, расстройства глотания). В подобных случаях диагностируют ишемический или геморрагический инсульт. При постмортальном патоморфологическом исследовании выявляют очаги серого и красного размягчения, участки кровоизлияний.

Психопатологическая форма ИЭ проявляется острым возникновением психомоторного возбуждения со слуховыми и зрительными

галлюцинациями, агрессивным поведением, невозможностью продуктивного контакта, что дает основание для диагностики психоза. Через несколько дней психомоторное возбуждение сменяется вялостью, адинамией, нарастанием общемозговых, менингеальных и очаговых симптомов. Прогноз такого состояния крайне неблагоприятен. Патоморфологической основой этих симптомов, как правило, является ишемический инфаркт мозга в результате эмболии сосудов головного мозга. Причиной психотического состояния при ИЭ также может быть выраженная интоксикация (интоксикационный делирий).

Энцефаломиелитическая форма ИЭ (прогностически наиболее благоприятная) проявляется на фоне основного заболевания умеренными общемозговыми и менингеальными симптомами (головная боль, тошнота, рвота), рассеянной очаговой симптоматикой (снижение остроты и нарушение полей зрения, глазодвигательные расстройства, экстрапирамидные и координаторные нарушения и др.), на основании чего диагностируют церебральный васкулит. Также возможно расстройство высших психических процессов — нарушение счета, понимания обращенной речи, смысла задаваемого вопроса и др.

ИЭ может дебютировать различными поражениями оболочек, вещества головного и спинного мозга. В литературе описаны случаи острого нарушения мозгового кровообращения у больных ревматизмом в анамнезе; при аутопсии таких больных обнаруживают ишемический или геморрагический инфаркт головного мозга, причиной которых являлся инфекционный процесс на клапанах сердца (Чекнева Н.С. и соавт, 1989).

Среди церебральных «масок» ИЭ необходимо выделить психопатологический вариант — с преимущественно психическими нарушениями в виде выраженной сонливости, помрачения сознания, психозов с маниакальным состоянием и галлюцинациямии, психомоторным возбуждением, неспособностью к продуктивному контакту.

Клиника психоза может развиться как на фоне расстройств мозгового кровообращения, так и других морфологических изменений в оболочках, сосудах и веществе головного мозга:

- кровоизлияния в оболочки и вещество мозга
- разрастание соединительной ткани с явлениями гиалиноза
- клеточные инфильтраты
- дистрофические, воспалительные и склеротические процессы в стенках сосудов с дисциркуляторными расстройствами
- эмболия сосудов головного мозга.

Инфекционные внутричерепные аневризмы, или чаще микотические либо грибовидные аневризмы, обнаруживают в 1 - 5% случаев ИЭ и составляют 2,5-5% всех внутричерепных аневризм (Barrow D.L., Prats A.R., 1990). Аневризмы, ассоциированные с ИЭ, обычно обнаруживают в зонах, типичных для септической эмболии, и имеют тенденцию к периферической локализации в отличие от аневризм, ассоциированных с внесосудистыми инфекционными источниками. Три четверти микотических аневризм поражают ветви средней мозговой артерии, в 20% случаев обнаруживают множественные микотические аневризмы (A.A.Pruitt et al., 1978). В литературе описаны микотические аневризмы в стенке экстракраниально расположенной сонной артерии (Hubaut J.J. et al., 1997).

G.H. Molinari и соавторы (1973) предложили модель патогенеза микотических аневризм, разработанную на основе экспериментальных исследований на собаках. Авторы данной гипотезы, ставшей в настоящее время классической, продемонстрировали, что развитие микотической аневризмы зависит от следующих факторов:

- зоны эмболии
- защитных свойств организма «хозяина»
- эффективности и своевременности антимикробной терапии.

У нелеченых собак аневризмы развивались в течение 3 дней, тогда как антибиотики задерживали развитие аневризм на 7-10 дней.

В настоящее время дискутируется вопрос о лечении микотических аневризм при ИЭ, что связано с противоречивыми данными исследований. Так, R.G. Ojemann и соавторы (1988) проводили ангиографическое исследование во время антимикробной терапии 27 больных ИЭ, осложненном развитием микотических интракраниальных аневризм. Авторы сообщили, что из 27 аневризм только 8 разрешились, 5 — уменьшились в размерах, 4 — не изменились, 6 — увеличились в размерах, а в 4 случаях сформировались новые аневризмы.

C. Scholar M.P. Earnest (1978) сообщили о внутричерепном кровоизлиянии из микотических аневризм у больных ИЭ, получавших адекватную антибиотикотерапию. J. Bamford и соавторы (1986), G. H. Venger и A. E. Aldama (1988) сообщили о формировании новых микотических аневризм у больных ИЭ после антимикробного лечения, возможно, вследствие повреждения сосудистой стенки И К.

По мнению J.S.M. Brust и соавторов (1990), необходим ранний и тщательный поиск микотических аневризм во всех случаях ИЭ путем проведения КГ и люмбальной пункции. Больным, у которых

обнаружены неврологические аномалии, включая изолированный плеоцитоз при исследовании спинномозговой жидкости, необходимо провести ангиографию сосудов мозга.

Иной точки зрения придерживаются R.G. Hart и соавторы (1987), M.C. KanterHR.G. Hart (1990), A.V. Saldago и соавторы (1987), аргументируя свою позицию редкостью возникновения микотических аневризм, крайней редкостью их разрыва после антибактериального лечения. Авторы предлагают более консервативный подход к ведению больных ИЭ с подозрением на микотическую аневризму, а также больных с манифестирующими микотическими аневризмами.

Опубликованы сообщения о развитии острых черепных и периферических нейропатий при ИЭ, вызванном *S. viridans*(Johns H.R., Siekert R.G., 1968). Подобные поражения часто бывают множественными, а иногда — первичными симптомами ИЭ. Причиной развития подобных осложнений вероятнее всего является эмболическая окклюзия vasa nervorum; в некоторой степени — повреждение циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК).

Поражение почек

В 50-80% случаев поражение почек осложняет течение ИЭ и нередко определяет его прогноз. В 10% случаев при поражении почек развивается ХПН (Тареева И.Е., Николаев А.Ю., 1995).

ИЭ нередко может дебютировать симптомами почечной дисфункции, что ведет первоначально к диагностике самостоятельной почечной патологии.

В доантибиотическую эру при ИЭ часто обнаруживали ГН (до 75% случаев), причем, как правило, при подостром течении. С появлением антибиотиков ГН стал более редким синдромом при ИЭ. Предполагается, что до появления антибиотиков высокая частота возникновения ГН была обусловлена:

- длительным течением болезни
- отсутствием лечения
- запоздалой диагностикой,

а ее снижение, вероятно, своевременным проведением антибактериальной терапии в целях предотвращения развития этого заболевания. Возможно, маловирулентная инфекция, обусловливающая подострое течение ИЭ, создает условия для постоянной антигенной стимуляции с высокими титрами ЦИК и развитием иммунокомплексного ГН.

Поражение почек при ИЭ

- Инфаркт почки
- Очаговый ГН
- Диффузный ГН
- Абсцесс почки
- Тубулоинтерстициальный нефрит (как осложнение терапии некоторыми антибиотиками)
- Амилоидоз
- Хроническая почечная недостаточность (ХПН)
- Острая почечная недостаточность

При ИЭ обнаруживают как очаговый, так и диффузный ГН. Очаговый ГН отмечают чаще, хотя с наступлением эры антибиотиков частота его выявления снизилась с 50 до 18-25% (Feinstein E.I., 1985). Патогенез очагового ГН еще окончательно не выяснен. При гистологическом исследовании по краю инфарктных зон обнаруживают зоны фокального ГН, что предполагает его эмболическую этиологию. У части пациентов очаговый ГН обнаруживают в участках, не зависимых от зон инфаркта. В этих случаях вероятным считается иммунологический механизм повреждения, что подтверждается данными флюоресцентной микроскопии. Очаговый ГН, как правило, не влияет на прогноз основного заболевания, однако имеет значение для ранней диагностики подострого ИЭ.

Диффузный ГН диагностируют реже, чем очаговый (в 30-60% случаев в доантибиотическую эру и менее чем в 15% случаев в настоящее время) (Feinstein E.I., 1985). При первичном подостром ИЭ диффузный ГН выявляют в 1,5-2 раза чаще, чем при вторичном. Диффузный ГН развивается через 3-6 мес от начала заболевания (Тареева И.Е., Николаев А.Ю., 1995).

При гистологическом исследовании обнаруживают картину, характерную для постинфекционного ГН, что косвенно указывает на роль иммунологических механизмов в генезе диффузного ГН у больных ИЭ. Обнаружение методами электронной и иммунофлюоресцентной микроскопии иммуноглобулинов, депозитов ИК в гломерулах подтверждает иммунологические, иммунокомплексные механизмы поражения почек при ИЭ.

К типичным проявлениям диффузного ГН при ИЭ относятся:

- микрогематурия (реже — макрогематурия)
- значительная протеинурия.

Микрогематурия и протеинурия считаются универсальным синдромом ГН, тогда как макрогематурия более свойственна эмболическим инфарктам почки или лекарственному интерстициальному нефриту. В 14-30% случаев у больных развивается нефротический синдром. Артериальная гипертензия редко сопровождает поражение почек при ИЭ.

Для диффузного ГН при подостром ИЭ характерны прогрессирующее течение и появление азотемии уже спустя 6-10 мес после дебюта нефрита (Тареева И.Е., Николаев А.Ю., 1995).

Наиболее частое поражение почек при ИЭ — инфаркт почки, его обнаруживают у $^{2}/_{3}$ пациентов (Теодори М.И. и соавт., 1965; Lerner P.I., Einstein L, 1966; Neugarten I. et al., 1984). Инфаркты почек могут сочетаться с эмболией другой локализации. Причиной инфарктов обычно являются мелкие эмболы в системе почечной артерии, хотя в литературе описана эмболия крупных почечных артерий. Реже инфаркты почек вызваны васкулитом почечных сосудов.

Клинически инфаркт почки проявляется интенсивной болью в поясничной области (реже — в эпигастральной), тошнотой, запором, макрогематурией, повышением АД.

Редко вследствие септической эмболии сосудов почки образуется абсцесс, что обычно ассоциируется с высоковирулентным возбудителем ИЭ. Абсцессы почек при инфицированных эмболиях отражают генерализацию собственно инфекционного (септического) процесса и наиболее часто отмечаются при остром течении ИЭ.

У больных ИЭ ПКС также диагностируют патологию почек иммунокомплексного генеза (очаговый и диффузный ГН). По данным E.I. Feinstein (1985), у 10-15% больных ИЭ ПКС обнаруживают инфаркт почек.

Причинами развития острой почечной недостаточности при ИЭ могут быть:

- двусторонняя эмболия почечных артерий
- билатеральный кортикальный некроз (обычно ассоциирован с грамотрицательной флорой)
- осложнения антибактериальной терапии:
  - острый канальцевый некроз
  - острый интерстициальный нефрит
- нарушения почечной гемодинамики (СН с низким сердечным выбросом).

Клинически острая почечная недостаточность при ИЭ манифестирует олигоанурией, быстро нарастающей азотемией.

До применения антибиотиков уремия развивалась у 5-10% больных ИЭ, а с началом применения антибиотиков этот показатель снизился до 3-4% (Wfeinstein L., Rubin R.H., 1973).

Амилоидоз почек развивается в 3-5% случаев на фоне длительного течения подострого ИЭ (Демин А.А. и соавт, 1978). Клинически амилоидоз проявляется массивной протеинурией, переходящей в нефротический синдром, а затем — в ХПН.

В большинстве случаев при хорошем контроле за инфекционным процессом признаки патологии почек исчезают через несколько дней или недель от начала адекватной терапии. Но микрогематурия и протеинурия могут существовать в течение месяцев и лет после бактериологического излечения ИЭ. Развитие и прогрессирование почечной недостаточности также в большинстве случаев сдерживаются успешной антибактериальной терапией с последующей ликвидацией ее основных клинических и лабораторных синдромов. Прогноз неблагоприятен при развитии уремии.

Наличие при ИЭ признаков почечной патологии и особенно диффузного ГН ухудшает прогноз заболевания, хотя причиной гибели больных не обязательно является почечная недостаточность, возможны и другие причины (декомпенсация сердечной деятельности).

Поражение почек при ИЭ характеризует в целом более тяжелое и прогностически неблагоприятное течение ИЭ. Почечная недостаточность может усугубляться вследствие применения токсичных антибиотиков в высоких дозах, назначаемых при тяжелом течении ИЭ.

### Поражение легких

Септические поражения легких у больных ИЭ отличаются значительным разнообразием, тяжестью клинических проявлений, частым развитием осложнений и тяжелым прогнозом. ИЭ может быть рассмотрен как ангиогенный сепсис с локализацией очага инфекции в камерах сердца, с поступлением возбудителей и их токсинов непосредственно в кровоток, минуя биологические барьеры организма (эпителиальный, тканевый, лимфатический и др.).

Септическое поражение легких при ИЭ — результат совместного негативного влияния следующих факторов:

- гематогенной диссеминации возбудителя заболевания;
- микро-, макроэмболии системы легочной артерии септическими эмболами (поражение клапанов ПКС, сочетание ИЭ клапанов Л КС патологическими сообщениями между полостями сердца);

- застойных явлений в легких вследствие деструкции клапанного аппарата сердца и развитие признаков СН.

Актуальными в современной классификации пневмонии являются группы вторичной пневмонии (при септических состояниях) и пневмонии при нарушении иммунитета (иммунодепрессия), хотя пневмония у иммуноскомпрометированных больных является в принципе вторичной. Поражение легких обычно вызвано тем же возбудителем, что и основное заболевание, поэтому пневмония может рассматриваться не как осложнение, а как проявление или признак ИЭ.

Поражение легких при ИЭ (за исключением отека легких на фоне порока сердца) — наиболее частый симптом у больных ИЭ ПКС. У 75-85% больных обнаруживают изменения при рентгенологическом исследовании (Scheld W.M., Sande M.A., 1995). По меньшей мере у 87% больных с длительно существующим ИЭ ПКС отмечают признаки инфаркта легкого вследствие эмболии легочной артерии (Scheld W.M., Sande M.A., 1995). В этих случаях на рентгенограмме обнаруживают узловые инфильтраты. Рецидивирующие эмболии легочных сосудов должны насторожить врача в отношении ИЭ.

Среди других легочных манифестаций ИЭ можно выделить:

- пневмонию с признаками абсцедирования
- абсцесс легкого
- эмпиему плевры вследствие прорыва абсцесса в плевральную полость или при метастазировании инфекции
- пневмоторакс
- гидроторакс.

Для пневмонии, развившейся на фоне инфаркта легкого, характерны одышка, плевральная боль, кровохарканье, тахикардия. Рентгенологически часто обнаруживают треугольную тень инфаркта с вершиной, обращенной к корню легкого.

Острый респираторный дистресс-синдром (РДС) может стать следствием как самого ИЭ, так и острых легочных поражений, характеризующихся диффузной инфильтрацией легочной ткани и выраженной артериальной гипоксемией. В основе РДС лежит отек легких некардиогенного происхождения вследствие повышения проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны при эндотоксемии с повреждающим действием оксидантов, ИК, клеточных агрегантов тромбоцитов и гранулоцитов.

Как правило, легочной патологией дебютирует ИЭ П КС. Обнаружение множественных узловых и сегментарных легочных инфильтратов (признаков септической эмболии сосудов легких) на рентгенограммах органов грудной полости с клинической картиной тромбоэмболии легочной артерии — характерный признак ИЭ трикуспидального и легочного клапанов сердца (рис. 20-22).

*Рис. 20. ИЭ с поражением трехстворчатого клапана. Абсцесс нижней доли правого легкого*

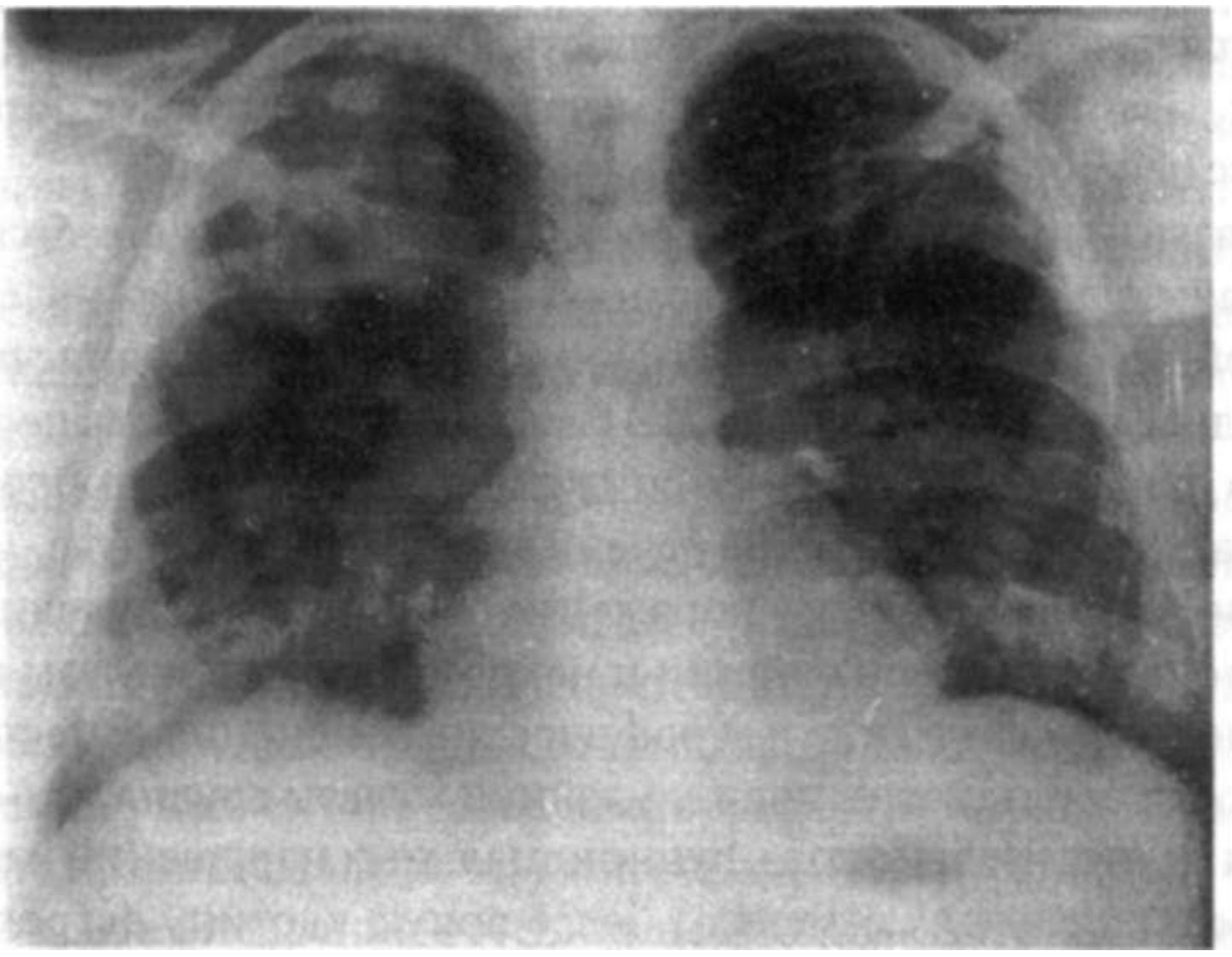


*Рис. 21. ИЭ с поражением АК. Двусторонняя пневмония*

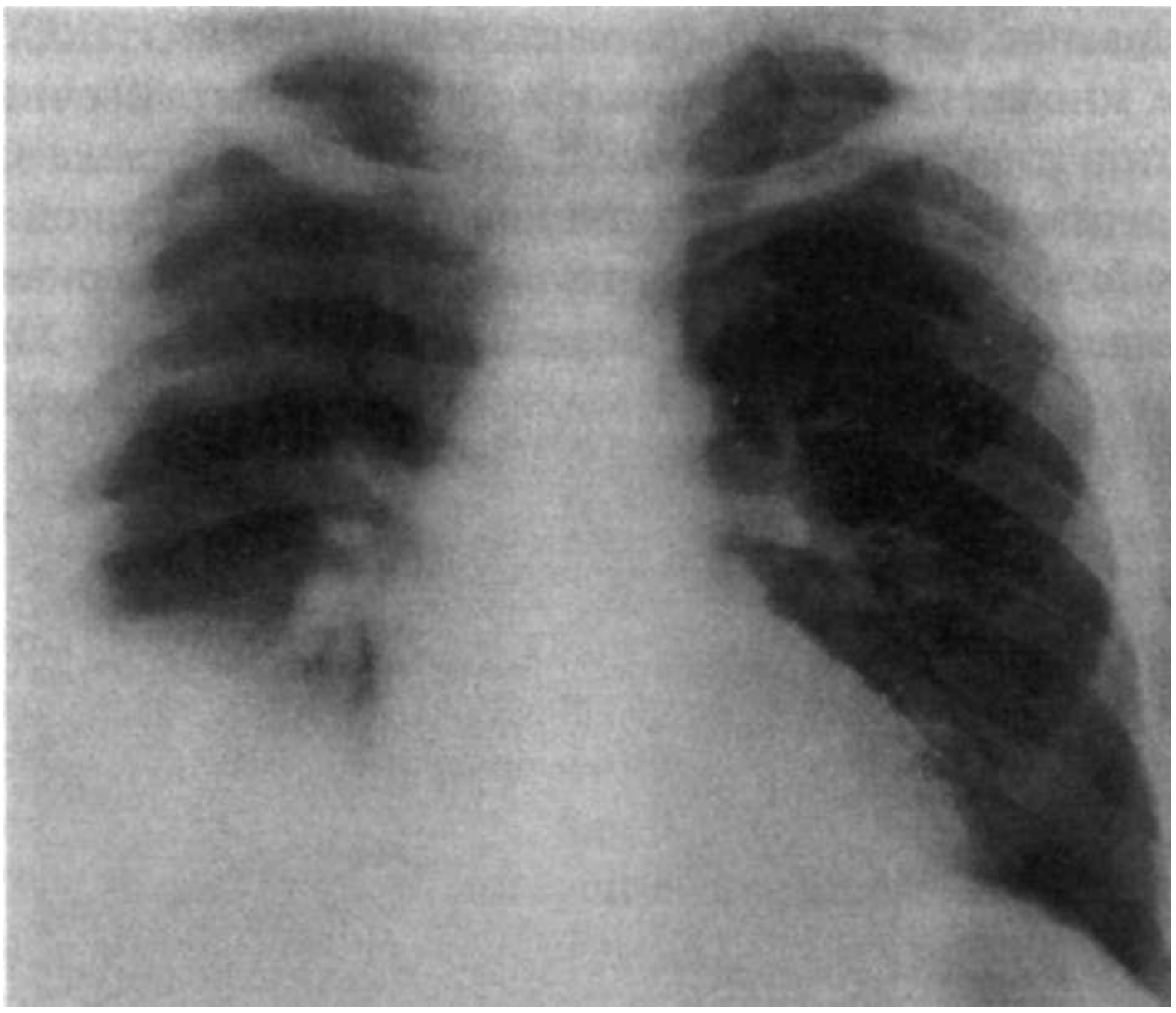


*Рис. 22. ИЭ с поражением МК. Правосторонний гидроторакс*

Поражение печени и поджелудочной железы

Часто наблюдается увеличение печени, обусловленное не только застоем, но и развитием инфекционно-токсического гепатита. Течение гепатита доброкачественное, как правило, без желтухи, редко развивается печеночная недостаточность. Тромбоэмболию сосудов печени с развитием инфарктов отмечают редко, еще реже возникает абсцесс печени, обусловленный микробной эмболией.

С развитием правожелудочковой СН печень увеличивается (иногда значительно) вследствие возникновения застойных явлений. В дальнейшем может ухудшаться функциональное состояние печени. Последнее усугубляется, если ИЭ развивается у больных с пороками сердца, сопровождающимися снижением сердечного выброса, что ухудшает условия снабжения печени артериальной кровью.

При ИЭ обнаруживают поражение сосудов поджелудочной железы с очагами кровоизлияний и некрозов в ткани железы и диффузные дистрофические и атрофические изменения. Вместе с тем диагностика патологии поджелудочной железы трудна, что объясняется незначительностью функциональных нарушений железы.

В редких случаях отмечают более яркую картину острого панкреатита.

## Периферические проявления ИЭ

Поражение кожи

Кожа у больных ИЭ обычно бледна, чуть желтушна, редко отмечают описанное E. Libman (1910) своеобразное ее окрашивание — желтовато-коричневое, оттенок кофе с молоком характерен для подострого течения ИЭ.

Подкожные кровоизлияния у основания ногтя при ИЭ впервые были описаны Hordere еще в 1920 г. В настоящее время, по данным литературы, этот признак отмечают довольно часто — приблизительно у 19% пациентов (Gross N.J., Tall R., 1963). Кровоизлияния определяются как геморрагические красного, черного или коричневого цвета линейные высыпания, идущие параллельно основанию ногтя. Иногда они сопровождаются припухлостью и болью в прилегающих суставах. Данный симптом (подкожные кровоизлияния у основания ногтя) неспецифичен для ИЭ и может наблюдаться у больных со СМК, ХПН, а также у находящихся на гемодиализе.

На ладонной поверхности кистей и подошвенной поверхности стоп обнаруживают безболезненные, эритематозные или геморрагические макулы (симптом или пятна Джейнвея), иногда — на кончиках пальцев. При биопсии ткани из области подобных изменений обнаруживают микроабсцессы без признаков эндартериита, по результатам посева ткани на питательные среды определяют культуру микроорганизмов. Причиной данного симптома вероятнее является септическая эмболия, чем иммунологический феномен.

Узелки Ослера представляют собой болезненные эритематозные узелки диаметром от 1 до 1,5 мм, чаще всего локализованные на подушечках пальцев, тенаре, гипотенаре или на боковых поверхностях пальцев. Возникновению узелков обычно предшествуют боль или парестезии.

Узелки Ослера также можно обнаружить и при других заболеваниях, сопровождающихся бактериемией, септическом эндартериите, системной красной волчанке, хотя чаще — именно при ИЭ. Реже их обнаруживают при остром ИЭ, ИЭ протезированных клапанов (ИЭПК) и ИЭ, вызванном грамотрицательной флорой. Чаще узелки Ослера обнаруживают у пациентов с грибковым эндокардитом и подострым ИЭ, особенно вызванном альфа-гемолитическим стрептококком.

С момента внедрения в медицинскую практику антибиотиков общее количество случаев ИЭ, протекающего с узелками Ослера,

уменьшилось с 40-90 до 10-23%, вероятно, вследствие изменения спектра возбудителей и внедрения в практику ранней и агрессивной антибиотикотерапии (YeeJ., McAllister C.K., 1987).

Этиология узелков Ослера дискутируется. Поданным биопсии, наличие микроабсцессов свидетельствует о микроэмболической этиологии этой патологии, а обнаружение периваскулита — об иммунологических механизмах. Сторонники первой гипотезы утверждают, что периваскулит в зоне узелка является вторичным и не исключает микроэмболическую причину.

Поражение кожи и слизистых оболочек при **ИЭ**

- Подкожные кровоизлияния в области ногтевого ложа
- Пятна Джейнвея
- Узелки Ослера
- Петехиальная сыпь (в том числе симптом Лукина—Либмана)
- Оттенок кожи «кофе с молоком»

В доантибиотиковую эру петехии обнаруживали у более чем 85% пациентов с ИЭ, тогда как в настоящее время — лишь в 19-40% случаев (Weinstein L., Rubin R.H., 1973). Петехиальные высыпания обычно обнаруживают на коже конечностей, слизистой оболочке ротовой полости, мягкого нёба и конъюнктивы (петехии с белым центром на переходной складке конъюнктивы нижнего века — симптом Лукина—Либмана) (рис. 23-25). Данный симптом также неспецифичен для ИЭ, его наблюдают при:

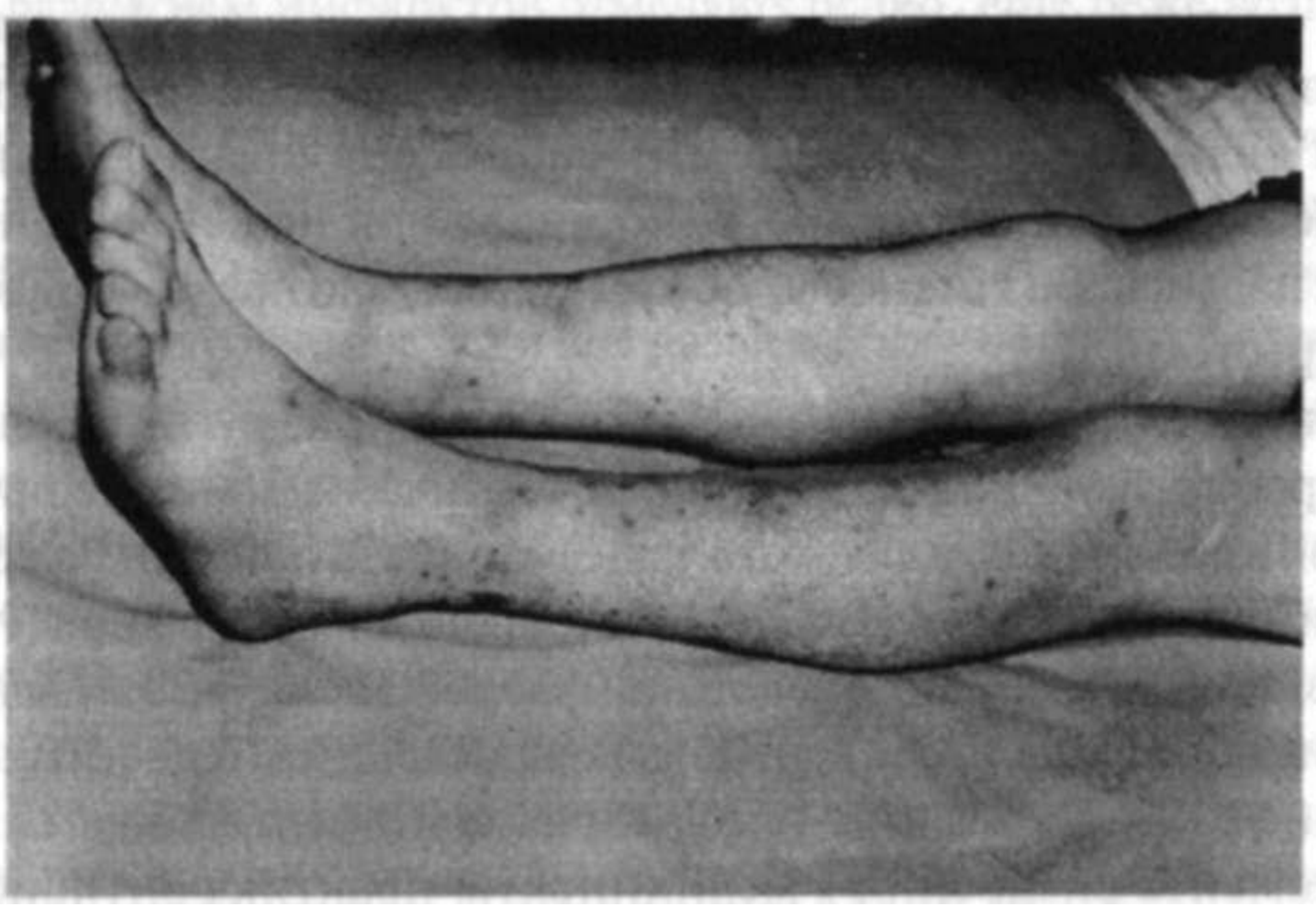


*Рис. 23. Кожные проявления при капилляротоксикозе*

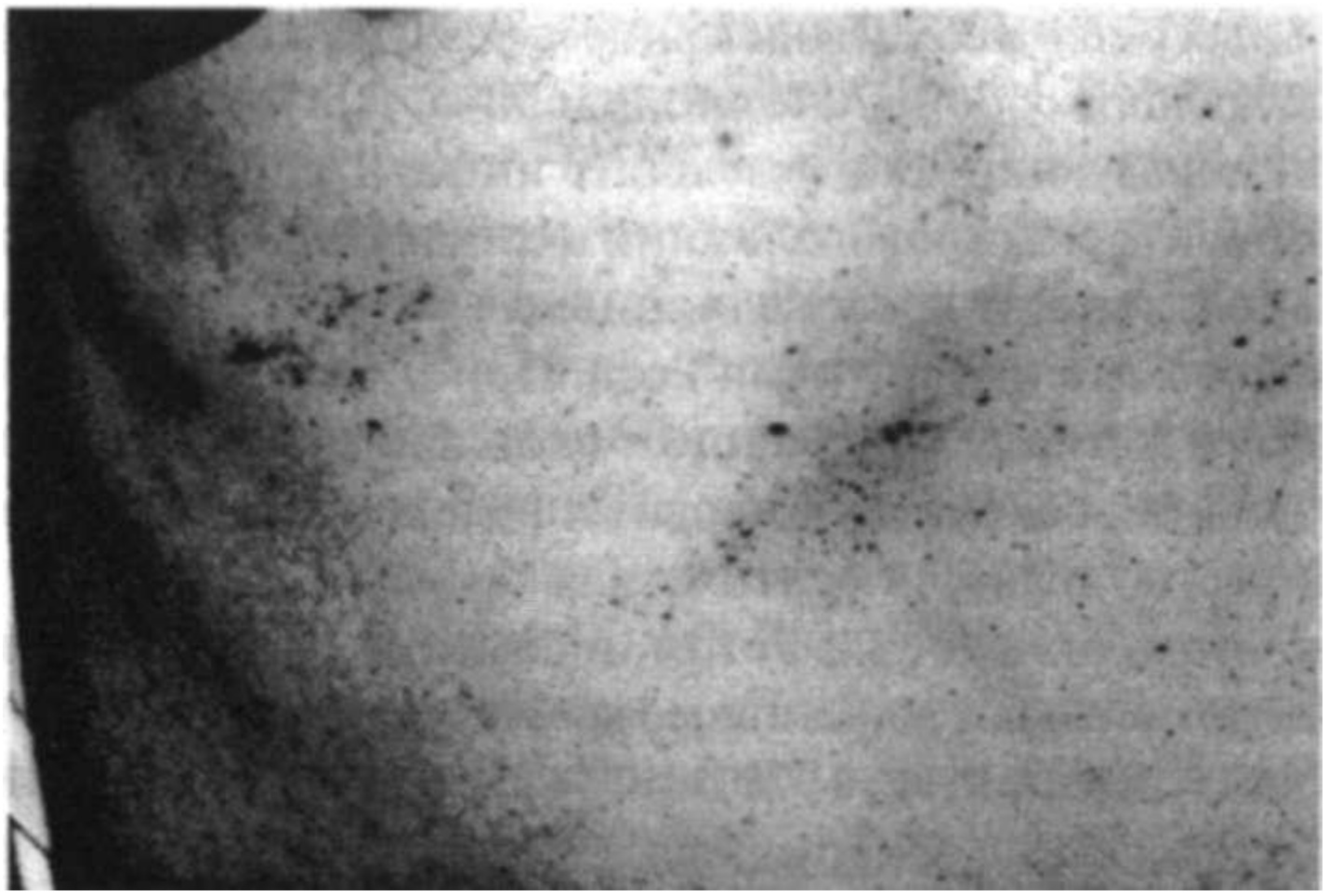


*Рис. 24. Кожные проявления при капилляротоксикозе*

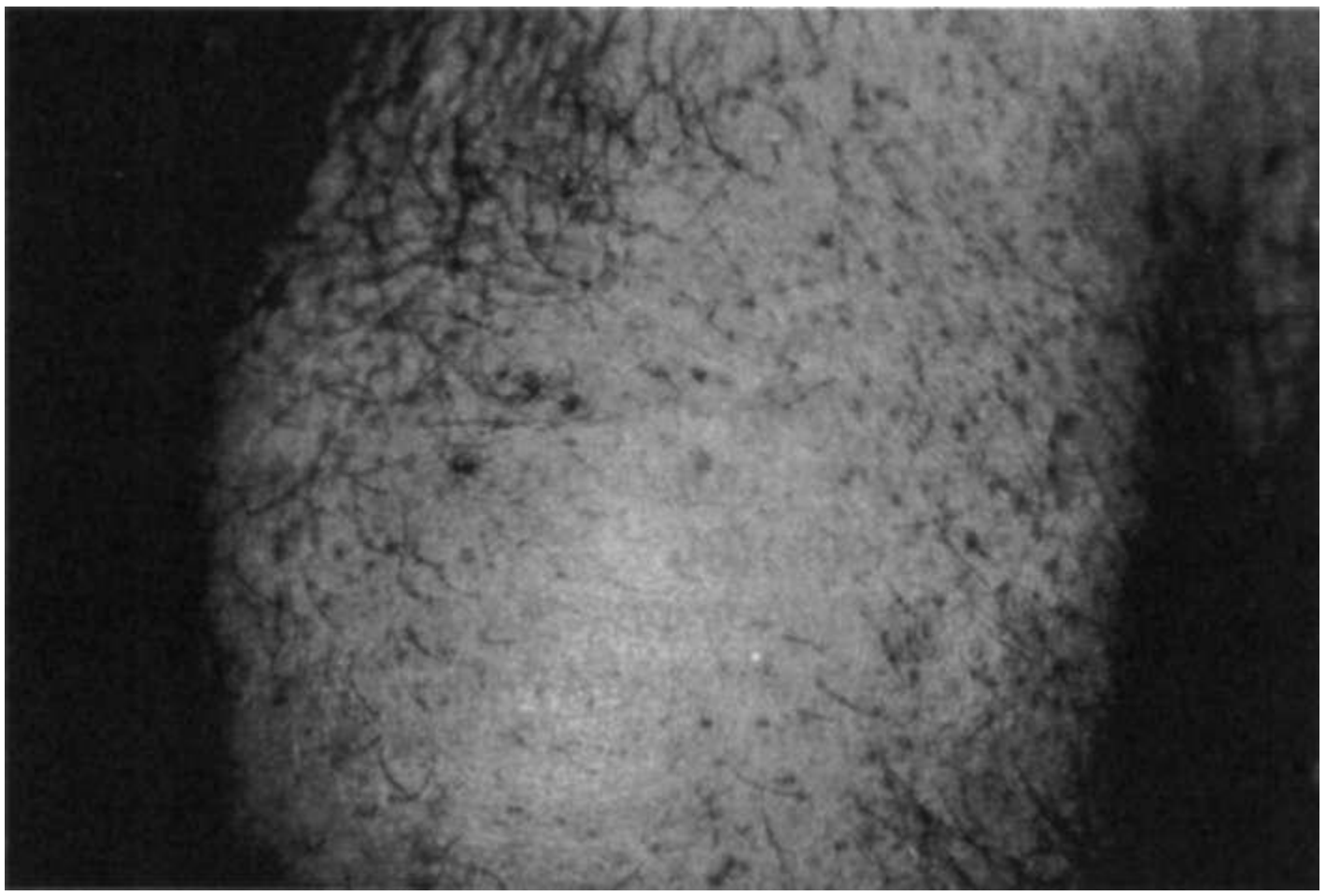


*Рис. 25. Кожные проявления при капилляротоксикозе*

- почечной недостаточности
- тромбоцитопении, бактериемии
- использовании аппарата искусственного кровообращения.

В последнем случае причина петехии — жировая микроэмболия. В литературе описан случай развития лейкоцитокластического васкулита у больного ИЭ (Rubenfeld S., Min K.W., 1977).

Поражение глаз

Классические офтальмологические проявления ИЭ — пятна Рота. В 1872 г. Мориц Рот описал маленькие белые пятна на сетчат-

ке у больных с сепсисом. В настоящее время известно, что эти пятна представляют собой клеточноподобные тельца в слое нервных волокон, образующиеся в результате инфаркта. М. Рот также отдельно описал зоны кровоизлияний в сетчатке. В 1878 г. Литтен сообщил о связи между кровоизлияниями в сетчатку и ИЭ и неверно назвал эти изменения пятнами Рота. При гистологическом исследовании эти пятна демонстрируют скопление лимфоцитов в зоне кровоизлияния вокруг слоя нервных волокон. Причиной его, вероятнее всего, является септическая эмболия.

И симптом, описанный Ротом, и симптом, называемый симптомом Рота, отмечают в настоящее время реже, чем у 5% пациентов (Weinstein L., Rubin R.H., 1973).

Пятна Рота также обнаруживают при:

- СКВ и других ревматических болезнях
- лейкозе
- множественной миеломе
- анемии
- сахарном диабете.

Острая окклюзия эмболом артерии сетчатки или ее ветви вызывает внезапную слепоту — редкое осложнение ИЭ.

Офтальмологические симптомы ИЭ также включают:

- петехиальные высыпания на конъюнктивах
- премакулярные геморрагии
- ишемическая нейропатия зрительного нерва (вследствие окклюзии задней реснитчатой артерии)
- острый эндофтальмит.

Отек диска зрительного нерва может сопутствовать повышению внутричерепного давления вследствие, например, внутричерепного кровоизлияния после разрыва микотической аневризмы или абсцесса мозга, образовавшегося при распространении инфекции.

## Поражение костно-мышечной системы

Симптомы поражения костно-мышечной системы (КМС) при ИЭ выявляют примерно в 40% случаев. Они имеют тенденцию к ранней манифестации, до появления диагностических признаков заболевания, что нередко приводит к неправильной диагностике (Белов Б.С., 1997).

По данным О.М. Буткевич и Т.Л. Виноградовой (1986), суставной синдром при ИЭ отмечают в 23,46% случаев. 17% больных ИЭ жалу-

ются на моно- или полиартралгию, чаще в крупных суставах конечностей, реже — в мелких суставах кистей и стоп (Churchill M A et al., 1977).

Синовит обнаруживают у 14% больных ИЭ (Churchill M.A. et al., 1977). Для ИЭ характерен моноартрит или асимметричный олигоартрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей (Heffner J., 1979). Однако существует мнение, что для ИЭ характерен ревматоидоподобный артрит (симметричное поражение пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей), что требует дифференциальной диагностики с системной красной волчанкой (Буткевич О.М., Виноградова Т.Л., 1986). Чаще обнаруживают моноартрит, реже — асимметричный олигоартрит. В синовиальной жидкости пораженных суставов обнаруживают признаки реактивного воспаления, возбудитель, как правило, не определяется.

Редко как осложнение ИЭ возникает метастатический гнойный артрит различной локализации (чаще при стафилококковом ИЭ).

Больные ИЭ могут жаловаться на выраженную боль в нижнем отделе спины (около 33% случаев), нередко с корешковым синдромом (Sandre R.M., Shafran S.D., 1996). Причиной подобных жалоб являются метастатический бактериальный дисцит или остеомиелит позвоночника.

Поражение КМС при ИЭ

- (Поли)артралгия
- Артрит (моно-, олиго-, поли-)
- Метастатический гнойный артрит
- Метастатический бактериальный дисцит
- Гипертрофическая остеоартропатия
- Остеомиелит
- Миалгия

Гипертрофическую остеоартропатию (деформация пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол») в доантибиотическую эру диагностировали в 76% случаев, в настоящее время ее выявляютв 12-52% случаев (Heffner J.E., 1979). Гипертрофическая остеоартропатия — неспецифический синдром, развивается также при других заболеваниях (ВПС, гнойные болезни легких, цирроз печени, опухоли и др.).

Описаны диффузная и ограниченная миалгия мышц голеней и бедер у больных ИЭ. Поданным P.E. Hermans (1982), они возника-

ют в 14% случаев, развивается остеомиелит, образуются паравертебральные абсцессы.

В ряде случаев ИЭ может дебютировать единичной или множественной эмболией сосудов головного мозга, селезенки, почек, легких, мезентериальных сосудов, сосудов конечностей с развитием инфарктов соответствующих органов. Обнаружение симптомов эмболии (особенно повторной и множественной эмболии) у больного с лихорадкой должно вызвать у врача подозрение на ИЭ.

Септический генез ИЭ, тяжесть клинических проявлений и стремительность развития осложнений, таких как декомпенсация сердечной деятельности, эмболия сосудов головного мозга, септические деструктивные поражения легких, почечная недостаточность, — все это свидетельствует о необходимости проведения быстрых и адекватных лечебных мероприятий.

# ОСОБЫЕ ФОРМЫ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

## ИЭ у лиц пожилого возраста

В последние годы увеличилась заболеваемость ИЭ лиц пожилого и старческого возраста (60 лет и старше). Вероятнее всего, это обусловлено двумя факторами:

1) увеличением доли населения пожилого и старческого возраста в популяции;
2) больные в возрасте старше 60 лет значительно чаще подвергаются влиянию таких предрасполагающих к ИЭ факторов, как:

- установление на длительный период венозных катетеров
- внутривенные инфузий
- урологические инструментальные исследования (уретро- и цистоскопия и др.)
- применение искусственного водителя ритма
- ангиография
- колоноскопия
- программный гемодиализ
- различные хирургические вмешательства, в том числе протезирование клапанов сердца.

О.М. Буткевич и Т.Л. Виноградова (1993) с 1972 по 1981 г. ИЭ диагностировали у 21 % больных в возрасте старше 60 лет, с 1982 по 1991 г. - *у 55%.*

Патогенез, клиническая картина ИЭ у пациентов в возрасте старше 60 лет имеют ряд особенностей, что требует особого подхода к лечению.

Наиболее распространенным возбудителем ИЭ у лиц пожилого возраста является стрептококк (25-75%). По сравнению с больными молодого и среднего возраста у пациентов старшего возраста чаще обнаруживают энтерококковый ИЭ (более чем в 25% случаев), что связано с повышенной частотой инструментальных урологических вмешательств в геронтологической практике (энтерококк — обитатель мочеполового тракта). У больных в возрасте старше 60 лет стафилококк высеивается в 25-30% случаев, причем золотистый стафилококк, доминирующий вид, — наиболее частый возбудитель нозокомиального ИЭ (вследствие госпитальной инфекции).

Как и у больных молодого и среднего возраста, в группе больных старше 60 лет эпидермальный стафилококк — наиболее частая причина ИЭ протезированных клапанов сердца.

Грамотрицательные аэробные бактерии и грибы рода *Candida* редко отмечаются в геронтологической практике (2-3 и 5% случаев соответственно).

Гемокультура одинаково часто не выделяется у больных ИЭ пожилого и молодого возраста (10-40% случаев).

Клиническая картина ИЭ у больных пожилого и старческого возраста отличается рядом особенностей. Заболевание может возникнуть не только после интеркуррентной инфекции или различных хирургических и урологических вмешательств, но и часто без видимой причины.

В этой возрастной группе рано, иногда в течение 1-й недели заболевания, прогрессирует застойная СН, обусловленная, вероятно, следующими факторами:

- разрушением клапанного аппарата, уже ранее пораженного атеросклерозом
- миокардитом, протекающем на фоне атеросклеротического, а иногда и постинфарктного кардиосклероза
- кардиотоксическим действием антибиотиков в этой возрастной группе.

Лихорадка — наиболее общий признак ИЭ, однако у больных пожилого и старческого возраста, особенно с признаками СН, ХПН, температура часто бывает субфебрильной, а иногда и нормальной.

Типичным симптомом ИЭ у больных в этом возрасте является похудение, иногда значительное (на 15-20 кг).

В настоящее время у лиц в возрасте старше 60 лет в 40% случаев обнаруживают первичный ИЭ, возникший на ранее неизмененных клапанах сердца. У 30% больных пожилого возраста с ИЭ отмечено ревматическое поражение клапана, у 25% — его кальциноз, а в 5% случаев — пролапс МК. МК поражается в 25-75% случаев, АК — в 20-40%, оба клапана — в 10-25%. Поражение трехстворчатого клапана выявляют в единичных случаях.

Аускультативно в типичных случаях выслушивают грубый протодиастолический шум над аортой и в точке Боткина, однако часто — в сочетании с грубым систолическим шумом, поскольку у больных в возрасте старше 60 лет ИЭ чаще возникает на пораженном атеросклерозом клапане.

У больных пожилого и старческого возраста значительно чаще, чем у пациентов молодого и среднего возраста, возникают неврологические осложнения. Васкулит сосудов ЦНС обусловливает раз-

витие «пестрой» неврологической картины. Тромбоз и эмболия сосудов головного мозга у больных пожилого возраста также отмечают значительно чаще, чем у пациентов молодого и среднего возраста, приводя к развитию инсультов. При этом в большинстве случаев церебральная эмболия возникает в бассейне средней мозговой артерии или одной из ее ветвей.

У больных ИЭ возможно образование микотических аневризм по ходу мелких и крупных сосудов. Они могут разрываться, что сопровождается массивным кровотечением, иногда угрожающим жизни больного. В некоторых случаях основным клиническим симптомом разрыва микотической аневризмы сосудов головного мозга является упорная головная боль.

Васкулит, тромбоэмболия и микотические аневризмы сосудов головного мозга обусловливают повышенную частоту возникновения неврологических осложнений у лиц в возрасте старше 60 лет.

В группе пациентов пожилого возраста чаще, чем у больных ИЭ молодого возраста, развивается ГН. Нередко ИЭ у лиц в возрасте старше 60 лет дебютирует симптомами пиелонефрита.

Ранняя диагностика ИЭ в этой возрастной группе бывает затруднена не только «масками» ИЭ, но и его сочетанием с другими заболеваниями — опухолями различной локализации, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, пиелонефритом и др. Таким образом, диагностика и адекватное лечение больных пожилого и старческого возраста с ИЭ часто несвоевременны, что обусловливает быстро развивающуюся резистентность к терапии и ухудшает прогноз.

Диагностические критерии **ИЭ у** лиц пожилого и старческого возраста (Gantz N., **1991)**

- Лихорадка с необъяснимой СН
- Лихорадка с цереброваскулярными расстройствами
- Лихорадка с необъяснимой почечной недостаточностью
- Лихорадка и боль в спине
- Анемия неясного генеза и уменьшение массы тела
- Вновь появившийся шум в сердце
- Артериальная гипотензия
- Спутанность сознания

Особенности эхоКГ у больных пожилого возраста:

- преморбидный кальциноз клапанов вызывает формирование дополнительных эхосигналов, симулирующих вегетации

- у части больных в возрасте старше 60 лет трансторакальная эхоКГ затруднена вследствие эмфиземы легких.

Для обнаружения вегетации предпочтение необходимо отдавать более чувствительному методу — транспищеводной эхоКГ.

У больных пожилого и старческого возраста чаще, чем у больных молодого и среднего возраста, обнаруживают резистентность к проводимой терапии, особенно при высоковирулентных возбудителях (золотистый стафилококк, энтерококк, кишечная и синегнойная палочки и др.). Приблизительно у 20% больных формируется первичная резистентность ко многим антибиотикам; также заболевание протекает с частыми рецидивами на фоне лечения антибиотиками.

Лечение больных пожилого возраста с ИЭ проводят по тем же стандартам, что и других возрастных групп. Однако исходное нарушение функции почек и печени требует коррекции доз антибактериальных препаратов. С учетом особой быстротечности ИЭ у больных старшего возраста этиотропность антибактериальной терапии является неотъемлемым требованием. В случаях вынужденной эмпирической антибактериальной терапии оптимальной является комбинация цефалоспоринов IVпоколения(цефепим) и аминогликозидов III поколения (амикацин) с коррекцией доз соответственно клиренсу креатинина.

У больных ИЭ пожилого возраста решение о хирургическом лечении необходимо принимать как можно раньше, так как в дальнейшем значительно повышается частота развития осложнений, исключающих возможность оперативного лечения.

Прогноз ИЭ у лиц в возрасте старше 60 лет значительно хуже по сравнению с таковым в молодом возрасте. Смертность в этой возрастной группе при изолированном медикаментозном лечении составляет 40-50% (по данным разных авторов). Прогностическое значение имеют следующие факторы:

- скорость прогрессирования СН
- наличие поражения почек (в том числе почечной недостаточности)
- наличие поражения нервной системы (эмболия сосудов головного мозга).

Особенности ИЭ у больных пожилого возраста

- Лихорадка незначительно выражена или отсутствует
- Раннее и быстрое развитие СН

- Сочетание ИЭ с другими заболеваниями, чаще возникающими в пожилом возрасте (опухоли, хронические неспецифические болезни легких и др.)
- Затруднена трактовка данных аускультации
- Затруднена трактовка данных эхоКГ
- Чаще отмечаются эмболические осложнения
- Чаще развивается резистентность к антибиотикам
- Чаще возникают токсические (в том числе кардиотоксические) эффекты антибактериальной терапии

## ИЭ протезированного клапана

ИЭ протезированного клапана (ИЭПК) считают всякое инфицирование механических или биологических протезов клапанов сердца или реконструированных естественных клапанов (рис. 26).

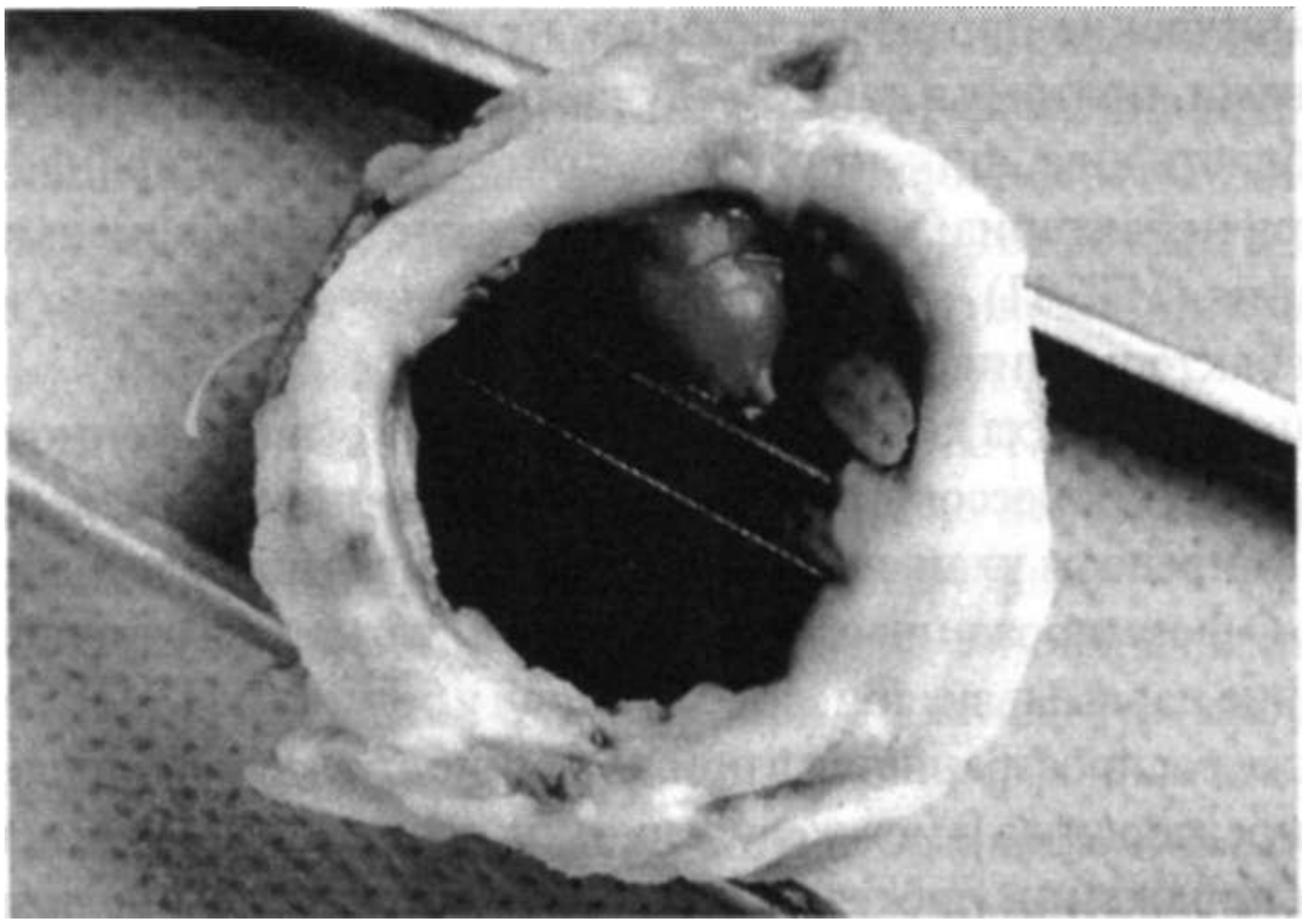


*Рис. 26. ИЭ протеза АК Фиксация запирательного элемента вегетацией (см. цветную вклейку)*

Несмотря на совершенствование методов сердечно-сосудистой хирургии, послеоперационного ухода и антибиотикопрофилактики, ИЭПК — одна из нерешенных проблем кардиохирургии, он осложняет около 3% операций (Chastre J., Trouillet J.L., 1995).

Традиционно выделяют два вида ИЭПК — ранний, развившийся в течение 60 дней после операции, и поздний — спустя 60 дней после хирургического вмешательства на клапанах; наиболее высокий риск возникновения ИЭПК в течение 1-й недели после операции протезирования клапанов сердца. По данным M.G. Threlkeld и C.G. Cobbs

(1990), в общей структуре причин заболеваемости ИЭПК его ранняя форма составляет 37%, поздняя форма — в 63%.

У пациентов с ранним ИЭ чаще высевают эпидермальный и золотистый стафилококк (28,1—33и 17—18,8% случаев соответственно), при позднем начале ИЭПК — несколько реже (соотвественно 20,4 и 19,4%). Стрептококки и энтерококки чаще обнаруживают у больных с поздним ИЭПК (при раннем ИЭПК зеленящий стрептококк высевают в 3,1 %, энтерококк — в 6,3%, при позднем — в 15,7 и 16,7% случаев соответственно), причем их практически не высевают при ИЭПК, возникшем в течение первого года после операции (Chastre J., Trouillet J.L., 1995; Horstkotte D. et al., 1995).

Патогенез ИЭПК отличается от такового естественных клапанов; также имеются различия между ИЭ механических и биологических протезов клапанов. Материалы, из которых изготавливаются механические протезы клапанов, не обладают тромбогенными свойствами, поэтому в данном случае источником инфекции могут быть область шва, фиксирующего протез к тканям сердца, где образуются небактериальные тромботические эндокардиальные повреждения (НТЭП), способные инфицироваться во время транзиторной бактериемии.

Ранний ИЭПК характеризуется чрезвычайной выраженностью деструктивных процессов. Почти у всех больных инфекция распространяется за пределы клапанного протеза, вызывая абсцесс клапанного кольца. О формировании абсцесса клапанного кольца свидетельствует наличие паравальвулярного тока крови у больного ИЭПК. Инфекция также распространяется в прилегающие структуры сердца — аорту, межпредсердную и межжелудочковую перегородки, перикард.

При поражении протеза в аортальной позиции чаще возникает недостаточность клапанных протезов (67%), при поражении протеза МК — обструкция левого атриовентрикулярного отверстия (71%). Абсцессы клапанного кольца обнаруживают в 50% случаев ИЭПК (Anderson D.J. et al., 1977).

Ранее считали, что ИЭ биологических протезов клапанов сердца локализуется лишь на створках клапанов и редко распространяется на околоклапанные структуры. Впоследствии оказалось, что ИЭ биопротезов клапанов вызывает не только деструкцию клапанов, но и абсцессы шовного кольца. Так, W.A. Baumgartner и соавторы (1983) выявляли абсцессы шовного кольца в 36% случаев инфицирования протезов клапанов свиньи. По данным S.B. Calder-

wood и соавторов (1985), абсцессы клапанного кольца у больных с биопротезами клапанов развиваются чаще в течение первого года после операции (60% случаев), чем в более поздние сроки (27%).

Практически всегда при раннем ИЭПК отмечают лихорадку. Периферические симптомы ИЭ (узелки Ослера, пятна Джейнвея, пятна Рота и др.) возникают менее чем в 10% случаев.

В отличие от больных с поздним началом ИЭПК ранний ИЭПК характеризуется молниеносным течением, быстрым развитием нарушений гемодинамики (застойная СН вследствие деструкции протезов клапанов или клапанного кольца развивается приблизительно в 60% случаев, шок — в 33%).

Клинические признаки системной эмболии обнаруживают у 5-30% больных ИЭПК, эмболию сосудов головного мозга при раннем ИЭПК — значительно реже (0-11% случаев) по сравнению с таковой при позднем его начале (23-28%). Прием больными с ИЭПК антикоагулянтов влияет на частоту развития у них эпизодов эмболии сосудов головного мозга. Так, при недостаточной дозе антикоагулянтов осложнения со стороны ЦНС отмечают в 38-71 % случаев, при корректно подобраной дозе антикоагулянтных препаратов — лишьв 8-10% (Chastre J., Trouillet J.L., 1995).

У значительной части больных ранним ИЭПК не обнаруживают типичных для ИЭ манифестаций, у них на первый план выходят признаки экстракардиальных очагов инфекции.

Диагноз раннего ИЭПК устанавливают на основании клинической картины, результатов посева крови и данных трансторакальной и трансэзофагеальной эхоКГ.

ИЭ протеза АК имеет худший прогноз по сравнению с поражением протеза МК.

### Поздний ИЭПК

Заболеваемость поздним ИЭПК, поданным различных авторов, составляет 0,5-1% в год, риск развития этой патологии несколько выше при наличии биопротезов, чем механических протезов.

Наиболее часто поздний ИЭПК возникает как осложнение после (Horstkotte D. et al., 1995):

- стоматологических манипуляций (20,3%)
- урологических манипуляций и уросепсиса (13,9%)
- интенсивной терапии с использованием постоянных венозных катетеров (7,4%)

- пневмонии и бронхитов (6,5%)
- манипуляций на дыхательных путях (5,6%)
- фиброскопического исследования пищеварительного тракта (4,6%)
- травмы, раневой инфекции (4,6%)
- абдоминальных хирургических вмешательств (3,7%)
- родов (0,9%).

Для ИЭПК характерно развитие более крупных вегетации, чем при ИЭ естественных клапанов.

Ранний ИЭПК редко ограничивается поражением лишь клапанного протеза, чаще наблюдается как минимум две формы поражений — клапана и клапанного кольца.

У пациентов с поздним ИЭПК чаще обнаруживают изолированное поражение протеза, особенно, если речь идет о биопротезе либо об аллотрансплантате.

Смертность при раннем ИЭПК остается высокой, по данным различных авторов составляет от 40 до 80%, при поздней ИЭПК — несколько ниже (около 40%), что, вероятно, связано с менее вирулентными возбудителями этого типа ИЭПК (Horstkotte D. et al., 1995).

## ИЭ клапанов ПКС

Инфекционный эндокардит правых камер сердца (ИЭ ПКС) характеризуется поражением клапанного аппарата (трикуспидального клапана, клапана легочного ствола) и пристеночного эндокарда ПП, ПЖ, легочного ствола (рис. 27).

В лекциях по злокачественному эндокардиту Ослер описал лишь 9 (3,8%) случаев изолированного поражения ПКС. До 60-70 годов изолированное поражение трикуспидального клапана считалось казуистикой. Однако, начиная с середины 70-х годов, стали чаще диагностировать изолированное инфекционное поражение внутрисердечных структур правой половины сердца. В 1977 году L.L. Pelletier и R.G. Petersdorf обнаружили изолированный ИЭ ПКС в 14% случаев. По данным PR. Evora и соавторов (1988), среди всех ИЭ правосторонняя локализация инфекционного процесса встречается в 5-10% случаев и имеет тенденцию к повышению частоты.

В последние десятилетия заболеваемость ИЭ ПКС значительно возросла, что обусловлено не только совершенствованием методов диагностики, но и увеличением количества факторов риска, в первую очередь распространением наркомании. Не менее важной при-

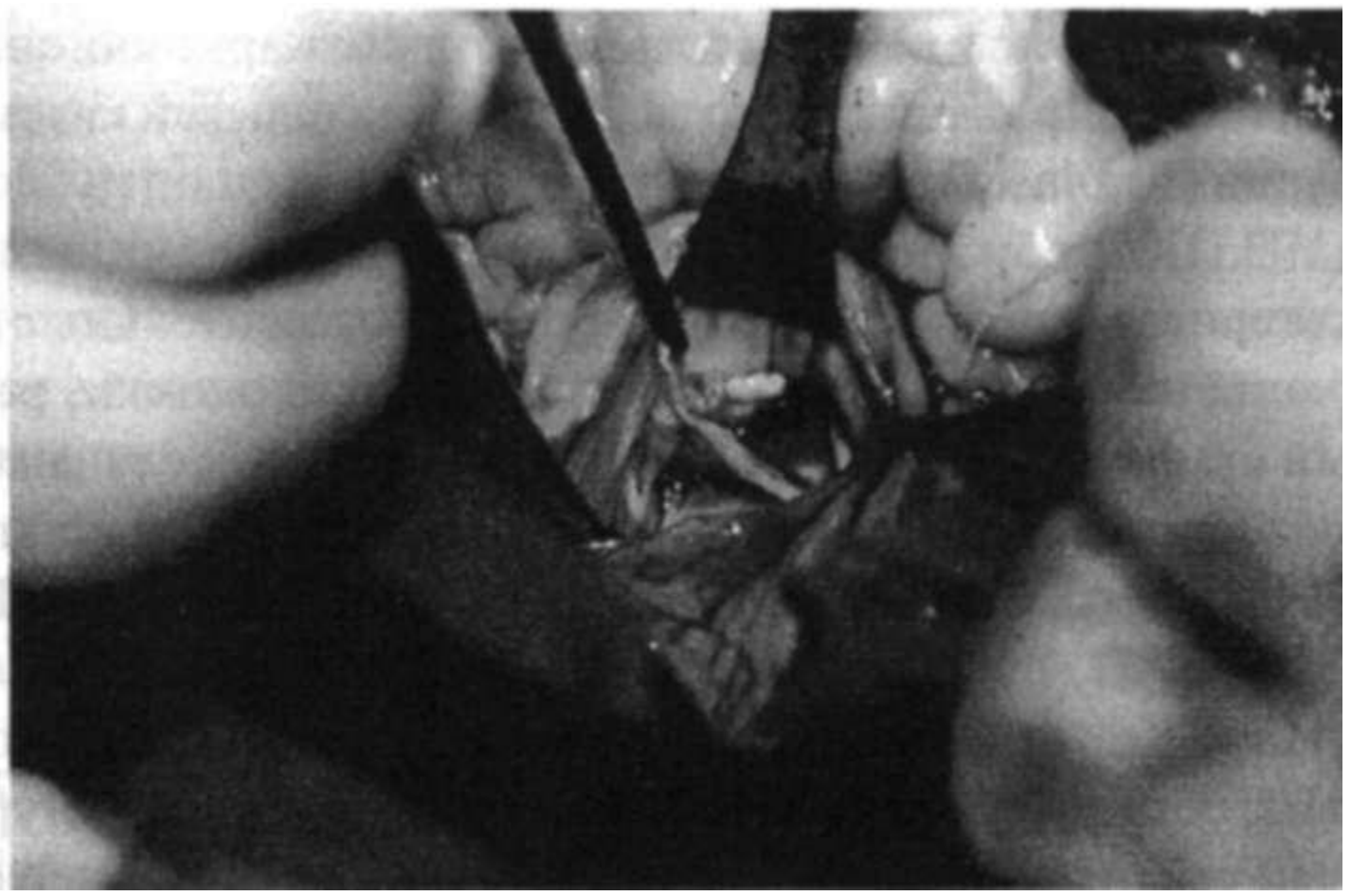


*Рис. 27. Первичный ИЭ с поражением клапана легочной артерии. Вегетации створок*

чиной увеличения числа пациентов с правосторонней локализацией очага внутрисердечной инфекции является повышение частоты использования внутрисосудистых (в том числе и внутрисердечных) приспособлений для диагностики и лечения.

Особенности ИЭ ПКС

- Нетипичность клинической картины
- Тяжелые поражения легких вследствие тромбоэмболии ветвей легочной артерии
- Выраженность интоксикации и септических проявлений
- Склонность к рецидивированию инфекционного процесса
- Раннее развитие полиорганной недостаточности
- Возможность изолированного медикаментозного лечения

Этиология ИЭ ПКС несколько отличается от этиологии ИЭ ЛКС. Независимо от предрасполагающего фактора в большинстве случаев возбудителем ИЭ ПКС являются различные виды стафилококков. В последние 20 лет произошли значительные изменения в микробиологическом спектре ИЭ: если в 60-70-е годы основным микробом, вызывающим ИЭ, был зеленящий стрептококк, то в настоящее время — золотистый стафилококк (Фуркало Н.К., Каминский А.К., 1976; Буткевич О.М., Виноградова Т.Л., 1997).

У пациентов с врожденными или приобретенными аномалиями клапанного аппарата ПКС (равно, как и левых) часто встречают зеленящий стрептококк (Nakamura K. et al., 1983). Грибы в равной степени поражают все камеры сердца, но чаще всего грибковый ИЭ

встречается как осложнение у инъекционных наркоманов, после операций протезирования клапанов и при длительной катетеризации сосудов (Rubinstein E., Lang R., 1995).

При ИЭ ПКС, обусловленном применением постоянных венозных катетеров, обычно обнаруживают грамположительные кокки, из них чаще всего коагулазо-негативные стафилококки, реже золотистый стафилококк и энтерококки; в отдельных случаях обнаруживают грамотрицательную флору и кандиды (Liepman M.K. et al., 1984; Power J. et al., 1986; Quine J.P. et al., 1986; Martino P. et al., 1990).

При ИЭ ПКС, связанном с применением искусственного водителя ритма, обычно обнаруживают стафилококки; в литературе описан случай инфицирования грамположительной бактерией *Corinebacterium striatum* (Arber N. et al., 1994).

Список возможных возбудителей ИЭ у наркоманов чрезвычайно обширен, однако в большинстве исследований описывают золотистый стафилококк в качестве доминирующего возбудителя у этой категории больных.

Поданным Ю.Л. Шевченко и ГГ. Хубулава(1996), золотистый и эпидермальный стафилококки выделены из крови и операционного материала у 66,9 и 16,2% больных ИЭ ПКС, зеленящий стрептококк — в 7,7%, кишечная палочка — в 3,8%. У части больных выделены комбинации возбудителей — кишечной палочки и эпидермального стафилококка (2,4%), кишечной палочки и *Candida albicans* (1,5%).

Наиболее частой причиной поражения эндокарда при первичном инфекционном эндокардите ПКС является инъекционная наркомания. У этой категории лиц изолированное поражение трикуспидального клапана встречается в 60% случаев.

В большинстве случаев патогенез ИЭ ПКС реализовывается по классическому механизму. По данным M.J. Robbins и соавторов (1986), из 26 обследованных инъекционных наркоманов у половины при эхо КГ обнаружены аномалии клапанов ПКС без эндокардита в анамнезе. При тщательном обследовании M.P. Reyes и соавторами (1973) больных с псевдомонадным ИЭ ПКС не было обнаружено каких-либо признаков о ранее имевшемся поражении сердца.

Эти и другие данные способствовали появлению так называемой теории «микрочастиц», согласно которой инородные микрочастицы, попадающие в кровь при повторных внутривенных инъек-

циях, оказывают токсическое действие, что приводит к микроскопическому повреждению поверхности эндокарда (особенно у пациентов, использующих самостоятельно изготовленный препарат), что впоследствии может инициировать «классический» путь патогенеза ИЭ: на травмированных участках эндокарда могут отмечаться адгезия и агрегация тромбоцитов с последующим формированием тромбов.

Несоблюдение наркоманами правил асептики способствует попаданию микроорганизмов непосредственно в кровоток и инфицированию травмированных участков эндокарда ПКС.

Факторы риска развития ИЭ ПКС

1. Инъекционная наркомания
2. Частые внутривенные инфузий
3. Длительная катетеризация центральных вен
4. Внутрисердечные манипуляции
   - катетеризация и зондирование камер сердца
   - применение эндокардиальных электродов для электрокардиостимуляции
   - длительное нахождение катетера Swan-Ganz
5. ВПС
   - дефект межжелудочковой перегородки
   - открытый артериальный проток
6. Миксомы ПКС и инородные тела

Широкое применение катетеризации центральных вен в целях интенсивной инфузионной терапии также обусловливает повышение частоты развития ИЭ ПКС. Наиболее часто инфицируются катетеры, введенные в подключичную вену (10,3%), несколько реже — в яремную вену и легочную артерию (8,1-8,5% соответственно) (Гологорский В.А. и соавт, 1988). Примечательным является тот факт, что такие осложнения, как тромбофлебит и тромбоз подключичной вены с последующим ее инфицированием и развитием сепсиса возникает в 4 раза чаще при катетеризации левой подключичной вены, чем правой (Шишкин С.А. и соавт, 1991).

По данным Ю.Л. Шевченко и Г.Г. Хубулава (1996), около 30% катетеров, устанавливаемых в подключичную вену, достигают полости правого предсердия. При этом их периферический конец располагается в непосредственной близости от створок трикуспидального клапана, травмируя его своей поверхностью, либо травма на-

носится струей при инфузионной терапии, что также может обусловить развитие ИЭ ПКС.

Опасным осложнением катетеризации подключичной вены является миграция периферического конца катетера с последующим его инфицированием и развитием ИЭ ПКС.

Важным фактором риска развития ИЭ ПКС является катетеризация легочного ствола (3,4-33% случаев, по данным разных авторов). Особенность течения ИЭ у больных с катетеризацией легочной артерии заключается втом, что преимущественно поражается клапан легочного ствола — наиболее редкая локализация ИЭ.

Установку искусственного водителя ритма также рассматривают как фактор риска ИЭ ПКС, причем с преимущественным поражением трикуспидального клапана, кроме того, возможно поражение межжелудочковой перегородки.

В популяции, где не распространена наркомания, ИЭ ПКС, связанный в первую очередь с врожденными аномалиями сердца, выявляют редко. ИЭ осложняет течение ВПС в среднем в 21,7% случаев (Францев В.И., Селиваненко В.Т., 1986). Чаще всего это осложнение возникает при дефекте межжелудочковой перегородки и открытом боталловом протоке. При дефекте межжелудочковой перегородки (особенно при небольших высоких перимембранозных дефектах) часто поражается не только пристеночный эндокард, но и створки трехстворчатого клапана.

При ВПС развитие ИЭ обусловлено травмированием эндокарда патологической струей регургитации. При высоких небольших дефектах межжелудочковой перегородки узкая струя регургитации постепенно травмирует септальную створку трехстворчатого клапана.

При открытом боталловом протоке повреждается эндокардиальная поверхность легочного ствола, поэтому вегетации локализуются в области устья протока в легочном стволе, иногда поражая его клапан.

Клиническая картина ИЭ ПКС отличается от таковой ИЭ ЛКС. Ю.Г. Шевченко и ГГ. Хубулава (1996) выделяют три варианта течения ИЭ ПКС:

1) с ярко выраженной клинической картиной сепсиса

2) со стертыми проявлениями инфекционного процесса

3) бессимптомное.

Как правило, начало заболевания острое — с высокой температурой тела, ознобом, профузным потом, тяжелой интоксикацией,

в связи с чем часто предполагают токсическую форму гриппа. Такое начало заболевания можно объяснить преобладанием золотистого стафилококка среди возбудителей.

Редко, обычно у пациентов пожилого возраста или при ИЭ, вызванном зеленящим стрептококком, заболевание начинается исподволь, возникают недомогание, усталость, анорексия, головная боль, субфебрильная температура тела, уменьшается масса тела.

Большинство больных ИЭ ПКС — наркоманы. Началу заболевания (за 1-2 нед) у них обычно предшествует введение наркотических средств внутривенно, осложнившееся тромбофлебитом в месте инъекции.

Развитие заболевания не всегда начинается с тромбофлебита в месте инъекции. В отдельных случаях локальных признаков воспаления нет, а через 1-2 нед после введения нестерильным шприцем наркотиков возникает лихорадка с ознобом и проливным потом.

У 1/3 больных ИЭ ПКС за 2-3 нед до манифестации болезни выполняли различные инвазивные процедуры: цистоскопию, удаление кариозных зубов, аборт и др.

Некоторые кожные проявления и поражения глаз позволяют заподозрить наличие фунгемии. При ИЭ, вызванном гистоплазмами, на коже могут возникнуть изъязвления, при аспергиллезном эндокардите — небольшие папулы, превращающиеся в пустулы. Для последнего также свойственны изъязвления роговицы, хориоретинит, орбитальный синусит.

Для ИЭ ПКС наиболее характерно образование множественных узловых и сегментарных легочных инфильтратов (признаков септической эмболии сосудов легких) с клинической картиной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Эти изменения обычно обнаруживают в нижних долях легких, билатерально, они имеют тенденцию к образованию полостей в ткани легких. Септическая эмболия сосудов легких при ИЭ ПКС может осложняться возникновением инфаркт-пневмонии или абсцессов легких.

Иногда септическая легочная эмболия может вызывать даже двусторонний пневмоторакс; в ряде случаев ИЭ ПКС манифестирует этим синдромом.

Наличие воспалительных очагов в легких обычно расценивают как пневмонию и больные в течение 3-4 нед безуспешно лечатся в терапевтических стационарах. Лишь тяжелое течение пневмонии и появление шумов над сердцем заставляет предположить наличие

ИЭ ПКС. Поздняя диагностика во многом определяет тяжелый прогноз заболевания.

Более серьезное, но редкое проявление ИЭ ПКС — микотическая аневризма легочной артерии — проявляется как околоворотное монетовидное повреждение с четкой сосудистой связью; обнаруживают быстрое изменение контуров аорты. При рентгенографии в правой передней косой проекции можно увидеть выпячивание тени аневризмы в ретростернальное пространство между дугой аорты и тенью Л П.

Важным с диагностической точки зрения является метод ангиографии сосудов легких.

СН при ИЭ ПКС развивается не сразу. Гемодинамические нарушения при разрушении клапанов ПКС менее выражены, чем при поражении структур Л КС. Кроме того, существует мнение, что причиной развития СН при ИЭ ПКС является не деструкция клапанов, а развившийся септический миокардит и постэмболическая легочная гипертензия (Gibson D.G., 1987; Quigley P.J. et al., 1987; Chapoutot L. et al., 1989).

Течение вторичного ИЭПКС в отличие от первичного имеет особенности, связанные в первую очередь с усугублением уже имеющегося поражения клапанного аппарата и сердечной мышцы.

Течение ИЭ ПКС зависит от:

- вида возбудителя
- возраста больного
- характера поражения клапанного аппарата
- применения антибактериальной терапии.

Так ИЭ, вызванный высоковирулентным возбудителем (например, золотистым стафилококком или грамотрицательной флорой), обычно манифестирует острым течением с ранним развитием полиорганной недостаточности. Для ИЭ, вызванного низковирулентным возбудителем, характерна классическая картина sepsis lenta (в большей степени — для вторичного ИЭ).

У больных молодого возраста с ИЭ ПКС обычно развивается яркая клиническая картина с проявлениями сепсиса, пожилого возраста — чаще стертая.

Для первичного ИЭ в большей степени характерно острое течение, для вторичного ИЭ — абортивное.

Под влиянием антибиотикотерапии клиническая картина ИЭ может стать стертой с преобладанием иммуновоспалительных проявлений.

В большинстве случаев у больных обнаруживают общие признаки, характерные для инфекционного процесса, — лихорадку, озноб, миалгию, артралгию.

Лихорадка — один из самых частых и важных симптомов ИЭ ПКС. Лихорадка может быть различной:

- постоянной
- ремиттирующей
- интермиттирующей
- гектической
- субфебрильной.

Отсутствие лихорадки или ее стертость характерна для:

- вторичного ИЭ
- ИЭ с сопутствующим поражением почек (особенно у тех больных, кому проводили хронический гемодиализ)
- ИЭ с сопутствующим поражением печени
- ИЭ с выраженной СН
- поражения ЦНС
- больных пожилого возраста.

Нередко температура тела может повышаться в часы, не совпадающие со временем ее измерения.

Повышение температуры тела часто сопровождается ознобом, который нередко завершается обильным потоотделением. Характерной особенностью лихорадки при ИЭ является отсутствие облегчения после снижения температуры тела и потоотделения.

На догоспитальном этапе при отсутствии видимых причин для возникновения лихорадки обычно устанавливают диагноз гриппа или острого респираторного вирусного заболевания (особенно в период эпидемии).

У большинства больных обнаруживают шум недостаточности трикуспидального клапана, усиливающийся при проведении пробы Риверо—Корвалло (акцентуация шума при глубоком вдохе).

Прогрессирование септического процесса у больных ИЭ ПКС обусловливает развитие септического миокардита, для которого характерны:

- сердцебиение
- глухость тонов
- тахикардия, реже брадикардия
- другие нарушения сердечного ритма и проводимости.

Признаки СН являются поздними симптомами заболевания.

Характерные для ИЭ симптомы поражения кожи, глаз, слизистых оболочек, спленомегалию реже отмечают при инфекционном поражении ПКС. Желтушность кожи и склер обусловлена, как правило, инфекционно-токсическим гепатитом или вирусным гепатитом В (обычно у наркоманов).

В диагностике ИЭ ПКС исключительное значение имеет эхо КГ. Она нередко является определяющим методом диагностики этого заболевания при «лихорадке неясного генеза» еще до разрушения клапанных структур и появления шумов.

В отличие от ЛКС аномалии ПКС лучше визуализируются при трансторакальном доступе, чем при трансэзофагеальном, поскольку:

- большинство больных ИЭ ПКС — наркоманы с астеническим типом телосложения
- при трансэзофагеальном доступе ближе к датчику оказывается МК, при трансторакальном — трикуспидальный
- при ИЭ ПКС размеры вегетации в среднем больше, чем при ИЭ ЛКС (по данным A. Mugge и соавторов, 1989, средний размер вегетации натрикуспидальном клапане составляет 18 мм, на МК — 11 мм, на АК — 10 мм, на протезированном клапане — 7 мм).

Признаки вегетации с помощью эхо КГ обнаруживают при длительности заболевания не менее 6 нед, поэтому при лихорадке неясного генеза должно быть рекомендовано проведение эхоКГ в динамике.

Двухмерная эхо КГ позволяет обнаружить вегетации на створках клапанов ПКС. Наиболее часто они определяются на трикуспидальном клапане. Вегетации могут быть единичными или множественными, крупными шаровидными на тонкой ножке и колбовидными, менее крупными плоскостными и нитевидными (Шевченко Ю.Л., Хубулава ГГ., 1996).

Визуализация вегетации при эхоКГ зависит от длительности их существования: в начале заболевания они мелкие, рыхлые и слабо контрастируются, затем увеличиваются, становятся более плотными, улучшается их визуализация.

Наиболее опасными в отношении развития легочных осложнений являются множественные шаровидные вегетации на ножке, наименее опасными — плоскостные и нитевидные вегетации.

Допплер-эхоКГ позволяет выявить и определить величину трикуспидальной регургитации.

С помощью рентгенографии органов грудной полости в динамике обнаруживают тромбоэмболические осложнения — инфаркт-пневмонию, множественные воспалительные инфильтраты в легких, стафилококковые деструкции легочной ткани, абсцессы легких.

## ИЭ при инъекционной наркомании

Одна из новых форм ИЭ, появившихся в последние десятилетия, — эндокардиту инъекционных наркоманов.

ИЭ этой формы чаще развивается у мужчин (соотношение мужчин и женщин 3:1) в возрасте до 30 лет.

Вероятность трансформации бактериемии в эндокардит у наркоманов в 6 раз выше, чем у лиц, не употребляющих инъекционные наркотики. Это обусловлено действием следующих факторов:

- бактериемия вследствие иньекций нестерильных растворов, наличия локальных очагов инфекции (тромбофлебит, инфицированные сосудистые аневризмы)
- травмирование поверхности эндокарда токсическими веществами, вводимыми внутривенно.

Наиболее частым возбудителем ИЭ у наркоманов является золотистый стафилококк (60% случаев); у 20% — энтерококки и стрептококки, у 10% — грамотрицательная флора *(Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsielapneumoniae),* у 5% — грибы и у 5% — смешанная флора.

Наиболее часто (50% случаев) у наркоманов поражается трикуспидальный клапан, что, вероятно, объясняется попаданием инфекции в венозное русло. Другие клапаны вовлекаются в процесс реже: АК — в 35%, МК — в 30% случаев. Клапан легочной артерии поражается в 2-3% случаев. В литературе описан случай обнаружения вегетации на клапане нижней полой вены у героинового наркомана.

Золотистый стафилококк вызывает у наркоманов ИЭ с острым началом, гектической лихорадкой, высокой частотой гнойно-септических осложнений. У 70-80% наркоманов *St. aureus* поражает интактный трикуспидальный клапан и лишь у 20% больных удается выявить в анамнезе предшествующее поражение клапана, причем чаще обусловленное первым эпизодом ИЭ.

Белый стафилококк также нередкий возбудитель ИЭ у наркоманов. ИЭ, вызванный этим возбудителем, отличается значительно менее выраженными клиническими проявлениями, однако нередко протекает с тяжелыми эмболическими осложнениями.

Для энтерококкового ИЭ у наркоманов характерны крайне злокачественное течение, множественная эмболия, устойчивость к большинству антибиотиков. При энтерококковом ИЭ у наркоманов чаще поражаются ЛКС, причем нередко — АК и МК.

Для грамотрицательного ИЭ у наркоманов также характерны поражение ЛКС, описаны случаи одновременного поражения АК и трикуспидального клапана. Исключением является *Pseudomonas aeruginosa,* которая подобно золотистому стафилококку чаще изолированно поражает трикуспидальный клапан. ИЭ в таком случае протекает тяжело, с множественной эмболией, тяжелой СН, практически не поддается лечению антибиотиками.

Особенностью течения грибкового эндокардита у наркоманов являются:

- высокая активность процесса
- образование гигантских вегетации
- образование микотических аневризм
- преимущественное поражение АК
- склонность к возникновению эмболических осложнений.

Трудности диагностики ИЭ трикуспидального клапана обусловлены отсутствием значимых нарушений гемодинамики, нередко отсутствием патологических шумов при аускультации сердца, что можно объяснить:

- сравнительно большим отверстием трикуспидального клапана
- невысоким давлением в полости ПЖ.

Возникающая недостаточность трикуспидального клапана относительно невелика даже при частичном его разрушении и больные легко ее переносят.

Основанием для предположения о наличии ИЭ трикуспидального клапана у инъекционного наркомана являются высокая температура тела и интоксикация даже если не определяются шум при аускультации и вегетации на эхо КГ Особенность клинической картины И Э трикуспидального клапана заключается в том, что в типичных случаях он протекает под «маской» пневмонии, чаще двухсторонней, абсцедирующей, имеющей рецидивирующий характер и плохо поддающейся лечению. Обнаружение пневмонии у наркомана — показание к проведению эхоКГ. Такая клиническая картина ИЭ объясняется периодическим попаданием инфицированных тромботических частиц в микроциркуляторное русло легких. Патологические шумы в сердце выявляют сравнительно поздно либо они вообще отсутствуют.

При поражении клапанов ЛКС у наркоманов практически сразу регистрируются патологические шумы, характерные для недостаточности соответствующих клапанов; часто как осложнение развивается эмболия (сосудов головного мозга, легких, селезенки, почек). Для поражения ЛКС характерно развитие СН.

Наибольшую важность в диагностике ИЭ у наркоманов имеют два метода: посев крови на стерильность до назначения антибиотиков (не менее 5-6 посевов, взятых в период высокой температуры тела, ознобов из правой и левой локтевых вен); эхо КГ (предпочтительно использовать два доступа — трансторакальный и чрезпищеводный).

При эхоКГ вегетации обычно выявляют на 2-8-й неделе от начала заболевания (в более короткий срок — при более остром течении ИЭ), поэтому важное значение имеет проведение серии повторной эхо КГ.

Лечение ИЭ у наркоманов до получения результатов посева крови необходимо проводить по стандартной схеме, применяемой при лечении ИЭ, возбудителем которого является стафилококк. Предпочтение отдают комбинации цефалоспоринов I—IV поколения и аминогликозидов III поколения.

Медикаментозное лечение ИЭ клапанов ЛКС малоэффективно, но при локализации септического очага на клапанах ПКС может оказаться успешной изолированная антибактериальная терапия. Вопрос о хирургическом лечении необходимо решать в случае неэффективности антибактериальной терапии (в течение 2 нед) для проведения возможной клапаносохраняющей коррекции.

Своевременное хирургическое вмешательство позволяет санировать камеры сердца и выполнить клапаносохраняющую операцию.

**Особенности ИЭ у наркоманов**

- Чаще острое злокачественное течение
- Преимущественное поражение ПКС (70% случаев)
- Отсутствие или позднее появление патологических сердечных шумов при ИЭ ПКС
- Редко развивается клинически значимая СН при ИЭ ПКС
- Частое развитие эмболических осложнений
- Частое сочетание с другими заболеваниями, связанными с внутривенными инъекциями или асоциальным поведением (вирусный гепатит В, ВИЧ, венерические болезни)
- Неблагоприятный прогноз заболевания

## ИЭ с отрицательной гемокультурой

В 1909 г. В. Ослер первым описал случай развития подострого ИЭ с отрицательными результатами исследования на гемокультуру. Это явление сравнительно долго считалось редким. Для увеличения процента высеваемости возбудителя было предложено проводить от 5 до 10 проб крови на стерильность.

J.Belli и B.Weisbren (1956) впервые предположили, что предварительное лечение антибиотиками способствует возникновению отрицательного результата исследования на гемокультуру у больных ИЭ. Широкое и раннее назначение антибиотиков больным с лихорадкой на догоспитальном этапе остается и в настоящее время одной из основных причин отсутствия роста микрофлоры при посеве крови.

Основные причины отрицательных результатов посева крови при ИЭ

1. Предварительное лечение антибиотиками.
2. Несовершенство применяемых бактериологических методов.
3. Наличие возбудителей, для роста которых необходимы особые условия и которые не определяются с помощью стандартных методик.

Частота отрицательных результатов исследования достигает 28,4-54,8% (Демин А.А. и соавт, 1988; Виноградова Т.Л. и соавт, 1994), а по данным зарубежных авторов. — 5-15% случаев (Bansal R.C., 1995;Berbar E.F.et al., 1997).

Использование малочувствительных питательных сред для идентификации возбудителя также способствует получению ложноотрицательных результатов. При посевах на высокоэффективные среды отрицательный результат исследования отмечают лишь в 3,4-9,4% случаев (Woo K.S. et al., 1989; Vulli C. et al., 1994). В табл. 12 представлены альтернативные методы обнаружения возбудителей, вызывающих ИЭ с отрицательной гемокультурой.

Отрицательный результат на гемокультуру отчасти обусловлен наличием чрезвычайно редких возбудителей, для роста которых необходимы специальные условия и которые не определяются с помощью стандартных методик.

Для роста таких «капризных» микроорганизмов, как абиотрофы (стрептококки, не растущие на стандартных питательных средах), орофарингеальные грамнегативные палочки (объединяемые

**Таблица 12**

**Микроорганизмы, вызывающие ИЭ с отрицательной гемокультурой, требующие особых методов культивирования**

| Бактерии | Филаментные бактерии (грамположительные внутриклеточные паразиты) и другие микроорганизмы |
|---|---|
| ***Bartonella*** | ***Actinomyces israelii*** |
| ***Brucella*** | ***Mycobacterium tuberculosis*** |
| ***Campylobacter fetus*** | ***Mycobacterium chelonnei*** |
| ***Corynebacterium*** | ***Mycobacterium fortuitum*** |
| ***Coxiella burnetti*** | ***Nocardia asteroides*** |
| HACEK-rpynna | Небактериальные микроорганизмы |
| ***Legionella*** | ***Chlamidia*** |
| ***Listeria monocytogenes*** | ***Mycoplasma*** |
| ***Neisseria*** | Грибы |
| Стрептококки, не растущие на обычных питательных средах | ***Aspergillus*** |
| | ***Candida*** |
| Анаэробные бактерии | ***Curvularia genuculata*** |
| ***Anaerobiospirillum succiniproducens*** | ***Torulopsis glabrata*** |
| ***Peptococcus*** | |
| ***Veillonella dispar*** | |
| ***Fusobacterium necrophorum*** | |

в HACEK-группу), L-формы бактерий, анаэробы и редкие возбудители (бруцеллы, листерии, легионеллы и др.), необходимы специальные оптимальные среды. Некоторые пиридоксинзависимые и сателлитные стрептококки относительно резистентны к бензилпенициллину и требуют более длительного курса лечения.

Вероятной причиной неэффективности лечения больного ИЭ с отрицательной гемокультурой могут быть паразитирующие внутри клеток микроорганизмы (хламидии, коксиеллы) или микробы, медленно растущие даже на специальных средах (бруцеллы).

Наличие грибковой инфекции можно скорее предположить у больного с протезированными клапанами или у больного, которому длительно внутривенно вводили цитотоксические препараты.

В некоторых случаях возбудитель может быть недоступен для обнаружения вследствие формирования абсцесса. Оптимальным в таком случае является бактериологическое исследование содержимого абсцесса (паравальвулярного, мозга, селезенки или др.); в определенной степени могут быть эффективными ультразвуковые исследования сердца и брюшной полости.

Причиной особенно крупных вегетации при ИЭ с отрицательной гемокультурой, обусловливающих тяжелые эмболические осложнения, могут быть *Haemophilus,* хламидии и грибы. И, наоборот, мелкие вегетации обнаруживают при коксиеллезной инфекции. Другой особенностью этого возбудителя является формиро-

вание обширных абсцессов. Таким образом, данные ультразвукового исследования сердца также могут иметь вспомогательное значение для определения вероятного возбудителя ИЭ с отрицательной гемокультурой.

ИЭ с отрицательной гемокультурой следует дифференцировать с рядом неинфекционных болезней. Так, например, лихорадка, сердечные шумы, (стерильные) вегетации на клапанах сердца (обычно МК), нефрит характерны для аутоиммунного заболевания — системной красной волчанки (СКВ).

Дифференциальный диагноз ИЭ с отрицательной гемокультурой

*Аутоиммунные болезни:* узелковый полиартериит; СКВ с эндокардитом Либмана—Сакса

*Гранулематозы:* саркоидоз

*Новообразования:* лимфома, миксома

*Инфекции:* туберкулез, ВИЧ, другие вирусы

Ниже представлены данные, касающиеся эпидемиологии, особенностей бактериологического и гистологического исследований, серологических и молекулярных методах обнаружения микроорганизмов, вызывающих ИЭ с отрицательной гемокультурой.

Бартонеллы — медленно растущие грамотрицательные бактерии, вызывающие болезнь «кошачьих царапин», бациллярный ангиоматоз и др. ИЭ вызывают три вида бартонелл: *B. henselae, B. quintana, B. elizabethae*. Для определения бартонелл в качестве материала для посева можно использовать кровь пациента или материал пораженных клапанов. Минимальный инкубационный период для бартонелл — 4-8 нед, поэтому трудно получить рост бактерий при стандартной методике посева.

Обычно требуется слепое субкультивирование в шоколадном агаре или бараньем кровяном агаре, инкубация в условиях повышенной концентрации углекислого газа и высокой влажности. Вспомогательным методом при этом может быть окрашивание мазка крови акридиновым оранжевым. Добавление в кровяную культуру эндотелиальных клеток ускоряет рост бактерий.

Для исследования ткани клапанов рекомендуют световую и электронную микроскопию. Путем применения обычного окрашивания гематоксилином и эозином можно диагностировать подострый ИЭ, но не обнаружить бартонеллы. Для обнаружения этого возбудителя возможно использование метода Warthin-Starry. Электрон-

ная микроскопия *B. quintana* демонстрирует внутри- и внеклеточнорасположенные группы бактерий в виде небольших гроздей, окруженных тонкой вакуолярной мембраной.

Для идентификации бартонелл также используют микроиммунно-флюоресцентный метод. Титр 1:64-1:100 свидетельствует об инфицирования бартонеллами, а титр 1:1600 и выше — о высокой вероятности ИЭ, вызванного этими бактериями. Необходимо помнить, что у пациентов с бартонеллезным ИЭ могут продуцироваться антитела, реагирующие с *Ch. pneumoniae, Ch. psittaci, Ch. trachomatis.*

В табл. 13 приведены серологические методы обнаружения возбудителей ИЭ с отрицательной гемокультурой.

**Таблица 13**

**Серологические методы, используемые при ИЭ с отрицательной гемокультурой**

| Микроорганизм | Метод | Интерпретация и примечания |
|---|---|---|
| ***Bartonella*** | Иммуноферментный анализ (ИФА) | 1:64-1:100 —инфекция<br>1:1600 — предполагается наличие ИЭ<br>перекрестные реакции с антителами хламидии |
| ***Brucella*** | Реакция агглютинации (РА)<br>РА с 2-меркаптоэтанолом (2-МЭ)<br>ИФА<br>Микроиммунофлюоресценция (МИФ) | >1:160 — инфекция<br>£1:620 — предполагает ИЭ<br>Титры сохраняются высокими в течение 1 года после перенесенной инфекции<br>Перекрестные реакции с ***Yersinia, Franciella*** и ***Vibrio***<br>Определяет только IgG<br>1:160-инфекция<br>определение IgA. IgG. IgM<br>определение IgA, IgG. IgM |
| ***Campylobacter fetus*** | Титр комплементфиксирующих антител | Использование ограничено<br>Нет данных о титрах при ИЭ |
| ***Chlamidia*** | МИФ | Нет данных о титрах при ИЭ<br>Перекрестные реакции с бартонеллами |
| ***Coxiella burnetti*** | Титр комплементфиксирующих антител | Титры IgG и IgA пригодны для хронической инфекции<br>IgA I фазы 1:200 —хроническая инфекция |
| ***Legionella pneumophila*** | Прямая флюоресценция антигенов<br>Непрямая флюоресценция антигенов | Для исследования мочи и мокроты, теоретически — для исследования ткани клапанов<br>Определяют только титр IgG и IgM<br>титр 1:512 — критерий диагностики легионелезной инфекции |
| ***Listeria monocytogenes*** | Титр комплементфиксирующих антител | Диагностический для ИЭ титр не определен |
| ***Mycoplasma pneumoniae*** | Титр комплементфиксирующих антител | 1:8 — стадия разрешения<br>1:32 или увеличение в 4 и более раз в течение 2-3 нед — развернутая стадия<br>>1:64 — недавно перенесенная инфекция |
| ***Neisseria gonorrheae*** | Титр комплементфиксирующих антител<br>ИФА | Диагностический титр для ИЭ не определен<br><br>Антиген определяют только в мазках из гениталий |
| ***Nocardia*** | ИФА | Определяют IgG<br>Диагностический титр для ИЭ не определен |

Бруцеллы. Бруцеллез — зоонозное заболевание, протекающее с эндокардитом в менее чем 2% случаев. Эндокардит — основная причина смерти пациентов с бруцеллезом (Fernandez-Guerrero M.L., 1993). Бруцеллы — медленно растущие, грамнегативные коккобактерии; возникновение ИЭ чаще связывают с *B. melitensis* и *B. abortus.* Предположить развитие бруцеллеза можно в случае постоянного или временного проживания пациента на Среднем Востоке или в странах Средиземноморья, а также при употреблении в пищу непастеризованных молока и молокопродуктов.

Культивирование бруцелл обычно производят на двухфазных средах (во флаконах Кастанеда). В последние десятилетия, благодаря улучшению технологии и автоматизации процесса культивирования, удалось повысить частоту высеваемости бруцелл до 70-90% (Wilson M.L., Mirrett S., 1994; Berbari E.F. et al., 1997). Путем применения современных методов исследования в течение 5-7 дней удается выделить бруцеллы несмотря на их медленный рост. В некоторых случаях (предшествовавшая антибиотикотерапия) необходима инкубация в течение нескольких недель, часто — слепое или терминальное субкультивирование.

У пациентов с бруцеллезным эндокардитом вырабатываются антитела к липополисахариду внешней мембраны. Наиболее часто применяют стандартную пробирочную РА. Титр агглютинирующих антител к бруцеллам обычно свыше 1:160 свидетельствует об инфицировании, более 1:620 — о наличии бруцеллезного эндокардита. РА — чувствительная и специфичная реакция. Редко возникают перекрестные реакции с иерсиниями, францизеллами и вибрионами, что может быть причиной путаницы в диагнозе. Титры могут оставаться высокими в течение года после острой инфекции. Для определения содержания IgA, IgG и IgM также можно использовать ИФА и радиоиммунный анализ (РИА).

Из этих трех групп микроорганизмов вызывать ИЭ способен кампилобактер *C. fetus.* Кампилобактер может быть изолирован из крови с помощью нескольких систем культивирования, однако большинство из них требуют слепой субкультивации для усиления высеваемости и сокращения времени, необходимого для определения роста микроорганизмов.

Возможно использование метода определения комплементфиксирующих антител к *C. fetus,* хотя в литературе нет данных о титрах этих антител, являющихся критерием диагностики ИЭ.

ИЭ могут вызывать три вида хламидии: *Ch. psittaci, Ch. trachomatis* и *СИ. pneumoniae.* Хламидии — облигатные внутриклеточные паразиты, которые не дают рост при культивировании рутинными методами.

Метод микроиммунофлюоресценции позволяет определить антитела к хламидиям (IgA, IgG и IgM), однако отсутствуют данные об абсолютном титре антител, свидетельствующем об ИЭ. Существуют данные о том, что при хламидиозном эндокардите титр комплементфиксирующих антител превышает 1:32. Антитела к бартонеллам могут вступать в перекрестную реакцию с хламидийными антителами, поэтому при предположении о наличии хламидиозного ИЭ оправдано определять и бартонеллы. В целях диагностики возможно проведение прямой флюоресценции антител к хламидиям на мазках с ткани клапанов (чувствительность и специфичность этого метода еще не определена).

Коринебактерии обычно рассматривают как контаминантную культуру, однако доказано, что у пациентов с компрометированным иммунитетом, а также при использовании внутривенных инфузий и наличии протезированных клапанов они могут приобретать патогенные свойства.

*Coxiella burnetii* вызывает известный зооноз — Ку-лихорадку. Примерно у 1-11 % больных с хронической патологией может возникать ИЭ (Fernandez-Guerrero M.L., 1993; Berbari E.F. et al., 1997). Лихорадка встречается повсеместно, но чаще всего в Великобритании, Франции и Испании. Передача инфекции возможна ингаляционным, алиментарным, трансфузионным путями и при трансплантации.

С. *burnetii* — облигатный внутриклеточный паразит, а значит, не может быть выделен рутинными методами. Основные методы диагностики — серологические тесты и гистологическое исследование ткани клапана с последующей световой и/или электронной микроскопией. Коксиеллы можно также обнаружить при окраске по Giemsa и Gimenez. Характерными признаками при электронной микроскопии является обнаружение двух морфологических типов клеток: маленьких круглых и крупных в виде палочек.

Наиболее важное значение для диагностики С. *burnetii* имеют методы фиксации комплемента и непрямой иммунофлюоресценции. Антигенный ответ зависит от фазы заболевания. Высокие титры антител первой фазы выявляют при хроническом варианте заболевания, второй фазы — как при остром, так и при хроническом тече-

нии. Титр комплементфиксирующих антител к антигенам *C. burnetii* первой фазы более 1:200 свидетельствует о наличии хронической коксиеллезной инфекции. Титры IgA и IgG к антигенам первой фазы, определенные методом микроиммунофлюоресценции, свыше 1:320 и 1:800 соответственно свидетельствуют о наличии хронической коксиеллезной инфекции. Высокие титры IgA специфических антител к антигенам первой фазы, установленные методом МИФ, являются критерием диагностики ИЭ и дифференциальной диагностики его от других форм Ку-лихорадки.

HACEK-бактерии *(Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella)* — грамотрицательные бактерии, вызывающие около 3% ИЭ, из них половину вызывают бактерии *Haemophilus* (Berbari E.F. et al., 1997). Культивировать медленно растущие микроорганизмы этой группы крайне сложно прежде всего потому, что они требуют наличия факторов V и X (их обычно не содержат стандартные среды), а также $C0^2$ в концентрации от 5 до 10%. В специальной литературе недостаточно данных об оптимальных для роста HACEK средах, длительности инкубации, оптимального количества пассажей, использовании специальных сред. Обычно рекомендуют длительную инкубацию (от 7 до 14 дней), слепое субкультивирование на 2-й и 7-й день, терминальное субкультивирование в конце инкубации. Субкультивирование осуществляют на шоколадном агаре в условиях аэрации 5-10% $C0^2$.

*Legionellapneumophilia* являются возбудителями пневмонии у людей, однако редко могут вызывать ИЭ протезированных клапанов. Рост колоний *Legionella pneumophilia* можно получить несколькими методами, но оптимальный рост — с использованием трех сред: неселективный буферный древесноугольный агар с дрожжевым экстрактом, полуселективный агар для легионелл (вышеназванная среда плюс антибиотики) и агар с овечьей кровью.

Хорошо изучены методы прямой флюоресценции антигенов в мазках мокроты и ИФА образцов мочи. В качестве материала при этих методах исследования может быть использована ткань пораженных клапанов.

Применение серологических методов ограничено в силу длительного периода сероконверсии. Титр флюоресцирующих антител (непрямая иммунофлюоресценция) 1:512 свидетельствует о наличии легионеллезной инфекции (возможно отдельно определение IgG и IgM).

В литературе описан 51 случай ИЭ, вызванного *Listeria monocytogenes*. Для ускорения роста бактерий рекомендуют их раннее и терминальное субкультивирование в агаре с овечьей крови. Возможно проведение реакции связывания комплемента с сывороткой крови, однако нет данных о патогномоничных для ИЭ титрах.

Опубликованы единичные сообщения о молниеносном течении ИЭ, вызванного некоторыми микобактериями *(M. chelonei, M.fortuitum, M. avium)*. Культивирование микобактерий требует специализированных сред и длительной инкубации.

*Mycoplasma pneumoniae* обычно вызывают атипичную пневмонию, и лишь в редких случаях — ИЭ. Диагностика микоплазменной инфекции основана как на данных бактериологического, так и серологического исследований. Стандартные среды не пригодны для культивирования микоплазм — ткань пораженных клапанов культивируют в обогащенном пептонном агаре с дрожжевым экстрактом.

Антитела к микоплазмам обнаруживают в течение недель или месяцев после инфекции. Низкие титры (1:8-1:32) свидетельствуют о стадии разрешения инфекционного процесса. Повышение в 4 раза или более титра комплементсвязывающих антител в течение 2-3 нед свидетельствует о наличии микоплазменной инфекции, однократное обнаружение антител в высоких титрах (1:64 и более) — о недавно перенесенной инфекции.

ИЭ, вызванный нейссериями, характеризуется весьма агрессивным клиническим течением. До внедрения антибиотиков в клиническую практику частота его развития была довольно высокой; в настоящее время — возникает как катастрофическое осложнение в 1-2% случаев диссеминации гонококковой инфекции (Berbari E.F. et al., 1997). Угнетает рост нейссерий антикоагулянт, имеющийся в большинстве сосудов для культивирования; этот эффект нивелируется добавлением в питательную среду 1,2% стерильного желатина, что, однако, снижает интенсивность роста бактерий. Для обнаружения антигенов к нейссериям используют ИФА, антител—РСК.

Аэробная актиномицета нокардия редко вызывает ИЭ, она обычно бывает причиной инфекции легких и ЦНС у пациентов с дисфункцией иммунной системы. Для диагностики используют бактериологический и серологический методы. Результаты посева часто отрицательны, рост бактерий улучшают слепым субкультивированием в кровяном агаре и некоторых других средах. Минимальный

период инкубации составляет не менее 72 ч. С помощью ИФА определяют IgG в сыворотке крови.

Стрептококки, не растущие на обычных питательных средах (Абиотрофы) *(S. adjacens, S. defectivus)* — комменсалы верхних дыхательных путей — в недавнее время были реклассифицированы как *Abiotrophia adjacens u A. defectivus.* Еще один представитель этого нового рода микроорганизмов — *A. elegans* — известен как возбудитель ИЭ с отрицательной гемокультурой. В 10% случаев истинным возбудителем ИЭ, классифицированного как вызванного зеленящим стрептококком, является именно этот «новый» микроорганизм (Berbari E.F. et al., 1997). Рутинное культивирование *A. elegans* на твердых средах чрезвычайно затруднено. Для их роста требуется обогащение питательных сред гидрохлоридом пиридоксина или L-цистеином. Существует предположение, что обнаружение в крови грамположительных кокков без роста на стандартных средах должно насторожить специалистов-микробиологов в отношении стрептококков, не растущих на обычных питательных средах *(Abitrophia).*

### ИЭ, вызванный стрептококками, не растущими на стандартных питательных средах (абиотрофами)

Группа стрептококков, не растущих на стандартных средах, была впервые описана в 1961 г. A. Frenkel и W. Hirsch. Авторы подчеркнули особые требования данных возбудителей к питательным средам. Эти штаммы растут в виде маленьких сателлитных колоний вокруг колоний бактерий-«помощников» (например, золотистого стафилококка) в сложных средах, обогащенных веществами, содержащими сульфгидрильные группы (табл. 14).

С тех пор проведено много исследований особенностей роста и морфологии этих бактерий, однако окончательно природа метаболических дефектов не установлена.

**Таблица 14**

**Особенности ферментного спектра 5. *defectivus* и *S. adjacens* по сравнению с другими стрептококками (Bouvet A.. 1995)**

| Продукция ферментов | *S. defectivus* | *S. adjacens* | *S. mitis* | *S. oralis* |
|---|---|---|---|---|
| Пирролидонил-ариламидаза | | | | |
| Щелочная фосфатаза | — | — | * | • |
| а-Галактозидаза | + | — | * | • |
| Р-Галактозидаза | + | — | ● | • |
| В-Глюкуронидаза | — | * | — | |
| + | + | — | — | |

Примечание: + 90% штаммов и более — вырабатывают соответствующий фермент; — 10% штаммов и менее не вырабатывают фермент; * 11-89% штаммов вырабатывают фермент.

Вначале было высказано предположение, что дефект вызван мутацией некоторых стрептококков, относящихся к группе зеленящих, — главным образом *S. mitis* и/или *S. oralis.* В настоящее время установлено, что эти стрептококки принадлежат к двум различным видам: *S. adjacens* и *S. defectivus.*

Многие штаммы этих двух видов были выделены из гемокультур или тканей клапанов сердца больных тяжелым подострым ИЭ. Тяжесть клинических проявлений коррелировала со степенью отсроченности диагностики ИЭ и первичной резистентностью возбудителя к антибактериальной терапии.

Действительно, дефекты метаболизма этих бактерий являются, с одной стороны, причиной отрицательного результата гемокультуры, с другой — индуцируют толерантность бактериальной клетки. И даже сейчас, несмотря на значительный прогресс в методике гемокультуры, а также использование новых антибактериальных препаратов, прогноз ИЭ, вызванного штаммами стрептококков, не растущих на обычных питательных средах, крайне неблагоприятен.

После обогащения питательной среды цистеином или другим веществом, содержащим сульфгидрильные группы, колонии *S. defectivus* и *S. adjacens* растут в течение 2-3 дней. Добавление свежей человеческой крови ускоряет процесс роста колоний.

Субкультивирование обычно требует обогащения кровяного агара пиридоксина гидрохлоридом (10-100 мг/л) или L-цистеином (100 мг/л).

Для индуцирования сателлитного роста колоний *S. defectivus* и *S. adjacens* в качестве бактерий-«помощников» обычно используют коагулазонегативные штаммы стафилококков. Спустя 18 ч культивирования появляются мелкие а-гемолитические или негемолитические колонии либо по всей площади чашки Петри, либо вокруг колонии бактерии-«помощника» (сателлитные колонии).

При исследовании с использованием светового микроскопа обнаруживают как морфологический полиморфизм, так и различный характер окрашивания по Граму. Идентификация *S. defectivus* и *S. adjacens* основана на особенностях ферментирования (см. табл. 14), также возможна их иммунологическая идентификация с помощью специфических антител к рибитол-тейхоевой кислоте.

По данным R. B. Roberts и соавторов (1979), *S. defectivus* и *S. adjacens* были возбудителями в 5-6% случаев стрептококкового эндокардита, диагностированного в 1970-1978 гг.

*S. defectivus* и *S. adjacens* являются частью нормальной флоры ротовой полости, а также мочевых путей и слизистой оболочки кишечника.

В большинстве случаев ИЭ, вызванный *S. defectivus* и *S. adjacens,* развивается на измененных клапанах и характеризуется медленным течением. Своевременно недиагностированный эндокардит прогрессирует, возникают различные осложнения, в патологический процесс вовлекаются различные органы и системы.

Более 30% штаммов *S. defectivus* и *S. adjacens* устойчивы к бензилпенициллину в высоких дозах (соотношение минимальной бактерицидной и минимальной ингибирующих концентраций выше 32) (Bouvet A., 1995). Резистентность *S. defectivus* и *S. adjacens* к бактерицидным дозам бензилпенициллина *in vitro* может быть обусловлена аномалиями деления бактерий (что обнаруживается при электронной микроскопии), а толерантность в условиях *in vivo* — избыточной продукцией гликокаликса клеточной стенкой бактерий. Бактериальные клетки *S. defectivus* и *S. adjacens* внутри вегетации не имеют соответствующих условий для роста, что, с одной стороны, придает им устойчивость к антибиотикам, а с другой, — делает их недоступными для макрофагов. Большинство штаммов *S. defectivus* и *S. adjacens* чувствительны каминогликозидам III поколения.

# ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ ПРИ КУ-ЛИХОРАДКЕ

Ку-лихорадка — риккетсиоз, возбудителем которого является *Coxiella burnetii*. Этот зооноз, широко распространенный во всем мире, может иметь как острое, так и хроническое течение. Наиболее серьезным и часто фатальным проявлением Ку-лихорадки является эндокардит, возникающий у 1 -11 % больных, инфицированных *C. burnetii* (Fernandez-Guerrero M.L., 1993; Berbari E.F. et al., 1997).

Диагностика эндокардита при Ку-лихорадке сложна, основана на неспецифических симптомах со стороны сердца, признаках поражения печени и результатах серологического исследования — обнаружение комплемент-фиксирующих антител в титре 1:200 и более или антител к антигенам I фазы в реакции непрямой иммунофлюоресценции в титре 1:400 и более.

До сих пор не выяснены причины:

- хронизации инфекции у некоторых пациентов
- увеличения количества антител к антигенам I фазы
- неспособности антибиотиков к эрадикации инфекции в течение 1 года.

Не достигнуто единого мнения относительно течения заболевания. Одни авторы считают, что первичная инфекция длится годами (в частности, поданным C M. Oakley (1995), — в течение десятков лет), иногда бессимптомно, до манифестации эндокардита. Другие исследователи полагают, что острую и хроническую Ку-лихорадку вызывают разные штаммы возбудителя.

C. *burnetii* — облигатный внутриклеточный грамнегативный микроорганизм. Она существует и размножается в фаголизосомах инфицированных клеток при pH 4,8, что, возможно, объясняет недостаточный эффект антибиотикотерапии при этой инфекции.

Клетки *C.burnetii* в культуре имеют две фазы. Именно на клетки I, а не II фазы идет выработка антител, определяемых серологически у больных острой Ку-лихорадкой. У больных с хронической Ку-лихорадкой определяют антитела к антигенам и I, и II фазы.

*C. burnetii* также имеет спороподобный цикл, обеспечивающий ей устойчивость к теплу и дезинфицирующим средствам.

Переносчиками инфекции являются домашние животные (крупный и мелкий рогатый скот, коты, собаки). Животные выделяют устойчивого к теплу, высушиванию и к дезинфицирующим веществам возбудителя во внешнюю среду с мочой, фекалиями,

молоком и особенно продуктами родовой деятельности (околоплодные воды и др.). Благодаря выраженной устойчивости к физическим агентам *C. burnetii* способна длительно существовать в окружающей среде, может переноситься ветром на большие расстояния.

Заражение людей, как правило, происходит при вдыхании пыли, содержащей высушенные остатки околоплодных вод инфицированных самок животных. По непонятным причинам в Европе острая Ку-лихорадка чаще диагностируется весной и ранним летом.

Работники сельского хозяйства, особенно контактирующие с животными, имеют наибольший риск заражения этим заболеванием. Заражение Ку-лихорадкой возможно после употребления в пищу молока инфицированного животного как в сельской местности, так и в городах.

Для заражения Ку-лихорадкой достаточно ингаляции одной клетки *C. burnetii.* После пролиферации в респираторном тракте возникает риккетсемия.

У больных с активной Ку-лихорадкой эндокардит развивается не сразу, а спустя годы. По меньшей мере, два фактора со стороны макроорганизма имеют значение в развитии эндокардита:

1. Предшествовавшее заболевание сердца (аномалии сердца и сосудов врожденные, ревматические, дегенеративные, сифилитические и др.).

2. Иммунодефицит (лимфоциты больных коксиеллезным эндокардитом не «отвечают» на коксиеллы, а следовательно, не происходит активации макрофагов, риккетсемия персистирует).

Морфологически вегетации при коксиеллезном эндокардите отличаются от таковых при других формах ИЭ — они имеют узловой характер и гладкую поверхность.

Для Ку-лихорадки характерно гранулематозное поражение печени — плотное фибриновое кольцо, окружающее центральную липидную вакуоль (практически отсутствует при хронических формах Ку-лихорадки).

Клинически заболевание проявляется неспецифическими общими симптомами и симптомами со стороны сердечно-сосудистой системы: больной жалуется на общую слабость, недомогание, интермиттирующий субфебрилитет или невысокую лихорадку (38-38,5 °С), озноб, анорексию, повышенное потоотделение ночью, уменьшение массы тела, симптомы СН, отмечается клапанная дисфункция (напомним, что коксиеллезный эндокардит в 90% случа-

ев развивается на «компрометированном» сердце). Вегетации обнаруживают редко при ультразвуковом исследовании сердца. Таким образом, коксиеллезный эндокардит обычно диагностируют спустя 12-24 мес после начала заболевания.

Коксиеллезный эндокардит чаще всего поражает АК и МК; публикуется все больше сообщений о поражении протезированных клапанов.

Большинство ($^3/_4$) больных коксиеллезным эндокардитом — мужчины в возрасте старше 40 лет. При рентгенографии органов грудной полости выявляют кардиомегалию, при ЭКГ — признаки гипертрофии желудочков и различные аритмии. ЭхоКГ при коксиеллезном эндокардите малоинформативна, чреспищеводная эхоКГ — более чувствительный и информативный метод по сравнению с трансторакальной эхоКГ, однако и ее применение часто не позволяет обнаружить признаки эндокардита.

Периферические симптомы эндокардита при Ку-лихорадке:

- гипертрофическая остеоартропатия (деформация пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол»)
- пурпурная сыпь на коже конечностей и слизистых оболочках (гистологически в этих зонах обнаруживают иммунокомплексный васкулит)
- спленомегалия
- гепатомегалия
- иммунокомплексный ГН
- почечная недостаточность
- эмболия (обычно церебральных сосудов, сосудов верхних и нижних конечностей).

По данным лабораторных исследований, у больных коксиеллезным эндокардитом обнаруживают:

- анемию
- повышенную СОЭ
- тромбоцитопению
- повышение активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы
- повышение активности лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы (реже)
- гиперглобулинемию
- ревматоидный фактор (определяемый латекс-тестом), ЦИК, криоглобулины

- антитела к гладким мышцам, циркулирующие антикоагулянтные антитела, антимитохондриальные антитела
- положительный тест Кумбса
- микрогематурию.

Основной метод диагностики коксиеллезного эндокардита — серологическое исследование. Наиболее часто используют метод МИФ. При хроническом коксиеллезном эндокардите наблюдают выраженную реакцию на антигены I и II фазы.

Обнаружение IgG в титре 1:800 и более, IgA в титре 1:320 и более к антигенам I фазы означает хроническое течение Ку-лихорадки. При эффективном лечении коксиеллезной инфекции титры антител снижаются медленно.

Другим важным методом диагностики эндокардита, вызванного C. *burnetii,* является обнаружение возбудителя в тканях (клапанах сердца, биоптатах печени, эмболах) с использованием иммунофлюоресценции со специфическими поликлональными или моноклональными антителами или электронной микроскопии.

Возбудителя Ку-лихорадки также можно выделить путем культивации в курином эмбрионе или культуре клеток человеческих фибробластов.

К сожалению, в настоящее время не существует специфических тестов, применение которых позволяет установить полную эрадикацию возбудителя из организма больного Ку-лихорадкой. Спустя годы после лечения антибиотиками возникают рецидивы заболевания (Tunstal P., 1970).

Для лечения коксиеллезного эндокардита применяют антибиотики тетрациклинового ряда (обычно доксициклин). Рекомендуют комбинировать доксициклин с котримазолом или рифампицином.

A. Stein и D. Raoult (1995) сообщили об эффективном использовании комбинации доксициклина 200 мг/сут и гидроксихлорохина в дозе 600 мг/сут. *In vitro* установлено, что при добавлении 1 мкг/мл хлорохина доксициклин приобретает бактерицидные свойства.

В лечении больных эндокардитом при Ку-лихорадке эффективно использование фторхинолонов: ципрофлоксацина 1,5 г/сут или офлоксацина 0,6 г/сут.

Длительность терапии у конкретного больного определить трудно, однако антибиотикотерапию не следует прекращать ранее чем через 3 года после ее начала. Некоторые авторы рекомендуют пожизненный прием тетрациклинов.

После начала приема антибиотиков лихорадка исчезает в течение 1 нед, сплено- и гепатомегалия — 2-12 нед.

На протяжении всего периода антимикробного лечения один раз в месяц в течение первого полугода, а затем один раз в 3 мес необходимо проводить повторное серологическое исследование. Титр антител в сыворотке снижается медленно. Первыми исчезают IgM, затем IgA, титр IgG остается высоким многие годы.

Спустя 3 года лечение можно прекратить, если уровень IgG к антигенам I фазы ниже 1:400, а IgA не определяются.

Основным показанием к хирургическому лечению коксиеллезного эндокардита является СН. Перед операцией следует провести курс лечения антибиотиками длительностью не менее 3 нед.

Грибковый эндокардит

В последние десятилетия чрезвычайно повысилась частота возникновения грибкового эндокардита, что обусловлено:

- повышением распространенности наркомании
- более частым развитием иммунодефицитных состояний
- использованием постоянных венозных катетеров
- проведением интенсивной и бесконтрольной антибиотикотерапии
- выполнением кардиохирургических операций (имплантация искусственного водителя ритма, протезирование клапанов и др.).

Факторы развития грибкового эндокардита и их частота представлены в табл. 15.

К группе риска относятся пациенты после выполнения у них операций протезирования, с постоянными венозными катетерами, с дисфункцией иммунной системы.

ИЭ способны вызвать различные грибковые микроорганизмы (см. табл. 6), из них 75% — *Candida* и *Aspergillus* (Rubenstein E., Lang R., 1995; Weinstein L., Brusch J.L., 1996; Karchmer A., 1997).

**Таблица 15**

**Факторы, предрасполагающие к развитию грибкового эндокардита (Rubinstein E„ Lang R.. 1995)**

| Факторы | Частота,% | Средняя частота,% |
|---|---|---|
| Аномалии клапанов сердца | 37-73 | 49,5 |
| Хирургические вмешательства на сердце | 18-46 | 24 |
| Внутривенная наркомания | 41-68 | 69 |
| Антибиотикотерапия | 12-77 | 45 |
| Использование постоянных внутривенных катетеров | 0-55 | 24 |
| Иммунодефицитные состояния | 25-27 | 31,5 |

Грибы обнаруживают в крови в гораздо меньших количествах, чем бактерии, что затрудняет выявление фунгемии.

Грибковый эндокардит часто осложняется эмболизацией. Культивирование эмболов может оказаться полезным в получении культуры патогенных грибов. Так, аспергиллезный эндокардит можно часто обнаружить при культивации эмболов сосудов кожи, тогда как посев крови чаше оказывается отрицательным.

*Candida albicans* — наиболее частый возбудитель грибкового эндокардита как нативных, так и протезированных клапанов. В организме человека он обычно существует в виде симбиоза с ним, инвазивные свойства кандиды приобретают лишь при снижении защитных механизмов организма.

*Candida albicans* обычно хорошо растут на кровяном агаре в течение 24-48 ч. Применение методов определения антител не рекомендуется, так как высока вероятность ложноположительных результатов.

Реже обнаруживают С. *tropicalis* — наиболее вирулентный представитель кандид. Пациенты с нейтропенией предрасположены к инфицированию *С. tropicalis.*

В литературе также имеются единичные сообщения о других представителях кандид — возбудителях ИЭ как нативных, так и протезированных клапанов — *С. krusei, Cparapsilosis, С. lusitaniae, С. stellatoidea, С. zeilanoides, С. glabrata.*

Приблизительно в 1/6 случаев грибкового эндокардита возбудителем являются представители рода *Aspergillus,* чаще *A.fumigatus* и *A. flavus.* Аспергиллы обнаруживают при гистологическом исследовании — окраска гематоксилином и эозином. Посев крови в 10% — отрицательный (Blizzard J., 1999).

Грибковый эндокардит, вызванный *Blastomyces dermatitidis,* обнаруживают у больных с тяжелым иммунодефицитом. Этот возбудитель выявляют при гистологическом исследовании.

*Histoplasma capsulatum* — наиболее частый возбудитель системной грибковой инфекции в США, однако гистоплазма редко вызывает эндокардит (5-7% случаев развития грибкового эндокардита), обычно при иммунодефицитных состояниях. Наиболее простой метод идентификации — гистологический (Blizzard J., 1999).

*Criptococcus neoformans* наиболее часто вызывает менингит и энцефалит у пациентов с иммунодефицитом; однако в литературе имеются единичные сообщения о криптококковом эндокардите натив-

ных и протезированных клапанов. Криптококки обнаруживают при гистологическом исследовании.

Чаще всего возбудителями грибкового эндокардита являются кандиды и аспергиллы. Представителей рода *Aspergillus,* вызывающих почти 100% летальность больных грибковым эндокардитом, изолируют в 27% случаев, *Candida albicans* — в 32% (Rubinstein E., Lang R., 1995). В последние годы отмечают рост аспергиллезного эндокардита, что связывают в первую очередь с широким использованием в кардиохирургии искусственных протезов.

Источниками постоперативного грибкового эндокардита считают:

- вентиляционные системы операционных и палат/отделений интенсивной терапии
- воздушные фильтры при их неправильной обработке (или ее отсутствие)
- птицы (голуби, воробьи), садящиеся на окна операционных и/или палат интенсивной терапии и на элементы вентиляционной системы
- строительные работы вокруг больницы и/или ремонтные работы вокруг операционного блока.

Наиболее частым возбудителем грибкового эндокардита у инъекционных наркоманов является *Candidaparapsilosis* (более '/2 случаев). С. *albicans* и *C. stellatoidea* вызывают эндокардит лишь в 12-15 % случаев (Rubinstein E. et al., 1975). Вероятнее всего это связано с высоким содержанием отдельных штаммов кандид в лимонном соке, используемом для разведения героина. Подобным образом многие другие возбудители грибкового эндокардита у наркоманов отражают их содержание в жидкостях, применяемых ими для разведения тех или иных инъекционных наркотиков. Источниками грибковой инфекции также могут быть мелкие частицы талька, содержащиеся в героине, кусочки ваты или бумаги, используемые для фильтрации растворов героина или кокаина. Кроме того, эти инородные частицы, попадая в кровь, могут механически повреждать эндокард.

Кандидозный стоматит у больных СПИДом может быть источником грибкового эндокардита. Таким больным пожизненно назначают флуконазол, поэтому наиболее частым возбудителем эндокардита является *Candida krusei,* устойчивая к флуконазолу.

В $^{2}/_{3}$ случаев грибкового эндокардита, развившегося на фоне длительной антибиотикотерапии, обнаруживают С. *albicans* и *Torulopsis glabrata* (Rubinstein E., Lang R., 1995).

Источниками инфекции могут быть:

- контаминация постоянных венозных катетеров
- контаминация инфузионных растворов
- изменения состава нормальной флоры пищеварительного тракта, проникновение грибковых возбудителей в кровоток через поврежденную слизистую оболочку.

У больных, которым проводят цитостатическую терапию, причиной развития грибкового эндокардита являются:

- иммуносупрессия
- повреждение слизистой оболочки кишечника
- контаминация постоянных венозных катетеров (если таковые используются).

Возбудителями грибкового эндокардита у таких больных, как правило, являются кандиды, которые в избыточном количестве заселяют

- ротовую полость и глотку
- верхние дыхательные пути
- околоносовые пазухи
- носовую полость
- слизистую оболочку кишечника
- кожу
- влагалище
- мочевой пузырь

с признаками глубокой тканевой инвазии (в печени, селезенке, легких).

Еще один источник грибкового эндокардита — прямое попадание возбудителей в сердце из очагов инфекции в легких и средостении.

Мужчины болеют чаще, чем женщины (соотношение 3:1), пик заболеваемости приходится на 3-4-ю декаду жизни (Kammer R.B., Utz J.B., 1974; McLead R., Remington J.S., 1978).

Для грибкового эндокардита характерны «классические» симптомы острого ИЭ — высокая лихорадка, изменяющиеся сердечные шумы, периферические симптомы. Следует отметить более частое развитие эмболии крупными эмболами в крупные сосуды (головного мозга, мезентериальные, почек, конечностей, коронарных артерий). Источниками эмболов являются характерные для грибкового поражения эндокарда крупные (в среднем диаметром около *2* см) хрупкие вегетации на клапанах и пристеночном эндокарде. В литературе описаны особенно крупные эмболы, вызвавшие обструкцию аорты. Чаще всего эмболии осложняют течение аспер-

гиллезного (около 83%) и кандидозного (33-75%) эндокардита (Kammer R.B., Utz J.P., 1974; Rubinstein E. et al., 1975; McLeod R., Remington J.S., 1978; Vo N.M. et al., 1981).

Еще одним тяжелым осложнением грибкового эндокардита является распространение инфекции с образованием абсцессов внутренних органов.

Независимо от возбудителя грибковый эндокардит характеризуется отрицательными результатами гемокультуры. Некоторые грибы, в частности, филаментные, такие как *Aspergillus, Histoplasma, Phycomyces* крайне редко растут на средах для гемокультуры. Так, аспергиллы в гемокультуре обнаруживают в менее чем 11 % случаев, тогда как кандиды — в 83-95% (табл. 16)

**Таблица 16**

**Частота положительных результатов гемокультуры у больных грибковым эндокардитом (Rubinstein E. Lang R.. 1995)**

| Возбудитель | Частота положительных гемокультур, % |
|---|---|
| ***Candida albicans*** | 83 |
| Другие кандиды | 95 |
| ***Aspergillus spp.*** | 11 |
| ***Histoplasma spp.*** | 7 |
| ***Curvelaria*** | 0 |
| ***Penicillium*** | 0 |
| ***Phycomyces*** | 0 |

Для диагностики грибкового эндокардита важное значение имеет бактериологическое и гистологическое исследования эмболов.

Для диагностики генерализованного криптококкоза и гистоплазмоза возможно использование серологических методов.

Некоторые чувствительные относительно грибов методы в настоящее время применяются в основном в исследовательских целях:

- ДНК грибов с помощью полимеразной цепной реакции
- определение метаболитов грибов
- определение компонентов клеточной стенки грибов.

В скором времени все эти методы станут доступными в клинической практике.

Типичный признак грибкового эндокардита при эхоКГ — обнаружение особенно крупных вегетации (настолько крупных, что их иногда трактуют как внугрисердечные тромбы, особенно в случае пристеночной локализации вегетации). Изолированное медикаментозное лечение ИЭ, вызванного грибами, безуспешно. Сам факт установления диагноза грибкового эндокардита является абсолютным показанием к хирургическому лечению.

## КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Систематизированные более чем 100 лет назад классические проявления ИЭ, включавшие бактериемию, наличие активного вальвулита, эмболические осложнения, иммунопатологические сосудистые симптомы и доминирование стрептококков в генезе патологического процесса, — долгое время считали основой для установления диагноза этого заболевания.

Впервые диагностические критерии ИЭ были предложены C.F. von Reyn и соавторами в 1981 г. Цель их создания — не только облегчение диагностики ИЭ, но и помощь в обеспечении единой (однородной) популяции в исследованиях ИЭ.

### Диагностические критерии ИЭ (von Reyn C.F. et al., 1981)

Несомненный диагноз ИЭ

Прямые сведения о наличии ИЭ, основанные на данных гистологического исследования, проведенного после хирургического вмешательства или аутопсии, или бактериологического исследования (окраска по Граму или культурологическое исследование) клапанных вегетации или периферических эмболов

Вероятный диагноз ИЭ

А. Постоянно положительные результаты посева крови в сочетании с одним из следующих критериев:

**1.** Новый шум регургитации, или

**2.** Предрасполагающее заболевание сердца в анамнезе или сосудистые феномены

В. Отрицательные или периодически положительные результаты посева крови в сочетании со всеми следующими критериями:

**1.** Лихорадка

**2.** Новый шум регургитации

3. Сосудистые феномены

Возможный диагноз ИЭ

А. Постоянно положительные результаты посева крови в сочетании с одним из следующих критериев:

**1.** Наличие предрасполагающей болезни сердца в анамнезе

**2.** Сосудистые феномены

В. Отрицательные или периодически положительные результаты посева крови в сочетании со всеми следующими критериями:

**1.** Лихорадка

**2.** Новый шум регургитации

**3.** Сосудистые феномены

С. Для ИЭ, вызванного исключительно зеленящим стрептококком: по меньшей мере два положительных результата посева без данных о внесердечном источнике бактериемии и лихорадка

Исключенный диагноз ИЭ

А. ИЭ маловероятен, очевиден альтернативный диагноз

В. ИЭ вероятен, эмпирическая антибиотикотерапия оправдана

С. ИЭ с отрицательной гемокультурой диагностирован клинически, но исключен при аутопсии

Эти критерии были систематизированы в определенной последовательности и включали случаи несомненного диагноза ИЭ, подтвержденные при хирургическом вмешательстве или аутопсии, или случаи с высокой вероятностью установления диагноза ИЭ.

Несомненный диагноз ИЭ устанавливали при наличии явных признаков ИЭ в соответствии с результатами гистологического исследования материала, полученного при хирургическом вмешательстве, или бактериологического исследования (окраска по Граму или культура возбудителя) клапанных вегетации или периферических эмболов.

Вероятный диагноз ИЭ определялся постоянно положительным посевом крови в сочетании с одним из признаков:

1. Появление нового шума клапанной регургитации; или

2. Наличие предрасполагающей патологии внутрисердечных структур, включающей ВПС и ППС или протезы искусственных клапанов сердца (исключая искусственный водитель ритма).

Критерием «постоянно положительного посева крови» является наличие не менее двух положительных посевов из трех или не менее 70% положительных посевов при четырех культурологических исследованиях крови и более.

Вероятный диагноз ИЭ также устанавливают при отрицательных или периодически положительных посевах крови, наличии всех трех признаков: лихорадка; появление нового шума клапанной регургитации; сосудистые проявления, такие как конъюнктивальные геморрагии, петехии, узелки Ослера, поражения Джейнвея, геморрагии ногтевого ложа, пятна Рота, асептический менингит и/или артериальные эмболии.

Возможный диагноз ИЭ устанавливают при постоянно положительном посеве крови в сочетании с одним из следующих призна-

ков: предрасполагающая патология внутрисердечных структур; или сосудистые проявления, определенные выше.

Посев крови может быть отрицательным или периодически положительным, если отмечаются все три признака: лихорадка; предрасполагающая патология внутрисердечных структур; сосудистые проявления. Только для случаев, вызванных *St. Viridans,* диагноз ИЭ считают возможным, если минимум два посева крови положительные при отсутствии внесердечных очагов инфекции и наличии лихорадки.

В 1994 г. D.T. Durack и соавторы из Duke Endocarditis Servise модифицировали критерии с учетом изменения клинической картины современного ИЭ и усовершенствования инструментальных методов его диагностики и опубликовали так называемые диагностические критерии.

## Диагностические критерии ИЭ (критерии Duke Endocarditis Servise) (Durack D.T. et al., 1994)

**Достоверный** ИЭ

Патологоанатомические критерии

- Микроорганизмы: обнаруженные при бактериологическом или гистологическом исследовании вегетации, или вегетаций-эмболов, или внутрисердечного абсцесса, или
- Патологоанатомические признаки: наличие вегетации или внутрисердечного абсцесса, подтвержденные гистологически, создают картину активного ИЭ

Клинические критерии (используются специфические дефиниции, перечисленные ниже)

- 2 «больших» критерия или
- 1 «большой» и 3 «малых» критерия или
- 5 «малых» критериев

**Вероятный** ИЭ

Критерии, согласующиеся с диагнозом ИЭ, которые не укладываются в «достоверные», но и не являются критериями исключения

**Диагноз ИЭ отвергнут**

- Проявления, характерные для ИЭ, укладываются в альтернативный диагноз,

или

- Исчезновение симптомов ИЭ в течение 4 сут или менее после начала антибиотикотерапии,

или

• Отсутствие каких-либо патологоанатомических данных об ИЭ при хирургическом вмешательстве либо при аутопсии, после короткого курса антибиотикотерапии (4 сут или менее)

Дефиниции, используемые в данных критериях

«Большие» критерии

• Позитивные результаты посева крови на наличие возбудителей

- Типичные для ИЭ микроорганизмы из двух отдельных проб крови: *Str. viridans, Str. bovis, HACEK-группа, Staph, aureus,* энтерококки, при отсутствии первичного очага
- Постоянно положительная культура крови, определяемая как рост микроорганизмов, характерных для ИЭ, в:

(I) пробах крови, взятых с 12-часовым интервалом

(II) во всех трех или в большинстве из четырех и более отдельных пробах крови, причем взятых с интервалом между первой и последней не менее 1 ч

• Данные о поражении эндокарда

Характерная для ИЭ эхокардиографическая картина:

- (I) осциллирующие интракардиальные массы на клапанных или поддерживающих структурах, или на пути обратного тока крови, или на имплантированном материале, в отсутствие альтернативных анатомических объяснений,

или

- (II) абсцесс,

или

- (III) вновь возникшее частичное расхождение протезированных клапанов,

или

- вновь возникшая клапанная регургитация (усиление или изменение ранее существовавшего шума не достаточно)

«Малые» критерии

• Предрасположение: предрасположение к заболеваниям сердца или использование внутривенных инъекций

• Лихорадка: >38 °С

• Сосудистые феномены: эмболия крупных артерий, септический инфаркт легких, микотические аневризмы, внутричерепные кровоизлияния, кровоизлияния в конъюнктиву, симптом Джейнвея

• Иммунологические феномены: ГН, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор

- Микробиологические данные: положительная культура крови, не укладывающаяся в «большие» критерии*, описанные выше, или данные серологического исследования, свидетельствующие об активном инфекционном процессе, вызванном микроорганизмом, характерном для ИЭ
- ЭхоКГ: данные, совместимые с ИЭ, но не укладывающиеся в «большие» критерии

Критерии von Reyn нуждаются в морфологическом подтверждении диагноза, критерии Duke на первый план выдвигают микробиологическую диагностику, эхо КГ-симптомы и такие клинические признаки, как новый шум регургитации, высокая лихорадка, васкулит.

В настоящее время общепринятыми считаются критерии Duke, они весьма совершенны в плане специфичности и более чувствительные по сравнению с критериями von Reyn.

В 1992 г. Т.Л. Виноградова и Н.С. Чипигина разработали диагностические критерии ИЭ на основании статистического анализа с определением чувствительности, специфичности и информативности данных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования у 150 больных ИЭ и пациентов групп сравнения (у 50 — с ревматизмом, в том числе у 27 — в активной фазе, у 23 — с признаками очаговой инфекции, у 50 — с лихорадкой различного генеза).

В предлагаемых диагностических критериях под остро го ИЭ выделены наиболее информативные клинические и параклинические признаки заболевания. Диагностическое правило позволяет определять достоверный ИЭ при сочетании двух основных клинических признаков, одним из которых является шум регургитации, и двух — параклинических. Для установления вероятного диагноза ИЭ достаточно более двух основных клинических признаков или двух основных и одного дополнительного, или двух основных клинических признаков и одного параклинического; при этом во всех случаях обязательно наличие шума регургитации.

## Диагностические критерии ИЭ (Виноградова Т.Л., Чипигина Н.С, 1992)

Клинические признаки

Основные:

1. Лихорадка

***Исключая однократный положительный результат посева крови на коагулазонегативные стафилококки и микроорганизмы, не вызывающие ИЭ.**

2. Шум регургитации
3. Спленомегалия
4. Васкулит

Дополнительные:

1.ГН
2. Тромбоэмболии

Параклинические признаки

1. Данные эхоКГ
2. Лабораторные показатели:

- положительная гемокультура и/или
- анемия и/или
- увеличение СОЭ

*Примечание.* Диагностическое правило:

ИЭ вероятный:

более 2 основных клинических признаков или

2 основных клинических признака в сочетании с 1 дополнительным клиническим признаком, или

2 основных клинических признака в сочетании с 1 параклиническим признаком при обязательном наличии шума регургитации во всех вариантах.

ИЭ достоверный: 2 основных клинических признака в сочетании с 2 параклиническими признаками при обязательном наличии шума регургитации.

Предлагаемые критерии сопоставимы с критериями Duke по чувствительности для клинической диагностики ИЭ, более чувствительны в диагностике достоверного ИЭ, менее зависимы оттехнического уровня эхоКГ и бактериологической диагностики, что весьма важно хотя бы для раннего выявления ИЭ в категории вероятного.

# ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Малая информативность клинических симптомов современного ИЭ затрудняет его диагностику исключительно по клиническим критериям. Поэтому в настоящее время в диагностике ИЭ основными считаются бактериологические и инструментальные методы, прежде всего эхоКГ (в том числе чрезпищеводная). Такие методы, как радионуклидная диагностика, КТ, МРТ применяются в диагностике осложнений ИЭ. Вместе с тем при установлении диагноза ИЭ необходимо учитывать результаты опроса больного, анамнез, данные физикального обследования больного.

Изменения показателей лабораторных исследований (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением острофазовых реактантов) — неспецифичны и имеют лишь вспомогательное значение.

Результаты гистологического исследования ткани клапанов позволяют исключить наличие патологических процессов, «симулирующих» ИЭ. При посеве ткани клапанов на питательные среды идентифицируют возбудителя ИЭ, если результаты посева крови оказались отрицательными. Материал для исследования берут во время открытого оперативного вмешательства на сердце, периферической эмболэктомии, путем чрескожной эндокардиальной биопсии или при аутопсии.

## Общеклинические методы диагностики ИЭ

Общий анализ крови. Нормохромную нормоцитарную анемию обнаруживают у 50-90% больных ИЭ (James P., 1993; Bansal R.C., 1995; Karchmer A., 1997). Анемия обычно сопровождает подострое течение ИЭ и наиболее выражена у больных с длительным ИЭ.

Лейкоцитоз характерен для острого ИЭ. Нормальное или уменьшенное количество лейкоцитов обычно выявляют при подостром течении ИЭ, у пациентов пожилого возраста и у больных с нарушенным иммунным статусом.

Реже отмечают изменения количества тромбоцитов: реактивная тромбоцитемия или тромбоцитопения характерна для синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания на фоне сепсиса (Saccente M., Cobbs C.G., 1996). Причинойтромбоцитопении также может быть спленомегалия.

У 67-100% пациентов с ИЭ обнаруживают повышение СОЭ (James P., 1993; Bansal R.C., 1995; Hogevik H. et al., 1997; Karchmer A., 1997). Поданным H. Hogevik и соавторов (1997), L. Olaison и соавторов (1997), при ИЭ СОЭ довольно часто в пределах нормы. Авторы обнаружили тенденцию к замедлению СОЭ в случаях более агрессивного течения ИЭ.

У пациентов с застойной СН, почечной недостаточностью и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдромом) повышение СОЭ может отсутствовать.

По данным L. L. Pelletier и соавторов (1977), средняя СОЭ у больных ИЭ составила 57 мм/ч; более медленная СОЭ у пациентов с ИЭ, вызванном золотистым стафилококком, оказалась важным прогностическим фактором (средняя СОЭ в фатальных случаях — 40,7 мм/ч при средней СОЭ в этой группе 77,5 мм/ч).

Показатель СОЭ можно использовать в качестве критерия эффективности проводимого лечения: адекватно подобранная терапия приводит к постепенному замедлению СОЭ.

При тяжелом остром ИЭ возможны лейкемоидные реакции промиелоцитарного и миелоидного типа. В случае реакций первого типа происходит выход промиелоцитов в периферическую кровь, что позволяет предположить наличие острого миелолейкоза. При лейкемоидной реакции миелоидного типа картина периферической крови напоминает таковую при хроническом миелолейкозе: на фоне умеренного лейкоцитоза отмечается сублейкемический сдвиг в лейкограмме, но с токсической зернистостью нейтрофильных гранулоцитов, дегенеративными изменениями (вакуолизацией ядра и цитоплазмы), что подтверждает наличие инфекционного и/или воспалительного процесса. Не происходит относительного и абсолютного увеличения числа базофильных гранулоцитов, не выявляются базофильно-эозинофильные ассоциации. Количество тромбоцитов — в пределах нормы (при хроническом миелолейкозе — значительно увеличено — от 500 до 1000 • $10^9$/л). В стернальном пунктате при лейкемоидной реакции соотношение между кровяными элементами, как правило, остается в пределах нормы (Дягиль И.С, Выговская Я.И., 1997).

СРВ относится к группе острофазовых реактантов. Он обладает свойствами опсонина в отношении бактерий, паразитов и иммунных комплексов (ИК). СРВ способен активировать комплемент, связывать хроматин, гистоны и маленькие частицы ядерного рибо-

нуклеопротеина. В обычных условиях наличие СРВ обнаруживают только в следовых количествах. Во время острофазового ответа увеличивается синтез реактантов острой фазы, тогда как синтез плазменных белков уменьшается. Степень повышения содержания СРВ коррелирует с тяжестью патологического процесса. Период полужизни СРВ около 8-12 ч, таким образом, после ликвидации воспалительного или инфекционного очага содержание СРВ быстро снижается.

Необходимо помнить, что СРВ не является специфическим диагностическим критерием ИЭ или инфекции вообще. Уровень СРВ в сыворотке более 10 мг/л может свидетельствовать о наличии клинически значимого воспалительного процесса. В отличие от СОЭ повышение содержания СРВ при ИЭ возникает рано и практически у 96% пациентов (McCartney A.C. et al., 1988). На степень его повышения влияет возбудитель: более высокий уровень СРВ отмечен при ИЭ, вызванном золотистым стафилококком.

Поданным L. Olaison и соавторов (1997), снижение концентрации СРВ может служить важным показателем эффективности проводимой терапии. При эффективном лечении ИЭ концентрация СРВ снижается быстрее, чем замедляется СОЭ.

**Коагулограмма.** Протромбин и активированное частичное тромбопластиновое время — удобные скрининговые тесты, однако они не точно отражают аномалии, обусловленные внутрисосудистой инфекцией. Риск развития ДВС-синдрома при ИЭ значителен, этот синдром может предшествовать развитию эндокардита или быть следствием инфекционного процесса.

Уровень фибриногена может повышаться, не выходить за пределы нормы или снижаться (его повышение отмечают в острую фазу воспалительного ответа и при хроническом компенсированном ДВС). При декомпенсированном ДВС уровень фибриногена снижается. Содержание продуктов расщепления фибрина повышается как при компенсированном, так и при декомпенсированном ДВС.

**Иммунологические тесты.** Бактериемия стимулирует гуморальный и клеточный иммунные ответы, что проявляется образованием ЦИК. ЦИК чаще обнаруживают при подостром ИЭ, титр ЦИК снижается при эффективной антибиотикотерапии и повышается (или вновь повышается) при неудачно подобранном лечении. Определение ЦИК более громоздкий и менее чувствительный метод по сравнению с определением СРБ.

При ИЭ также обнаруживают повышение титра ревматоидного фактора (РФ) (приблизительно у 50% пациентов с подострым ИЭ) (SheagrenJ.N.et al., 1976; Heffner J.E., 1979). Титр РФ коррелирует с длительностью более 6 нед. Только у 6% пациентов с ИЭ при длительности болезни менее 6 нед обнаруживают положительный РФ (Lerner P.I., Wfeinstein L., 1966). При проведении адекватной терапии титр РФ снижается в течение недель/месяцев после лечения. Возможно, что РФ (анти-IgG, IgM-антитела) способны ухудшать ответ макроорганизма на инфекцию путем угнетения опсонизации (Wfeinstein L., Schlesinger J.J., 1974).

Смешанную криоглобулинемию обнаруживают у 84-95% больных ИЭ, гиперглобулинемию - у 20-30% (Scheld W.M., Sande M.A., 1995).

L. L.Jr. Pelletier и соавторы (1977) сообщают об обнаружении антинуклеарных антител у 8-30% больных ИЭ, о снижении комплемента — у 47% больных ИЭ.

В отдельных случаях при эндокардите без признаков системного васкулита обнаруживают антинуклеарные цитоплазматические антитела, у $^{1}/_{3}$ при ИЭ — антифосфолипидные антитела (Silver M.D., 1991).

В анализе мочи обнаруживают протеинурию, микрогематурию, отражающие поражение почек.

## Бактериологические методы диагностики ИЭ

Метод гемокультуры по-прежнему наиболее чувствительный для обнаружения и идентификации многих возбудителей инфекции. Не существует «золотого стандарта» для оценки результатов посева. Поэтому в анализе чувствительности и специфичности существует ряд искажений и, как результат, искусственное завышение в оценке обоих параметров. В настоящее время в стадии исследования находятся новые молекулярные методы, позволяющие непосредственно идентифицировать бактериальную ДНК в крови. Однако существует мнение, что новые молекулярные методы не могут полностью заменить метод гемокультуры в диагностике ИЭ, они скорее могут служить для более точного определения его чувствительности и специфичности. При отрицательных результатах посева крови иммунологические методы могут способствовать идентификации возбудителя.

В настоящее время методика гемокультуры усовершенствована; разработан ряд экспресс-методов идентификации микроорганизмов.

**Особенности методики посева крови при ИЭ**

Кровь берут из венозного или артериального русла. Если гемокультура положительная, то результаты посева как венозной, так и артериальной крови одинаковы (Weinstein M.P., 1996; Forbs B.A. et al., 1998). Методом выбора является периферическая венепункция. Есть сведения о более высокой контаминации микроорганизмами культуры крови, полученной из внутривенозного катетера (Kohneman E.W et al., 1992; Wilson M.L. et al., 1994; Miller J.M. et al., 1995). Согласно рекомендациям Американского врачебного колледжа (The American College of Physicians) кровь для посева не следует брать из постоянных внутрисосудистых катетеров (Wilson M.L., Weinstein M.P., 1994).

Нельзя недооценивать роль антисептики при взятии крови. Грамотно проведенное обеззараживание кожи в зоне венепункции — залог низкой частоты получения ложноположителъных результатов посева. «Золотым стандартом» при этом считают использование спиртового раствора йода (2% йод и 2,4% Nal, растворенные в этиловом спирте) (Washington J.A., 1994). Однако существует мнение, что предпочтительнее использовать 70% этанол с последующей обработкой йодоформом (Washington J.A., 1994; Einstein M.P, 1996).

Традиционно принято брать кровь для гемокультуры на высоте лихорадки, так как именно в это время у больного выявляют бактериемию. A.S. Werner и соавторы (1967) пришли к выводу, что бактериемия у больных ИЭ, которым не проводили антибактериальную терапию, в отличие от других инфекций обнаруживается не только на высоте лихорадки, но и в промежутке между температурными «свечами» более «продолжительна». Авторы считают, что нет необходимости обязательно брать кровь для исследования на гемокультуру при повышении температуры тела у нелеченых больных ИЭ.

При длительном мониторинге доказано, что для оценки бактериемии достаточно дважды в течение 24 ч исследовать кровь (Einstein M.P., 1996), в случае возникновения предположения о наличии ИЭ — трижды (иногда 4 и даже 5 раз) за тот же период (James P., 1993; Saccente M., Cobbs C.G., 1996; KarchmerA., 1997).

Не менее важен вопрос об объеме извлекаемой крови. Известно, что у взрослого во время бактериемии концентрация микроорганизмов составляет от 1 до 100 колониеобразующих единиц в 1 мл 0\fernerA.S. et al., 1967; Wfeinstein M.P. et al., 1994). Существуетпря-

мая зависимость между объемом исследуемой крови и качеством результатов посева: чем больше объем исследуемой крови, тем выше вероятность верного обнаружения бактериемии или фунгемии (на каждый дополнительный 1 мл крови, «урожайность» посева увеличивается на 3%) (Weinstein M.P. et al., 1994; Wilson M.L., Weinstein M.P, 1994; Forbs B.A., Granato P.A., 1995). Таким образом, минимальным является объем 10 мл, а оптимальным — 20-30 мл.

Длительность инкубации культуры крови зависит от практических параметров каждой микробиологической лаборатории. Более длительный период инкубации может вызвать активный рост дополнительной флоры, при этом рост патогенных микроорганизмов может уменьшиться. Обычно период инкубации культуры крови длится 5-7 дней. Ограничение инкубационного периода до 5 дней поможет избежать роста контаминантной флоры. Если культура крови получена от больного, которому проводили антибактериальную терапию, в данном случае требуется более длительный инкубационный период, а также слепое или терминальное субкультивирование на специальных питательных средах. Предположение о наличии ИЭ, вызванном бруцеллами, легионеллами, микобактериями и филаментными грибами, оправдывает более длительный инкубационный период (4-6 нед).

Как только культура крови определена как позитивная, необходимо идентифицировать микроорганизм. Прежде всего следует провести окрашивание по Граму. С помощью автоматических идентификационных систем микроорганизм идентифицируют в течение 8-13 ч, с помощью традиционных методов — 24-48 ч и более.

При положительном результате посева специалист-бактериолог и лечащий врач должны решить два вопроса:

- является ли этот результат действительно положительным (т.е. не является ли он ложноположительным)?
- свидетельствует ли положительная культура крови о наличии у больного ИЭ?

Не существует единого клинического или микробиологического критерия для дифференцировки патогенной флоры от контаминантной. Среди микробиологических параметров полезными могут оказаться следующие:

- идентифицированный микроорганизм (некоторые микроорганизмы, например золотистый стафилококк или кишечная палочка, почти всегда дают истинные положительные резуль-

таты посева, т.е. не дают ложноположительных результатов, тогда как при обнаружении дифтероидов или коагулазонегативных стафилококков очень высока вероятность ложноположительных результатов

- общее количество положительных результатов посева у данного пациента
- обнаружение одного и того же возбудителя в нескольких культурах крови, взятой у одного и того же пациента.

**Рекомендации по интерпретации результатов посева крови (Dahl J., Vlessis A.A., 1999)**

Микроорганизмы, репрезентирующие инфекцию в 90% случаев

*Staphylococcus aureus*

*Escherichia coli*

*En terobacteriaceae*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Streptococcus pneumoniae*

*Candida albicans*

Микроорганизмы, репрезентирующие истинную инфекцию в 5% случаев

*Bacillus Propioibacterium acnes*

Микроорганизмы с затрудненной интерпретацией (5-15% истинно положительных результатов)

*Corinebacterium* и др. дифтероиды

Коагулазонегативные стафилококки

Клинически знание факторов риска (например, наличие протезированного клапана), повышенные воспалительные индексы, клиническая картина, соответствующая сепсису, помогут интерпретировать полученные положительные результаты посева.

Почти в половине посевов обнаруживают контаминантную флору. Полимикробную бактериемию отмечают крайне редко, поэтому обнаружение нескольких микроорганизмов в одной культуре крови свидетельствует о контаминации.

После идентификации возбудителя необходимо определить его чувствительность к антибиотикам *in vitro*. Особенностью лечения при ИЭ является использование исключительно бактерицидных доз антимикробных препаратов, поэтому чрезвычайно важно определить минимальные ингибиторную и бактерицидную концентрации антимикробных агентов.

## Инструментальные методы диагностики ИЭ

Рентгенография грудной клетки позволяет получить информацию о состоянии легких и конфигурации тени сердца. Так, кардиомегалия может свидетельствовать о клапанной регургитации выраженной степени. Наличие механических протезов клапанов сердца можно обнаружить у пациента, не способного в силу тех или иных причин сообщить об этом. Можно обнаружить разнообразные признаки поражения легочной ткани, выпот в плевральную полость и явления застоя в системе малого круга кровообращения.

ЭКГ также предоставит неспецифическую информацию. У пациентов с миокардиальными абсцессами можно обнаружить нарушение проводимости. Удлинение интервала *P—Q,* «свежая» блокада левой и правой ножек пучка Гиса и левого переднего гемиблока свидетельствует о распространении абсцесса из области АК в межжелудочковую перегородку. При перивальвулярном абсцессе МК часто поражается AV-узел и проксимальная ветвь пучка Гиса, что проявляется непароксизмальной атриовентрикулярной тахикардией, AV-блокадой I—II степени или, реже, AV-блокадой III степени. О преходящих нарушениях проводимости может свидетельствовать отек перивальвулярной ткани; постоянные блокады или блокады длительностью более 3-5 дней — о перивальвулярном абсцессе; элевация 5Т-сегмента — о наличии инфаркта или перикардита, желудочковая экстрасистолия — миокардита или миокардиального абсцесса. Инверсия зубца Гможет указывать на патологию ЦНС.

Эхокардиография (эхоКГ) — единственный неинвазивный метод исследования, позволяющий визуализировать признаки ИЭ. Комплексная эхоКГ при ИЭ включает одно- и двухмерную эхоКГ, непрерывную допплер-эхокардиографию (допплер-эхоКГ) и цветное допплеровское картирование (ЦДК). Поражение структур сердца характеризуется возникновением на эндотелии дополнительных образований — вегетации, нарушением целостности створок и их разрушением, поражением подклапанных структур. Характерны разрывы хорд атриовентрикулярных клапанов, перфорация створок, внутрисердечные абсцессы и недостаточность клапанов различной степени. Внеклапанная локализация ИЭ отмечается редко. Метод полезен не только для обнаружения признаков ИЭ, но и для оценки его локализации и степени выраженности нарушений гемодинамики.

Поражение клапанов может быть первичным или вторичным, на фоне ревматического или врожденного порока (Спасокукоцкий А.Ю., Валько А.С., 1983). При первичном ИЭ о вовлечении в процесс интактных клапанов свидетельствует возникновение аускультативных и эхоКГ-признаков некомпетентности клапанов, нарастающих в динамике. При вторичном процессе диагностика затруднена из-за фоновых шумов и уже имеющихся эхоКГ-признаков изменения клапанов сердца. В любом случае актуальна ранняя диагностика поражения клапанов, позволяющая выявить процесс в той стадии, когда еще можно выполнить пластическую операцию с сохранением клапана. В настоящее время эхоКГ — основной метод ранней диагностики (Кнышов Г.В. и соавт, 1989). Катетеризацию полостей сердца и ангиокардиографию не проводят в связи с опасностью отрыва вегетации и эмболических осложнений.

ЭхоКГ-картина при остром и хроническом ИЭ различна. Острый ИЭ характеризуется быстрым началом и течением заболевания. Для подострого процесса характерно медленное и рецидивирующее течение на протяжении нескольких месяцев. Естественно, что макроанатомические изменения структур сердца возникают постепенно. По эхо КГ-картине вегетации можно судить о «стаже» процесса. При остром поражении, давность которого не превышает 1 мес, вегетации рыхлые, пониженной эхогенности, высокоподвижные с «ореолом» фрагментов по периметру. При длительном процессе вегетации уплотняются, уменьшается подвижность и размеры, образуются кальцинаты. Изредка организация вегетации приводит к заживлению и излечению, если нет выраженного поражения клапанов. Больным ИЭ необходимы серийные эхоКГ, поскольку при отрицательной динамике процесса и развитии ряда осложнений показано срочное кардиохирургическое вмешательство.

По мере совершенствования метода эхоКГ изменялись и возможности дооперационной диагностики ИЭ.

М-режим. В 1973 г. J. Dillon и соавторы, R. Spangler и соавторы независимо друг от друга опубликовали первые сообщения по визуализации вегетации при ИЭ в М-режиме. Вегетации были описаны в виде объемных, шероховатых (ворсистых) эхосигналов, связанных с нормально движущимися клапанами и демонстрирующих высокочастотные осцилляции. Это описание помогает дифференцировать наличие вегетации от других утолщений створок клапанов. Хотя многие патологические процессы способны вызвать фо-

кальное или диффузное утолщение створок, обнаружение дополнительных образований с высокочастотными осцилляциями, связанных с нормально движущимися клапанами — относительно специфический признак для идентификации вегетации. Кроме того, вегетации движутся по направлению кровотока, пролабируя в камеры сердца, «подхваченные» прямыми и обратными токами (рис. 28). По данным разных авторов, вегетации, выявленные в М-режиме, диагностируют в 12-78% случаев ИЭ. Однако в случае подтверждения диагноза ИЭ данными, полученными после оперативного лечения или при аутопсии, процент выявляемости ИЭ с помощью одномерной эхоКГ был значительно ниже.

Двухмерная эхоКГ. Метод имеет несомненные преимущества в выявлении ИЭ по сравнению с М-режимом. Однако необходимо помнить, что у ряда больных ИЭ имеются вегетации, не визуализирующиеся и при двухмерной эхоКГ. Успех локации вегетации зависит в первую очередь от их размера (рис. 29). По размеру вегетации принято подразделять на мелкие — до 0,5 см; средние — от 0,5 до 1 см, и крупные — свыше 1 см. Поданным интраоперационной диагностики предельный размер не выявленных при трансторакальной эхоКГ (ТТэхоКГ) вегетации был 0,2-0,3 см. В значительной степени успех диагностики вегетации зависит от их подвижности.

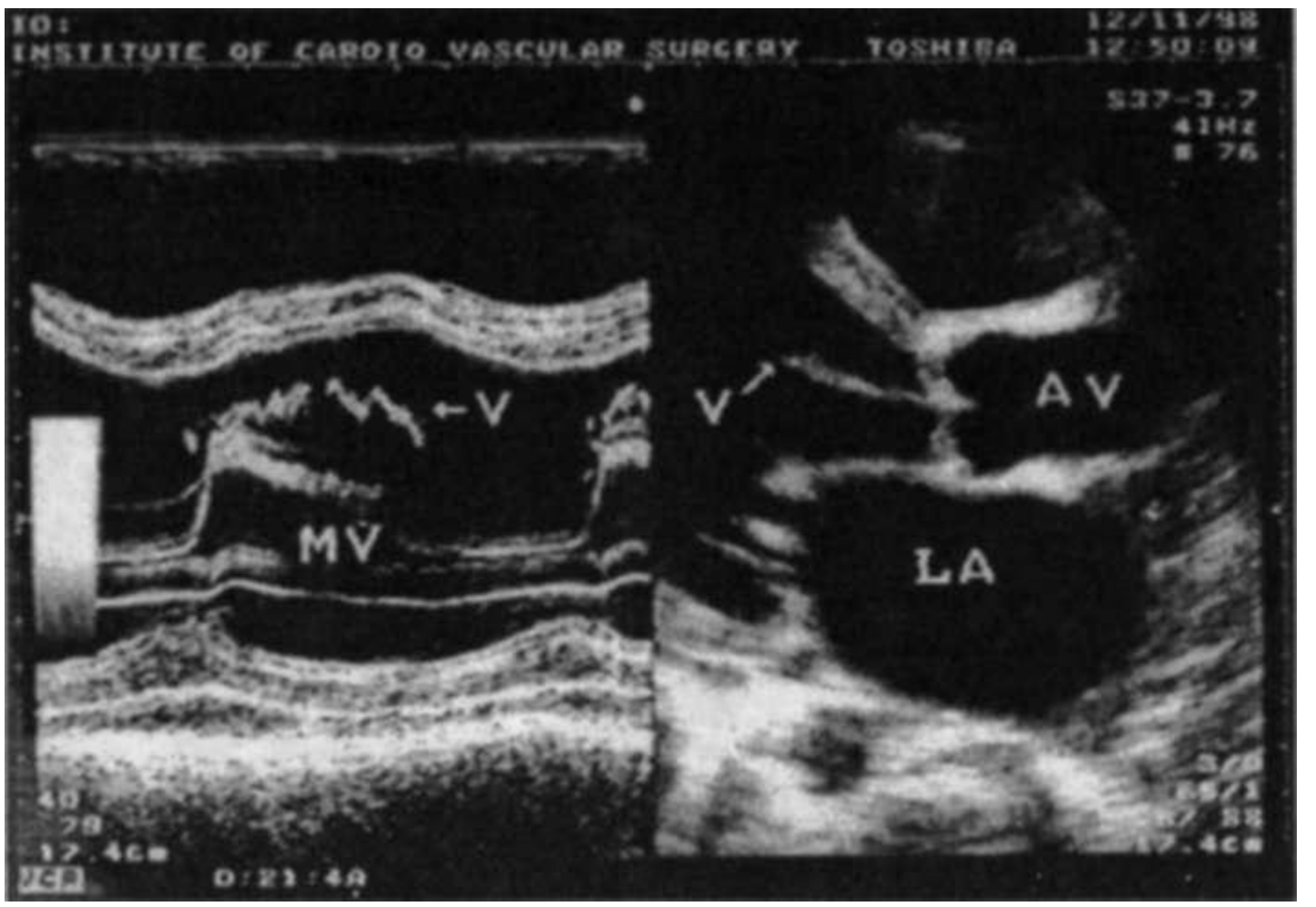



*Рис. 28. Вегетация на АК: слева — вегетация в одномерном режиме в виде дополнительного образования с высокочастотными осцилляциями, пролабирующего в диастолу в ЛЖ; справа — вегетация на АК в диастолу; V— вегетация; AV — АК; LA — ЛП; MV— МК*

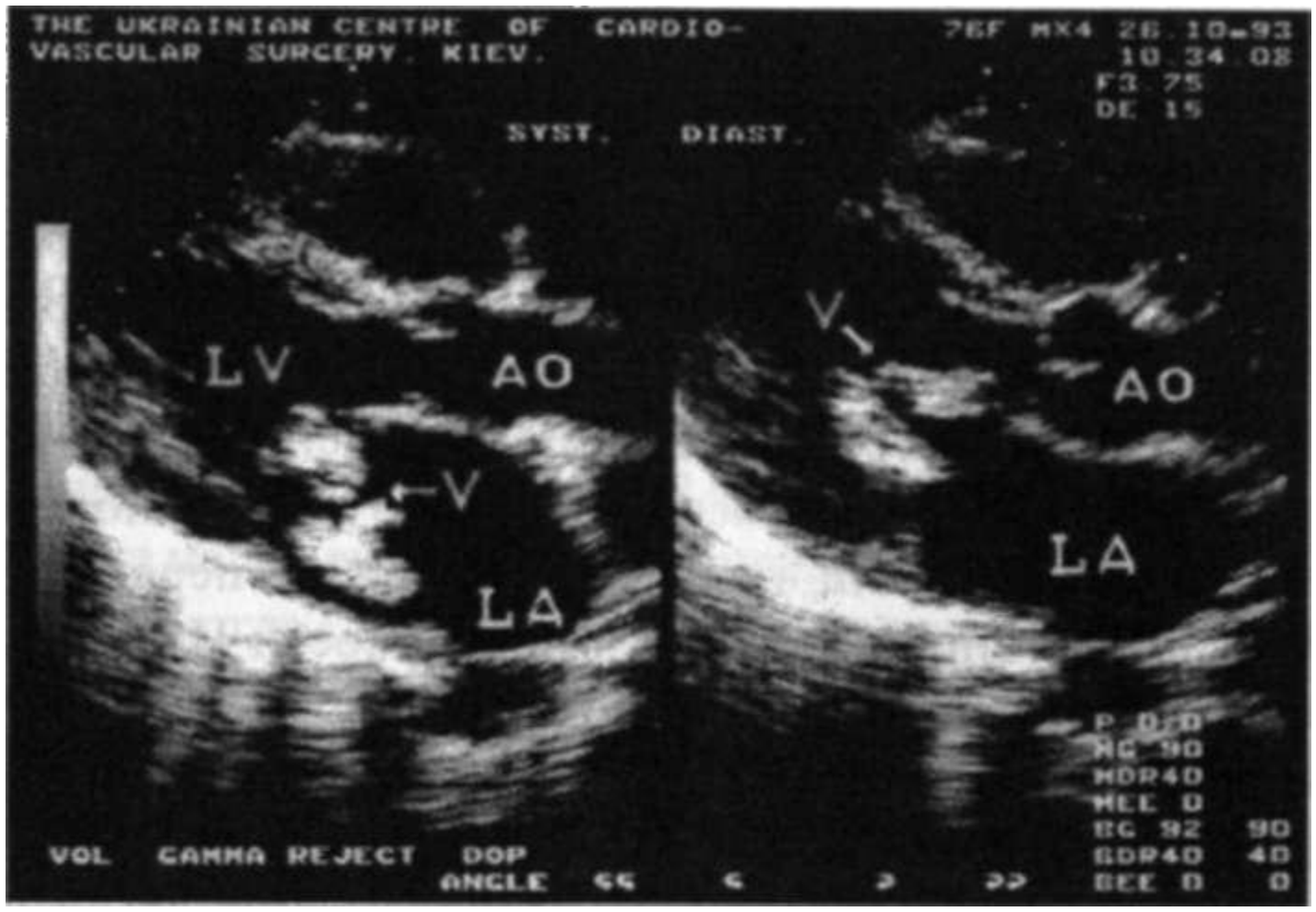
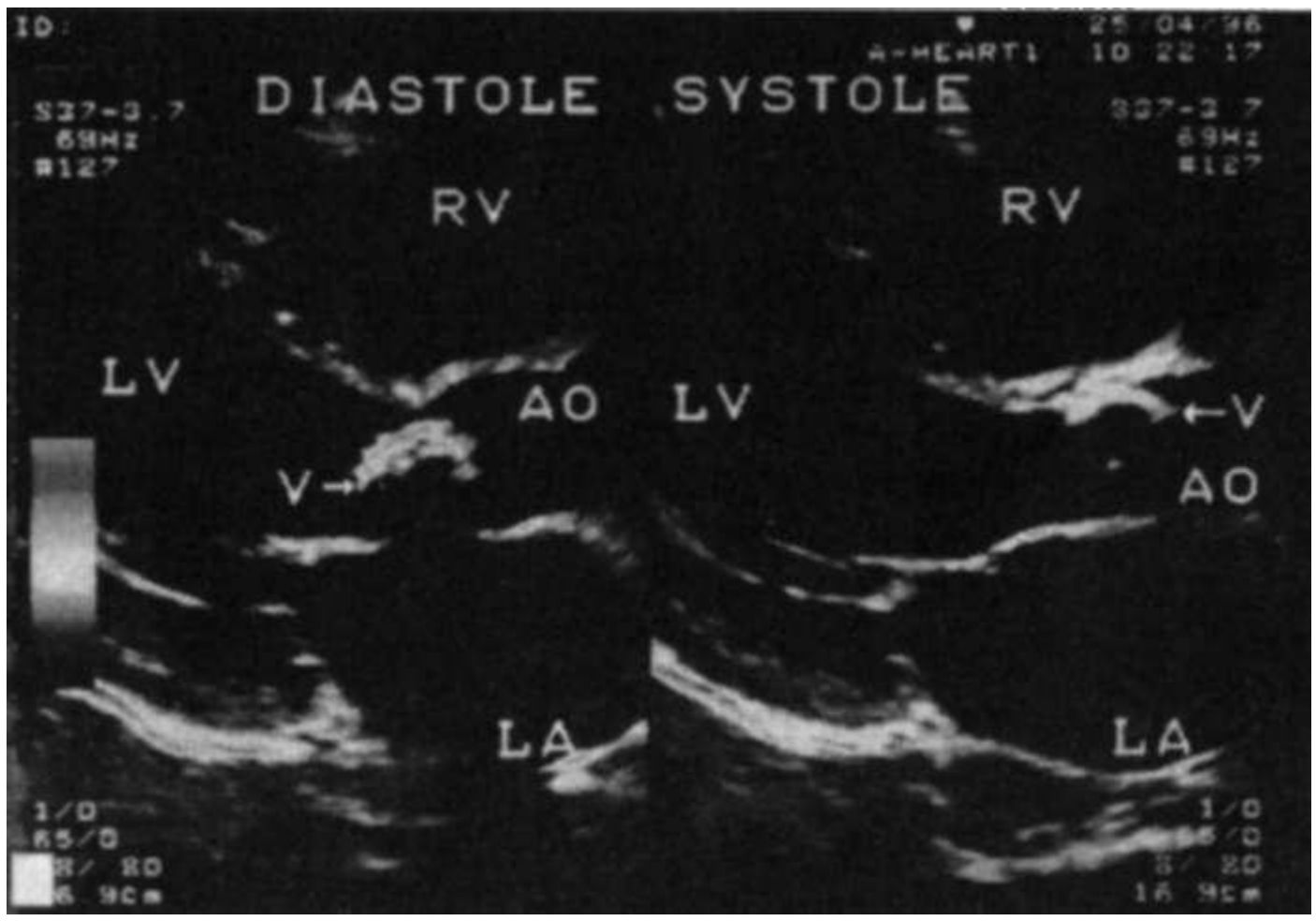



*Рис. 29. Крупные вегетации на МК: слева — пролабируют в диастолу в ЛЖ; справа — в полости ЛП в систолу; V— вегетация; LA — ЛИ; LV— ЛЖ; АО — аорта*

Очень сложно выявить плоские и фиксированные вегетации, и практически нет проблем с визуализацией пролабирующих вегетации с фиксированным основанием в виде ножки и свободным концом, флотирующим с током крови (рис. 30). Вегетации в острый




Л/с. J0. *Вегетация на АК с фиксированным основанием в виде ножки и свободным концом, флотирующим с током крови: слева — пролабирует в диастолу в ЛЖ; справа — вегетация в просвете аорты в систолу; V— вегетация; LA — ЛП; LV— ЛЖ; АО — аорта; RV— ПЖ*

период представляют собой нити фибрина с включениями клеток крови и колоний микроорганизмов, поэтому они неплотной консистенции и их форма изменчива в движении. Характерными признаками вегетации при двухмерной эхоКГ является объемная масса эхопозитивных сигналов с быстрыми осцилляциями, прикрепленными к нормальной ткани клапанов или замещающих ее. Вегетации лучше визуализируются в движении и хуже — при «замораживании» изображения. Очень помогает для диагностики вегетации режим кинопамяти, позволяющий при замедленном просмотре визуализировать множественные «протуберанцы» на поверхности вегетации, совершающие высокоскоростные движения по току крови. Их движения независимы от других структур сердца.

В большинстве случаев при ИЭ вегетации формируются на клапанах сердца. По данным ИССХ им. Н.М. Амосова АМНУ чаще поражаются АК и МК, реже — трехстворчатый, казуистически редко клапан легочной артерии. Нередки сочетанные поражения клапанов, особенно АК и МК (табл. 17).

**Таблица 17**

**Контингент больных ИЭ (Бешляга В.М.. Руденко А.В. и соавт., 1999)**

| Поражение клапанов | п | Клинические проявления | Операции | |
|---|---|---|---|---|
| | | | протезирование | пластика |
| АК | 154 | Недостаточность АК | 153 | 1 |
| МК | 41 | Недостаточность МК | 32 | 9 |
| ТК | 29 | Недостаточность ТК | 6 | 23 |
| АК+МК | 32 | Недостаточность АК и МК | 20 | 12 |
| КЛА | 2 | Недостаточность КЛА и ТК | 0 | Удален |
| Всего | 258 | | 211 | 45 |

Примечание: ТК — трехстворчатый клапан, КЛА — клапан легочной артерии.

Для правильной интерпретации данных эхоКГ крайне важен анамнез заболевания, так как причиной поражения АК и МК чаще бывают длительно существующие очаги инфекции (гнойные раны, ожоги, отит, тонзиллит и т.д.). Поражение трехстворчатого клапана и клапана легочной артерии, как правило, связано с манипуляциями (внутривенные инъекции, оперативные вмешательства). Инъекционные наркоманы представляют группу риска развития ИЭ с поражением ПКС.

Поражение створок клапанов изначально происходит по току крови. При ИЭ МК и трехстворчатого клапана вегетации обычно визуализируются на их предсердных поверхностях, а при ИЭ АК — на его желудочковой поверхности, легочного — со стороны выходного тракта ПЖ. При дальнейшем распространении процесса ве-

гетации лоцируются на створках с обеих сторон, а также на хордах. Наблюдается частичный или полный отрыв хорд с пролапсом створок и регургитация различной степени. Изредка вегетации переходят на концы папиллярных мышц. При запущенном заболевании при эхоКГ выявляют абсцессы и аневризмы самих створок, перфорацию створок. При поражении атриовентрикулярного кольца формируются абсцессы, а при их прорыве — фистулы. В редких случаях излечения определяют кальциноз вегетации и формирование стенозирования клапана. Вегетации не всегда локализуются исключительно на клапанах сердца, они могут также обнаруживаться в любом месте эндокарда.

Кроме того, что двухмерная эхо КГ высокоинформативна для выявления вегетаций, этот метод позволяет точно определить их размер, локализацию и морфологию. Существенное значение для подтверждения диагноза ИЭ имеют технические характеристики используемой аппаратуры и навыки оператора по выбору параметров режима сканирования и улучшению качества изображения. При этом ТТэхоКГ дает возможность визуализировать вегетации, диаметр которых превышает 0,3-0,4 см.

Допплер-эхоКГ. Один из основных признаков любого инфекционного процесса — деструкция ткани. Допплер-эхоКГ позволяет обнаружить регургитацию и шунтирование крови — косвенные признаки деструкции клапанов. Рост вегетации при ИЭ обычно сопровождается разрушением ткани клапана и, следовательно, регургитацией крови. В ряде случаев вегетации слишком мелкие или пониженной эхогенности, что значительно затрудняет диагностику ИЭ. Допплер-эхоКГ в данном случае является первым и единственным методом диагностики патологического процесса, так как его применение позволяет выявить даже минимальную регургитацию на клапанах, что на фоне других клинических проявлений ИЭ свидетельствует о заболевании.

Однако регургитация — частый эхоКГ-феномен и не является специфическим признаком ИЭ. Отсутствие регургитации в области фокального утолщения створки клапана ставит под сомнение диагноз ИЭ. С другой стороны, обнаружение одной лишь регургитации не доказывает наличие ИЭ.

ЦДК существенно облегчает выявление и определение степени регургитации, которая особенно важна для диагностики фистул и перфорации створок.

Транспищеводная эхоКГ (ТПэхоКГ) позволяет в деталях визуализировать структуры задней стенки сердца. Метод лишен большинства недостатков ТТэхоКГ, к которым относятся:

- плохое проведение ультразвука тканями легких и костей
- использование низкочастотных датчиков, необходимых для проникновения ультразвука, что ограничивает разрешение, а елеДовательно не удается получить детализированную картину
- преимущественно задняя локализация клапанов сердца, которые иногда слабо визуализируются при ТТэхоКГ.

При ТПэхоКГ ультразвуковой датчик расположен близко к задним структурам сердца, что позволяет использовать короткофокусные высокочастотные датчики с высоким разрешением, обеспечивающие детальное изображение (рис. 31). С помощью ТПэхоКГ можно получить изображение более мелких вегетации и других мелких аномалий, характерных для ИЭ, которые не визуализируются при ТТэхоКГ. Однако ТПэхоКГ не должна быть начальным исследованием в диагностике ИЭ. Поданным ИССХ им. Н.М.Амосова АМ НУ вегетации были выявлены у 95,7% всех больных ИЭ с применением ТТэхоКГ. Поэтому скриннинговым методом обследования больных при предположении о наличии ИЭ является ТТэхоКГ (табл. 18).

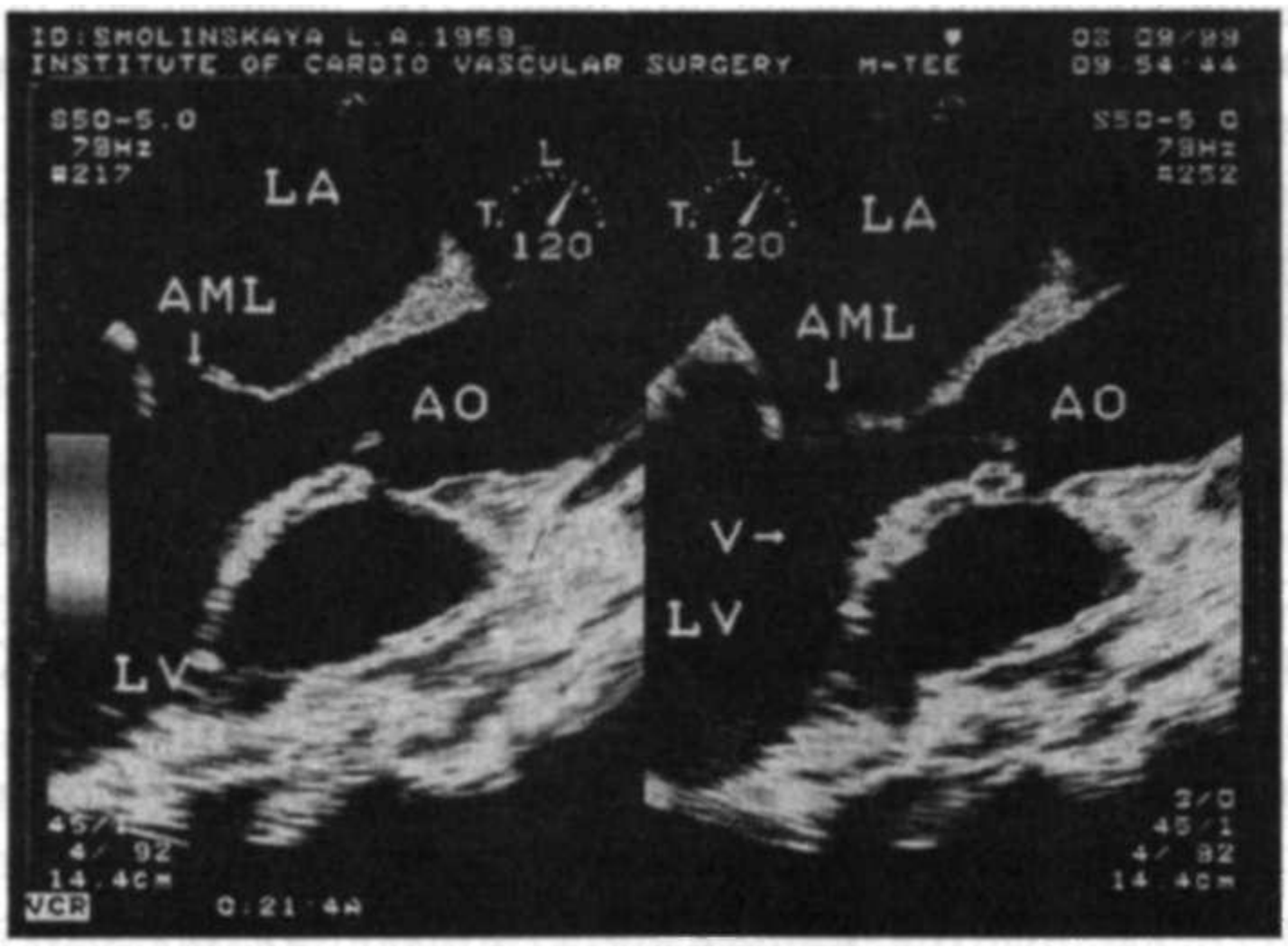



*Рис. 31. Транспищеводная эхокардиограмма подвижной вегетации на МК: слева — пролапс передней створки МКвЛПв систолу; справа — вегетация пролабирует в диастолу в ЛЖ; V — вегетация; LA — ЛП; AML — передняя створка МК; LV— ЛЖ; АО — аорта*

**Таблица 18**

**Алгоритм использования ТПэхоКГ при клиническом предположении о наличии ИЭ и скрининговой ТТэхоКГ (Корнеев Н.В., Тюрин В.П. и соавт., 1999)**

| ТТэхоКГ | ТПэхоКГ |
|---|---|
| • Четкая визуализация клапанных структур, нет данных о структурных и гемодинамических нарушениях<br>• Четкая визуализация клапанных структур, признаки поражения одного клапана: вегетации, регургитация. Нет осложнений<br>• Возможно исследование в динамике<br>• Противопоказания к проведению ТПэхоКГ | • Все случаи нечеткой визуализации клапанных структур<br>• Сомнительные результаты ТТэхоКГ<br>• Поражение двух клапанов и более<br>• Наличие вероятных осложнений ИЭ<br>• ИЭ на фоне ревматического, атеросклеротического порока, искусственного клапана<br>• Перед хирургическим лечением ИЭ |

## Особенности эхоКГ в отдельных случаях ИЭ

ИЭ с поражением АК отмечают чаще по сравнению с поражением другой локализации процесса, так как АК наиболее подвержен микротравмам эндотелия по краям створок и по комиссурам в результате экстремальных гемодинамических воздействий и перепадам давления между ЛЖ и аортой, а микротравмы эндотелия — это входные ворота для инфекции (Спасокукоцкий А.Ю., Валько А.С., 1983). При массивном поражении АК лоцируется деструкция краев створок вплоть до их полного разрушения, их перфорация, отрыв створки и диастолическое провисание в выходной тракт Л Ж. Основным осложнением этих процессов является недостаточность АК, выявляемая при допплер-эхоКГ у всех больных, как правило, тяжелой степени с выраженными нарушениями гемодинамики (рис. 32).

При одномерном исследовании определяют синдром объемной перегрузки ЛЖ — увеличение его объемов и систолического индекса при сохраненной сократительной способности (табл. 19). У 96,7% пациентов выявляют характерные для недостаточности АК диастолические осцилляции передней створки МК и «инцизура» на межжелудочковой перегородке в раннюю диастолу 90,3%. Вегетации в одномерном режиме лоцируются у 47% больных в виде дополнительных слоистых эхосигналов в выходном тракте ЛЖ в диастолу в момент провисания в полость ЛЖ.

При двухмерной эхоКГ из левой парастернальной позиции по длинной оси практически у всех больных на АК выявляют вегетации, флотирующие с током крови в просвет аорты в систолу и в полость ЛЖ в диастолу. У 24% больных определяется отрыв створки АК, который проявлялся полным ее диастолическим провисанием в полость ЛЖ и появлением в просвете аорты в систолу. Практически у всех больных створки АК уплотнены с краевой деформа-

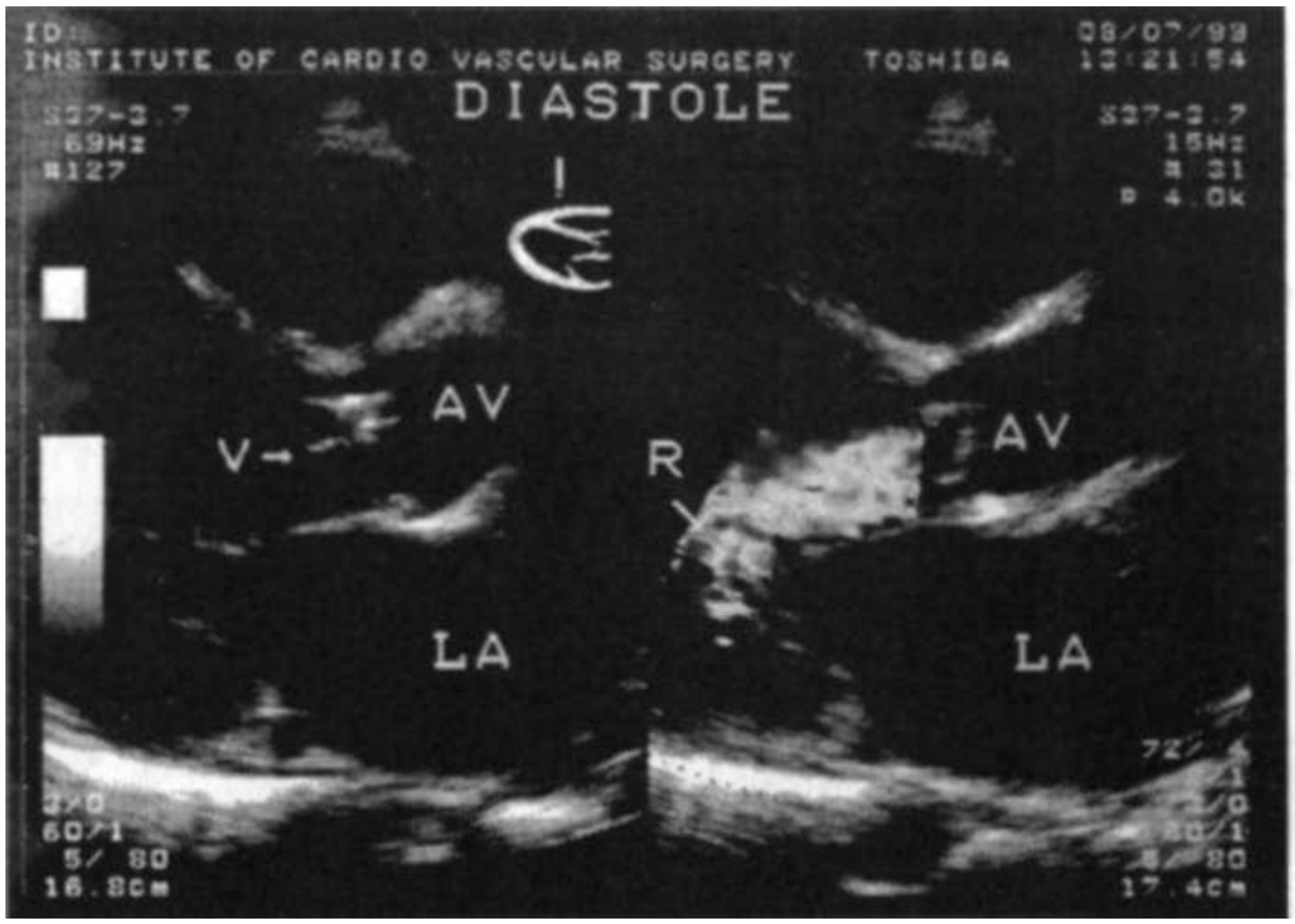



*Рис. 32. Недостаточность ЛК в режиме ЦЦК: слева — вегетация пролабирует в диастолу в ЛЖ; справа — обратный ток на А К; V— вегетация; AV— АК; LA — ЛП; R — потокрегургитации (см. цветную вклейку)*

**Таблица 19**

**Зхокардиографические показатели гемодинамики при клапанном ИЭ по сравнению с таковьми у здоровых**

| Группа | КДИ. мл/м$^2$ | СИ, л/мин/м$^2$ | ФВ. % | ЛП.см | КДРпж/КДРлж |
|---|---|---|---|---|---|
| Здоровые | 65±0,5 | 3,4±0.24 | 66±0,5 | 3.3*0.1 | 0,41±0.06 |
| АК | 182±18 | 7,34±1.2 | 54±5 | 3,8±0.2 | |
| МК | 172±13 | 8.78*1.4 | 58±6 | 5.6±0.4 | |
| АК+МК | 192±22 | 8.9611.8 | 58±7 | 4.9±0,3 | |
| ТК | 42±3 | 2.78±0.22 | 72±6 | 3.0*0.1 | 1,18±0,12 |
| КЛА | 46±2 | 2.88*0,2 | 70±6 | 3.1*0.1 | 0.8±0.1 |

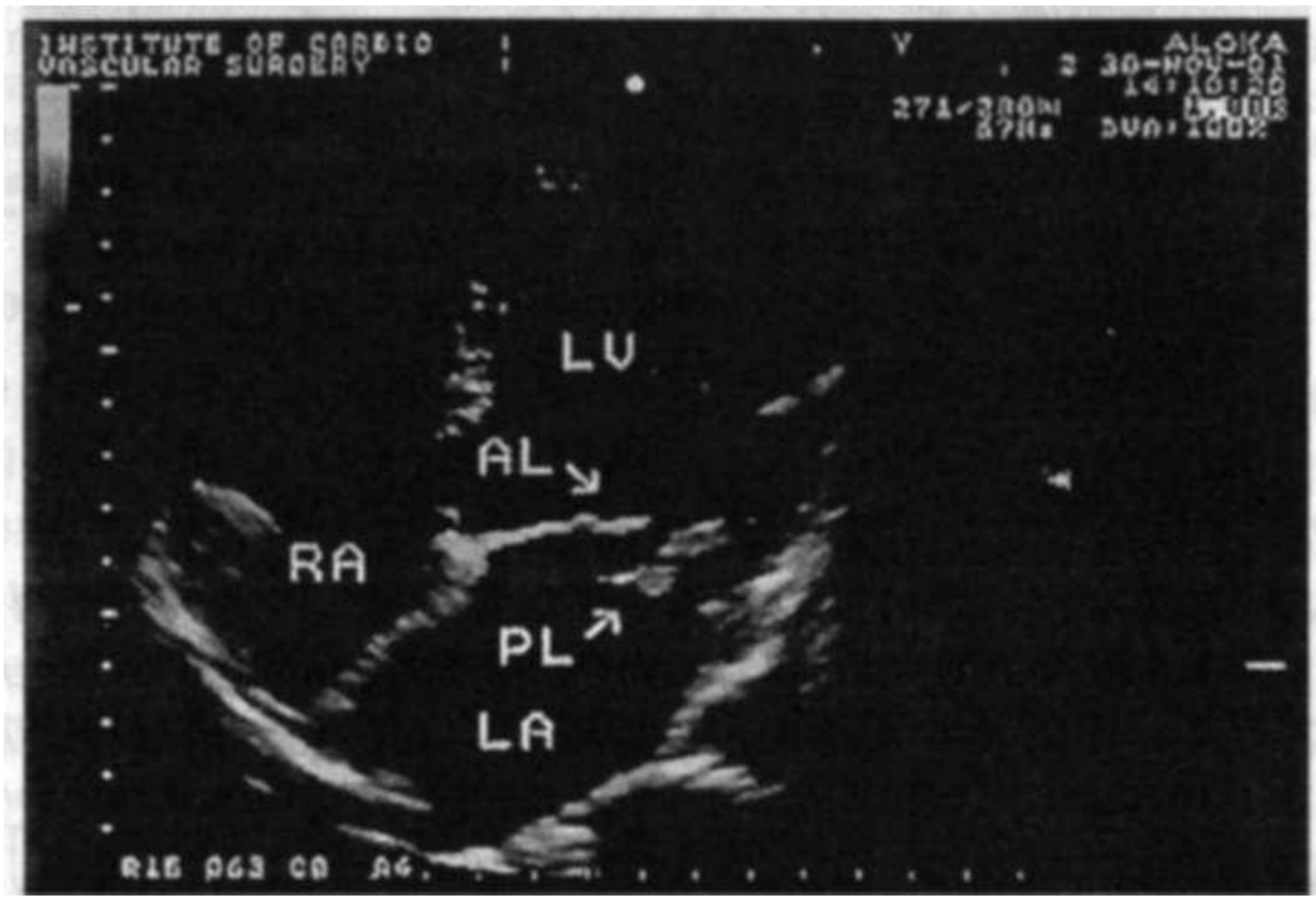
Примечания: ТК — трехстворчатый клапан. КЛА — клапан легочной артерии; КДИ — индекс конечно-диастолического объема; СИ — систолический индекс; ЛП — левое предсердие; КДРпж/КДРлж — отношение конечно-диастолических размеров ПЖ и ЛЖ.

.

цией и центральным или межкомиссуральным несмыканием различной степени выраженности. В единичных случаях при эхо КГ выявляют полное разрушение створок или перфорацию створки.

Наличие и степень сопутствующей недостаточности АК определяется при ЦЦК по распространенности высокоскоростного «мозаичного» обратного тока в полости ЛЖ. «Контрольный объем» ИД К, помещенный в выходной тракт Л Ж, в 72,5% случаев регистрирует наличие аортальной регургитации, доходящей до кончиков створок М К и верхушек папиллярных мышц, что оценивается как недостаточность II степени. У 27,5% больных поток регургитации регистрируется в нижней трети ЛЖ, что расценивается как регургитация III степени (Perry G.L., Helmacke F, Nanda N.C. et al., 1987).

ИЭ с поражением МК проявляется недостаточностью МК, которая у 76,7% больных возникает вследствие отрыва хорд и папиллярных мышц и пролапса створок (рис. 33, 34). У остальных недостаточность МК обусловлена деформацией и разрушением створок (Stewart J.A., Silimperi D., Harris P., et al., 1980). При одномерной эхо КГ




Aic. JJ. *Отрыв хорд и пролапс задней створки МКв ЛП: AL — передняя створка; PL — задняя створка; LA — ЛП; LV— ЛЖ; RA — ПП*

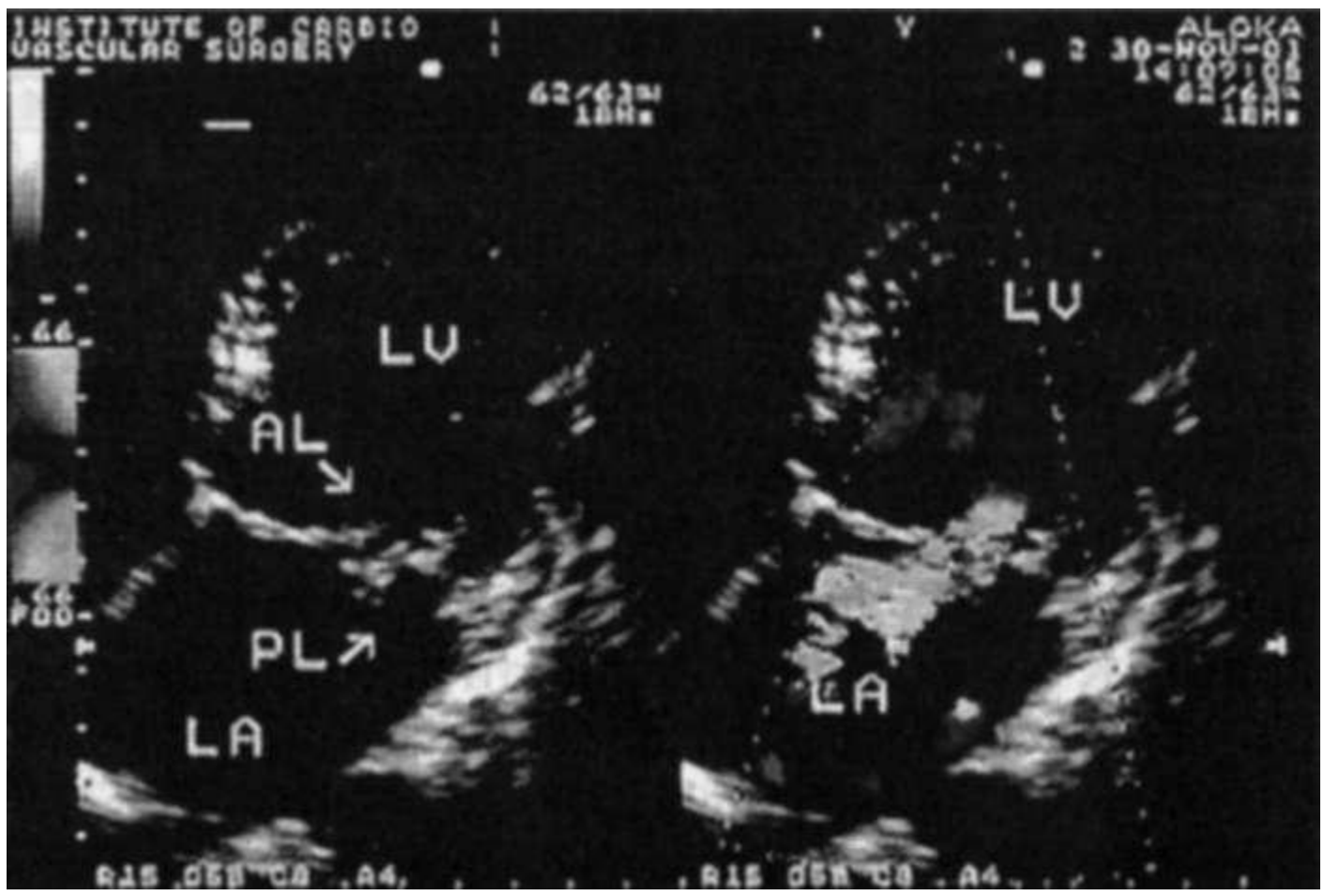



*Рис. 34. Недостаточность МК при отрыве хорд и пролапсе задней створки МК: слева — пролапс задней створки МК; справа — поток регургитации при ПДК; AL — передняя створка; PL — задняя створка; LA — ЛП; LV — ЛЖ(см. цветную вклейку)*

у всех больных определяют синдром объемной перегрузки ЛКС (см. табл. 19).

Вегетации, пролабирующие в полость ЛП в систолу, а в диастолу в полость ЛЖ, выявляют при двухмерной эхоКГ из четырехкамерной верхушечной позиции и парастернально по длинной оси практически у всех больных (рис. 35).

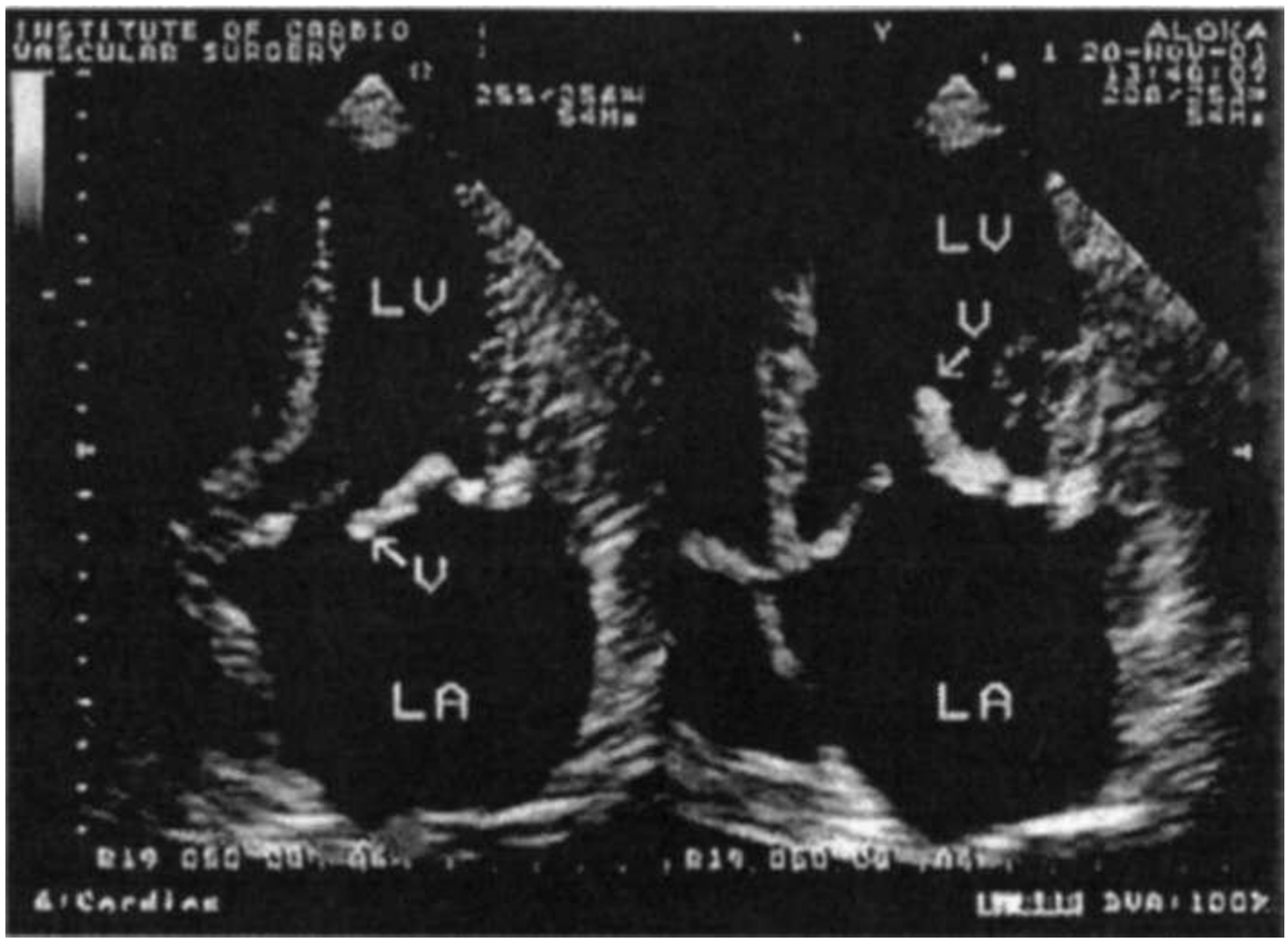



Рис. 35. *Вегетация на задней створке МК: справа — пролабирует в диастолу в ЛЖ; слева — вместе со створкой пролабирует в систолу в ЛП; V— вегетация; LA — ЛП; LV- ЛЖ*

Степень регургитации полуколичественно определяется поданным ЦДК. По нашим данным, у 57,5% больных обратный ток доходит до верхней трети ЛП, у 27,5% — до крыши предсердия, что оценивается как выраженная и тяжелая недостаточность МК. У 15% НМК оценивают как умеренную, поскольку регургитирующий поток доходит до середины ЛП. Для диагностики пролапса створок МК существенно то, что ЦДК имеет характерные особенности. При пролапсе задней створки обратный ток определяется по предсердной поверхности передней створки и передней стенке ЛП. При пролапсе передней створки поток регургитации идет по предсердной поверхности задней створки и задней стенке ЛП (рис. 36).

ИЭ с поражением трехстворчатого клапана. Нарушения гемодинамики при ИЭ с поражением трехстворчатого клапана определяются в первую очередь недостаточностью трехстворчатого клапана, обусловленной пролабированием створок трехстворчатого клапана

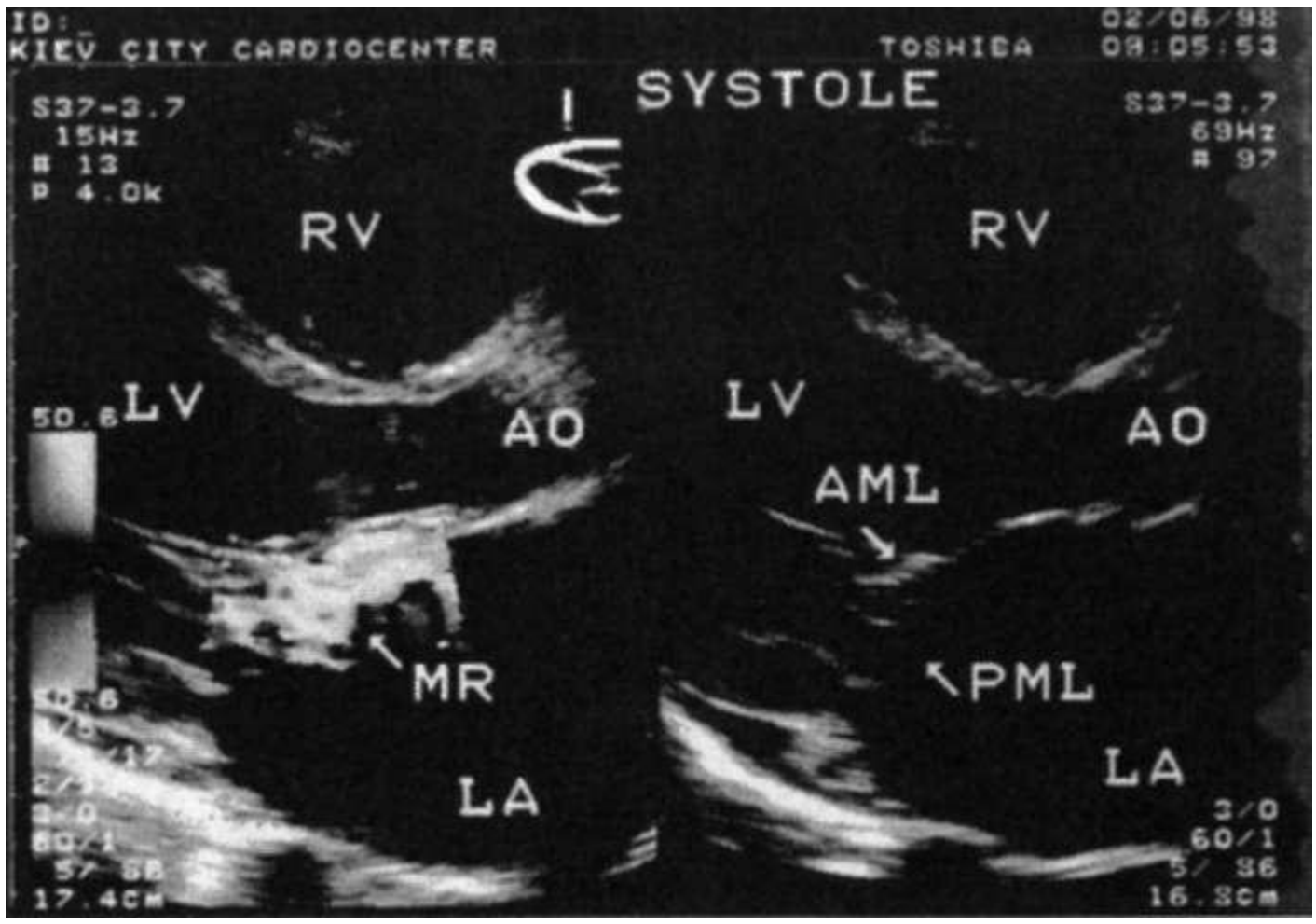



*Рис. 36. Недостаточность МКпри пролапсе задней створки МК: справа — пролапс задней створки МК; слева — поток регургитации при ЦДК, направленный по предсердной поверхности передней створки: AML — передняя створка; PPL — задняя створка; LA — ЛП; LV— ЛЖ; RV— ПЖ; АО — аорта (см. цветную вклейку)*

в полость ПП вследствие отрыва хорд и разрывов папиллярных мышц, или деформацией и разрушением створок (Stewart J.A., Silimperi D., Harris P. et al., 1980). При выраженной недостаточности трехстворчатого клапана уменьшается легочный кровоток и соответственно недогружены ЛКС. При одномерной эхоКГ объемы ЛЖ были существенно уменьшены, а правые отделы дилатированы, о чем свидетельствует прирост КДР ПЖ/КДР ЛЖ (см. табл. 19).

При двухмерном исследовании из четырехкамерной верхушечной позиции практически у всех больных выявляют подвижные, флотирующие с током крови вегетации (рис. 37). Пролапс створок, как правило, передней, выявляют у 27,5% больных.

Степень недостаточности трехстворчатого клапана определяют по данным ЦДК полуколичественно. По нашим данным, у 51,7% больных обратный ток доходил до верхней трети ПП, у 34,5% — до крыши ПП, что оценивали как выраженную и тяжелую недостаточность трехстворчатого клапана. У 13,8% недостаточность трехстворчатого клапана была умеренной, так как регургитирующий поток доходил до середины ПП.

ИЭ с поражением клапана легочной артерии отмечают казуистически редко (Berger M, Delfin L.A., Jelven M., Goldberg E., 1980). Нами при

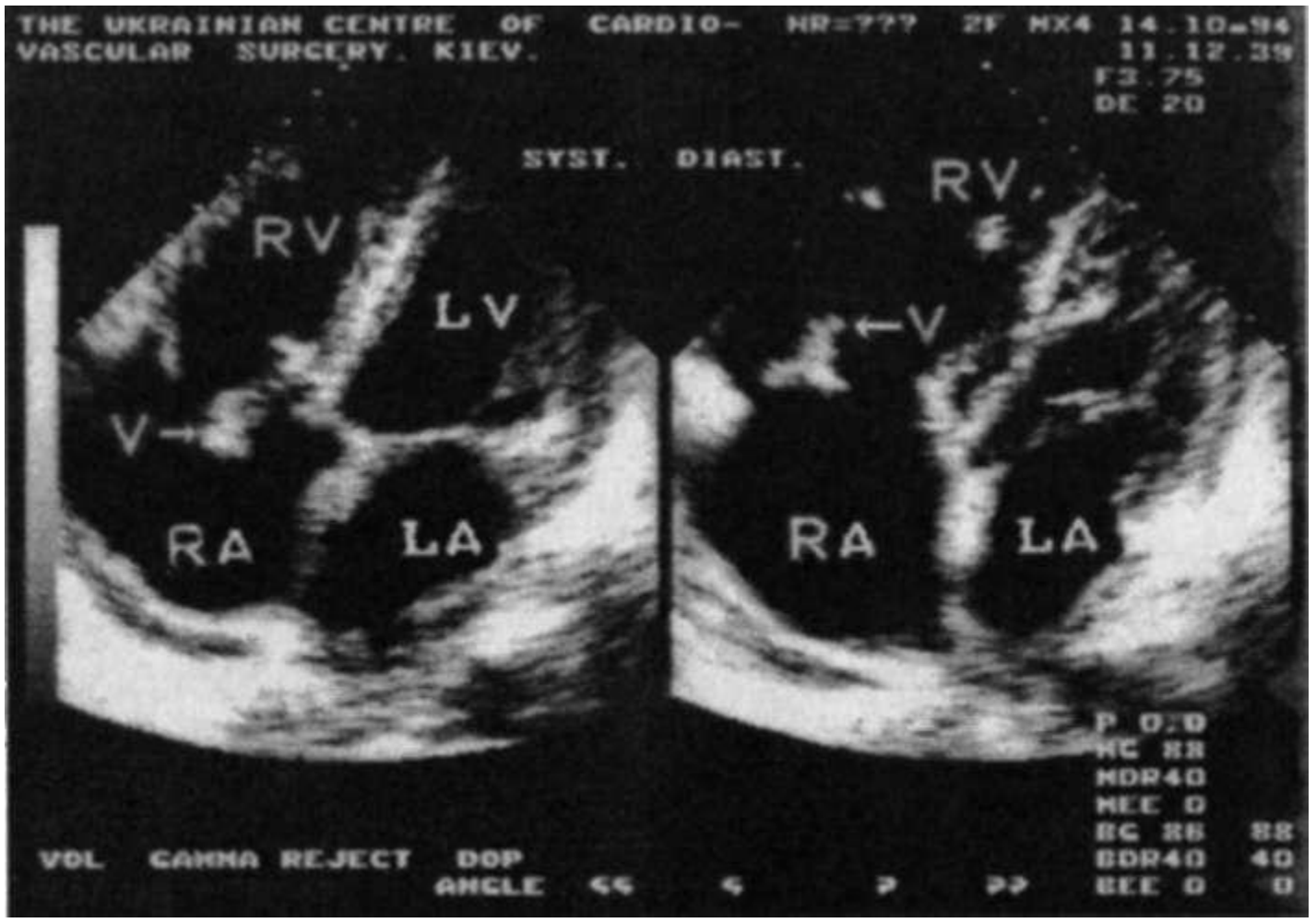



Рис. 37. *Вегетации на трехстворчатом клапане: слева — вегетация на септальной створке пролабирует в систолу в ПП; справа — вегетация на передней створке пролабирует в диастолу в ПЖ; V— вегетация; RA - ПП; LA - ЛП; LV- ЛЖ; RV- ПЖ*

эхо КГ выявлен ИЭ клапана легочной артерии у 2 (0,14%) пациентов из 1389. При двухмерной эхоКГ клапан легочной артерии лучше лоцируется в парастернальном сечении по короткой оси на уровне основания сердца. Клапан визуализируется уплотненным с нечеткими контурами и подвижными вегетациями (рис. 38). Наблюдается диастолическое провисание створок. Возникающая недостаточность клапана легочной артерии приводит к увеличению ПКС и относительной недостаточности трехстворчатого клапана, поэтому нарушения гемодинамики при поражении трехстворчатого клапана и клапана легочной артерии практически идентичны (см. табл. 19).

### ИЭ протезированного клапана

Протезный материал значительно затрудняет эхо КГ структур сердца дисталънее протеза, а, отражая эхосигналы, вызывает появление артефактов. Комбинация акустической тени и реверберации эхосигнала резко ограничивают возможность визуализации вегетации, ассоциированных с протезами клапанов, и аномалий околоклапанных тканей.

При ТТэхоКГ в зоне акустической тени механического протеза МК оказывается Л П, что не позволяет выявить вегетации и в полной мере оценить регургитацию на протезе МК. Выявить параклапанную недостаточность возможно в тех случаях, когда имеется выраженный об-

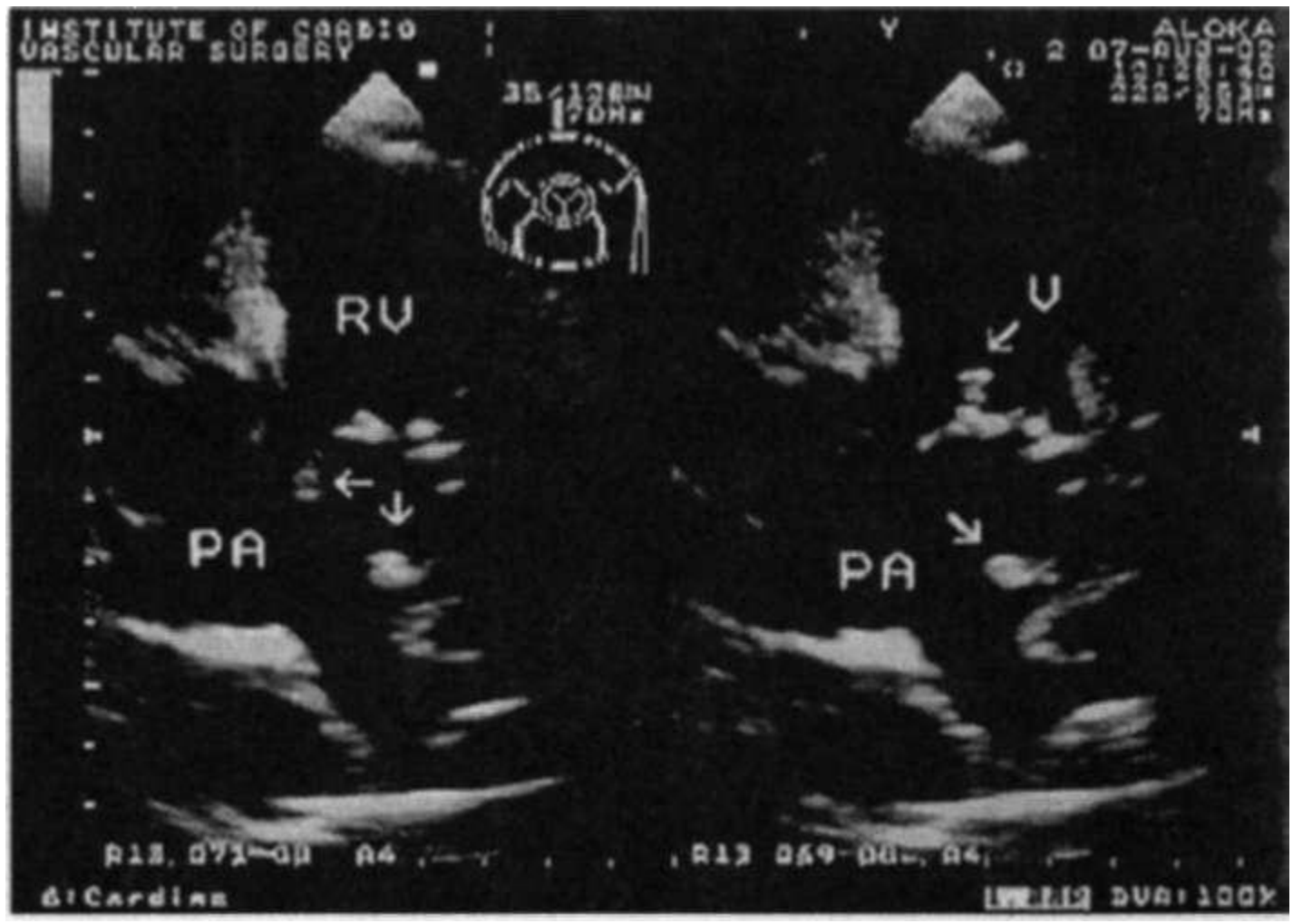



*Рис. 38. Вегетации на клапане легочной артерии: слева — вегетация пролабирует в систолу в ствол легочной артерии; справа — вегетация пролабирует в диастолу в выходной тракт ПЖ; V— вегетация; RV— ПЖ; PA — легочная артерия*

ратный ток, Л П резко расширено, поток регургитации направлен эксцентрично и выходит за пределы акустической тени протеза (рис. 39). В отличие от протеза МК механический протез АК не затрудняет визуализацию вегетации и регургитации в Л Ж при ТТэхоКГ (рис. 40).

В диагностике ИЭ ПК предпочтение отдают ТПэхоКГ. Вегетации на протезах лоцируются в виде подвижных образований на ножке и выявляются только тогда, когда выходят за пределы протеза (рис. 41). При ТПэхоКГ вегетации на протезе МК лоцируются с предсердной стороны, а на АК — со стороны желудочка.

Точное измерение транспротезного градиента давления во время непрерывно-волновой допплер-эхоКГ при трансторакальном доступе позволяет заподозрить аномалии ПК. Необъяснимое увеличение градиента может свидетельствовать о механической обструкции клапана, возможно, вегетациями. Весьма информативным для выявления параклапанной недостаточности является ЦДК, при котором можно не только четко установить фистулу, но и определить ее локализацию и приблизительный размер по ширине потока (рис. 42). Однако непрерывно-волновая допплер-эхоКГ при ТТэхоКГ позволяет установить параклапанную недостаточность на протезе клапана, даже в тех случаях, когда регургитация не выявляется при ЦЦК. Исследование необходимо проводить постепенно, смещая метчик

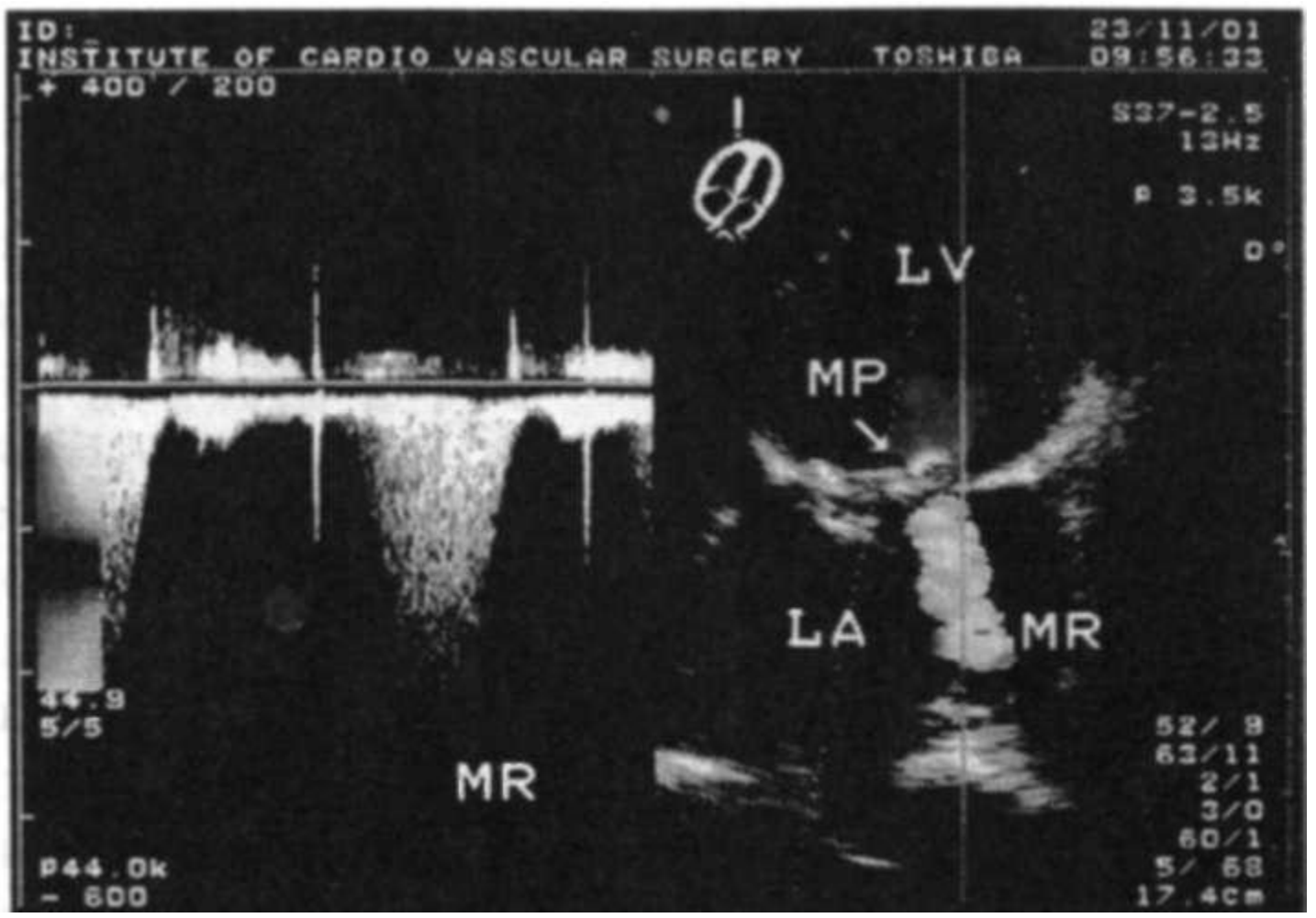



Рис. 39. *Параклапанная недостаточность при ИЭ протеза МК, выявленная при ТТэхоКГ: справа — при ЦЦК определяется поток регургитации, доходящий до крыши «гигантского» ЛП; слева — спектр параклапанной недостаточности при непрерывно-волновой допплерэхоКГ; MP — протез МК; LA — ЛП; MR — параклапанная регургитация; LV— ЛЖ(см. цветную вклейку)*

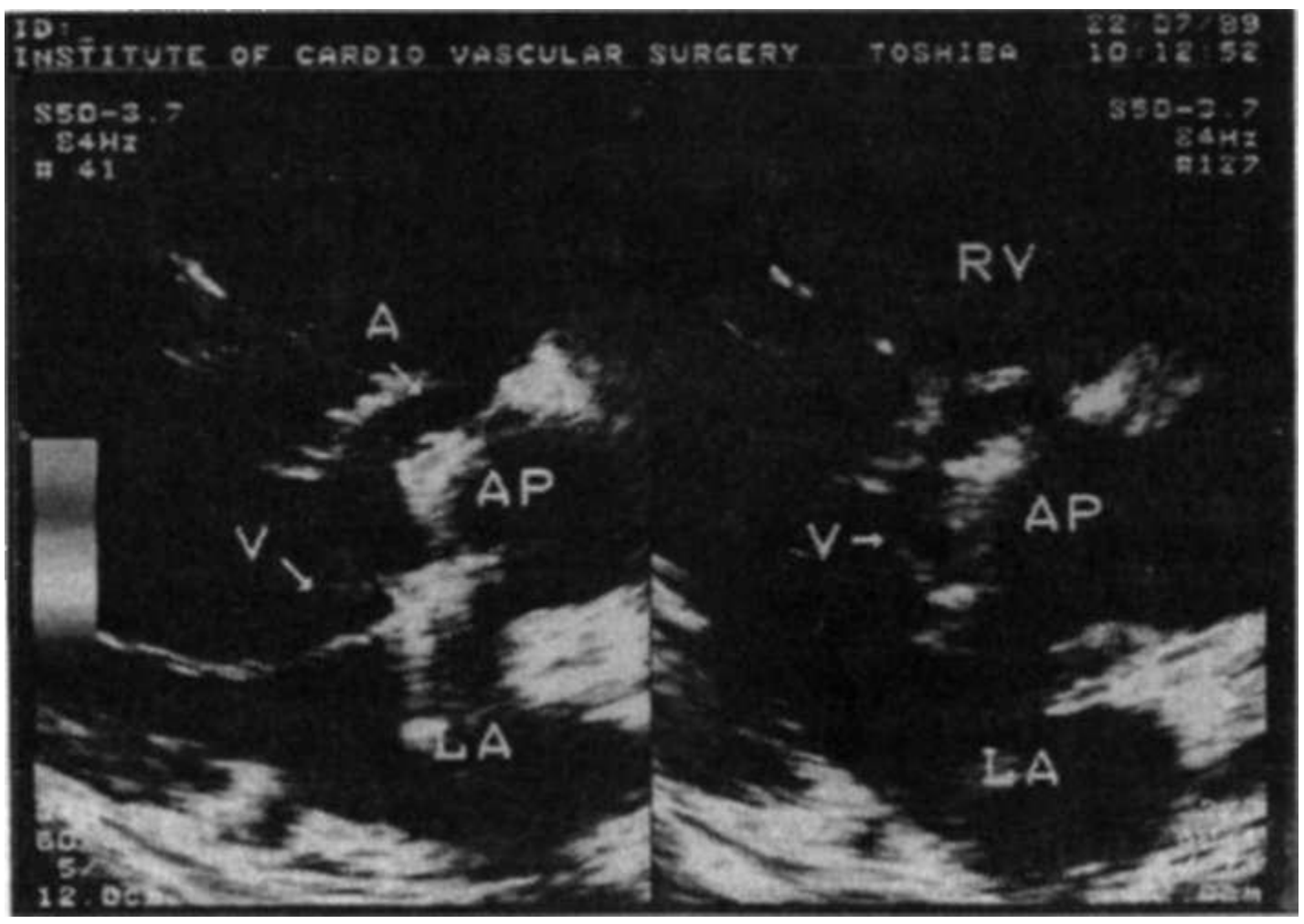



*Рис. 40. Вегетации на протезе АК при ТТэхоКГ: слева —вегетация пролабирует в диастолу в ЛЖ; справа — вегетация прикрывает просвет протеза в систолу; V — вегетация; AP — протез АК; LA — ЛП; R V— ПЖ*

«контрольного объема» по периметру протеза до выявления эпицентра регургитации. Акустическая тень протеза не является при этом

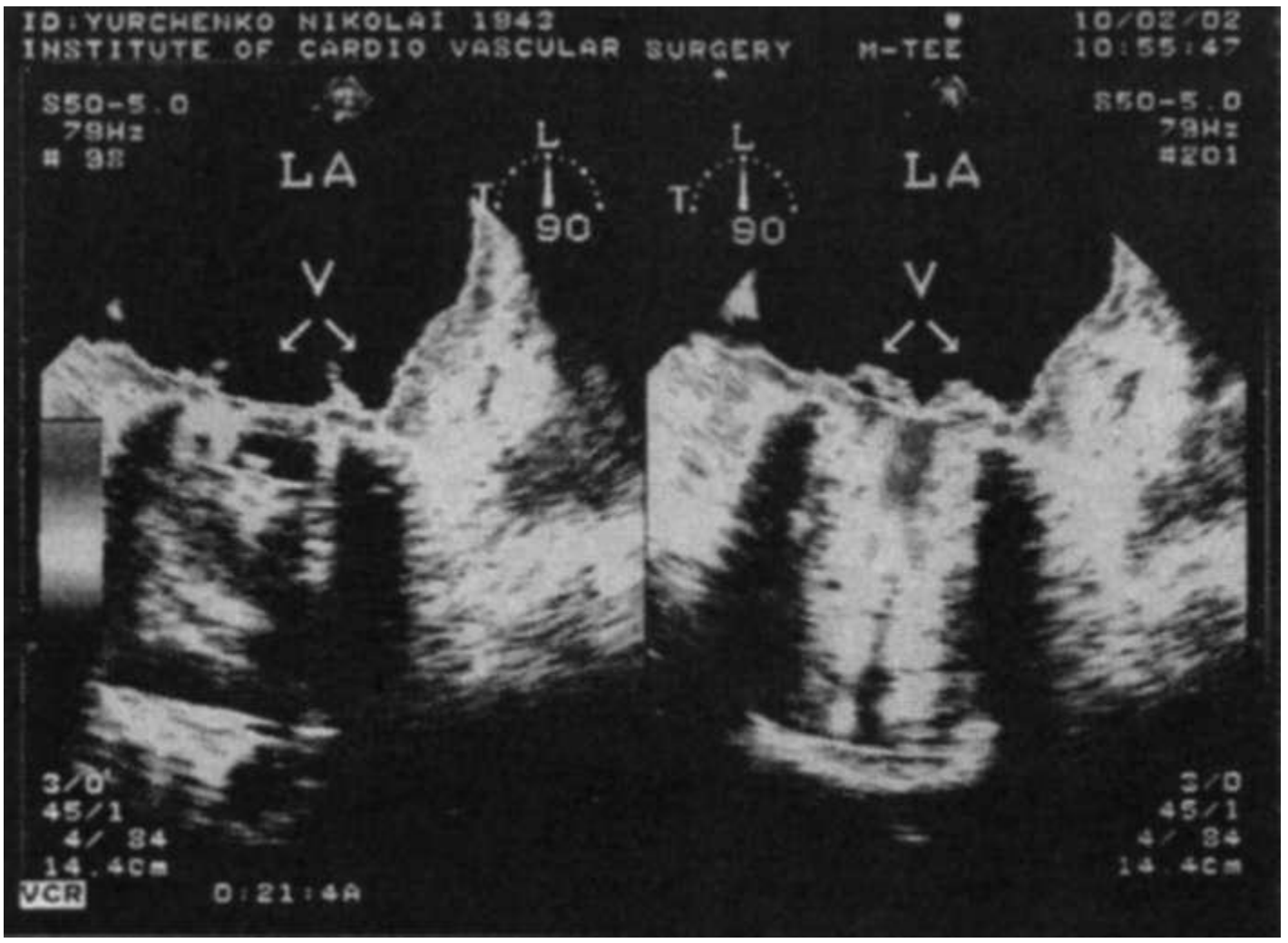



*Рис. 41. Транспищеводная эхоКГ при ИЭ протеза МК. Подвижные вегетации на протезе МКс предсердной стороны: слева — в диастолу, справа — в систолу; V— вегетация; LA — ЛП*

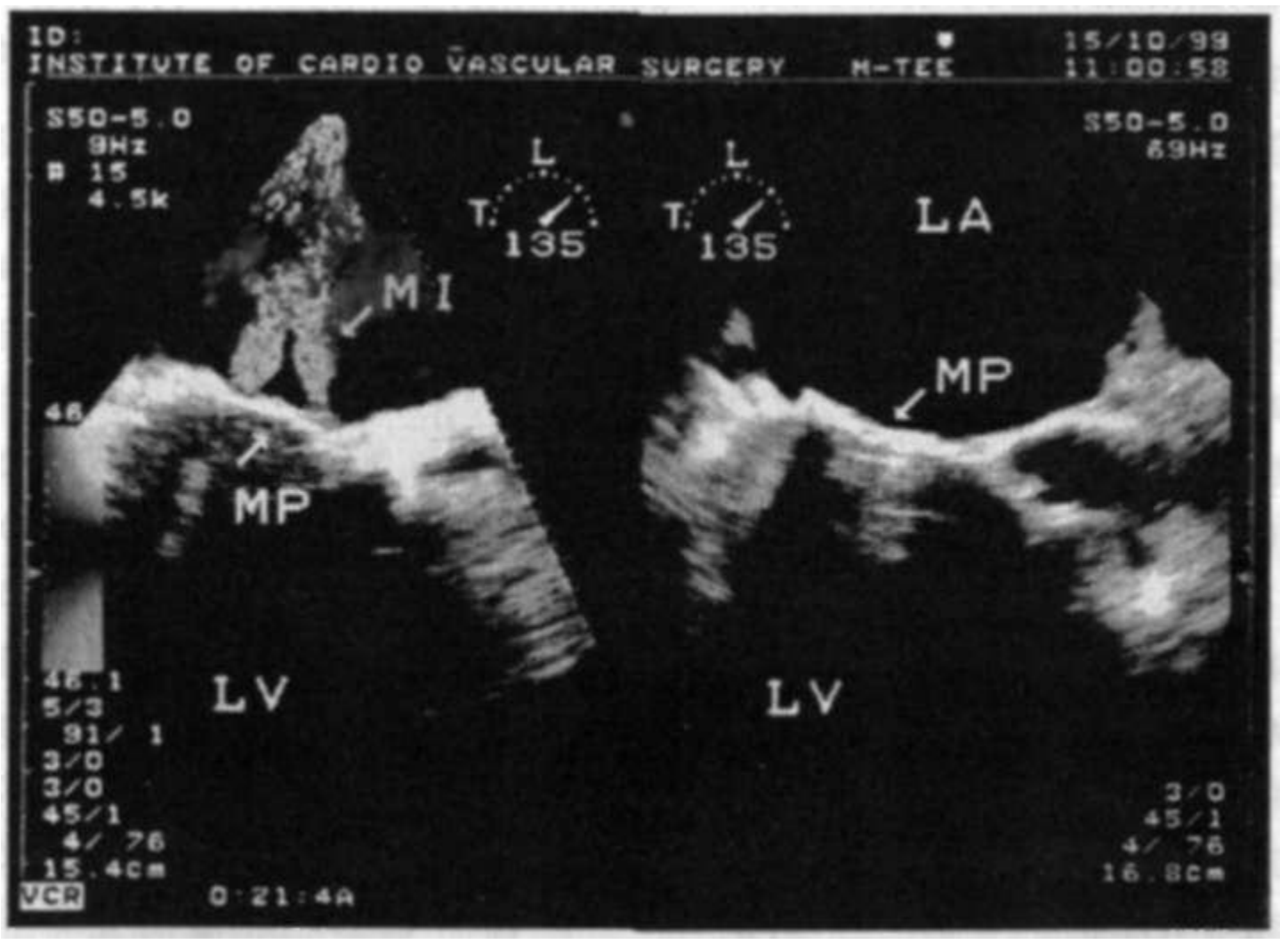



*Рис. 42. Параклапанная недостаточность протеза МКпри ИЭ, выявленная при ТПэхоКГ: слева — при ЦДК видны два потока по периметру опорного кольца протеза в систолу; MP — протез МК; LA—ЛП; Ml— параклапанная регургитация; LV—ЛЖ(см. цветную вклейку)*

помехой. Для диагностики протезного эндокардита необходимо проводить эхоКГ в динамике, так как появление и нарастание степени регургитации на фоне септического состояния больного свидетель-

ствует об ИЭ. Крайней степенью протезного ИЭ является частичный отрыв протеза, что при эхоКГ проявляется его повышенной подвижностью, высоким транспротезным градиентом давления и выраженной параклапанной недостаточностью.

Биологические протезы клапанов в меньшей степени вызывают образование акустических теней и реверберации эхосигнала, поэтому условия локации при ТТэхоКГ биопротезов МК и АК не так затруднены, как при наличии механических протезов.

В любом случае, при подозрении на дисфункцию протезов клапанов лучше провести как ТТэхоКГ, так и ТПэхоКГ в динамике.

Абсцесс при ИЭ по данным ТТэхоКГ удается выявить до операции только в 35% случаев. На эхоКГ перивальвулярный абсцесс визуализируется как эхонегативное пространство, прилегающее к пораженному клапану. При наличии в полости абсцесса некротических масс обнаруживается негомогенность эхосигнала. Так как внутрисердечный абсцесс представляет собой закрытое пространство, важным в его идентификации является отсутствие кровотока внутри полости, что очень демонстративно при ЦДК.

На ранних стадиях формирования абсцесса при эхоКГ можно обнаружить лишь утолщение и отек мягкотканных структур в зоне инфекционного поражения без какого-либо пространства в центре. Лишь несколько дней спустя формируется эхонегативная полость абсцесса. Дальнейшее распространение инфекционного процесса может вызвать перфорацию стенки абсцесса с образованием фистулы, сообщающейся с соседними камерами сердца, наиболее часто — при поражении устья аорты. Направление шунта зависит от локализации фистулы. Допплер-эхоКГ и особенно ЦДК — наиболее эффективные методы для обнаружения и установления локализации перфорации тканей сердца и формирования фистулы. Так как давление в аорте выше, чем в любой из сопредельных камер и в систолу, и в диастолу, то шунт при допплер-эхоКГ определяется в виде непрерывного систоло-диастолического потока, аналогичного разрыву аневризмы синуса Вальсальвы со сбросом крови слева направо.

При абсцессе правого коронарного синуса Вальсальвы может образоваться фистула между аортой и ПКС, а при абсцессе левого коронарного синуса Вальсальвы — между аортой и Л П (рис. 43). При формировании фистулы некоронарного синуса Вальсальвы сброс крови происходит из аорты в ЛП или ПП. Сброс крови приводит к объемной перегрузке и повышению давления в полости сердца, в

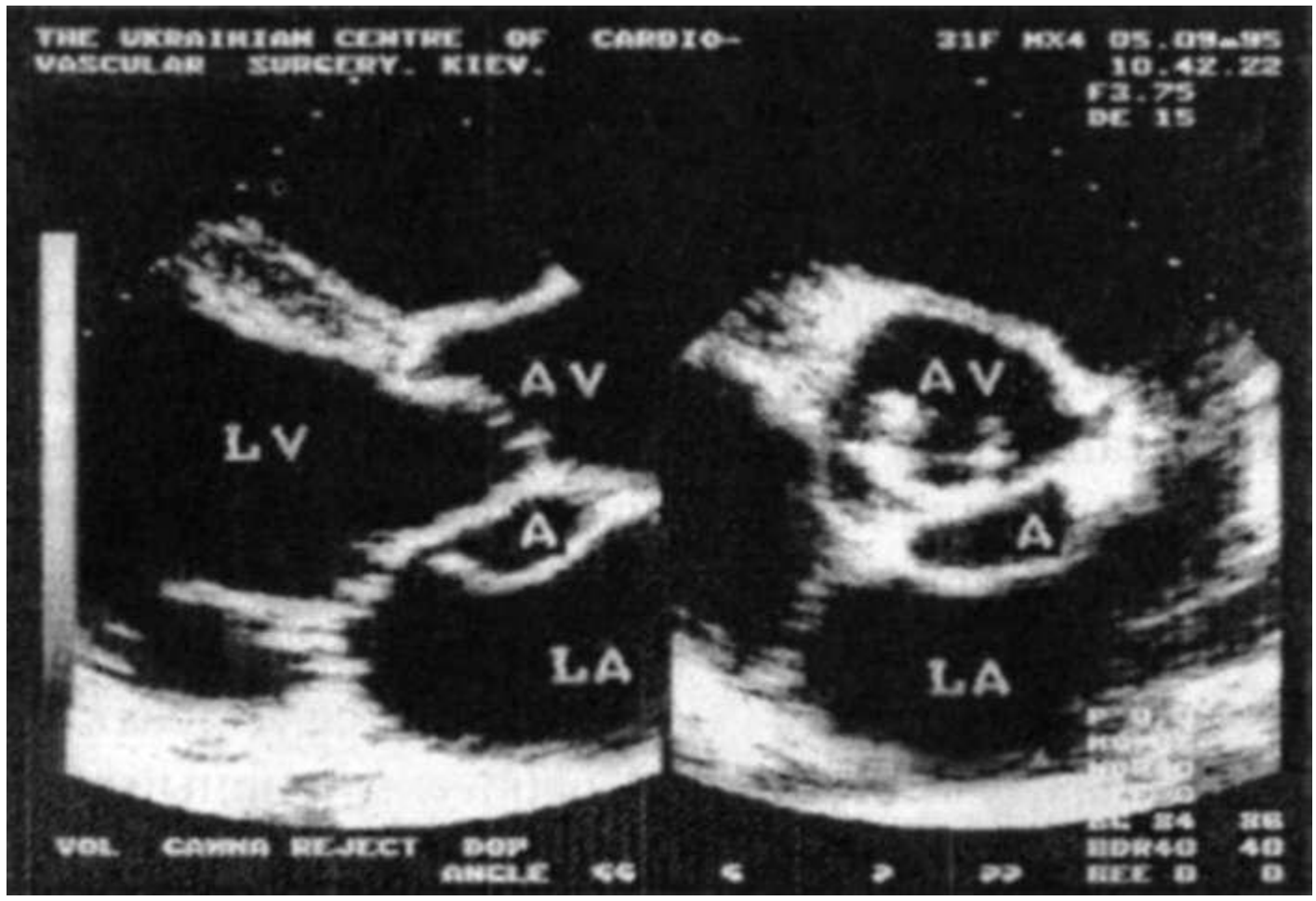



*Рис. 43. Фистула между аортой и ЛП, сформировавшаяся после прорыва абсцесса левого коронарного синуса Вальсальвы: слева — полость абсцесса, выбухающая в ЛП в продольном сечении, справа — в поперечном сечении; А — полость абсцесса; AV— АК; LA — ЛП; LV— ЛЖ*

которую идет шунтирование, и развитию острой миокардиальной недостаточности и легочной гипертензии. Изредка после вскрытия абсцесса формируется аорто-левожелудочковый тоннель (рис. 44). При эхо КГ из парастернального доступа по длинной оси можно выявить абсцессы только по передней или задней поверхности аорты, поэтому обязательно исследование по короткой оси, где лоцируются и боковые участки корня аорты.

Абсцесс створки отмечается редко и, как правило, на МК (рис. 45). Абсцесс может располагаться на створке со стороны Л П или ЛЖ. При эхоКГ выявляют характерное округлое образование с четкими контурами и эхонегативным гомогенным содержимым внутри. Образование связано со створкой и повторяет ее движение. В процессе заживления стенка абсцесса кальцинируется.

Для выявления мелких абсцессов необходимо шире применять ТПэхоКГ, имеющую лучшую разрешающую способность (рис. 46).

Перфорация створок при ИЭ — довольно редкая патология, лоцируется в виде воронкообразного дефекта ткани створки, края которого прогибаются в полость с меньшим давлением. При ЦДК определяют шунт через выявленное перфоративное отверстие (рис. 47). Перфорацию створки АК легче выявлять в режиме ЦДК, в парастернальном сечении по короткой оси, на уровне магистральных

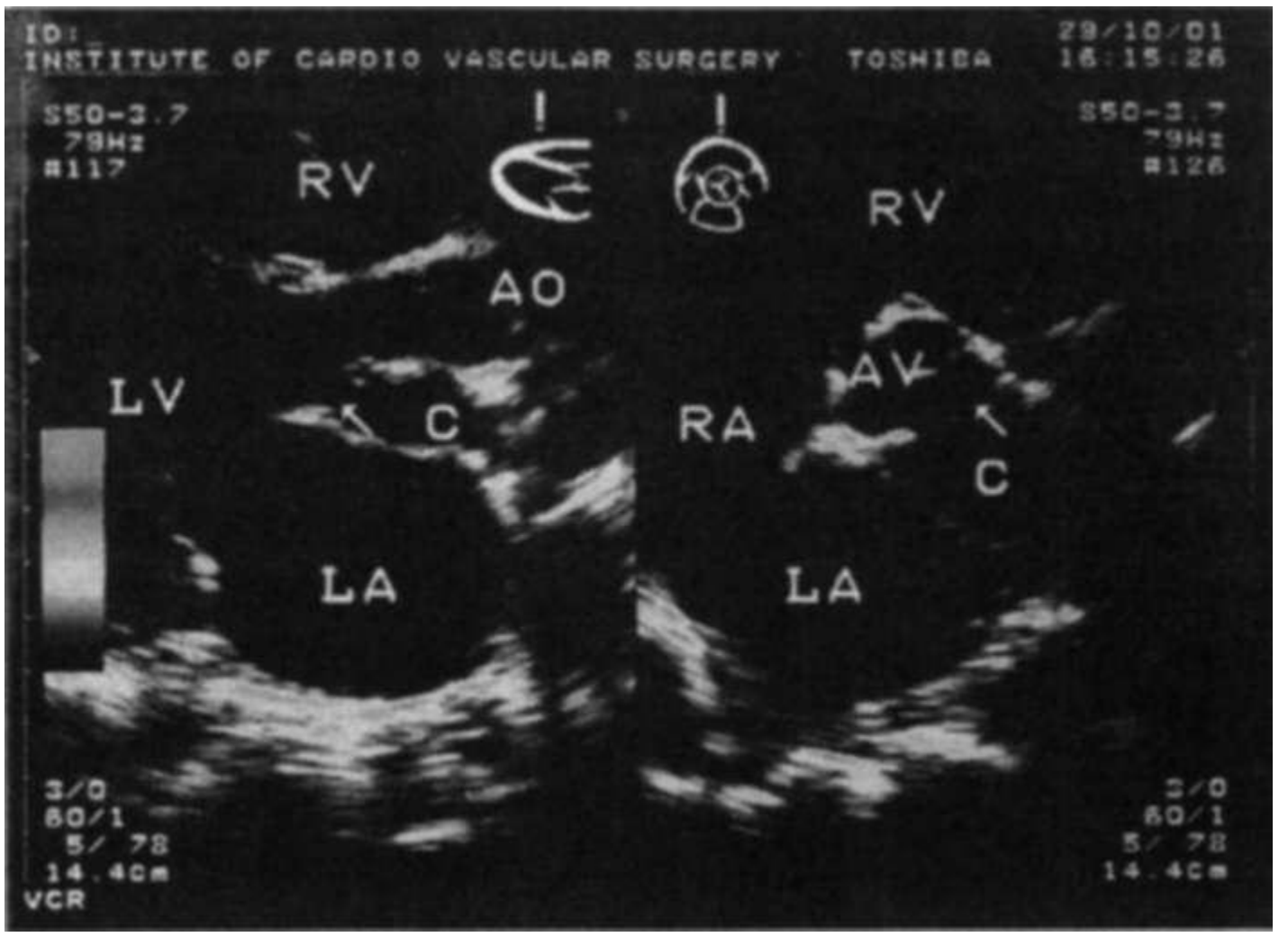



*Рис. 44. Аорто-левожелудочковый тоннель в области левого синуса Вальсальвы, образовавшийся после вскрытия абсцесса: слева — стрелкой указана фистула между полостью абсцесса и ЛЖ в продольном сечении, справа — между восходящей аортой и абсцессом в поперечном сечении; С — полость абсцесса; A V— АК; АО — аорта; LA — ЛП; RA - ПП; LV- ЛЖ; RV- ПЖ*

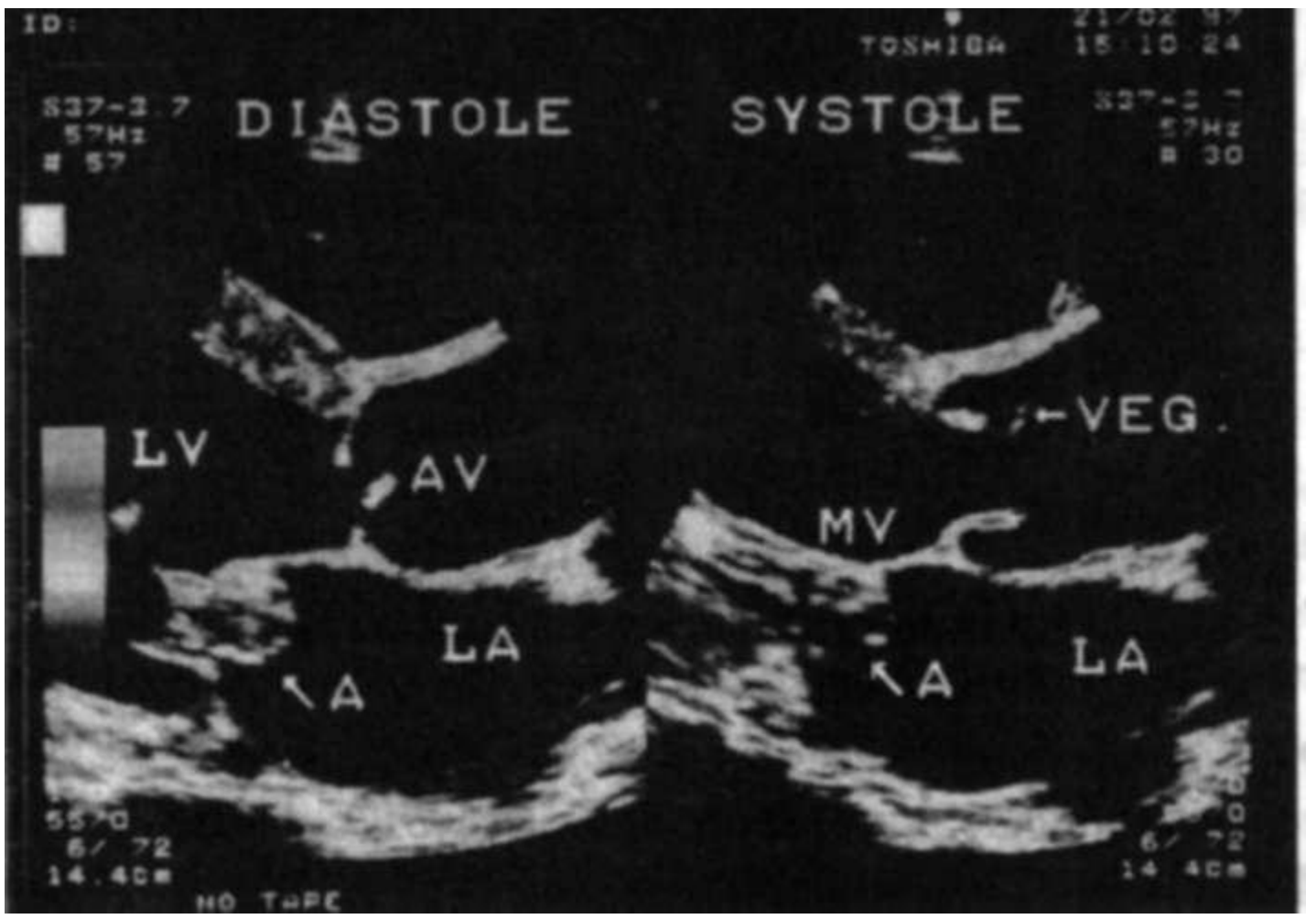



*Рис. 45. Эхокардиограмма при ИЭ с поражением МК и АК: слева — абсцесс передней створки МК и диастолическое провисание створки АК в полость ЛЖ; справа — видны негомогенная структура абсцесса и небольшая вегетация на А К; А — полость абсцесса; А V— А К; MV— МК; LA-ЛП; LV- ЛЖ; VEG - вегетация*

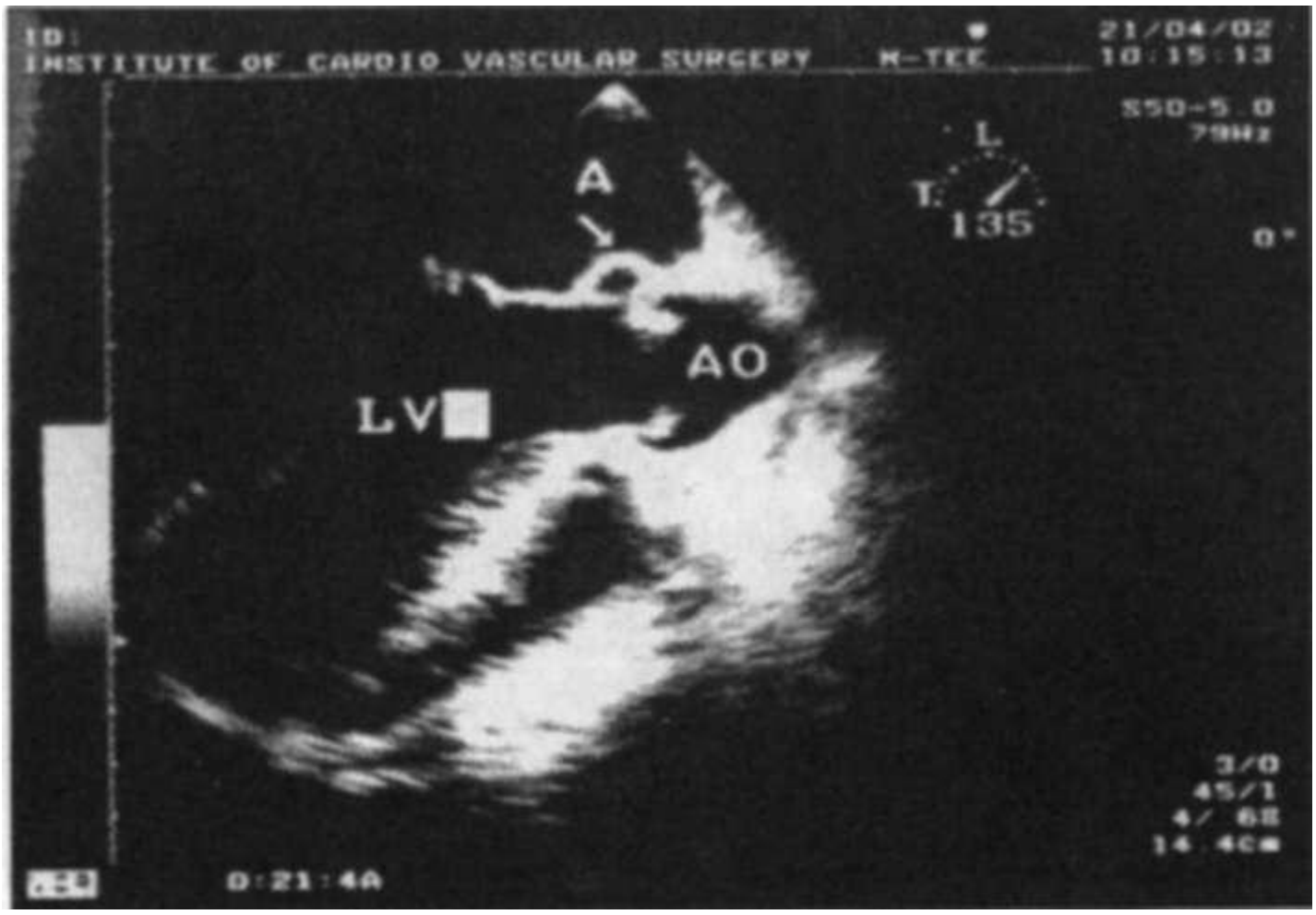



*Рис. 46. Транспищеводная эхокардиограмма больного с небольшим перивальвулярным абсцессом корня аорты, выбухающим в ЛП: А — полость абсцесса; АО — аорта; LV— ЛЖ*

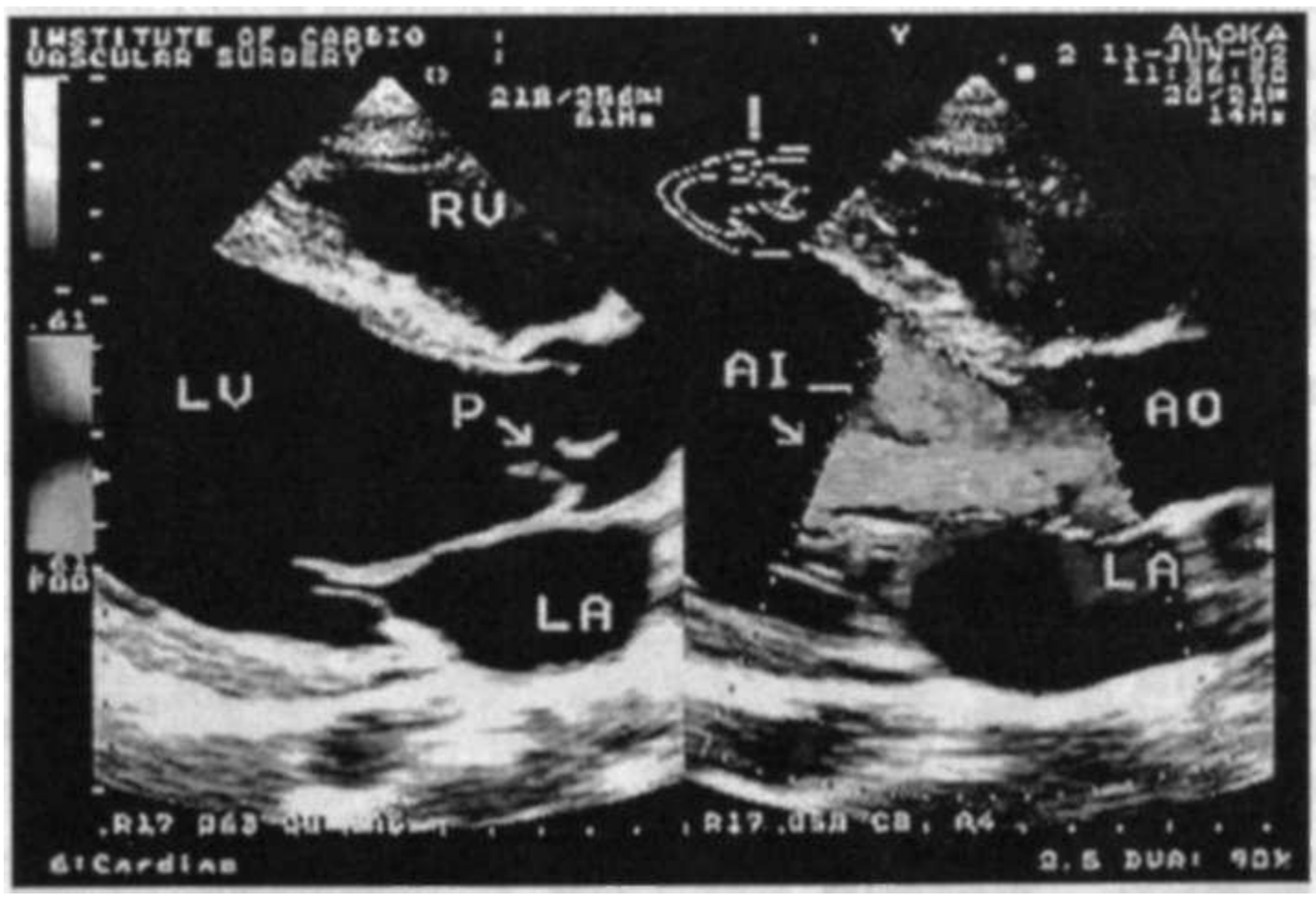



*Рис. 47. Эхокардиограмма больного ИЭАК: слева — воронкообразное перфоративное отверстие (Р) в створке АК, справа — регургитация через перфоративное отверстие при ЦДК; АО — аорта; LA — ЛП; LV— ЛЖ; RV— ПЖ(см. цветную вклейку)*

сосудов. Струя регургитации исходит не из межкомиссурального пространства, а из центра корпуса пораженной створки. Перфорация створки М К видна при эхоКГ из парастернального доступа по длинной оси в виде воронки, направленной в Л П, с регургитацией по центру дефекта (рис. 48).

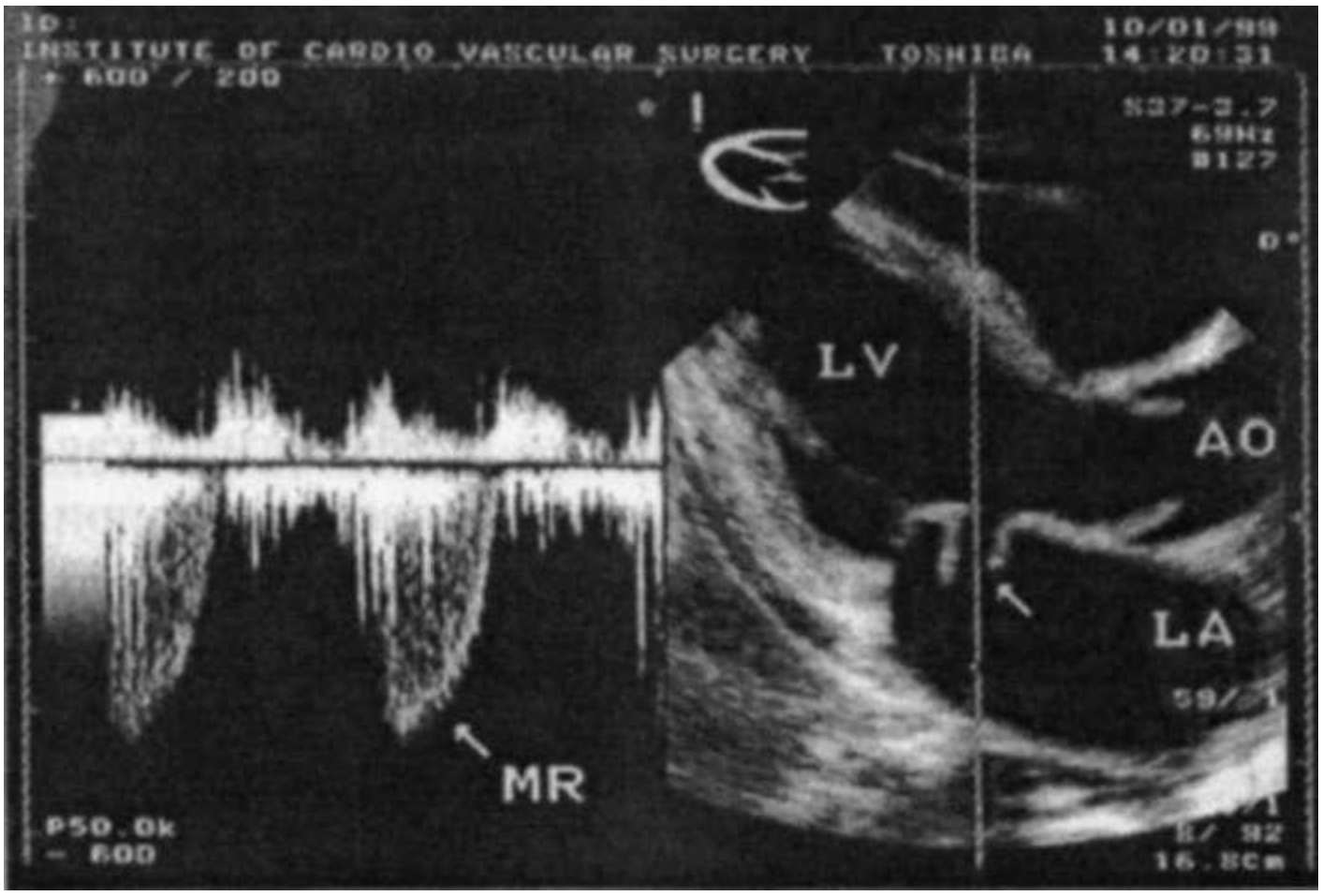



*Рис. 48. Эхокардиограмма больного ИЭ с перфорацией передней створки МК: справа — метчик контрольного объема непрерывно-волнового допплер-эхокардиографарасположен в воронкообразном перфоративном отверстии в передней створке МК (указано стрелкой), слева — допплеровский спектр регургитации; MR — митральная регургитация; АО — аорта; LA — ЛП; LV— ЛЖ*

ИЭ с изолированным внеклапанным поражением выявляют крайне редко. Чаще всего — это осложнение дефекта межжелудочковой перегородки. Вегетации при этом лоцируются на краях дефекта и на противоположных дефекту структурах ПЖ (на септальной створке трехстворчатого клапана и хордах, концах папиллярных мышц, выходном тракте). ИЭ возникает при травматическом воздействии шунтируемого высокоскоростного потока крови.

ЭхоКГ в дифференциальной диагностике ИЭ. При стандартной эхо КГ нередки случаи локации псевдообразований на клапанах и в полостях сердца. Для исключения артефактов необходимо использовать дополнительные позиции. ЭхоКГ-диагноз вегетации (и других образований) правомерен при визуализации этой структуры в двух и более эхо КГ-сечениях.

Обнаружение наложений на клапанных структурах сердца не всегда свидетельствует о наличии инфекционного процесса. К анатомическим образованиям, которые могут быть ошибочно приняты за вегетации, относятся: миксоматозное поражение створок; небактериальный тромботический эндокардит; карциноидный синдром; первичные опухоли сердца с локализацией на клапанах; системные

изменения створок (СКВ); тромб на створке и др. Специфических эхоКГ-признаков неинфекционньгх вегетации, которые можно было бы использовать для их дифференциальной диагностики с инфекционными, не существует. Косвенными признаками можно считать отсутствие деструкции клапанов, а также анамнез болезни. Ложноположительные результаты эхоКГ часто отмечаются при небактериальном тромбоэндокардите, поскольку морфологическая картина в ультразвуковом изображении напоминает вегетации при ИЭ. Небактериальный эндокардит возникает при различных, большей частью тяжелых, хронических заболеваниях:

- хроническом лейкозе
- ХПН
- сахарном диабете
- в терминальной стадии злокачественных опухолей с множественными метастазами и кахексией.

Реже небактериальный тромбоэндокардит выявляют при острых заболеваниях, например, пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, перитоните, септицемии или ожогах.

Дифференциальная диагностика вегетации с применением эхоКГ (Oakley C M ., 1995)

- Стерильные тромботические вегетации:
  — эндокардит Л ибмана
  — Сакса при СКВ
  — первичный антифосфолипидный синдром
  — марантический эндокардит при аденокарциноме
- Миксоматозная дегенерация
- Разрыв хорды МК
- Фиброэластома
- Чрезмерно выраженные ревматические вегетации (особенно у черных африканцев)
- Тромбы на протезированных клапанах
- Кальцинаты на клапанах после протезирования

Морфологической основой тромбоэндокардита являются откладывающиеся преимущественно по краям створок клапанов фибрин и продукты его деградации с некоторым количеством форменных элементов крови, в частности тромбоцитов. Обычно эти образования имеют вид бородавок или нитей, величина которых может быть от нескольких миллиметров до 1 -2 см. Клинические призна-

ки неинфекционного тромбоэндокардита довольно скудны. Редко при аускультации выявляют ранее не регистрировавшийся систолический шум, однако с учетом общей тяжести основного заболевания его относят к проявлению этого заболевания.

Дифференциальная диагностика неспецифического небактериального тромбоэндокардита и ИЭ только с помощью эхоКГ непроста. Наиболее надежный признак ИЭ поданным эхоКГ — сочетание вегетации с признаками нарушения целостности створок клапанов с развитием их недостаточности, что практически не наблюдается при небактериальном тромбоэндокардите. Для последнего более характерны признаки стенозирования клапанного отверстия и турбулентный характер кровотока.

Повторные УЗИ сердца при ИЭ, как правило, позволяют выявить определенную динамику, чаще — увеличение вегетации или прогрессирование недостаточности клапанов даже при кажущейся успешной терапии. Следствием ИЭ обычно является формирование порока сердца с выраженными анатомическими поражениями (разрывы хорд атриовентрикулярных клапанов, перфорация створок). При абактериальном тромбоэндокардите такие изменения не отмечаются. Картина изменений створок при тромбоэндокардите чаще стабильная, хотя сами бородавки или нити могут несколько увеличиваться в размерах.

Дополнительные эхотени от клапанов сердца обнаруживают при карциноидном синдроме. Поражение сердца при этом синдроме выявляют у 45-50% умерших больных. Карциноид кишечника может приводить к отложению продуцируемого опухолью серотонина на клапанах ПКС. Редко развивающийся карциноид легких вызывает отложение серотонина на АК и МК. При карциноидном синдроме обычно происходят изменения клапанов в форме массивных, малой плотности эхотеней. Грубый систолический шум, сопровождающий такие изменения клапанов сердца, обусловлен стенозированием клапанного отверстия.

Миксоматозное поражение створок характеризуется тем, что при эхоКГ МК уплотнен, с неровными бахромчатыми краями и пролапсом различной степени. Лоцируются отрывы хорд и высокочастотные трепетания краев измененных створок, однако все это наблюдается при относительно нормальном состоянии пациента.

Стерильные вегетации можно обнаружить при некоторых аутоиммунных системных болезнях, таких как СКВ, антифосфолипидный синдром. Кроме того, первичные опухоли сердца (миксома,

липома, папиллярная фиброэластома) способны имитировать клапанные вегетации (рис. 49).

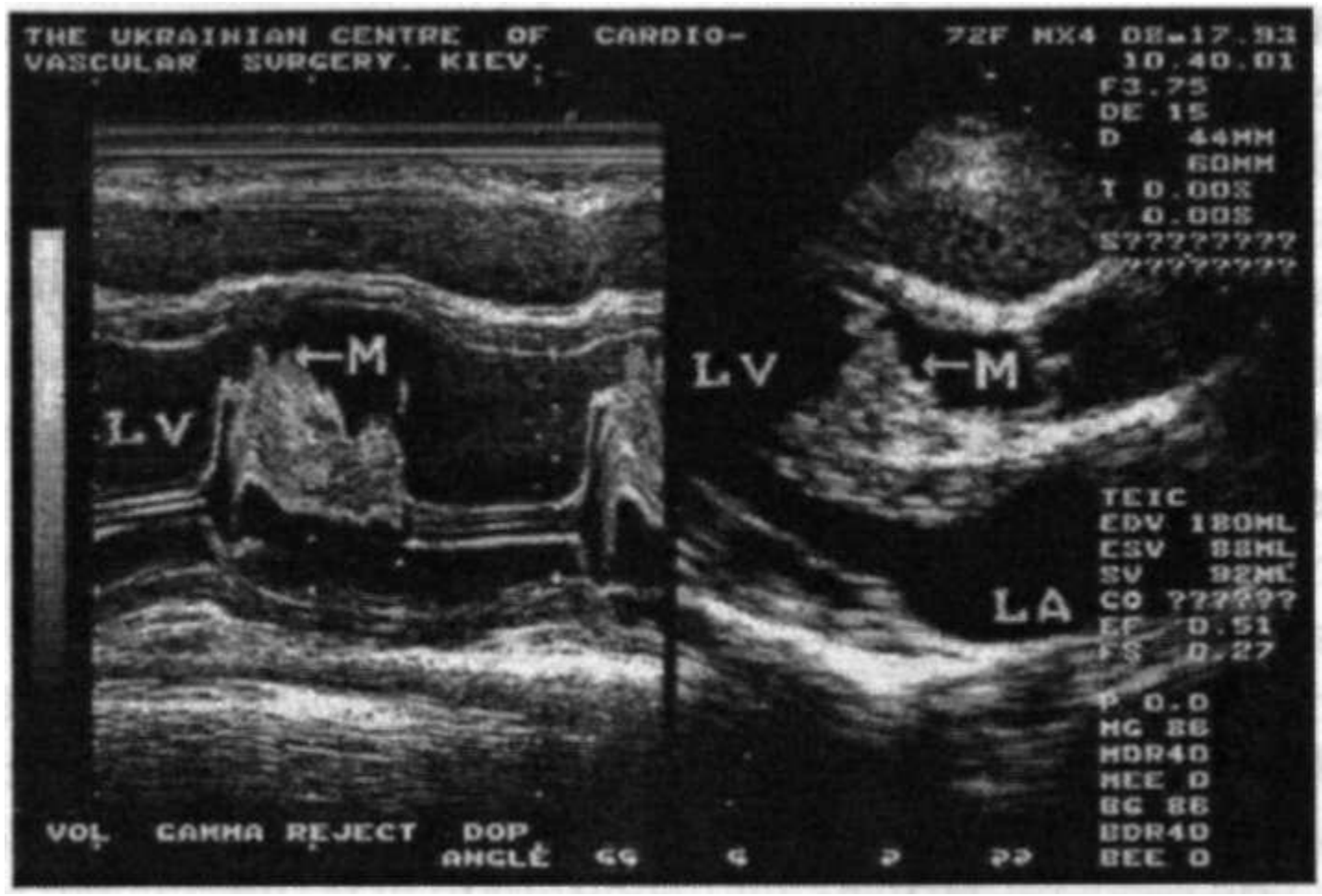



*Рис. 49. Эхокардиограмма больного с атипичной миксомой на передней створке МК: слева — при одномерной эхоКГ миксома пролабирует в ЛЖв диастолу, справа — при двухмерной эхоКГ видна связь атипичной миксомы без капсулы со множественными подвижными фрагментами, расположенной на передней створке МК; М — миксома; LA - ЛП; LV- ЛЖ*

Осложнения ИЭ. При УЗИ больного выявляют различные осложнения ИЭ. Вследствие интоксикации, сопутствующего миокардита и объемной перегрузки полостей сердца определяется дилатация соответствующих камер и часто — снижение сократимости миокарда. Нередко лоцируется выпот в полости перикарда и плевральных полостях. Как следствие формирования порока возникает легочная гипертензия. При поражении Л КС возможно развитие септической эмболии сосудов головного мозга, печени, селезенки, почек и коронарных артерий. Вероятно формирование абсцессов. При поражении ПКС возникают септическая эмболия легких и инфаркт-пневмония.

Ультразвуковая картина инфаркта селезенки зависит от длительности процесса и диаметра пораженного сосуда. Ультразвуковая визуализация инфаркта селезенки возможна с 4-5-го дня после его развития, что, вероятнее всего, связано с началом «видимых» изменений в ткани селезенки. Поэтому исследование следует повторять 1 раз в 2-3 нед (Тюрин В.П. и соавт, 1996).

Классический инфаркт селезенки, имеющий клиновидную форму с основанием, обращенным к капсуле, визуализируется редко, преимущественно при поражении мелких сосудов.

Ультразвуковая картина инфаркта селезенки в острый период характеризуется наличием объемного образования неправильной формы без четко выраженной капсулы гипоэхогенной, ближе к эхонегативной структуре.

Через 2-3 нед в структуре пораженной ткани появляется большое количество мелкоточечных эхогенных включений и определенная эхогенная капсула.

Длительно существующий инфаркт селезенки визуализируется как объемное образование разных размеров с основанием, обращенным к капсуле селезенки, имеющее эхогенные контуры.

При УЗИ органов брюшной полости наличие абсцесса селезенки можно предположить на основании увеличения размеров зоны инфаркта и появления жидкостного компонента в пораженной ткани.

Для своевременной диагностики осложнений ИЭ в виде поражения селезенки необходимо всем больным проводить УЗИ органов брюшной полости. Это особенно важно для больных ИЭ, готовящихся к протезированию клапанов, так как недиагностированный инфекционный очаг в селезенке способствует рецидиву ИЭ на клапанном протезе. W. Ting и соавторы (1990) рекомендуют всем больным ИЭ перед протезированием клапанов сердца проводить КТ органов брюшной полости в целях диагностики инфаркта и абсцесса селезенки. J.D. Johnson и соавторы (1983) указывают на возможность проведения с этой целью диагностической лапаротомии.

Информативность радионуклидных методов для диагностики ИЭ недостаточно изучена. При сканировании с индием и галлием-67 обнаруживают накопление радионуклида в пределах сердечных тканей в течение 72 ч, однако не обнаруживает никаких специфических данных о наличии ИЭ (например, о поражении клапанного аппарата).

Исследование с технецием может способствовать идентификации эмболических осложнений ИЭ с обнаружением почечных, селезеночных или церебральных инфарктов у отдельных пациентов.

КТ. В литературе имеется лишь одно сообщение об обнаружении с помощью КТ абсцесса в области АК (Cowan J.C. et al., 1984). Лучше исследована роль КТ в диагностике абдоминальных осложнений ИЭ, например абсцессов или инфарктов селезенки, часто

асимптомных. КТ позволяет оценить размеры и локализацию вышеназванных аномалий и решить вопрос о необходимости и объеме оперативного вмешательства.

Внедрение в медицинскую практику метода КТ значительно увеличило выявляемость эмболических осложнений со стороны ЦНС у больных ИЭ (18% до внедрения КТ и 50% в последние десятилетия) (Johns H.R. et al., 1969; Le Gam B. et a!., 1984).

В литературе также описаны случаи диагностики инфарктов почки и микотической аневризмы верхней мезентериальной артерии как осложнений ИЭ (Chawla K. et al., 1984; Friedman S.G. etal., 1987). КТ играет ключевую роль в диагностике интракраниальных осложнений ИЭ.

В случае обнаружения неврологической симптоматики у больных ИЭ рекомендовано проведение КТ. Наличие признаков кровоизлияния на компьютерных томограммах обусловливает необходимость проведения ангиографического исследования сосудов головного мозга. Данные КТ и ангиографического исследования также способствуют решению вопроса о необходимости и объеме хирургического лечения микотической аневризмы.

Приводим обобщенные рекомендации по ведению больных ИЭ, осложненным развитием инфекционных внутричерепных аневризм.

**Рекомендации по ведению больных ИЭ, осложненным возникновением инфекционных внутричерепных (микотических) аневризм**

- Проведение рутинной ангиографии всем пациентам с ИЭ и эмболией сосудов головного мозга не оправдано. Обнаружение признаков внутричерепного кровоизлияния при КТ, локальная персистирующая головная боль у пациента с изолированным плеоцитозом в СМЖ требуют проведения артериографии четырех сосудов головного мозга
- Показания к нейрохирургическому лечению аневризм должны быть строго индивидуализированы (общий статус, особенности микроорганизмов, локализация, размеры и количество аневризм)
- Во время лечения внутричерепных микотических аневризм необходимо проведение серии артериографии
- Хирургическое вмешательство на клапанах сердца у пациентов с микотическими аневризмами должно быть по возможности отложено для лечения аневризмы

Магнитно-резонансная томография **(МРТ)** в диагностике сердечной патологии исследована в большей степени. В ряде случаев МРТ позволяет визуализировать вегетации на АК, перивальвулярные псевдоаневризмы. В литературе описаны случаи обнаружения с помощью МРТ абсцессов корня аорты с формированием фистулы в ПЖ (Schwartz D.R. et al., 1990; Spyridopoulos I. et al., 1996; Hwang S.W. et al., 1997).

Подобно КТ, МРТ играет важную роль в диагностике осложнений со стороны ЦНС.

Катетеризация сердца. Абсолютными показания к рентгеноконтрастным методам исследования сердца и сосудов являются:

- признаки поражения коронарных артерий (ишемические изменения при ЭКГ, стенокардия, ОИМ в анамнезе
- предположение о наличии внутрисердечного абсцесса или микотических аневризм
- патология восходящего, грудного или брюшного отделов аорты.

С помощью катетеризации камер сердца также можно определить тяжесть вальвулярной дисфункции и дисфункции миокарда, иногда — обнаружить признаки нарушений функций искусственных клапанов сердца, когда данные других исследований противоречивы или неясны.

Риск катетеризации камер сердца у больных ИЭ в основном связан с отрывом клапанных вегетации и развитием эмболических осложнений.

## МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

До начала использования в медицинской практике антибиотиков большинство больных умирали от неконтролируемой инфекции или СН. Внедрение бензилпенициллина в начале 40-х годов ознаменовало первый успешный опыт лечения ИЭ. В 1944 г. A. Loewe, впервые применив внутривенное введение бензилпенициллина, добился 100% выздоровления 7 больных ИЭ. С тех пор при этом заболевании стали проводить антибактериальную терапию. У 80% больных ИЭ достигался положительный эффект — инфекция подавлялась без формирования гемодинамически значимого порока. Это явилось основанием для уверенности в полном контроле над заболеванием (в основном наиболее часто выявляемым тогда ИЭ, вызванном зеленящим стрептококком). Больные выздоравливали после 2-3-недельного курса лечения бензилпенициллином в относительно невысоких дозах — до 6 млн ЕД в сутки.

Однако уже в середине 50-х годов XX ст. устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам возрастает, расширяется спектр возбудителей заболевания, а результаты лечения постепенно ухудшаются. В начале 60-х годов общая смертность больных при медикаментозном лечении ИЭ с НАК составляла 50% (Lerner P.I., Wfeinstein L., 1966; Cohn L.H., 1989). При этом основной причиной в структуре летальности явилась СН вследствие деструкции клапанного аппарата сердца.

Снижение эффективности изолированной медикаментозной терапии ИЭ стало поводом для поиска возможностей оптимизации лечебного процесса. В середине 60-х годов появились первые сообщения об успешном хирургическом лечении ИЭ. В 1963 г. A. Wallace впервые произвел успешную операцию протезирования АК в неактивной стадии заболевания. В 1965 г. он же выполнил протезирование МК при активном инфекционном процессе. В дальнейшем C. Cardon(1971), F. Fontan (1974), A. Boyd (1977), J. Cachera (1978) установили, что при активном ИЭ, сопровождающемся острой клапанной регургитацией, хирургическое вмешательство — более эффективный метод лечения по сравнению с изолированной медикаментозной терапией.

Постоянно совершенствуются методы бактериологических исследований, создаются новые антибактериальные препараты, но лече-

ние ИЭ остается важной проблемой практической медицины. Основой эффективной терапии ИЭ является обязательное микробиологическое подтверждение диагноза. Вместе с тем эмпирическое применение антибиотикотерапии до проведения бактериологических исследований является одной из основных причин изменения клинического течения ИЭ, снижения частоты регистрации его специфических признаков и затруднений в идентификации возбудителей инфекционного процесса. Проблематичным является ведение больных, у которых по результатам антибиотикограмм идентифицированные возбудители имеют ограниченную чувствительность или полную резистентность к традиционным схемам антибактериального лечения. Не часто удается достичь излечения пациентов с ИЭ, вызванном метициллинорезистентными стафилококками или ванкомицинорезистентными энтерококками. Особые сложности возникают при лечении больных с осложненным течением ИЭ естественных или протезированных клапанов сердца.

Два основных условия определяют эффективность лечения больных ИЭ. Во-первых, должна быть достигнута стерилизация внутренней среды организма с ликвидацией возбудителя заболевания. При невозможности выполнения этого условия во всех случаях отмечают рецидивы инфекционного процесса. Во-вторых, должны быть устранены последствия экстенсивного распространения инфекции, такие как: деструкция клапанного аппарата, внутрисердечные абсцессы и микотические аневризмы, патологические сообщения между полостями сердца и экстракардиальные очаговые осложнения вследствие септикопиемии. Все это предопределяет проведение кардиохирургических и других оперативных вмешательств. Именно комбинирование антибактериального и хирургического лечения позволяет существенно снизить частоту развития осложнений и смертность при лечении ИЭ.

В настоящее время медикаментозное лечение ИЭ можно проводить в двух направлениях. Осуществляют изолированное медикаментозное лечение для достижения полного выздоровления больного без кардиохирургического вмешательства. Необходимым условием успеха является ранняя диагностика ИЭ, идентификация возбудителя заболевания и назначение этиотропной терапии. Наиболее частой причиной неудач становится недостаточное проникновение антибактериального препарата в уже сформировавшиеся вегетации, что в ряде случаев предопределяет развитие рецидива заболевания после

окончания курса лечения. Медикаментозное лечение в сочетании с хирургическим проводят в условиях бактериемии на исходно инфицированных тканях, и следовательно, целью антибактериальной терапии является не только лечение ИЭ, но и профилактика возникновения гнойно-септических осложнений.

## Общие принципы антибактериальной терапии ИЭ

Учитывая септический генез заболевания, быстроту деструкции клапанного аппарата сердца и высокий риск развития осложнений со стороны жизненно важных органов, лечение больных ИЭ следует проводить только в условиях стационара. Основным требованием при проведении изолированного медикаметозного лечения является обеспечение высококвалифицированных бактериологических исследований и эхоКГ, результаты которых в большинстве случаев являются критериями эффективности лечебных мероприятий.

Проведение изолированного медикаментозного лечения возможно у больных при:

- отсутствии клинических симптомов СН и признаков нарушений проводимости сердца поданным ЭКГ
- стабильном состоянии гемодинамики
- отсутствии признаков неконтролируемости инфекционного процесса и метастатических очагов инфекции
- отсутствии крупных вегетации на клапанах Л КС
- поражении клапанов П КС
- стабильной функции почек
- возможности долговременной внутривенной катетеризации и хорошей переносимости антибиотикотерапии.

Основными принципами антибактериального лечения ИЭ являются:

1. Этиотропность антибактериальной терапии. При ИЭ, как и при любом другом инфекционном заболевании, требуется установление этиологии заболевания.

2. Выбор препаратов с преимущественно бактерицидным действием должен проводиться в соответствии с результатами антибиотикограммы, отражающей степень чувствительности/резистентности возбудителя.

3. Обязательное комбинирование нескольких антибактериальных препаратов должно обеспечивать синергизм их бактерицидного действия.

4. Парентеральный, преимущественно внутривенный, путь введения препаратов обеспечивает точное дозирование и, следовательно, поддержание адекватной бактерицидной концентрации в крови.

5. Следует учитывать фармакотерапевтические свойства назначаемых препаратов при наличии сопутствующих экстракардиальных очагов инфекции (сепсис ангиогенный, перитонеальный, билиарный, урологический, раневой и пр.).

6. Безопасность применяемого режима медикаментозного лечения должна основываться на соотнесении вероятности развития побочных эффектов используемых антибиотиков с наличием органной дисфункции у больных ИЭ (гломерулонефрит, гепатолиенальный синдром, анемия).

7. Длительность лечения должна обеспечивать эрадикацию возбудителя ИЭ и обеспечение диффузии антибиотиков в вегетации в целях их стерилизации. При достижении эффекта терапия ИЭ должна быть продолжительной: при стрептококковом ИЭ не менее 4 нед, при стафилококковом — не менее 6 нед.

8. Отсутствие эффекта в течение 2 нед после назначения адекватной антибиотикотерапии, а также при возникновении рецидива ИЭ после завершения полного курса медикаментозного лечения являются показаниями для хирургического лечения.

Расширение микробиологического спектра возбудителей ИЭ, постоянный синтез новых противомикробных средств и прогрессирование роста резистентности микроорганизмов к антибиотикам, частое развитие заболевания на фоне приобретенного иммунодефицита — все эти факторы исключают возможность создания универсального режима химиотерапии. Таким образом, непосредственные и отдаленные результаты лечения ИЭ в первую очередь зависят от своевременной (до его начала) идентификации и изучения свойств возбудителя инфекционного процесса и назначение этиотропной антибиотикотерапии.

Терапевтический эффект применяемых препаратов будет зависеть от стабильности его химической структуры при введении или образовании активных метеболитов, способности к диффузии в ткани и очаг воспаления, чувствительности возбудителя, абсорбции и элиминации препарата, его фармакотерапевтических свойств.

Неспособность клеточных и гуморальных механизмов защиты организма самостоятельно ликвидировать возбудителя заболевания и бессосудистый характер сформировавшихся вегетации, содержа -

щих микроорганизмы со сниженным метаболизмом, свидетельствуют о необходимости длительного лечения с использованием комбинации антибиотиков с более выраженным бактерицидным, чем бактериостатическим действием.

Разработке принципов лечения ИЭ способствовали бактериологические исследования *in vitro,* эксперименты на животных и клинические наблюдения. Плотность микробов в вегетациях составляла от $10^9$ до $10^{10}$ тел на 1 г ткани. При этом их метаболическая активность снижена или полностью отсутствует, что объясняет низкую чувствительность к бактерицидному действию b-лактамных (пенициллины, цефалоспорины) и гликопептидных (тейкопланин, ванкомицин) антибиотиков, которые активно воздействуют на возбудителей, находящихся в фазе роста. Вегетации являются бессосудистыми образованиями. Поэтому антибиотики проникают путем диффузии и, следовательно, их концентрация снижается от периферии к центру. Необходимо создание высоких и постоянных концентраций препаратов в плазме крови, чего можно достичь внутривенным введением лекарственных средств. Индивидуальные особенности пациентов, влияющие на степень абсорбции препарата в пищеварительном тракте, а следовательно, на уровень его концентрации в плазме крови, снижают эффективность лекарственного средства при пероральном применении.

Инфузионная терапия проводится для устранения нарушений гемодинамики, коррекции нарушений кислотно-щелочного равновесия и водно-электролитного баланса с восстановлением адекватной тканевой перфузии, с последующим проведением антибактериальной терапии и экстракорпоральной детоксикации. Показаниями для проведения инфузионной терапии являются:

- СН вследствие деструкции клапанного аппарата сердца
- сепсис-индуцированная гипотензия, септический шок как проявления эндотоксемии
- нарушение функции паренхиматозных органов с развитием полиорганной недостаточности
- септические поражения легких, респираторный дистресс-синдром вследствие нарушений проницаемости эндотелия сосудов с гидратацией интерстициальных пространств
- внутривенное введение антибактериальных препаратов со строгим соблюдением временных интервалов между инфузиями.

В основе выбора антибактериального препарата для лечения ИЭ лежит определение *in vitro* степени чувствительности/резистетнос-

ти возбудителя к антибиотику. Эти исследования предоставляют информацию о концентрациях препарата (мкг/мл), при которых прекращается рост микроорганизмов или они гибнут. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) антибиотика — это наименьший уровень концентрации препарата, обусловливающий прекращение размножения микроорганизмов. Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) — самый низкий уровень концентрации препарата, который в стандартной культуре микроорганизма снижает их количество на 99% в течение 24 ч экспозиции.

Для большинства грамположительных кокков, вызывающих развитие ИЭ, МИК и МБК для пенициллинов, цефалоспоринов и гликопептидов могут различаться в 2-4 раза. Признаком резистентности микроорганизма к определенному препарату является превышение МБК над МИК в 10 раз. Большинство таких резистентных штаммов могут быть уничтожены, однако они нуждаются в пролонгированной (48 ч) инкубации при тех же МИК и МБК.

Особую длительность проведения антибактериальной терапии ИЭ определяют те обстоятельства, что микроорганизмы, лишенные клеточной стенки (L-формы), или метаболически неактивные возбудители малочувствительны к бактерицидному действию антибиотиков, нарушающих синтез пептидогликанов. В первую очередь это касается р-лактамных антибиотиков и гликопептидов, то есть препаратов, составляющих основу большинства медикаментозных режимов.

Из грамположительных кокков самыми проблематичными в плане антибиотикотерапии являются энтерококки и стафилококки. Энтерококки *in vitro* проявляют различную степень резистентности к пенициллинам и гликопептидам. В действительности эти группы препаратов оказывают только бактериостатическое действие на энтерококки, не вызывая их гибели даже в случае пролонгированной экспозиции. В отношении энтерококков, как правило, бактерицидными оказываются комбинации пенициллинов и гликопептидов с аминогликозидами. Синергизм бактерицидного действия комбинаций антибиотиков является основным принципом оптимальной терапии энтерококкового ИЭ, который может быть залогом успешного лечения при ИЭ, вызванном другими микроорганизмами.

При стафилококковой этиологии ИЭ эффективность медикаментозного лечения повышается, если выбраны оптимальные доза препарата или комбинация антибиотиков, основанная на принципе синергизма или суммирования бактерицидных эффектов препаратов.

Данные о резистентности стрептококков или стафилококков, вызывающих ИЭ, не всегда коррелируют со снижением эффективности выбранного медикаментозного лечения или замедлением клинического ответа на применение пенициллинов, цефалоспоринов или гликопептидов. Режим химиотерапии, рекомендованный при ИЭ, вызванном специфическими возбудителями, в еще большей степени зависит от результатов антибиотикограммы и обеспечения адекватных концентраций препаратов в плазме крови в целях стерилизации вегетации.

Как только возбудитель ИЭ идентифицирован, ключом к выбору наиболее корректной антимикробной терапии является определение его чувствительности *in vitro* к тем или иным антибиотикам.

Для стрептококков и энтерококков прежде всего необходимо определить чувствительность к антибиотикам с мембранозависимым механизмом действия (b-лактамные и гликопептиды). Большинство зеленящих стрептококков и бычий штамм стрептококка, как правило, чувствительны к бензилпенициллину с МИК0,01 мкг/л и менее. Однако регистрируется все больше штаммов зеленящих стрептококков относительно резистентных (МИК более 0,1 мг/л) или высокорезистентных к бензилпенициллину (МИК 0,5 мг/л и более), что затрудняет антибактериальное лечение.

Стрептококки, относящиеся к группе нерастущих на стандартных питательных средах (абиотрофы), обнаруживают относительную резистентность к бензилпенициллину в 20% случаев, а абсолютную — в 13% (Roberts R.B., 1992). Практически все абиотрофы чувствительны к ванкомицину.

По сравнению с большинством стрептококков, энтерококки более устойчивы к b-лактамным антибиотикам (соотношение МБК/МИК 32 и более). Первичная антибиотикорезистентность представителей этой группы в большей степени связана с низкой аффинностью пенициллин-связывающих белков, чем с продукцией р-лактамаз.

В большинстве случаев энтерококки чувствительны к комбинациям пенициллина или антибиотика группы гликопептидов тейкопланин с аминогликозидами.

*Стафилококки.* У 95% больных ИЭ, вызванным золотистым стафилококком, возбудитель продуцирует пенициллиназу, тогда как коагулазонегативные стафилококки вырабатывают пенициллиназу в 65-70% случаев уличной инфекции и в 95% — при нозокомиальной инфекции (Karchmer A.W., 1992).

В случае нозокомиального стафилококкового ИЭ необходимо определить чувствительность возбудителя к оксациллину. Оксациллинорезистентные штаммы стафилококков можно рассматривать как резистентные ко всем b-лактамным антибиотикам, особенно при высокой резистентности (МИК 4мкг/л и более).

В случае резистентности стафилококков к оксациллину следует определить чувствительность к тейкопланину. Последний, а также ванкомицин одинаково активны в отношении золотистого стафилококка, однако при выявлении некоторых штаммов коагулазонегативных стафилококков (особенно *S. haemolyticus)* может потребоваться применение тейкопланина в более высоких дозах, чем ванкомицина.

При обнаружении синегнойной палочки необходимо определить ее чувствительность к р-лактамным антибиотикам, аминогликозидам и фторхинолонам.

Для лечения ИЭ предпочтительнее использовать комбинации антибиотиков, что позволяет:

1. Достичь высоких бактерицидных концентраций антимикробных препаратов.

2. Предупредить развитие резистентности.

Наиболее выраженным бактерицидным эффектом обладает комбинация р-лактамного антибиотика или гликопептида с аминогликозидами.

Антибиотики, механизм действия которых связан с влиянием на синтез клеточной стенки бактерии, обладают времязависимым бактерицидным эффектом. Повышение МИК в 4-5 раз приводит к незначительному возрастанию их бактерицидной активности, а дальнейшее повышение МИК не влияет на их бактерицидную активность. Таким образом, бактерицидная активность этих препаратов зависит в большей степени от времени, в течение которого сохраняется их превышающая МИК концентрация, чем от пиковых концентраций.

Бактерицидный эффект аминогликозидов и фторхинолонов зависит от концентрации препарата: чем выше концентрация, тем выраженней бактерицидный эффект.

Постантибиотическим эффектом (ПАЭ) называют феномен продолжения угнетения роста бактерий после того, как концентрация препарата стала ниже МИК. Подобный феномен был впервые выявлен *in vitro* для b-лактамных и глюкопептидных антибиотиков в отношении грамположительных микроорганизмов, которые не возобновляли рост в течение 1,5-3 часов после удаления антибиотика из среды.

р-Лактамные антибиотики не обладают ПАЭ в отношении грамотрицательных возбудителей (за исключением карбапенемов, которые проявляют ПАЭ в отношении синегнойной палочки).

В условиях *in vivo* ПАЭ выявляют редко, его обнаружили лишь для аминогликозидов и фторхинолонов в отношении грамнегативной флоры.

На экспериментальных моделях ИЭ у животных доказано, что для достижения бактерицидного эффекта концентрация антибиотика внутри вегетации должна быть намного выше той, которую определяют в условиях *in vitro*. Этот феномен можно объяснить различной диффузией антибиотиков внутрь вегетации, что обнаружено с помощью ауторадиографического метода. Таким образом, выделили три различных типа диффузии антимикробных препаратов внутрь вегетации (Cremieux A.C, Carbon C, 1992):

1. Препарат концентрируется по периферии вегетации без диффузии к центру (тейкопланин).

2. Создается градиент концентрации от периферии вегетации к центру (цефтриаксон, бензилпенициллин).

3. Равномерная диффузия антимикробного препарата от периферии вегетации к центру (пефлоксацин, спарфлоксацин, тобрамицин).

На основании описанных особенностей фармакодинамики и фармакокинетики антимикробных препаратов можно сформулировать следующие рекомендации:

1. Для антимикробных препаратов (АМП) с времязависимым бактерицидным эффектом (b-лактамные антибиотики и гликопептиды) необходимо поддерживать постоянные концентрации выше МИК как в сыворотке крови, так и внутри вегетации. Из-за гетерогенной диффузии некоторых АМП их концентрация в сыворотке, лишь незначительно превышающая МИК, может быть недостаточной для обеспечения стерилизации вегетации. Это оправдывает использование АМП в высоких дозах, несмотря на свойственный им времязависимый эффект. Последнее положение особенно актуально при назначении тейкопланина больным со стафилококковым эндокардитом и цефтриаксона — с ИЭ, вызванным грамнегативной флорой.

2. При использовании АМП с бактерицидным эффектом, зависимым от концентрации, следует достигать высоких максимальных концентраций. Наблюдаемый в отдельных случаях ПАЭ позволяет

увеличивать интервал между приемами АМП (применимо лишь при лечении аминогликозидами и фторхинолонами больных с ИЭ, вызванном грамнегативной флорой).

В целях обеспечения максимальной биодоступности АМП при ИЭ должны быть назначены внутривенно. Несмотря на то что некоторые АМП почти полностью абсорбируются из пищеварительного тракта (фторхинолоны, рифампицин), нельзя начинать лечение с перорального применения антибиотиков.

Концентрация в плазме крови b-лактамных антибиотиков и гликопептидов, обладающих времязависимой бактерицидной активностью, должна быть постоянно высокой, что предотвращает возможность возобновления роста микроорганизмов в период между приемами препарата. Интервал между приемами АМП определяют с помощью показателя периода его полувыведения (около 94% препарата элиминируется из сыворотки в течение 4 периодов полувыведения). Так, бен зил пенициллин и оксациллин назначают каждые 3-4 периода полувыведения, то есть каждые 3-4 ч. Цефтриаксон, период полувыведения которого составляет 8 ч, можно назначать 1 раз в сутки (лишь при условии высокой чувствительности возбудителя). Период полувыведения тейкопланина (Таргоцида) при в/в введении составляет 70-100 г, что позволяет вводить его 1 раз в сутки.

Мониторинг. Отсутствие клинического эффекта в течение двух недель при адекватной антибиотикотерапии или возникновение рецидива заболевания после завершения полного курса лечения являются показаниями для направления пациента в кардиохирургический центр. Необоснованное пролонгирование малоэффективного лечения значительно повышает риск развития тяжелых осложнений. Возникновение признаков острого нарушения мозгового кровообращения, септических изменений паренхимы легких, нарушения функции почек и полиорганной недостаточности свидетельствуют о том, что благоприятный момент для хирургического лечения уже упущен.

## Этиотропная антибактериальная терапия ИЭ естественных клапанов сердца

Если у пациента нет клинических признаков, свидетельствующих об остром ИЭ, а также отсутствуют признаки СН, следует дождаться результатов бактериологического исследования крови. Если результаты первых трех культурологических исследований крови отрицательны

спустя 24-48 ч, необходимо дополнительно 2-3 раза взять кровь для исследования перед эмпирической антибактериальной терапией. Антибактериальную терапию изменяют в соответствии с данными антибиотикограммы с учетом результатов бактериологических исследований.

Приведенные ниже схемы этиотропной терапии ИЭ в определенной мере являются руководством к назначению антибактериальных препаратов. При этом расширение этиологического спектра ИЭ и рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам являются факторами, способствующими изменению режима медикаментозного лечения.

ИЭ, вызванный стрептококками

В 50-60% случаев ИЭ возбудитель относится к микроорганизмам группы стрептококков, главным образом зеленящим стрептококкам и бычьему штамму (Bisno A.L. et al., 1989).

Зеленящие стрептококки — гетерогенная группа микроорганизмов, включающая различные виды стрептококков — *Str. sanguis, S. mitis, S. salivarius, S. mutans* и др. Спектр чувствительности к антибиотикам бычьего штамма стрептококка, относящегося к неэнтерококковым стрептококкам группы D, подобна таковой зеленящих стрептококков.

За небольшим исключением, большинство стрептококков — возбудителей ИЭ высокочувствительны к бензилпенициллину и другим р-лактамным антибиотикам с МИК менее 0,1 мкг/мл. МИК некоторых штаммов стрептококков составляет более 0,1 мкг/мл и даже более 0,5 мкг/мл (в последнем случае при стрептококковом эндокардите применяют алгоритм лечения энтерококкового эндокардита). Выбор терапии зависит от чувствительности инфицируемого штамма, что необходимо тщательно исследовать, включая определение минимальных ингибиторных концентраций.

*Стрептококки с хорошей чувствительностью к бензилпенициллину (МИК бензилпенициллина <0,1 мкг/мл)*

Сокращенные курсы антибактериальной терапии (2 нед) возможны при высокой чувствительности микроорганизмов к используемым препаратам, синергизме бактерицидного действия сочетания бензилпенициллина с аминогликозидами (1) и рекомендованы больным с неосложненным течением ИЭ нативных клапанов сердца и при отсутствии риска развития токсических эффектов, связанных с применением аминогликозидов.

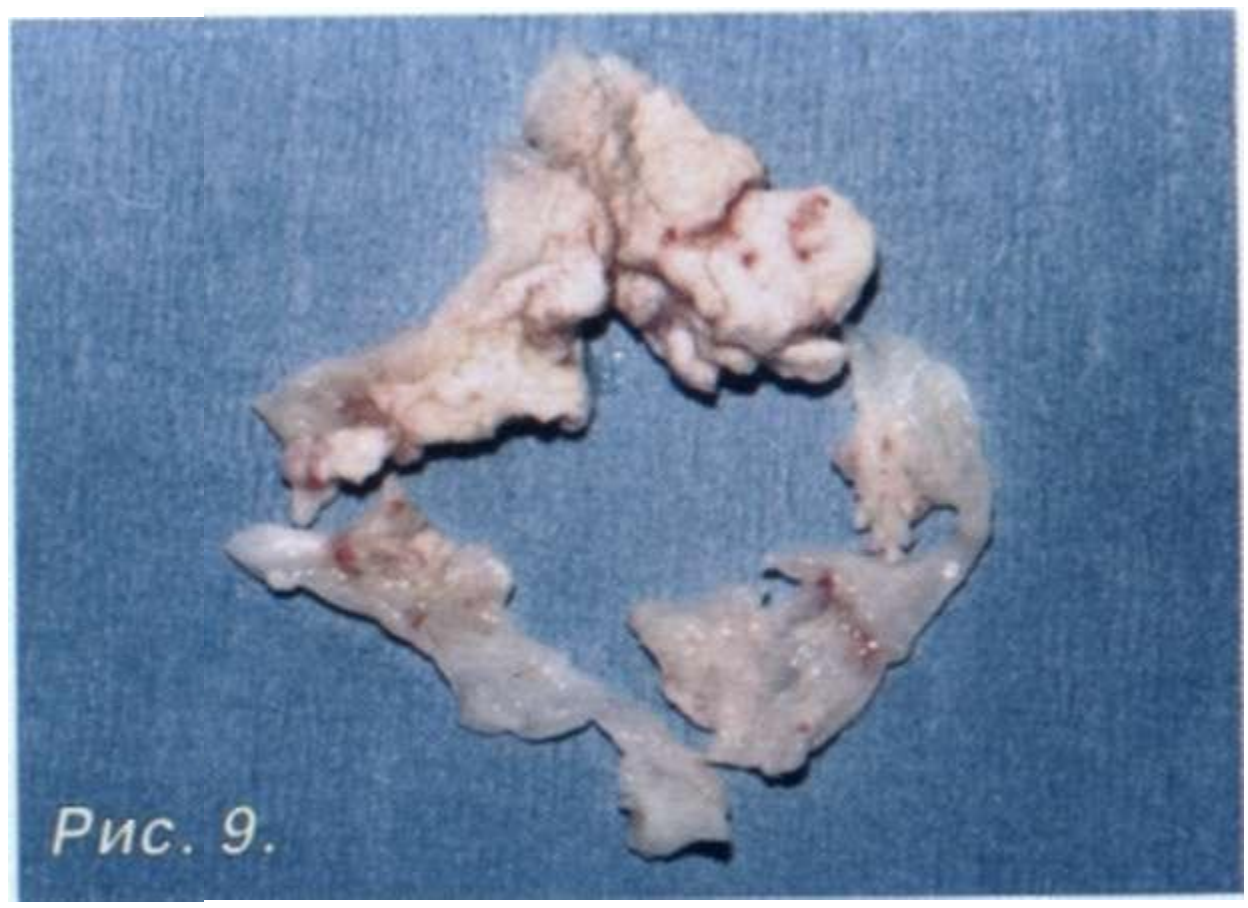


Рис. 9.

Рис. 12.

Рис. 14.

Рис. 15.

Рис. 16.

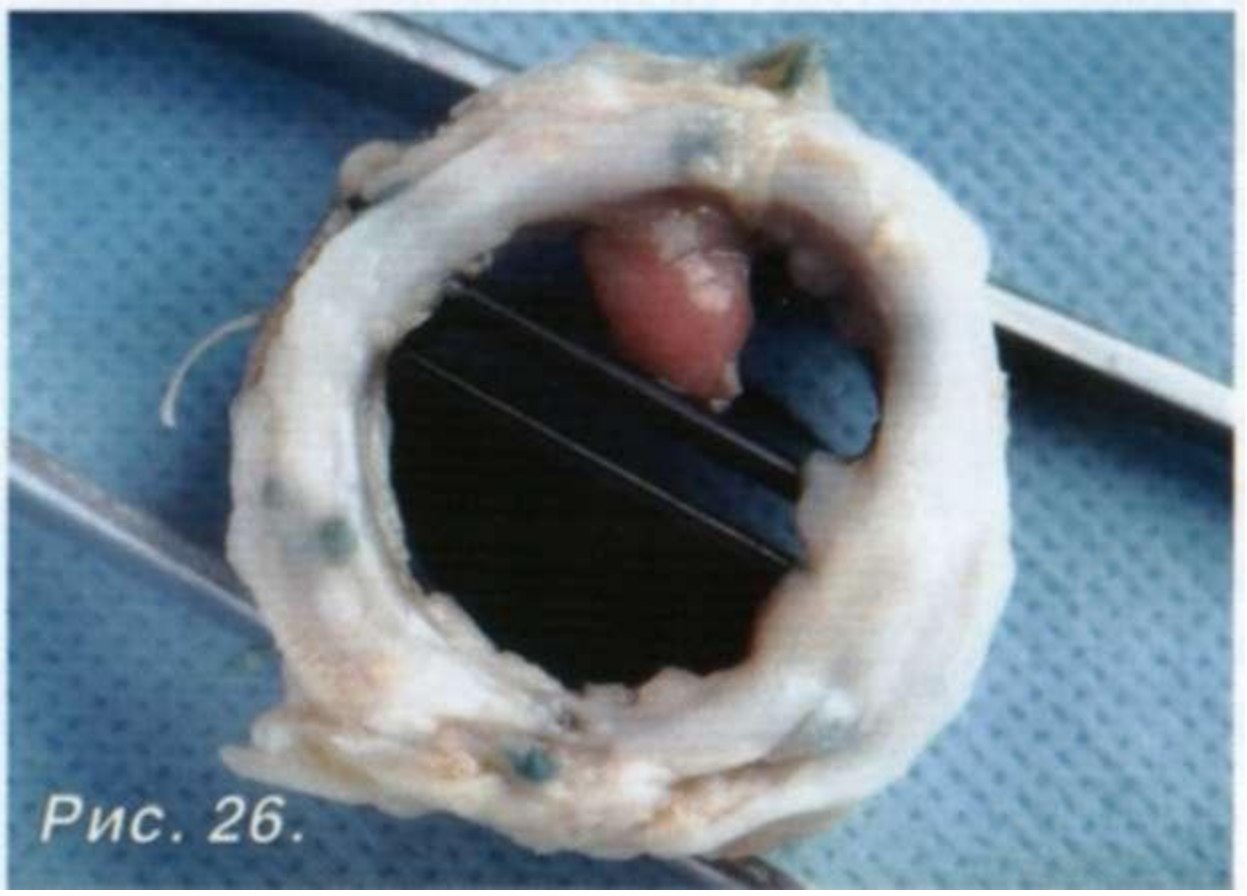


Рис. 26.

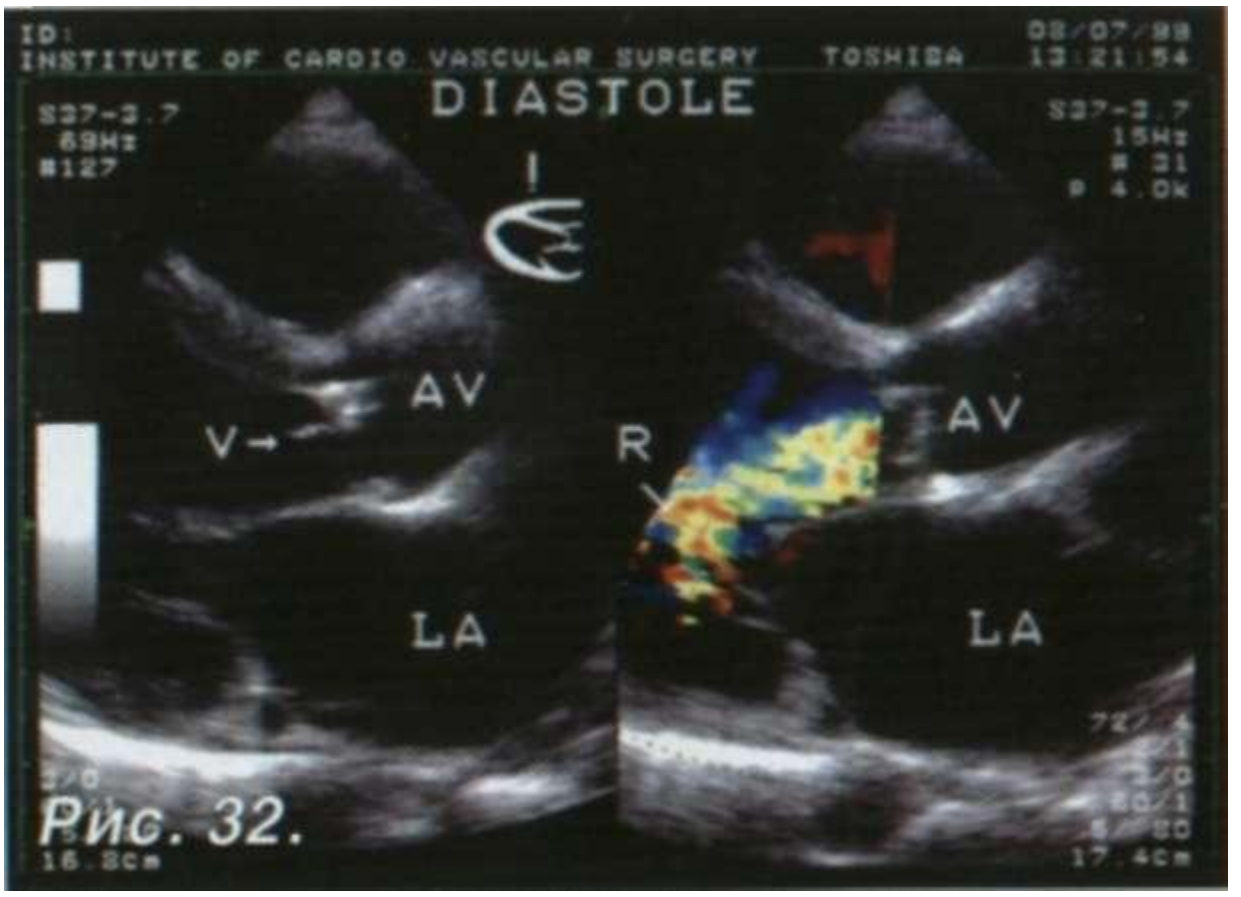



Рис. 32.

Рис. 34.

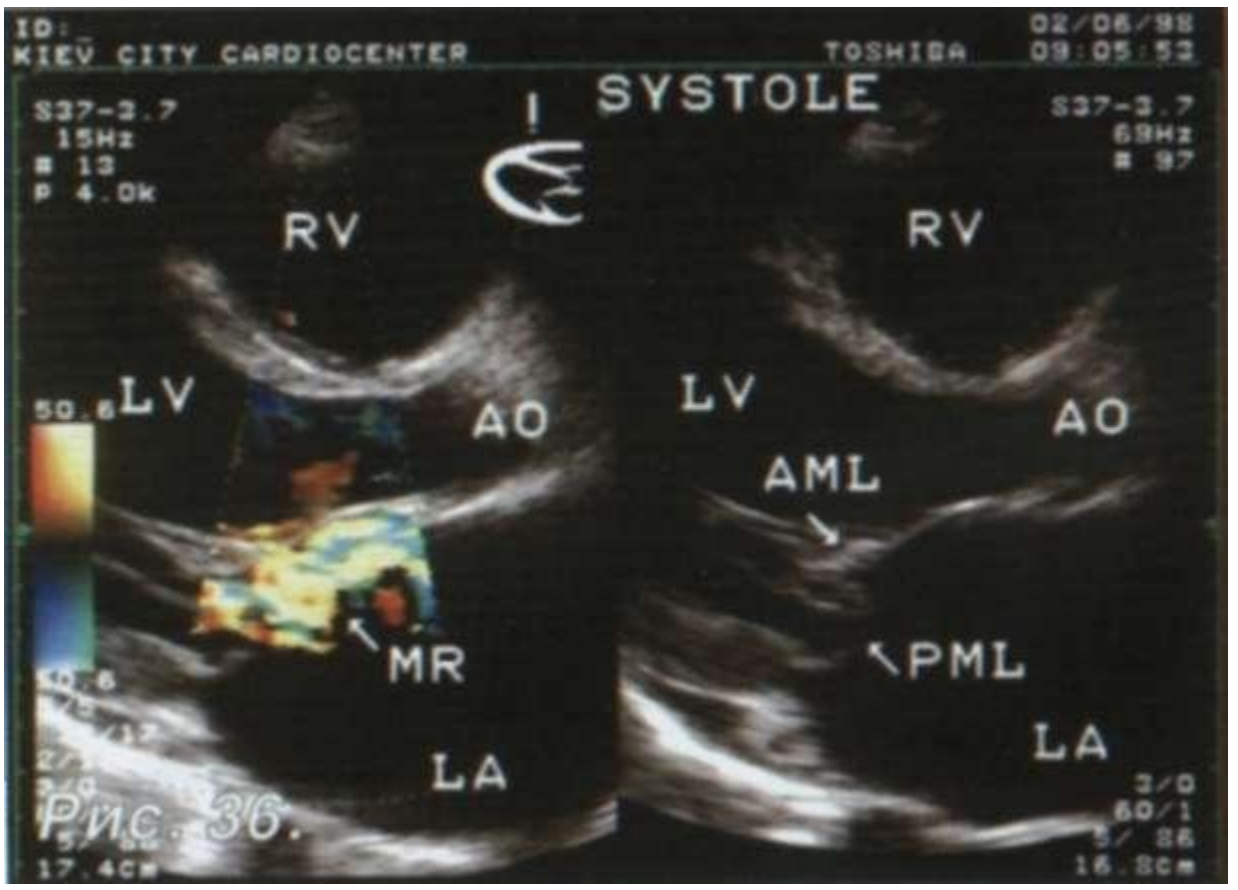



Рис. 36.

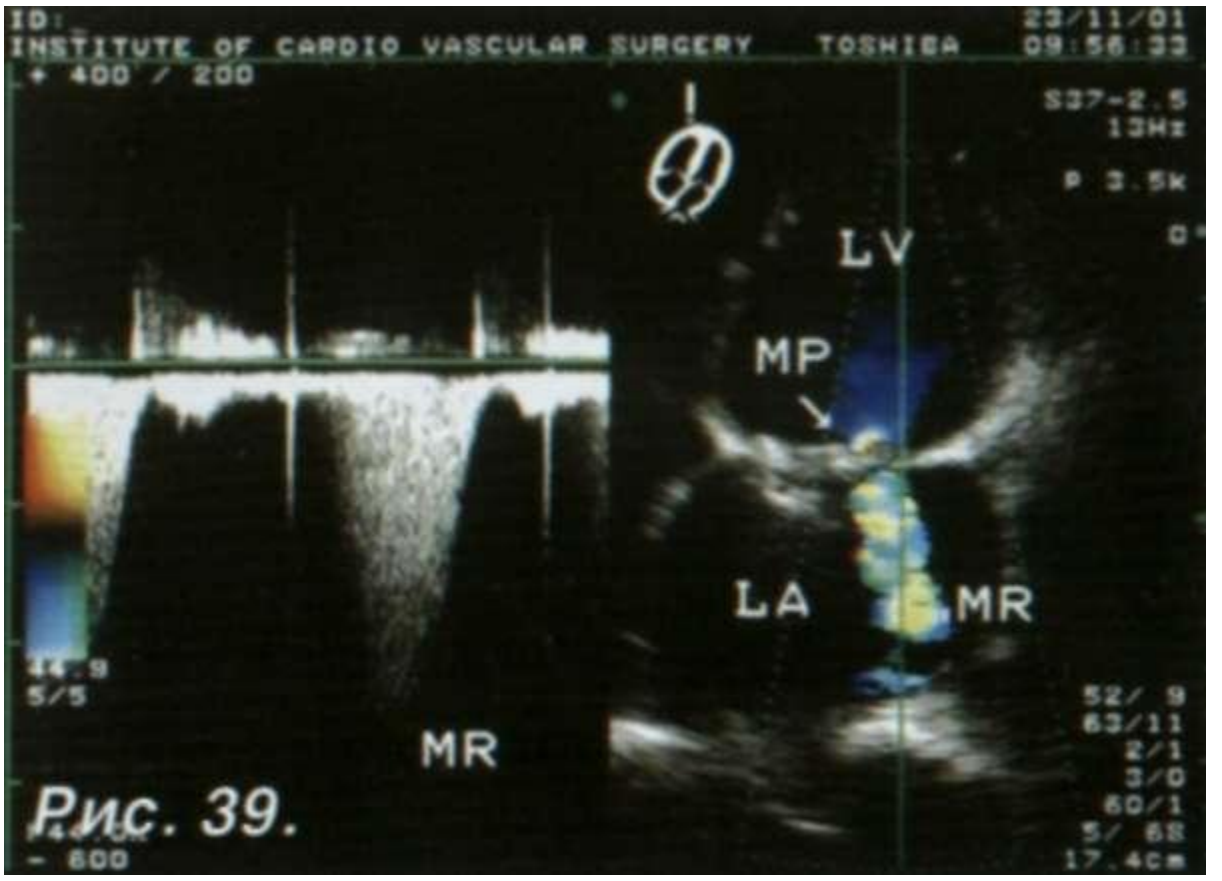



Рис. 39.

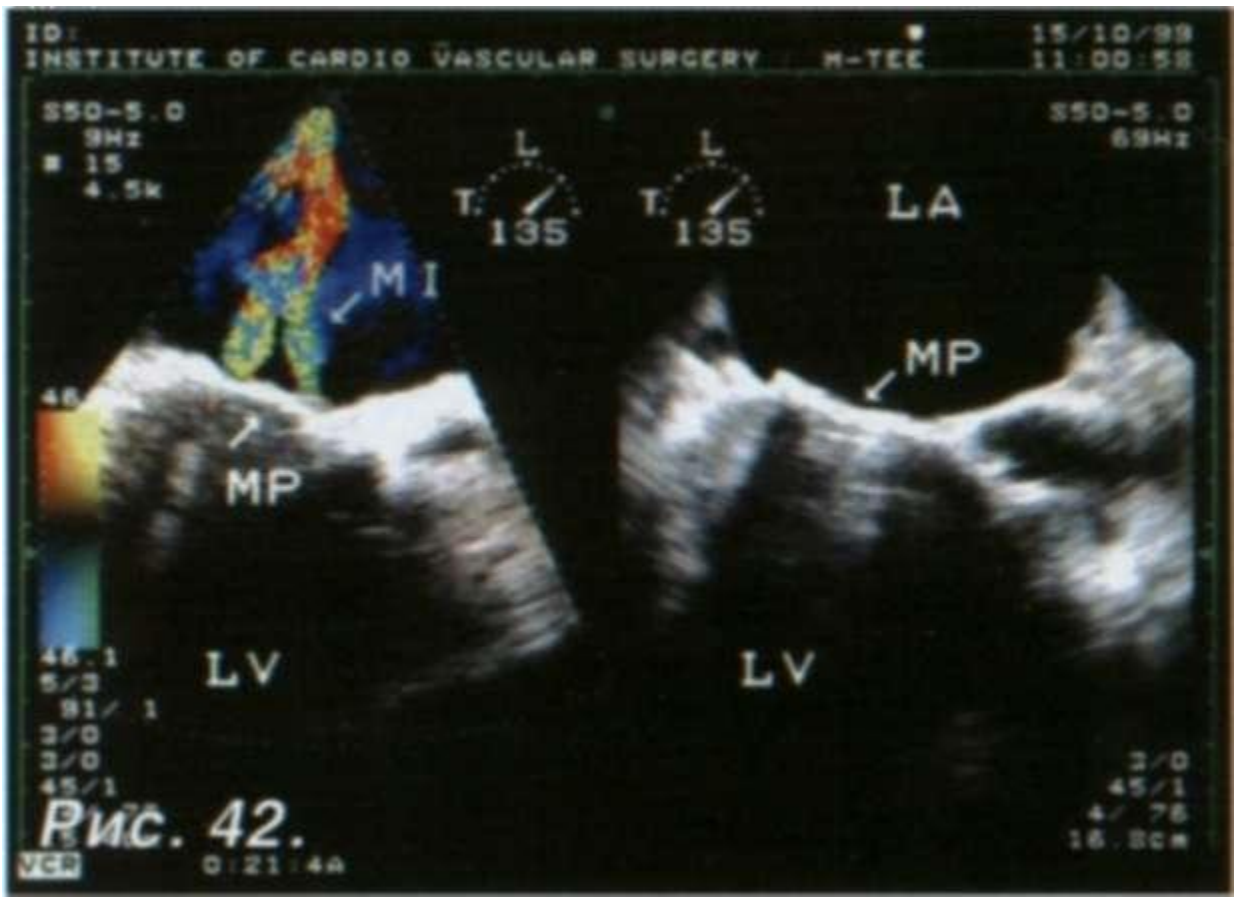



Рис. 42.

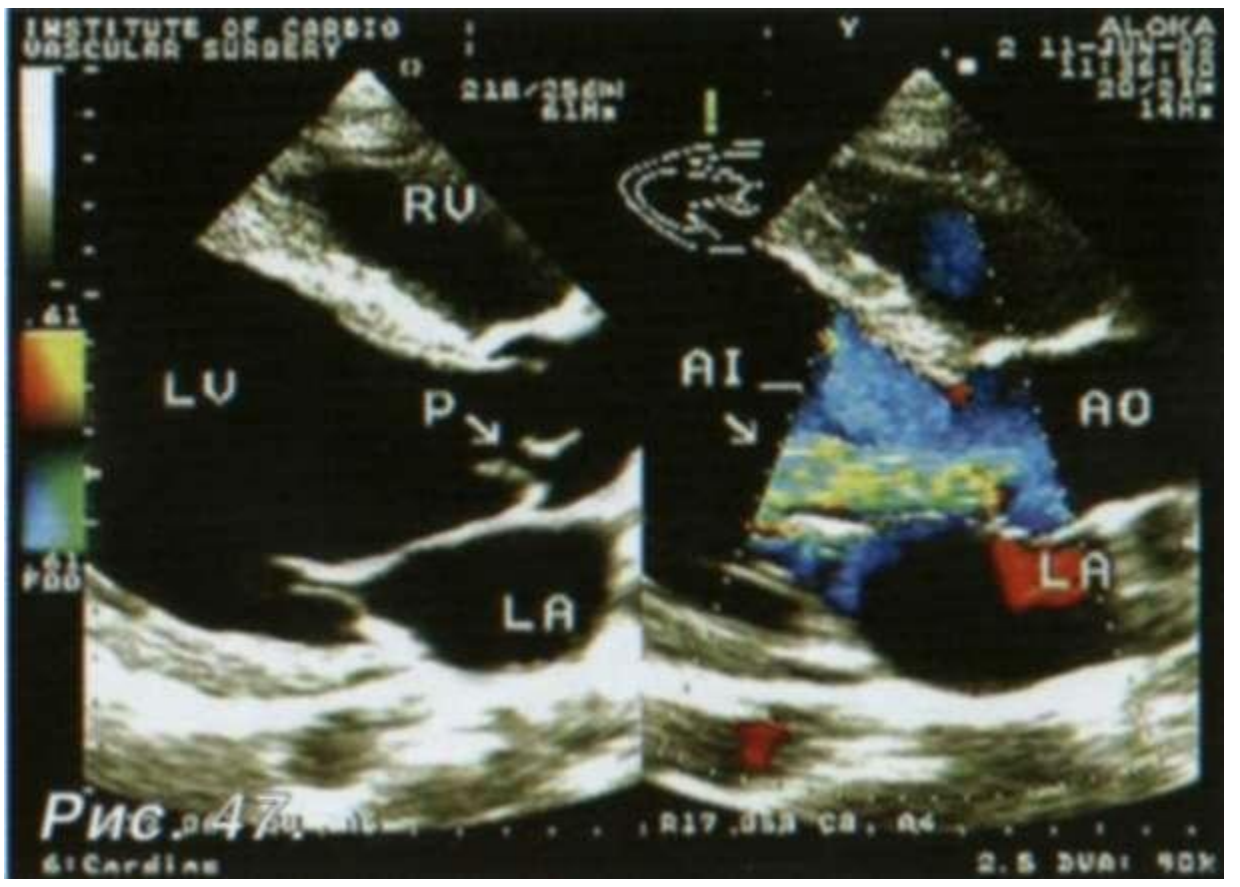



Рис. 47.

1. Бензилпенициллин — 12-18 млн ЕД в сутки в/в постоянно или делением суточной дозы для введения каждые 4 ч в течение 2 нед, и гентамицин — 1 мг/кг каждые 8 ч в/в в течение 2 нед.

При ИЭ, осложненном признаками экстенсивного распространения инфекции (внутрисердечные абсцессы, микотические аневризмы) или при наличии экстракардиальных метастатических очагов инфекции, необходимо применять аналогичный медикаментозный режим (1) с длительностью не менее 4 нед. В случае аллергических реакций на пенициллины может быть применена схема с использованием цефтриаксона (2).

2. Бензилпенициллин — 12-18 млн ЕД в сутки в/в постоянно или делением суточной дозы для введения каждые 4 ч в течение 4 нед, и цефтриаксон — 2 мг/кг в сутки в/в в течение 4 нед.

Также могут быть использованы альтернативные режимы медикаментозного лечения (3,4):

3. Цефтриаксон — 2 мг/кг в сутки в/в в течение 4 нед, и гентамицин — 1 мг/кг каждые 8 ч в/в в течение 2 нед;

или

4. Цефтриаксон — 2 мг/кг в сутки в/в в течение 2 нед, и нетилмицин — 4 мг/кг в сутки в/в в течение 2 нед.

При аллергических реакциях на пенициллины и цефалоспорины рекомендовано применение гликопептидных антибиотиков (5,6).

5. Тейкопланин (Таргоцид) в начальной дозе 6 мг/кг 2 раза в сутки в течение 1 -4 дней с последующим переходом на поддерживающую дозу 6 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3-4 нед.

6. Ванкомицин — 15 мг/кг каждые 12 ч в/в, не превышая дозы 2 г в сутки — в течение 4 нед.

При бактериологических исследованиях идентификация у больных ИЭ *St. bovis* предполагает наличие сопутствующей патологии кишечника, что свидетельствует о необходимости проведения дополнительных исследований пищеварительного тракта.

*Стрептококки с относительной резистентностью к бензилпенициллину (МИК 0,2—0,5 мкг/мл)*

Режим антибактериального лечения отличается повышением суточной дозы бензилпенициллина и общей длительности терапии (7):

7. Бензилпенициллин — 18 млн ЕД в сутки в/в постоянно или делением суточной дозы для введения каждые 4 ч в течение 4 нед, и гентамицин — 1 мг/кг каждые 8 ч в/в в течение 2 нед.

Для представителей стрептококков, требовательных к питательным средам *(St. adjocens и St. deaectivas),* а также высокорезистентных к бензилпенициллину (МИК <1 мкг/мл), рекомендованы режимы лечения, аналогичные при энтерококковом ИЭ.

ИЭ, вызванный энтерококками

Факторами, которые способствуют повышению роли энтерококковой инфекции, являются широкое использование р-лактамных антибиотиков, в частности цефалоспоринов, повышение частоты применения разнообразных диагностических и лечебных манипуляций на органах мочевыделительной системы и на пищеварительном тракте, длительность госпитализации и преклонный возраст больных. В настоящее время широко распространены штаммы энтерококков с разной степенью генетически детерминированной резистентностью ко многим антибиотикам, включая р-лактамные препараты и аминогликозиды. Поэтому все идентифицированные энтерококки требуют обязательного тестирования на чувствительность к пенициллинам, гликопептидам, а также на продуцирование р-лактамаз. Результаты исследований предопределяют выбор режима медикаментозного лечения и его эффективность.

Энтерококки имеют множество общих морфологических характеристик со стрептококками, однако в отличие от последних, у них чаще отмечают первичную или вторичную (приобретенную) резистентность к b-лактамным антибиотикам.

Бензил пенициллин и ванкомицин в достаточно низких концентрациях способны угнетать энтерококки, однако реально достижимые в клинических условиях концентрации этих препаратов при изолированном их использовании обладают слабой бактерицидной активностью в отношении многих штаммов энтерококков. Даже если в условиях *in vitro* определенный штамм энтерококка оказался чувствительным к бензилпенициллину, ампициллину или ванкомицину, при лечении конкретного больного может потребоваться применение препаратов в высоких дозах.

Однако комбинация аминогликозидов и b-лактамных антибиотиков обладает бактерицидными свойствами в отношении энтерококков и является классическим примером антимикробного синергизма. Теоретически механизм этого синергизма заключается в следующем: b-лактамный антибиотик разрушает клеточную стенку энтерококка, что позволяет аминогликозидным препара-

там проникнуть внутрь клетки. Так как препараты в этой комбинации по отдельности обладают недостаточными бактерицидными свойствами, их одновременный прием необходимо продолжать в течение всего периода лечения. Бензилпенициллин в высоких дозах комбинируют с гентамицином; в случае непереносимости пенициллиновой группы антибиотиков бензилпенициллин можно заменить на ванкомицин (комбинировать ванкомицин и гентамицин необходимо осторожно, так как возможны явления нефротоксичности). В то же время при комбинации гентамицина с тейкопланином явления нефротоксичности возникают значительно реже.

Механизм формирования приобретенной резистентности к гентамицину связан с образованием энзима, модифицирующего или инактивирующего гентамицин (МИК более 500 мкг/мл). В таких условиях гентамицин не эффективен даже в комбинациях с бензилпенициллином и ванкомицином. Хотя некоторые гентамицинорезистентные штаммы энтерококков могут быть чувствительны к стрептомицину (МИК менее 2000 мкг/мл). Так, *E.faecium* содержит ген, предотвращающий синергичную бактерицидность тобрамицина, канамицина и нетилмицина, даже если в условиях *in vitro* такая устойчивость не обнаружена.

*Энтерококки чувствительны к ампициллину/бензилпенициллину, ванкомицину, гентамицину, а также St. viridans и St. bovis при МИК бензилпенициллина* $< 1$ *мкг/мл*

Рекомендованные режимы медикаментозного лечения отличаются комбинированием пенициллинов и аминогликозидов в высоких дозах и увеличением длительности курсов терапии (8,9, 10,11):

8. Бензилпенициллин — 18-30 млн ЕД в сутки в/в постоянно или делением суточной дозы для введения каждые 4 ч в течение 4-6 нед, и гентамицин — 1-1,5 мг/кг каждые 8 ч в/в в течение 4-6 нед

или

9. Ампициллин — 12 г/сут в/в постоянно или делением суточной дозы для введения каждые 4 ч в течение 4-6 нед, и гентамицин — 1-1,5 мг/кг каждые 8 ч в/в в течение 4-6 нед

или

10. Тейкопланин (Таргоцид) в/в в начальной дозе 6 мг/кг 2 раза в сутки в течение 1-4 дней с последующим переходом на поддерживающую дозу 6 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3-4 нед.

11. Ванкомицин — 15 мг/кг каждые 12 ч в/в в течение 4 нед.

При достижении клинического эффекта курс антибактериальной терапии составляет 4 нед при длительности заболевания менее 3 мес; и 6 нед — более 3 мес.

Для больных с аллергией на препараты пенициллинового ряда рекомендовано использование ванкомицина. В рекомендованных схемах использования гентамицина в дозе 1,5 мг/кг на прием может сопровождаться повышением частоты проявления нефро- и ототоксичности. Для ИЭ энтерококковой этиологии не рекомендуется использование гентамицина в режиме однократного введения полной суточной дозы.

*Энтерококки, чувствительные к бензилпенициллину при резистентности к гентамицину (МИК <500—2000 мкг/мл) и стрептомицину (МИК<2000мкг/мл)*

В настоящее время отсутствуют адекватные рекомендации по лечению энтерококкового ИЭ, резистентного к аминогликозидам. Около 10-25% штаммов *E.faecalis* и 45-50% штаммов *E.faecium* резистентны к гентамицину в высоких концентрациях. Предложенные режимы (12,13,14) терапии включают:

12. Бензилпенициллин — 18-30 млн ЕД в сутки в/в постоянно или делением суточной дозы для введения каждые 4 ч в течение 8-12 нед

или

13. Ампициллин — 12 г/сут в/в постоянно или делением суточной дозы для введения каждые 4 ч в течение 8-12 нед.

14. Имипенем (Тиенам)/циластатин — 1 г каждые 6 ч в/в.

Эффективность медикаментозной терапии при использовании приведенных выше курсов лечения составляет 50% случаев. Таким образом, отсутствие клинического эффекта при данной терапии в течение 2 нед свидетельствует о необходимости хирургического лечения (Eliopoulos J.M., 1993).

*Энтерококки, продуцирующие /3-лактамазы, но чувствительные к гентамицину*

Рекомендованные режимы лечения (15,16) включают:

15. Ампициллин/сульбактам — 3 г каждые 6 ч в течение 4-6 нед, и гентамицин — 1-1,5 мг/кг каждые 8 ч в/в в течение 4-6 нед

или

16. Ампициллин/сульбактам — 3 г каждые 6 ч в течение 4-6 нед, и ванкомицин — 15 мг/кг каждые 12 ч в/в, в течение 4-6 нед.

*Энтерококки, не продуцирующие b-лактамазы, высокорезистентные к пенициллином (МИК< 16 мкг/мл) и чувствительны к гентамицину:*

17. Тейкопланин (Таргоцид) в/в в начальной дозе 6 мг/кг 2 раза в сутки в течение 1-4 дней с последующим переходом на поддерживающую дозу 6 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3-4 нед.

Гентамицин — 1-1,5 мг/кг каждые 8 ч в/в в течение 4-6 нед.

18. Ванкомицин — 15 мг/кг каждые 12 ч в/в в течение 4-6 нед и гентамицин — 1-1,5 мг/кг каждые 8 ч в/в в течение 4-6 нед.

Последнюю комбинацию необходимо использовать крайне осторожно в связи с высокой вероятностью развития нефротоксичности.

*Энтерококки, резистентные к пенициллином, аминогликозидам (МИК < 500мкг/мл) и ванкомицину*

Эти возбудители являются наиболее проблематичными в плане медикаментозного лечения. Эффективный режим антибактериальной терапии отсутствует. Возможно применение:

19. Линезолид — 600 мг в/в или перорально каждые 12 ч и Хинупристин/далфопристин — 7,5 мг/кг каждые 8 ч в/в.

Данная комбинация оказывает бактериостатическое действие на большинство штаммов *E.faecalium*. Клиническая эффективность достигает 70%. Менее эффективны комбинации антибактериальных препаратов, включающих фторхинолоны, левомицитин, рифампицин или доксициклин.

Таким образом, приведенные выше режимы антибактериальной терапии свидетельствуют о необходимости выработки единой стратегии лечения ИЭ этой этиологии.

Оптимальная терапия ИЭ, вызванного энтерококками, основана на комбинации бактерицидного действия антибиотиков, подавляющих синтез клеточной стенки микроорганизмов (пенициллины, гликопептиды), и аминогликозидов, угнетающих продукцию белка на уровне рибосом. Стратегию антибактериальной терапии ИЭ определяет ряд условий:

I. Алгоритм выбора антибактериальных препаратов, подавляющих синтез клеточной стенки, включает:

1. Определение МИК для ампициллина, ванкомицина и проведение теста на продукцию р-лактамаз.

2. При чувствительности к ампициллину и ванкомицину назначают ампициллин.

3. При резистентности к ампициллину (МИК >16 мкг/мл) назначают ванкомицин.

4. Если имеется продукция р-лактамаз, следует использовать ванкомицин или рассмотреть возможность применения ампициллина/сульбактама.

5. При резистентности к ампициллину и ванкомицину (МИК > 16 мкг/мл) возможно назначение тейкопланина.

6. При резистентности к ампициллину, ванкомицину, тейкопланину (МИК 250 мкг/мл) назначают альтернативный режим лечения (см. III).

II. Алгоритм выбора препарата аминогликозидного ряда включает:

1. Если не обнаружена высокая резистентность к стрептомицину (МИК <2000 мкг/мл) или гентамицину (МИК <500-2000 мкг/мл) - назначают гентамицин или стрептомицин.

2. При резистентности к гентамицину (МИК >500 мкг/мл) — определяют чувствительность к стрептомицину и оценивают возможность его применения.

3. При высокой резистентности к гентамицину и стрептомицину аминогликозиды в схеме лечения не используют. Рекомендована терапия антибиотиками, подавляющими синтез клеточной стенки, в течение 8-12 нед. Определение возможности хирургического лечения.

III. Альтернативные режимы лечения:

1. При резистентности микрофлоры к антибиотикам и отсутствии эффекта от выбранного медикаментозного режима в течение 2 нед определяют показания к хирургическому лечению.

2. Повторный анализ степени резистентности микроорганизмов к ампициллину, ванкомицину, тейкопланину, гентамицину, стрептомицину.

3. Определение чувствительности и назначение линезолида, хинупристина/далфопристина.

4. Оценка рациональности применения фторхинолонов, хлорамфеникола, рифампицина, триметоприма/сульфаметоксазола, доксициклина.

## ИЭ, вызванный стафилококками

Стафилококки делят на две большие группы:

- Коагулазопозитивные (золотистый стафилококк)
- Коагулазонегативные (объединяет более 15 видов, доминирующим представителем является эпидермальный стафилококк).

Исходя из чувствительности стафилококков к антибиотикам, можно выделить три их категории:

1. Стафилококки, чувствительные ко всем р-лактамным антибиотикам (так называемые пенициллиночувствительные или р-лактамазонегативные стафилококки); в настоящее время эта группа немногочисленна и составляет всего 5-20% всех стафилококков.

2. Стафилококки, резистентные к бензилпенициллину (а также к аминопенициллинам и уреидопенициллинам), но чувствительные к метициллину (и различным цефалоспоринам). Эту группу стафилококков также называют b-лактамазопозитивными.

Стафилококки, резистентные к пенициллину (b-лактамазопозитивные) и к метициллину (метициллинорезистентные), благодаря присутствию измененного пенициллинсвязывающего белка (PBP 2a) в клеточной стенке, с низкой аффинностью к b-лактамным антибиотикам. Несмотря на то, что представители этой группы стафилококков проявляют чувствительность к различным b-лактамным агентам в условиях *in vitro,* метициллинорезистентные стафилококки резистентны ко всем представителям b-лактамных антибиотиков.

Частота метициллинорезистентности стафилококков, по данным различных лечебных учереждений, составляет от 1 - 2% до более чем 50% (Bille J., 1995).

Метициллинорезистентные стафилококки обычно проявляют толерантность и к АМП других групп — аминогликозидам, макролидам, фторхинолонам. Единственным исключением в данном случае является ванкомицин. Поданным J. Bille (1995), не описан ни один клинический штамм золотистого стафилококка, резистентный к этому представителю группы гликопептидов. Однако ожидается появление штаммов, резистентных к ванкомицину, так как в условиях *in vitro* зафиксирована передача резистентности к ванкомицину от энтерококков стафилококкам.

Ванкомицин по эффективности уступает полусинтетическим антистафилококковым пенициллинам. Препарат является препаратом выбора у больных ИЭ, вызванным метициллиночувствительными штаммами золотистого стафилококка и аллергией на р-лактамные антибиотики.

Спектр антимикробной активности тейкопланина (таргоцида) подобен таковому ванкомицина, но имеются различия в отношении некоторых микроорганизомв. *In vitro* тейкопланин проявляет более высокую активность в отношении метициллиночувствительных и метициллинорезистентых штаммов, различных видов стрептококков, в том числе *S. pneumoniae, Enterococcus spp.* В то же время тейкопланин уступает ванкомицину по активности в отношении коагулазонеактивных стафилококков, в частности *S. haemolyticus.* Для гликопептидных антибиотиков характерен медленный бактерицидный эффект. Имеются данные, что в отношении энтерокок-

ков, некоторых стрептококков и коагулазонегативных стафилококков ванкомицин и тейкопланин проявляют только бактериостатическое действие (Felmingham D., 1997; Zeckel M.L., 1997).

Важным преимуществом тейкопланина перед ванкомицином является его лучшая переносимость. Наиболее серьезным побочным эффектом ванкомицина является нефротоксичность: обратимое снижение функции почек при лечении ванкомицином отмечают в 5—40% случаев. Частота развития нефротоксического действия зависит от длительности применения ванкомицина, возраста больных: риск нефротоксического действия повышается при сочетанном назначении с аминогликозидами или петлевыми диуретиками, а также при превышении концентрации ванкомицина в крови более 10 мг/л. При применении тейкопланина (таргоцида) в обычных дозах (6 мг/кг в сут) частота нарушения функции почек составляет в среднем 0,6% (Brogden R.N. et al., 1994).

По результатам фармакоэкономических исследований, проведенных в Европе, двухнедельная стоимость лечения ванкомицином в суточной дозе 2 г и тейкопланином в суточной дозе 400 мг практически одинакова (хотя стоимость разовой дозы ванкомицина ниже), при этом клиническая эффективность также одинакова, но переносимость тейкопланина существенно лучше (Spencer C.M., et al., 1995).

Среди штаммов золотистого стафилококка часто наблюдается явление резистентности к фторхинолонам, поэтому препараты этой группы целесообразно назначать только при наличии доказательств чувствительности возбудителя в каждом конкретном случае.

Выбор режима медикаментозного лечения ИЭ, вызванного стафилококками, зависит от вида возбудителя и степени его чувствительности к антибиотикам, типа пораженных клапанов (естественные или протезированные), локализации инфекции (клапаны ЛКС или ПКС), наличие сопутствующих факторов риска ИЭ (наркомании).

*ИЭ клапанов ЛКС, вызванный метициллиночувствителъными штаммами St. aureus*

Полусинтетические пенициллины, резистентные к действию пенициллиназы, являются препаратами выбора. При наличии аллергической реакции к пенициллинам могут быть использованы цефалоспорины I или ГУ поколений. Рекомендованы следующие режимы медикаментозной терапии (20,21, 22):

20. Оксациллин — 2 г каждые 4 ч в/в в течение 4-6 нед и гентамицин — 1 мг/кг каждые 8 ч в/в в течение 3-5 дней

или

21. Цефазолин — 2 г каждые 8 ч в/в в течение 4-6 нед

или

Цефепим — 2 г каждые 12 ч в/в и гентамицин — 1 мг/кг каждые 8 ч в/в в течение 3-5 дней

или

22. Ванкомицин — 15 мг/кг каждые 12 ч в/в в течение 4-6 нед.

23. Тейкопланин (таргоцид) в/в в начальной дозе 6 мг/кг 2 раза в сутки в течение 1-4 дней с последующим переходом на поддерживающую дозу 6 мг/кг 1 раз в сутки в течение 4-6 нед.

Совместное назначение аминогликозидов с Р-лактамными антибиотиками не влияет на темпы эрадикации стафилококков из кровотока и вегетации и не повышает показатель излеченности. Таким образом, гентамицин и другие аминогликозиды могут дополнять терапию р-лактамными препаратами в первые 3-5 дней лечения. Эффект такой комбинации менее выражен при ИЭ, вызванном коагулазопозитивными стафилококками.

*ИЭ клапанов ПКС, вызванный метициллшочувствителъными штаммами St. aureus*

ИЭ вследствие парентерального использования средств, предназначенных для лечения алкогольной зависимости, или вследствие катетерассоциированной инфекции, как правило, поражает трехстворчатый клапан. При этом преобладали метициллиночувствительные штаммы стафилококков. При неосложненном течении заболевания следует применять комбинацию полусинтетических пенициллинов, устойчивых к пенициллиназе, и аминогликозидов в течение 2 нед (режим 20). Продлевать антибиотикотерапию следует у больных, у которых после 7-дневного курса терапии отмечают лихорадку, признаки интоксикации или обнаруживают поражения клапанов Л КС. Альтернативные режимы лечения могут включать комбинацию ванкомицина и гентамицина. Особенно удобно применение тейкопланина в высоких дозах по альтернативной схеме 16-20 мг/кг 2-3 раза в неделю. Также достаточно эффективной является комбинация ципрофлоксацина (750 мг 2 раза в сутки) и рифампицина (300 мг 2 раза в сутки).

*ИЭ, вызванный метициллинорезистентными штаммами St. aureus*

Во всех случаях ИЭ, вызванного штаммами стафилококков, резистентных к метициллину, необходимо применение ванкомицина. Если по данным антибиотикограммы выявлена чувствитель-

ность к аминогликозидам, последние желательно включить в режим химиотерапии, однако в таких случаях отмечают нефротоксичность.

24. Тейкопланин (таргоцид) в/в в начальной дозе 6 мг/кг 2 раза в сут в течение 1-4 дней с последующим переходом на поддерживающую дозу 6 мг/кг 1 раз в сутки в течение 4-6 нед и гентамицин — 1 мг/кг каждые 8 ч в/в в течение 4-6 нед.

25. Ванкомицин — 15 мг/кг каждые 12 ч в/в,
гентамицин — 1 мг/кг каждые 8 ч в/в, в течение 4-6 нед.
Альтернативным вариантом лечения является режим 17.

ИЭ, вызванный грамнегативной флорой

Если ИЭ не обусловлен в/в введением препаратов, в 5-10% случаев его вызывают микроогранизмы группы HACEK *(Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella).*

Ранее HACEK-бактерии были чувствительны к ампициллину. В последнее время появились штаммы, продуцирующие р-лактамазы, поэтому не рекомендуется проводить монотерапию при ИЭ, вызванном HACEK-бактериями. В таких случаях наиболее эффективны цефалоспорины третьего поколения (например, цефтриаксон 2 г в/в или в/м в течение 4 нед).

ИЭ, вызванный псевдомонадами и бактериями группы энтеробактер, выявляют редко, обычно как госпитальную инфекцию или у лиц, регулярно применяемых инфузий (у здоровых лиц развивается крайне редко). При выявлении этих возбудителей следует назначать комбинации антибиотиков, иногда (особенно при поражении ЛКС) вынужденно проводят хирургическое лечение даже при явных признаках чувствительности микроорганизмов к антибиотику. При наличии чувствительных грамотрицательных бактерий, таких как *E. coli* и *Proteus mirabilis,* можно сочетать ампициллин в дозе 2 г в/в каждые 4 ч с аминогликозидами в более высоких дозах (пиковая концентрация в сыворотке — 8-10 мкг/мл). Антибиотикотерапия при обнаружении других грамотрицательных возбудителей должна быть основана на результатах тестов на чувствительность *in vitro.*

Для лечения больных с псевдомонадным ИЭ используют цефтазидим, пенициллины и тобрамицин в зависимости от чувствительности *in vitro* в течение 6 нед. Есть сведения об индукции аминогликозидами так называемой адаптационной резистентности сине-

гнойной палочки (рост резистентности к аминогликазидам в течение 24 ч), что оправдывает предпочтительное дозирование этих антибиотиков один раз в сутки.

М.А. Гуревич, С.Я. Стефанова (1997) рекомендуют следующие схемы лечения при ИЭ, вызванном грамотрицательной флорой:

1) синегнойная палочка:

- карбенициллин — 20-30 г в/м, в/в в равных дозах каждые 4 ч (8 нед) с тобрамицином в дозе 5-6 мг/кг в/в, в/м в равных дозах каждые 8 ч (7-10 дней)
- азлоциллин — 10-15 г в/в в равных дозах каждые 8-12 ч (8 нед) с гентамицином в равных дозах каждые 8-12 ч (7-10 дней)
- цефотаксим 6-8 г в/в, в/м в равных дозах каждые 6-8 ч (8 нед) с гентамицином (7-10 дней)

2) клебсиелла:

- цефотаксим — 3 г каждые 6 ч в/м с гентамицином 1,5 мг/кг каждые 8 ч в/м

3) кишечная палочка, протей:

- цефотаксим — 3 г каждые 6 ч в/в с гентамицином 1,5 мг/кг каждые 8 ч в/в
- ампициллин — 2 г каждые 4 ч в/в с гентамицином 1,5 мг/кг каждые 8 ч в/в.

## Этиотропная антибактериальная терапия ИЭ протезированных клапанов сердца

Общие принципы лечения ИЭПК те же, что и ИЭИК. Однако наличие инородного материала создает условия, затрудняющие санацию очага инфекции. Поэтому в большинстве случаев при протезном ИЭ показано хирургическое лечение.

Назначая медикаментозную терапию при протезном ИЭ, следует всегда учитывать возможность выполнения экстренного хирургического вмешательства.

Результаты экспериментальных исследований и анализ клинических наблюдений свидетельствуют, что при стафилококковой инфекции, вовлекающей инородные ткани (такие, как протезы клапанов сердца), необходимо применение трех антибиотиков. Комбинация полусинтетических пенициллинов, устойчивых к действию пенициллиназы или ванкомицина с рифампицином, не приводят к синергизму бактерицидного действия. Особую активность рифампицина отмечают при вовлечении в воспалительнй процесс инородных тка-

ней. В случаях монотерапии достаточно быстро может развиться резистентность стафилококков к рифампицину. Поэтому рекомендованные режимы включают, как правило, два антибиотика в сочетании с рифампицином. Больным ИЭ, вызванном мети цилл и нечувствительными штаммами стафилококков, рекомендуется назначать:

26. Оксациллин — 2 г каждые 4 ч в/в в течение 6 нед

Рифампицин — 300 мг каждые 8 ч *peros* в течение 6 нед

Гентамицин — 1 мг/кг каждые 8 ч в/в в течение 14 дней.

Опыт показывает, что ИЭПК, вызванный коагулазонегативными стафилококками, требует обязательного включения в схему аминогликозидов II-III поколений. Лечение ИЭПК в большинстве случаев требует назначения рифампицина в комбинации с другими препаратами.

Коагулазонегативный стафилококковый ИЭПК обычно вызывают метициллиноустойчивые штаммы, поэтому наиболее эффективной является комбинация в/в ванкомицина и перорального рифампицина в течение 6-8 нед с в/в введением аминогликозидов II-III поколений в течение первых 2 нед. Если стафилококки метициллиночувствительны, вместо ванкомицина назначают пенициллин. Необходимо помнить, что назначение рифампицина требует коррекции дозы варфарина.

Больным с протезным ИЭ, вызванным метициллинорезистентными штаммами стафилококков, рекомендован режим 23. При наличии резистентности к аминогликозидам следует рассмотреть возможность применения фторхинолов.

27. Тейкопланин (таргоцид) в/в в начальной дозе 6 мг/кг 2 раза в сутки в течение 1-4 дней с последующим переходом на поддерживающую дозу 6 мг/кг 1 раз в сутки в течение 4-6 нед и

рифампицин — 300 мг каждые 8 ч *peros* в течение 6 нед,

гентамицин — 1 мг/кг каждые 8 ч в/в в течение 14 дней.

28. Ванкомицин — 15 мк/кг каждые 12 ч в/в в течение 6 нед,

рифампицин — 300 мг каждые 8 ч *peros* в течение 6 нед,

гентамицин — 1 мг/кг каждые 8 ч в/в в течение 14 дней.

При протезном ИЭ, вызванном коагулазонегативными стафилококками, возникшем в сроки до 1 года после операции, часто наблюдается осложненное течение вследствие перианнулярного распространения инфекции. В таких случаях раннее определение показаний к хирургическому лечению обеспечивает его эффективность. Развитие внутрисердечных абсцессов, признаков острого наруше-

ния гемодинамики вследствие дисфункции искусственного клапана сердца, свидетельствует о необходимости экстренного хирургического вмешательства.

Стандартные схемы лечения включают применение тех же антибиотиков, что и при ИЭИК, однако в высоких дозах и более длительно.

Продолжительность лечения при стрептококковом ИЭПК составляет минимум 4-6 нед с обязательным применением аминогликозидов II—III поколений в первые 2 нед. Если возбудителями являются относительно резистентные штаммы или энтерококки, длительность комбинированной терапии продлевают до 6-8 нед.

При ИЭПК, вызванном псевдомонадами или энтеробактериями, используют (3-лактамные антибиотики в комбинации с аминогликозидами в течение 6-8 нед. Обычно этого недостаточно, часто требуется хирургическое лечение.

Больным с кандидозным ИЭПК производят хирургическое вмешательство с последующим назначением антибактериальных средств (в течение 6-8 нед — амфотерицина В, затем в течение нескольких месяцев — флуконазола внутрь).

## Эмпирическая антибиотикотерапия ИЭ

Во многих случаях к моменту начала медикаментозного лечения возбудитель ИЭ неизвестен или отсутствуют данные о его чувствительности к антимикробным препаратам. Острый ИЭ с выраженными явлениями интоксикации, сепсис-индуцированная гипотензия, септический шок, необходимость проведения экстренного хирургического вмешательства, — все это является показаниями к раннему применению антибактериальной терапии.

Кроме того, в ряде случаев результаты многократных бактериологических исследований все же могут оставаться отрицательными вследствие ранее проведенных курсов антибиотикотерапии (в том числе по поводу ИЭ с последующим рецидивом), а также специфики самих возбудителей заболевания, которые могут иметь внутриклеточное расположение *(Chlamydia psittaci, Coxiella burnetti, Bartonella)* или нуждаются в длительном культивировании и специальных питательных средах *(Streptobacillus moniliformis*, бактериальные L-формы, анаэробы, представители HACEK-группы, грибковой микрофлоры).

В перечисленных выше случаях проводят эмпирическую антибиотикотерапию, основанную, во-первых, на клиническом опыте,

свидетельствующем о необходимости быстрого назначения медикаментозного лечения во избежание тяжелых осложнений ИЭ, во-вторых — о вероятных возбудителях заболевания.

Возбудителями ИЭ могут быть различные микроорганизмы, однако в 80-85% всех случаев заболевания, когда возбудитель был идентифицирован, — стрептококки и стафилококки. Об этом свидетельствуют обобщенные данные 2345 эпизодов ИЭ (Kaye D., 1992).

Большинство случаев ИЭ естественных клапанов сердца вызывают *Str. viridans* и *St. aureus* (рис. 50).

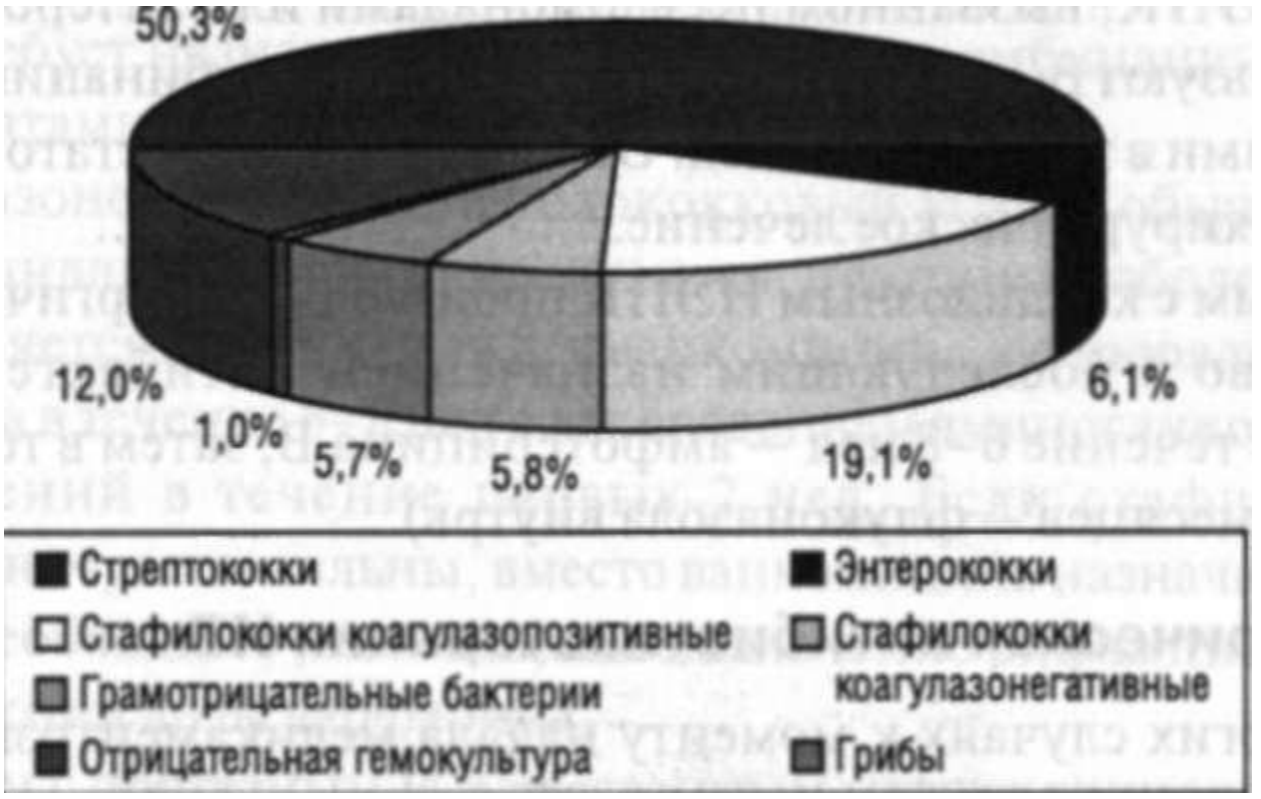



*Рис. 50. Микробиологический спектр возбудителей ИЭ естественных клапанов сердца (n=2345) (Kaye D., 1992)*

Эмпирическая антибактериальная терапия ИЭ нативных клапанов до получения результатов бактериологических исследований (неосложненные случаи ВПС и ППС, включая пролапс МК).

Схема антибактериальной терапии основана на общих данных об этиологическом спектре ИЭ нативных клапанов сердца, приведенных выше.

1. Рекомендуемый режим антибактериальной терапии:

бензилпенициллин — 20 млн ЕД/сут в/в постоянно или в несколько введений каждые 4 ч

или

ампициллин — 12 г/сутки в/в постоянно или в несколько введений каждые 4ч и

оксациллин — 2 г каждые 4 ч в/в и

гентамицин — 1 мг/кг каждые 8 ч в/в или в/м (без применения схемы однократного введения препарата в суточной дозе)

2. Альтернативный режим антибактериальной терапии:

ванкомицин — 15 мг/кг каждые 12 ч в/в (при клиренсе креатинина >80 мл/мин), не превышая суточную дозу 2 г

гентамицин — 1 мг/кг каждые 8 ч в/в или в/м (без применения схемы однократного введения препарата в суточной дозе)

Тейкопланин (Таргоцид) в/в в начальной дозе 6 мг/кг 2 раза в сутки в течение 1-4 дней с последующим переходом на поддерживающую дозу 6 мг/кг 1 раз в сутки и

гентамицин — 1 мг/кг каждые 8 ч в/в или в/м (без применения схемы однократного введения суточной дозы препарата).

Две категории больных имеют существенные особенности в микробиологическом спектре ИЭ. Развитие заболевания на фоне парентерального использования наркотических средств, как правило, сопровождается доминированием коагулазопозитивных стафилококков (57,4%), а также увеличением доли грамотрицательных бактерий (7,8%) и грибковой микрофлоры (5%) (рис. 51).

*Рис. 51. Микробиологический спектр возбудителей ИЭу инъекционных наркоманов (n=375) (Kaye D., 1992)*

У больных с протезным ИЭ коагулазонегативные стафилококки — одни из основных патогенов как при раннем (<2 мес), так и позднем (>2 мес) заболевании — 30,7 и 28,9% случаев сооответственно. Доля грамотрицательных бактерий, начиная с раннего послеоперационного периода и заканчивая первым годом после операции снижается с 17,1 до 10,5% соответственно. За аналогичный период частота регистрации грибковой микрофлоры снижается с 13 до 5% случаев (Kaye D., 1992) (рис. 52-53).

*Рис. 52. Микробиологический спектр возбудителей у больных с ранним протезным ИЭ (n=269) (Kaye D., 1992)*

*Рис. 53. Микробиологический спектр возбудителей у больных с поздним протезным ИЭ (n=343) (Kaye D., 1992)*

Эмпирическая антибактериальная терапия протезного ИЭ, независимо от сроков развития после операции включает:

ванкомицин — 15 мг/кг каждые 12 ч в/в (при клиренсе креатинина >80 мл/мин), не превышая суточную дозу 2 г

тейкопланин (Таргоцид) в/в начальной дозе 6 мг/кг 2 раза в сутки в течение 1 -4 дней с последующим переходом на поддерживающую дозу 6 мг/кг 1 раз в сутки в течение 4-6 нед

гентамицин — 1 мг/кг каждые 8 ч в/в

рифампицин — 600 мг в сутки перорально.

Основными моментами, затрудняющими проведение этиотропной антибиотикотерапии больным ИЭ, которым необходима кардиохирургическая операция, являются:

- признаки острой СН (около 20% пациентов), необходимы хирургические вмешательства по экстренным показаниям
- частота идентификации возбудителя ИЭ при бактериологическом исследовании крови не превышает 30% вследствие длительных, ранее проведенных, курсов антибактериальной терапии
- хирургические вмешательства на фоне бактериемии и манипуляции на исходно инфицированных тканях обусловливают значительный риск раневых осложнений
- большинству больных проводят эмпирическую антибактериальную терапию вследствие экстренности кардиохирургических вмешательств и низкой частоты идентификации возбудителя перед операцией
- возможность пролонгированной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в послеоперационный период в связи с наличием сопутствующих поражений ЦНС, легких, почек, что требует антибактериальной профилактики ассоциированных с ИВЛ осложнений.

Данные обстоятельства диктуют необходимость применения эмпирической терапии с использованием комбинации антибактериальных препаратов широкого спектра действия. Модификацию схем антибактериальной терапии в послеоперационный период проводят с учетом:

- результатов бактериоскопии интраоперационного материала
- результатов бактериологических исследований крови, проведенных перед операцией
- результатов бактериологического исследования интраоперационного материала
- признаков персистенции инфекции при отсутствии данных о возбудителе ИЭ.

Эмпирическую антибиотикотерапию назначают безотлагательно в основном при острых формах ИЭ, сопровождающихся эндотоксемией, а также при проведении экстренных кардиохирургических вмешательств на фоне сепсиса, острых нарушений гемодинамики вследствие деструкции клапанного аппарата, экстенсивного распространения инфекции с образованием внутрисердечных абсцессов, развитием полиорганной недостаточности.

Нередко ИЭ является осложнением сепсиса различного генеза. Уже сам диагноз сепсиса, а именно наличие бактериемии и/или клинических проявлений инфекции в сочетании с двумя и более признаками генерализованного (системного) ответа на воспаление (температура тела выше 38 °С или ниже 36 °С, ЧСС более 90 в 1 мин, частота дыхания более 20 в 1 мин, лейкоциты периферической крови более 12 $10^9$/л или менее 4 • $10^9$/л при наличии в лейкоцитарной формуле более 10% незрелых форм лейкоцитов), свидетельствуют о необходимости экстренных лечебных мероприятий. В таких ситуациях жизнеспасающим является устранение очага инфекции, расположенного на клапанных структурах, с нормализацией показателей внутрисердечной гемодинамики.

При очаге инфекции не установленной локализации предполагается одинаковая роль в патогенезе как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры. Препаратами выбора являются карбапенемы (имипенем, меропенем), которые характеризуются широким спектром антибактериального действия, низким риском развития к ним резистентности микроорганизмов и возможностью использования у пациентов с эндотоксическим шоком и полиорганной недостаточностью:

имипенем (Тиенам)/циластатин — 1 г каждые 6 ч в/в, или

меропенем — 1 г каждые 8 ч в/в.

Высокоэффективна комбинация цефалоспоринов IVпоколения с аминогликозидами III поколения:

цефепим — 2 г каждые 12 ч в/в и

амикацин — 7,5 мг/кг каждые 12 ч в/в.

Изменяют схему антибиотикотерапии при предположении о возможном участии в генезе заболевания стафилококков, резистентных к метициллину, или энтерококков, резистентных к ванкомицину. В первом случае применяют медикаментозный режим с использованием ванкомицина, во втором — хинупристина/далфопристина или линезолида.

При развитии заболевания вследствие абдоминальных источников инфекции показана комбинация цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон — 2 г каждые 24 ч в/в или цефоперазон — 3 г каждые 8 ч в/в) с аминогликозидами (нетилмицин — 2 мг/кг каждые 8 ч в/в или амикацин — 7,5 мг/кг каждые 12 ч в/в).

При инфицировании вследствие абдоминальных, урологических и гинекологических манипуляций рекомендовано использова-

ние цефалоспоринов IV поколения в комбинации с линкомицином или метронидазолом:

цефепим — 2 г каждые 12 ч в/в и

линкомицин — 800 мг каждые 8 ч в/в, или

метронидазол — 8 мг/кг каждые 8 ч в/в.

Исходные изменения со стороны легких наиболее часто сопутствуют хирургическому лечению больных ИЭ. На фоне бактериемии и СН с застоем в малом круге кровообращения возникают изменения легочной паренхимы. При этом первичность или вторичность развившейся пневмонии определить трудно. Септические инфаркт-пневмонии, абсцессы легких, как правило, являются следствием ИЭ клапанов ПКС. Проведение оперативных вмешательств на фоне пневмонии — вынужденная мера и сопровождается высоким хирургическим риском, что обусловлено высокой вероятностью пролонгирования ИВЛ, развитием респираторного дистресс-синдрома и острой дыхательной недостаточности в послеоперационный период. В этих случаях режим антибиотикотерапии может включать карбапенемы или комбинации цефалоспоринов III поколения с аминогликозидами. При пролонгировании ИВЛ более 5 сут показано назначение цефалоспоринов с антипсевдомонадной активностью (цефоперазон, цефтазидим). Внутривенная инфузия антибиотиков показана в сочетании с диметил сульфоксидом — 0,5-1 г/кг в сутки.

Учитывая исходную тяжесть состояния пациентов, признаки почечной и полиорганной недостаточности, проводимая антибиотикотерапия должна быть максимально безопасной. При выборе комбинации препаратов следует руководствоваться принципом синергизма бактерицидного действия, но вместе с тем нельзя допускать суммирования возможных побочных эффектов назначаемых препаратов.

### Антибактериальная терапия ИЭ с отрицательной гемокультурой

В большинстве случаев антибактериальную терапию ИЭ начинают до получения результатов гемокультуры. Поэтому всякий случай клинически и эхокардиографически диагностированного ИЭ до получения результатов посева крови врач должен вести согласно алгоритму ведения больного ИЭ с отрицательной гемокультурой.

Выбор эмпирической терапии должен отражать клиническую картину заболевания (табл. 20). Выбор антибиотика основывается на

тщательном изучении анамнеза, вероятных входных ворот инфекции (табл. 21), первых клинических проявлений заболевания и развившихся осложнений, а также характера температурной реакции.

**Таблица 20**

**Лечение ИЭ до получения результатов гемокультуры (Oakley C M , 1995)**

| Клинические признаки | Лечение |
|---|---|
| Подострое начало | Бензилпенициллин + гентамицин |
| Острое начало | Ампициллин + гентамицин |
| Ранний протезный ИЭ | Ванкомицин + рифампицин + гентамицин |
| Катетерный сепсис | Ванкомицин + аминазин |

**Таблица 21**

**Частые варианты связи возбудителя с входными воротами инфекции (Тюрин В.П.. 1997)**

| Входные ворота | Возбудители |
|---|---|
| Кожа | Стафилококк, грибы |
| Зубы | Стрептококк зеленящий, энтерококк |
| Мочевые пути | Энтерококк, грамотрицательные микробы |
| Наружные и внутренние половые органы | Стафилококк, энтерококк, анаэробы |
| Интравенозные катетеры, шунты, фистулы | Стафилококк, грамотрицательные микробы |
| Кардиохирургические вмешательства (до **2** мес после операции) | Стафилококк, грамотрицательные микробы, грибы |

Зная входные ворота инфекции и ассоциированных с ними возбудителей, можно ориентировочно предполагать этиологию болезни.

Знание первых клинических проявлений заболевания, его осложнений и характера температурной реакции тоже может помочь в эмпирической идентификации предполагаемого возбудителя.

Так, постепенное, незаметное начало болезни без видимой причины, а также развитие ее после так называемого простудного заболевания, постоянная или волнообразная субфебрильная температура тела, иногда с редкими температурными «свечками», либо постепенное начало с ГН или внезапное начало с эмболии — все это характерно для стрептококкового подострого ИЭ.

Острое начало с потрясающего озноба и повышения температуры тела до 39-40 "С и более, сохраняющихся в последующие дни, развитие таких осложнений, как менингит или менингоэнцефалит, изолированное поражение трикуспидального клапана — отличительные черты стафилококкового ИЭ.

При подостром ИЭ нативных клапанов препаратом выбора должен быть тот антибиотик, который активен в отношении всех стрептококков и HACEK-бактерий, наиболее эффективна комбинация цефтриаксона или бензилпенициллина и гентамицина. При наличии клинического эффекта терапию цефтриаксоном продолжают в течение 4-6 нед, а гентамицин может быть отменен спустя 2 нед от начала применения.

Для лечения острого ИЭ с отрицательной гемокультурой целесообразно использовать препараты, «покрывающие» золотистый стафилококк, энтерококки, нейссерии и HACEK-бактерии. Эмпирическая терапия должна включать для воздействия на энтерококки — ампициллин, на золотистый стафилококк — ванкомицин.

В случае ИЭПК с отрицательной гемокультурой предпочтительнее использовать ванкомицин, поскольку высока вероятность инфекции коагулазонегативными стафилококками и дифтероидами. Также целесообразно добавить в схему терапии рифампицин и гентамицин.

М.А. Гуревич и С.Я. Стефанова (1997) рекомендуют начинать и проводить терапию ИЭ при неустановленном возбудителе по схеме лечения энтерококкового эндокардита; при отсутствии эффекта через 3-5 дней проводят терапию, аналогичную таковой при стафилококковом эндокардите.

Если у больного ИЭ с отрицательной гемокультурой лихорадка снижается в течение 7 сут лечения, прогноз в таком случае благоприятен, выживаемость составляет 92%. Если лихорадка персистирует более 7 дней, смертность в таких случаях составляет 50% (van Scoy R.E., 1982).

При ИЭ, вызванном кандидами, проводят только хирургическое лечение. Медикаментозная терапия является вспомогательной и включает амфотерицин В, более эффективный, чем флуконазол при кандидозном ИЭ.

В основе механизма действия амфотерицина В лежит связывание с эргостеролом, что способствует образованию пор в наружной мембране грибковой клетки, через которые выходит ее содержимое и клетка гибнет.

Если у пациента возникают побочные эффекты со стороны почек на фоне лечения амфотерицином В, рекомендуют использовать его липидсвязанные формы. Эти препараты изменяют фармакокинетику амфотерицина В, увеличивая объем распределения, удлиняя период полувыведения и снижая концентрацию в плазме крови, что позволяет снизить частоту развития побочных эффектов и применять препарат один раз в сутки.

В литературе имеются данные о синергизме амфотерицина В и флуцитозина, рифампицина и миноциклина, антагонизма амфотерицина В и кетоконазола (Heidemann H.T et al., 1983).

При подготовке к хирургическому вмешательству на клапанах сердца амфотерицин В назначают в течение 1-2 нед, если

это возможно. Лечение в послеоперационный период должно длиться не менее 6-8 нед. У больных с абсолютными противопоказаниями к хирургическому лечению применяют амфотерицин В по описанной выше схеме, а затем — длительно перорально флуконазол (например, в дозе 400-800 мг/сут в течение 6 мес и более).

Имеются единичные сведения об излечении грибкового эндокардита в результате пероральной монотерапии флуконазолом, особенно ИЭ ПКС (Blizzard J., 1999). Однако, как показывает опыт, в подобных случаях рецидив эндокардита практически неизбежен. Пероральное применение флуконазола эффективно в последующей (после амфотерицина В) терапии у неоперированных больных.

Флуцитозин — фторированный пиримидин, который, проникая внутрь грибковой клетки, встраивается в ее ДНК или РНК вместо тимидина, блокируя тем самым клеточную репликацию. Препарат назначают перорально, он наиболее эффективен в лечении криптококкового и кандидозного ИЭ. Побочные эффекты: подавление костномозгового кроветворения, тошнота, рвота, повышение активности печеночных ферментов, диарея и сыпь.

Кетоконазол угнетает фермент ланостерол-14-деметилазу — конечного фермента синтеза эргостерола, способствующего повышению проницаемости клеточной стенки гриба путем образования пор, что замедляет рост клетки.

В зависимости от концентрации в тканях препарат обладает фунгистатической или фунгицидной активностью, проявляет синергизм с флуцитозином и антагонизм с амфотерицином В. После перорального приема для его всасывания необходима кислая среда в желудке. Метаболизируется в печени, экскретируется почками. Побочные эффекты: дисменорея, импотенция, снижение либидо, алопеция, расстройства со стороны пищеварительно тракта, сыпь, зуд кожи, гепатотоксичность.

Флуконазол, как и кетоконазол, обладает фунгистатической или фунгицидной активностью, подавляя синтез эргостерола. Существуют лекарственные формы препарата для перорального и в/в применения, его биодоступность превышает 90%. Побочные эффекты: расстройства со стороны пищеварительно тракта, сыпь, головная боль, транзиторное повышение активности печеночных ферментов.

Итраконазол активен в отношении *Aspergillus, Candida, Cryptococcus, Sporotrix*. Препарат применяют с 1992 г. для лечения бластомикоза и гистоплазмоза. Механизм действия также связан с угнетением синтеза эргостерола. Период его полувыведения составляет 64 ч. Абсорбция итраконазола в пищеварительном тракте усиливается при употреблении его с пищей. Спектр побочных эффектов сходен с таковым флуконазола.

Учитывая длительность и комбинированный характер лечения, в определенной степени критерием эффективности химиотерапии является терапевтический индекс — отношение МИК к минимальной токсической дозе препарата. О более высокой эффективности антибактериального препарата свидетельствует более высокий терапевтический индекс. Избирательная токсичность характерна для всех антибиотиков, но является относительной, то есть повреждающее действие в основном направлено на возбудителей инфекционного процесса и не затрагивает клетки организма. Другими словами, уровень концентрации антибиотиков в крови, оказывающий бактерицидное или бактериостатическое действие, переносим для организма человека. Вместе с тем не только превышение суточной дозы, связанное с относительной резистентностью возбудителя ИЭ или с использованием нерациональных комбинаций, но и обычный стандартный режим лечения могут сопровождаться развитием аллергических реакций разной степени тяжести, токсических эффектов со стороны различных органов, дисбактериоза. Появление симптомов ГН — одного из основных иммунопатологических проявлений ИЭ, а также развитие признаков почечной недостаточности, свидетельствующей о наличии тяжелого сепсиса с артериальной гипотензией и гипоперфузией тканей требуют индивидуального подбора доз антибактериальных препаратов (табл. 22).

**Критерии излеченности**

ИЭ считают излеченным, если в течение 2 мес после окончания антимикробной терапии:

- отсутствуют симптомы ИЭ
- температура тела в норме при измерении каждые 3 ч
- показатели периферической крови (СОЭ, лейкоцитарная формула) в пределах показателей в норме
- стерильные посевы крови.

**Таблица 22**

**Дозы антибактериальных препаратов при нарушении выделительной функции почек**

| Препарат | Дозирование при нормальной функции почек | Коррекция дозы в зависимости от клиренса креатинина (мл/мин) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | >50-90 | 10-50 | <10 |
| Ампициллин | 2,0 г ч/з* 6 ч | ч/з 6-8 ч | ч/з 12 ч | 1,5 г ч/з 12 ч |
| Сульбактам/ ампициллин | 3.0 г ч/з 6 ч | ч/з 8 ч | ч/з 12 ч | 0,5-1,0 г в сутки |
| Амоксициллин | 0,25-0,5 г ч/з 8 ч | ч/з 8 ч | ч/з 12 ч | ч/з 24 ч |
| Бензилпенициллин | 1-2 млн МЕ ч/з 4 ч | ч/з 6 ч | ч/з 8 ч | ч/з 12 ч |
| Оксациллин | 1.0-2,0 г ч/з 6 ч | не требуется | | |
| Цефазолин | 1,0 г ч/з 8 ч | ч/з 8 ч | 0,75 г ч/з 12-24ч | 0,5-1,0 г ч/з 12-24ч |
| Цефтазидим | 1,0 г ч/з 8 ч | ч/з 12 ч | 0,5-1,0 г ч/з 12 ч | 0,5-1,0 г ч/з 24 ч |
| Цефуроксим | 0,75-1 г ч/з 8 ч | ч/з 8 ч | ч/з 12 ч | ч/з 24 ч |
| L ефотаксим | 2,0 г ч/з 8 ч | ч/з 12 ч | ч/з 24 ч | ч/з 24 ч |
| Цефепим | 2,0 г ч/з 8 ч | 2,0 г ч/з 8 ч | 2,0 г ч/з 12-24 ч | 1,0 г ч/з 24 ч |
| Стрептомицин | 15 мг/кг в сутки | 7,5 мг/кг в сутки | 7,5 мг/кг ч/з 24-72 ч | 7.5 мг/кг ч/з 72-96 ч |
| Гентамицин | 1-2 мг/кг ч/з 8-12 ч | 1.2-1,5 мг/кг ч/з 12-24 ч | 1,5 мг/кг ч/з 24-48 ч | 1,0-1,5 мг/кг ч/з 48-72 ч |
| Тобрамицин | 1,7 мг/кг ч/з 8 ч | 50-70% ч/з 12 ч | 30-50% ч/з 12-18ч | 20-30% ч/з 24-48 ч |
| Нетромицин | 0.2 мг/кг ч/з 8 ч | 50-60% ч/з 8-12 ч | 20-60% | 10-20% ч/з 24-48ч |
| Амикацин | 7.5 мг/кг ч/з 12 ч | 50-70% ч/з 12 ч | 30-50% ч/з 12-18ч | |
| Ципрофлоксацин | 0.2-0,4 г в/в ч/з 12 ч | 0.2-0,4 г в/в ч/з 12 ч | 0.2-0,4 г в/в ч/з 12 ч | 0,2-0,4 г в/в ч/з 24 ч |
| Офлоксацин | 0,4 г ч/з 12 ч | 0,2-0,4 г ч/з 12 ч | 0.2 г ч/з 12 ч | 0,2 г ч/з 24 ч |
| Имипенем | 0,5 г ч/з 6-8 ч | ч/з 8-12 ч | ч/з 12 ч | 0,25 г ч/з 12 ч |
| Меропенем | 1,0 г ч/з 8 ч | ч/з 8-12 ч | ч/з 12 ч | 0,5 г ч/з 24 ч |
| Тейкопланин | 6 мг/кг в/в ч/з 24 ч | 6 мг/кг в/в ч/з 48 ч или 3 мг/кг ч/з 24 ч | 6 мг/кг в/в ч/з 72 ч или 2 мг/кг ч/з 24 ч | В особых условиях** |
| Ванкомицин | 1,0 г в/в ч/з12ч | 10-15 мг/кг ч/з 24-48 ч | 10-15 мг/кг ч/з 48-72 ч | 10-15 мг/кг ч/з 4-7 дней |
| Метронидазол | 0,5 г в/в ч/з 8-12 ч | 0,5 г в/в ч/з 8-12 ч | ч/з 12 ч | ч/з 12 ч |
| Амфотерицин В | 0.4-1.0 мг/кг в день | в 24 ч | в 24 ч | в 24-48 ч |
| Флуконазол | 0.2-0.4 г в/в в сутки | 50-100 г | 50-100 г | 50-100 г ч/з 24^18 ч |
| Флуцитозин | 3.75 мг/кг ч/з 6 ч | ч/з 12 ч | ч/з 12-24 ч | ч/з 24 ч |

• ч/з — через.

[м] Лишь в том случае, если клиника имеет гарантированные условия для поддержания его сывороточной концентрации, поскольку тейкопланин нельзя удалить из кровотока гемодиализом.

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Своевременно начатое медикаментозное лечение в значительном числе случаев позволяет ликвидировать инфекционный процесс. Как правило, эффективное терапевтическое лечение возможно только на ранних стадиях заболевания (ScheldW.M., 1984). В ряде случаев медикаментозная терапия оказывается неэффективной. К основным причинам неудовлетворительных результатов медикаментозного лечения относятся:

1. Несвоевременная диагностика. Запоздалое обращение пациентов за квалифицированной медицинской помощью, затрудненная на ранних стадиях заболевания дифференциальная диагностика ИЭ и ОРВИ, других инфекционных заболеваний, недостаточная укомплектованность поликлинического звена диагностической аппаратурой (в первую очередь эхокардиографами) в значительном числе случаев приводит к запоздалому выявлению ИЭ и, следовательно, к несвоевременному началу лечения.

2. Неадекватная антибиотикотерапия. В большинстве случаев на начальном этапе лечения выбор антибиотика не определяется результатами посевов крови. Более чем у 90% больных ИЭ исследование крови на гемокультуру проводится через 1 -4 нед после начала антибиотикотерапии. Неправильно выбранный режим антибиотикотерапии, неадекватный метод введения препаратов (чаще предпочитают внутримышечное и даже пероральное применение антибиотиков) также значительно снижают эффективность лечения (Levison M.E., Bush L.M., 1989; Moellering R.C. Jr., 1990).

3. Резистентность микрофлоры. В большинстве случаев такие возбудители септического процесса, как грамотрицательные палочки, грибы, в ряде случаев *St. aureus* малочувствительны к антибиотикам.

4. Развитие осложнений инфекционного процесса. Формирование массивных вегетации на внутрисердечных структурах делает микроорганизмы внутри вегетации недоступными для действия препаратов. Аналогичная картина наблюдается при образовании внутрисердечных абсцессов.

Эти причины приводят к тому, что летальность при медикаментозном лечении ИЭ составляет 20-90% (Reyes M.P, Palutke W.A., Wylin R.F. etal., 1969-1972; Rubinstein E., Noriega E.R., Simberkoff M.S. et al., 1975; Woods G.L., Wood R.P., Shaw Jr. B.W., 1989).

Летальность значительно повышается при длительном течении заболевания, персистирующей бактериемии, развитии осложнений.

Наиболее часто причиной летального исхода при медикаментозном лечении ИЭ является острая СН, обусловленная разрушением клапанного аппарата. Деструкция элементов клапанных структур обусловливает острое развитие порока сердца и требует протезирования клапана. Однако долгие годы развитие хирургических методов лечения ИЭ сдерживала традиционная боязнь имплантировать синтетический материал (искусственный клапан сердца) в инфицированную среду. Первые операции протезирования клапанов сердца, предпринятые Wallace в 1965 г., позволили спасти жизнь больным при тяжелой форме СН (Wallace A.G., Y стал основным влечении ИЭ. Опыт, совершенствование хирургической техники, прогресс кардиохирургии в целом позволил значительно снизить риск при хирургическом вмешательстве (Цукерман Т.И., Дубровский Т.С,Жадовская В.М.исоавт, 1986; Bogers A.J.J.,VanVreeswijk H., Verbaan C.J. etal., 1990; Chambers H.F., 1995).

О целесообразности выполнения хирургического вмешательства свидетельствуют:

1) улучшение функции клапана после операции и устранение СН

2) предупреждение развития эмболии

3) удаление грибковых поражений, не поддающихся медикаментозному лечению

4) предупреждение возникновения осложнений, обусловленных длительным медикаментозным лечением.

Аргументы против хирургического вмешательства:

1) риск рецидива инфекции и развития протезного ИЭ

2) возможность медикаментозного устранения инфекции.

В силу перечисленных выше аргументов принятие решения о хирургическом вмешательстве иногда бывает достаточно трудным.

Например, при развитии таких осложнений ИЭ, как тяжелая печеночная недостаточность, острые нарушения мозгового кровообращения, результаты хирургического вмешательства мало отличаются от таковых при медикаментозной терапии — прогноз лечения, как правило, плохой. При острой СН, обусловленной разрушением клапана сердца, результаты хирургического лечения несравнимо лучше по сравнению с медикаментозным. В каждом отдельном случае при ИЭ следует учитывать показания и противопоказания к хирургическому вмешательству.

В настоящее время определены абсолютные и относительные показания к операции (Cobbs C.G., Gnann J.W., 1984; Brooks J.W., DismukesW.E., 1987).

Показания к хирургическому лечению ИЭ

Абсолютные:

1)СН

2) некупирующиися инфекционный процесс

3) наличие внутрисердечных абсцессов

4) грибковый эндокардит.

Относительные:

1) наличие массивных вегетации на внутрисердечных структурах по данным эхоКГ

2) эмболии периферических сосудов

3) выделение из крови грамотрицательной палочки или стафилококка.

Наличие хотя бы одного абсолютного показания требует выполнения хирургического вмешательства. Значимость относительных показаний должна определяться в каждом отдельном случае. Alsip и соавторы (1985) представили универсальную балльную шкалу, по которой различные показатели состояния больного оценивали в баллах — от 1 до 5. При этом сумма баллов 5 и выше свидетельствовала о необходимости хирургического вмешательства. Тем не менее, невзирая на простоту, данный метод не нашел своего применения в практике. При отсутствии абсолютных показаний в каждом случае необходимость операции определяется характером течения болезни, проведенным медикаментозным лечением и возможностями терапии.

## Абсолютные показания к хирургическому лечению ИЭ

Сердечная недостаточность

СН — наиболее частое показание к хирургическому лечению при ИЭ (Цукерман Т.И., Дубровский Т.С, Жадовская В.М. и соавт, 1986; David T.E., BosJ., Christakis Y.T. et al., 1990).

Она может развиваться при поражении практически всех клапанов сердца, за исключением клапана легочной артерии. Однако на практике СН является в основном результатом регургитации на МК или АК. СН развивается у 50-70% больных с НМК, обусловленной ИЭ (Murray B.E., 1990). Поданным ИССХим. Н.М. Амо-

сова АМН Украины, в 73% случаев при изолированных поражениях МК отмечали выраженные нарушения гемодинамики.

Консервативное лечение больных ИЭ при недостаточности кровообращения бесперспективно — от 50 до 90% их погибают в первые месяцы после развития этого осложнения (Buchbinder N.A., Roberts W.C., 1972; Griffin EM., Jones G., Cobbs C.G., 1972; Karchmer A.W., Stinson E.B., 1980; Brooks J.W., Dismukes W.E., 1987; Alsip S.G., Blackstone E.H., Kirklin J.W., Cobbs C.G., 1985).

В исследованиях Mills и соавторов (Murray B.E., 1990) в течение 6 мес медикаментозного лечения умерли 86% больных с выраженной СН. В то же время использование хирургического метода с последующей медикаментозной терапией позволяет значительно снизить летальность.

Учитывая известные данные о быстром прогрессировании патологических изменений в сердечно-сосудистой системе, печени, почках у больных ИЭ с СН, становится очевидной, что это осложнение относится к абсолютным показаниям для выполнения оперативного вмешательства. Срочность операции опередяется состоянием больного. В ряде случаев при развитии острой недостаточности ЛЖ хирургическое вмешательство является экстренным.

Некупирующийся инфекционный процесс

Отсутствие эффекта от антибиотикотерапии большинство авторов считают абсолютным показанием для хирургического лечения (Цукерман Т.И., Дубровский Т.С., Жадовская В.М. и соавт, 1986; Durack D.T., 1988; Bogers A.J.J., "Van Vreeswijk H., Verbaan C.J. et al., 1990; Das S.S., Anderson J.R., Macdonald A.A. etal., 1994).

Развитие СН однозначно требует хирургического вмешательства для нормализации показателей гемодинамики, а длительное наличие бактериемии на первый взгляд не столь явно угрожает жизни пациента. Однако результаты исследований свидетельствуют, что продолжительный некупирующийся септический процесс резко снижает шансы пациента на выздоровление.

По данным Boyd и соавторов (Block E.R., Jennings A.E., 1973), при бактериемии, все еще выявляемой после 10 дней антибиотикотерапии, летальность повышалась до 90% (13% — больных при ликвидации бактериемии). Аналогичные данные представляют и другие исследователи (Ormiston J.A., Neutze J.M. Agnew T. et al., 1981; Watanakunakorn C, 1981; Croft C.H., Woodward W, Elliott A.

et al., 1983; Цукерман Т.И., Дубровский В.С., Жадовская И.М. и соавт., 1988). При этом важное значение имеет тип возбудителя, что в значительной степени определяет его вирулентность (Wilson W.R., Wilowske C.J. et al., 1984; Attum A.A., Masri Z., 1987; McGivern D., Ispahani P., Banks D., 1987; Pringle S.D., McCartney, Marshall D.A. et al., 1989; Stamboulian D., Bonyehi P., Arevalo C. et al., 1991). Siege (1994) сообщает о 60% летальности среди больных ИЭ стрептококковой этиологии, лечившихся консервативно, в то время как использование хирургического метода позволило снизить этот показатель до 29% (Heidemann H.T., Gerkins J.F., Spickard W.A. etal., 1983). В значительном числе случаев инфекционный процесс вызывает флора, резистентная к антибиотикотерапии, причем даже комбинации нескольких антибиотиков оказываются малоэффективными (Brennan R.O., Durack D.T., 1984; Chambers H.F., Miller R.T., Newman M.D. et al., 1988). Сроки оперативного вмешательства в такой ситуации определены не столь однозначно. Большинство авторов считают показанным хирургическое лечение при наличии бактериемии через 7 дней антибиотикотерапии (Croft C.H., Woodward W, Elliott A. et al., 1983; Karchmer A.W., Archer G.L., Dismukes W.E., 1986; Reller L.B., 1986; Dinubile M., 1987).

Несомненно, выполнение операции после ликвидации бактериемии более целесообразно: при отсутствии нарушений гемодинамики ликвидация бактериемии практически означает ликвидацию болезни. С другой стороны, консервативное длительное лечение на фоне продолжающейся бактериемии чревато развитием тяжелых осложнений. Эффективность консервативного длительного лечения сомнительна — по нашим данным, при отсутствии эффекта от антибиотикотерапии длительностью 4 нед ее продолжение было безрезультатным в 87% случаев.

Более точно сроки выполнения хирургического вмешательства определяют индивидуально с учетом этиологии заболевания, данных эхоКГ и полноценности предшествовавшей антибиотикотерапии. Курс антибиотикотерапии в большинстве случаев не должен превышать 4 нед.

### Внутрисердечные абсцессы

Данные литературы свидетельствуют, что в 20-40% случаев развитие активного клапанного ИЭ сопровождается формированием миокардиальных абсцессов и абсцессов фиброзного кольца (Mulla-

ny C.H., Mclsaacs D.I., Rowe M.H., 1989; David T.E., Bos J., Christakis Y.T. et al., 1990). Развитие абсцессов фиброзного кольца резко повышает смертность (Nelson R.L., Harley D.R, Fench W.I. and Bayer A.S., 1984). Дооперационная диагностика миокардиального абсцесса или абсцесса фиброзного кольца затруднена. Наличие абсцесса можно предположить в случае:

а) стафилококковой этиологии ИЭ

б) массивных (больше 10 мм) вегетации

в) множественных вегетации

г) длительной лихорадки

д) наличия атриовентрикулярной блокады.

Сочетание этих факторов позволяет с большой степенью достоверности заподозрить наличие абсцессов фиброзного кольца или миокардиальных абсцессов.

Развитие паравальвулярного или миокардиального абсцесса сочетается, как правило, со значительными разрушениями клапанного аппарата и выраженными нарушениями гемодинамики или с некупирующимся септическим процессом (Fiore A.C., Ivey T.DF, McKeowen P.T. et al., 1986; Ergin M.A., Rassi S., Follis F. et al., 1989). Тем не менее иногда паравальвулярный абсцесс определяется при отсутствии выраженных нарушений гемодинамики. В этих случаях риск для жизни больного определяется возможностью прорыва абсцесса в полость перикарда, повреждения проводящих путей или коронарных артерий.

Консервативное лечение в таких случаях неэффективно. Поэтому наличие паравальвулярного или миокардиального абсцесса считается абсолютным показанием к операции.

Грибковый эндокардит

Одним из показаний для хирургического вмешательства при ИЭ считается грибковая этиология процесса.

Необходимость использования активной хирургической тактики в такой ситуации объясняется высоким риском развития эмболии сосудов большого круга кровообращения и параклапанных абсцессов при грибковом эндокардите (Blair T., Lawrence R., 1981; Bayliss R., Clare C, Oakley C, Somerxielle W. et al., 1983; PruettT.L., RotsteinO.D., Anderson R.W, 1986).

Следует учесть, что медикаментозная терапия при грибковом ИЭ малоэффективна, а применяемые препараты — достаточно токсич-

ны (Cohen P.S., Maguuire H.J. et al., 1945-1977; MedofTG., Kobayyashi G.S., 1945-1977; Heidemann H.T., Gerkins J.F., Spickard W.A. et al., 1983). В значительном числе случаев эффект терапии временный — после прекращения курса лечения симптомы возникают вновь (Galdiani J.N., Srevens D.A., 1977). Следует принять во внимание и высокую долю наркоманов среди больных с грибковым ИЭ, что также затрудняет проведение адекватного консервативного лечения.

## Относительные показания

Наличие массивных вегетации на клапанных структурах препятствует созданию адекватной концентрации антибиотиков в очаге инфекции при консервативном лечении (Barza M., Brusch J., Bergeron M.G., 1974; Bergan T., 1981; Dascher F.D., Franc U., 1987; Cremieux A.C., Maziere B., Vallois J.M. et al., 1989). Результаты исследования свидетельствуют, что в зависимости от размеров вегетации концентрация антибиотиков в их глубине в десятки раз ниже по сравнению с таковой в плазме крови (Bayer A.S., Crowell D., Nast C.C. et al., 1990). При этом обеспечение бактерицидной или бактериостатической концентрации антибиотика в глубине вегетации практически невозможно. Если учесть, что первоочередной задачей консервативного лечения активного клапанного ИЭ является устранение инфекционного агента, то, следовательно, при массивных вегетациях она невыполнима. Аналогичного мнения придерживается и Shuler G.L. (1994).

Кроме того, наличие вегетации на клапанах сердца чревато развитием эмболических осложнений (Francioli P., 1982; Johnson C.M., Rhodes K.H., 1982; Jones R.B., Priest J.B., Kuo C.C., 1982). Вместе с тем различные исследователи представляют противоречивые данные о корреляции между наличием вегетации, выявленных при эхоКГ, и развитием эмболических осложнений. Так, Stafford и соавторы (1986) отмечают повышение частоты возникновения эмболических осложнений при ИЭ с 12%, в случае отсутствия вегетации при эхоКГ, до 47% при их наличии. Подобные данные представлены и другими авторами (Stafford W.J., Petch J., Radford D.L., 1985; Magge A.Q., Dsanial W.G., Franc G. et al., 1989). Многие не находят статистически достоверной взаимосвязи между этими показателями (Lutas E.M., Robers R.B., Devereux R.B. et al., 1986; Arvey A., Lenguel M., 1988; Bayer A.S., Crowell D., Nast C.C. etal., 1990).

Таким образом, для большинства специалистов при наличии вегетации на клапанных структурах и отсутствии активного инфекционного процесса определяющим в выборе метода лечения является наличие сопутствующих факторов (нарушения гемодинамики, эпизоды эмболии в анамнезе, тип возбудителя).

Риск развития тяжелых эмболических осложнений повышается в 2-4 раза у пациентов с вегетациями и наличием инфекции, вызванной *St. aureus* по сравнению с таковой при другой этиологии процесса (Steckelberg J.N., Murphy J.G., Ballard D. et al., 1991). По данным Hart u соавторов (1990), стафилококковый эндокардит сочетается с высокой летальностью.

Данные других авторов также подтверждают высокую летальность при ИЭ стафилококковой этиологии (Mullany C.J., Mclsaacs A.L., Rowe M.H, Hale G.S., 1989).

Эндокардит, вызванный грамотрицательными палочками, также трудно поддается лечению (Levine D.P., Crane L.R., Zervos M.J., 1986; DiNubile M., 1987). В большинстве случаев грамотрицательную флору выделяют у больных с поражением ПКС.

Основная причина возникновения эндокардита этой этиологии — наркомания. Как правило, медикаментозное лечение в такой ситуации затруднено, хотя в течение первых недель адекватной антибиотикотерапии возможно улучшение состояния больных. Решение вопроса о необходимости хирургического вмешательства принимается на основании комплексной оценки данных клинического состояния больного.

## Методика хирургического вмешательства при ИЭ

Характер и объем оперативного вмешательства определяется наличием или отсутствием деструкции створок, абсцессов клапанного кольца, разрывов межжелудочковой перегородки, прорыва аневризмы синуса Вальсальвы или другой сопутствующей патологии. Выполнение операций у больных активным ИЭ отличается от вмешательств при других пороках сердца тем, что в зоне хирургических манипуляций имеется очаг инфекции. В этой ситуации хирург должен ликвидировать не только непосредственно порок, но и очаг инфекции, а также не допустить микробное обсеменение окружающих тканей, предупредить рецидив инфекции. Поэтому независимо от вида операции при выполнении любого вмешательства по поводу активного ИЭ должны быть соблюдены определенные правила.

Учитывая рыхлость вегетации, легкость их отрыва на первом этапе вмешательства удаляют пораженные клапанные структуры с вегетациями. Затем осуществляют ревизию полостей сердца для обнаружения других возможных очагов инфекции, осложнений септического процесса (абсцессы и др.), сопутствующей патологии. Механическое удаление инфицированных тканей завершается химической обработкой полостей сердца.

В качестве антисептика для обработки полостей сердца предлагали различные препараты — от антибиотиков до настойки йода и т.д. (Спасокукоцкий А.Ю., Валько А.С, 1983; Цукерман Т.И., Семеновский М.Л., Дубровский В.С. и соавт, 1984; Цукерман Т.И., Дубровский В.С., Жадовская И.М. и соавт., 1988). Однако обработка полостей сердца антибиотиками малоэффективна — специфика операций в условиях искусственного кровообращения такова, что этап химической обработки не может длиться дольше нескольких минут. В течение столь короткого промежутка даже относительно высокая концентрация используемых антибиотиков не может обеспечить бактериостатический и, тем более, бактерицидный эффект. Таким образом, обработка раствором антибиотиков в большей степени обеспечивает простое механическое удаление инфекционных агентов.

Выбор настойки йода и других спиртсодержащих препаратов также не соответствует цели процедуры — обработка ими белковых структур приводит к коагуляции последних. В таких условиях вследствие обработки инфицированных тканей настойкой йода приведет к уплотнению обработанной поверхности, что еще больше защитит оставшиеся в глубине микроорганизмы от применяемых антибиотиков. Одним из наиболее эффективных антисептиков для интраоперационной обработки полостей сердца при активном ИЭ является первомур. Готовится он из 81 мл 85% или из 69 мл 100% муравьиной кислоты, 171 мл 33% раствора перекиси водорода и дистиллированной воды до объема 1 л с последующим десятикратным разведением.

Первомуром тщательно обрабатывают фиброзное кольцо иссеченного клапана, места прикрепления вегетации, полости абсцессов, особенно тщательно — инфицированные ткани, которые невозможно удалить в связи с особенностями их локализации — полостей глубоких миокардиальных абсцессов, стенки аорты вблизи устьев коронарных артерий и т.д. Затем обрабатывают под- и надклапанные поверхности, которые также могли инфицироваться. Длительность процедуры — 1 мин.

Учитывая высокую гемолитическую активность муравьиной кислоты (разведение муравьиной кислоты 1:1 000 000 вызывает гемолиз), весь этап химической обработки проводят при выключенных отсосах аппарата искусственного кровообращения — в кровяное русло не должно попасть даже минимальное количество антисептика.

После минутной обработки антисептиком полости сердца многократно наполняются холодным раствором 0,9% натрия хлорида с отсасыванием его «на выброс». Перчатки операционной бригады, инструментарий, применявшийся на предшествовавших обработке первомуром этапах, заменяются на новые или обрабатываются первомуром.

Еще одним важным принципом вмешательств при активном ИЭ является щадящая методика операций — на фоне тяжелого воспалительного процесса не всегда удается определить границу между инфицированными и неинфицированными тканями. Чрезмерное удаление тканей может привести к перфорации стенки аорты или ЛЖ. Щадящая методика подразумевает и максимально бережное проведение обычных манипуляций — подтягивание МК, ревизия полости желудочка, наложение швов на кольцо. В условиях сопутствующего миокардита ткани становятся непрочными, и неосторожные манипуляции чреваты повреждением миокарда, формированием гематом, отрывом хорд МК. Учитывая данные, полученные при биохимическом исследовании крови больных с активным клапанным ИЭ, свидетельствующие об активации фибринолиза, во время выполнения операции используют все мероприятия по нейтрализации этого процесса. Для этого во время операции и в первые сутки после ее выполнения взрослым обязательно вводят апротинин в дозе до 2 млн ЕД в сутки. Наряду с предупреждением активации фибринолиза данная терапия уменьшает кровопотерю и снижает потребность в донорской крови, что в свою очередь также снижает риск развития фибринолиза (Schonberger J., Bredee J., Wim van Oeveren et al., 1990; Fraedrich G., WeberCh., Engler H. et al., 1993; Huang H., Ding W, Su Z. et al., 1993). При выраженном нарушении функции почек доза апротинина снижается в 2 раза в связи с риском усугубления нефрологической патологии (Stibble J., Kluft C, Brommer E. et al., 1984).

Кроме того, учитывается, что фибринолитические системы активируются тканевыми ферментами в полости перикарда и в последующем местная активация способствует системной активации процесса фибринолиза при искусственном кровообращении. Этот ме-

ханизм действует при попадании крови из полости перикарда в аппарат искусственного кровообращения.

Предупреждение попадания крови из полостей сердца в полость перикарда снижает риск активации процесса фибринолиза.

Кроме общих принципов отдельные оперативные вмешательства имеют свои особенности.

## Протезирование клапанов сердца

Протезирование клапанов сердца является наиболее частым вмешательством при ИЭ. Обширность инфекционного процесса, сочетающаяся с массивным разрушением клапанных структур, обусловливает необходимость замены клапана. Наиболее часто выполняют протезирование АК, МК, несколько реже — обоих клапанов, еще реже — трехстворчатого клапана.

Обычно для операций протезирования клапанов сердца при ИЭ используют стандартные искусственные клапаны сердца. В то же время в ряде клиник используют антисептические клапаны сердца.

Так, в ИССХ АМН Украины для снижения риска рецидивов септического процесса была разработана и применена манжета искусственного клапана сердца, выполненная из биоинертного пористого материала, насыщенного перед имплантацией антибиотиком или антисептиком.

Выбор антибиотика и антисептика, их концентрация зависит от чувствительности микрофлоры больного.

В литературе описаны и другие способы, предупреждающие инфицирование манжеты искусственного клапана сердца. В частности, Ю.Л.Шевченко (1995) предлагает специальную фибринную отвердевающую композицию, содержащую антибиотики.

Аналогичную методику предлагают Watanabe Y., Haverich A., Speier R. и соавторы (1994). При несомненной эффективности этот способ профилактики имеет один недостаток — если инфицирования избежать не удается, то значительно повышается вероятность развития протезного эндокардита, так как проникновение антибиотиков в толщу фибринной композиции практически невозможно.

Попытка использовать в качестве антисептического агента ионы серебра, фиксированные на манжете протеза, не принесла желаемого результата — вызванный серебром некроз перипротезных тканей в ряде случаев приводит к тяжелым послеоперационным осложнениям.

Фиксация протеза осуществляется П-образными швами с прокладками из тефлона. Следует отметить, что при быстром развитии процесса на исходно интактных клапанах зачастую не успевают развиться дилатация полостей сердца, расширение аорты. В этих условиях при протезировании АК может понадобиться пластика аорты с использованием заплаты в целях расширения кольца АК, позволяющего использовать протез оптимального размера.

В ряде случаев развитие ИЭ АК сочетается с формированием аневризмы синуса Вальсальвы (Glock Y, Ferrarini J.M., Puel J. et al., 1990). Методика операции при наличии аневризмы синуса Вальсальвы несколько отличается от стандартной методики протезирования АК. Отличие состоит в том, что шов с тефлоновой прокладкой накладывают вначале через нижний край аневризмы, затем — через верхний, а затем — через манжету протеза. При прорыве аневризмы в полости сердца особое внимание уделяют тщательному удалению вегетации вокруг отверстия и иссечению инфицированных окружающих тканей.

При протезировании МК применяют доступ через ЛП или ПП и межпредсердную перегородку. В 50-70% случаев отмечается разрушение передней створки МК, в 20-40% — задней створки, в 5-20% — обеих створок. Отрывы хорд отмечаются в 30-50% случаев.

При переходе инфекционного процесса на стенку Л П полностью убрать инфицированные ткани не всегда представляется возможным — после удаления вегетации место их прикрепления тщательно обрабатывается раствором первомура. Следует подчеркнуть обширность и выраженность инфекционного процесса при двухклапанных поражениях — как правило, в процесс вовлекаются створки клапанов, подклапанный аппарат МК, стенки предсердий и желудочков, что не может не сказаться на результате лечения. Наличие сопутствующего миокардита и перикардита также в значительной степени затрудняет лечение.

Локализация вегетации на хордах МК в 10-15% случаев сопровождается их фиксацией на папиллярных мышцах. Тщательная ревизия полости ЛЖ позволяет во всех случаях устранить очаги инфекции — следует удалять как сами вегетации, так и участки папиллярных мышц, к которым они прикрепляются. В 3-5% случаев вегетации обнаруживаются в малодоступном для осмотра месте — верхушке ЛЖ, что подчеркивает необходимость тщательной ревизии полостей сердца при активном клапанном ИЭ.

Еще одной важной особенностью операций на МК при активном эндокардите является необходимость максимально возможного удаления инфицированных структур. В этих условиях не удается сохранить заднюю створку МК с подклапанным аппаратом — она удаляется практически во всех случаях. При этом швы накладывают только на фиброзное кольцо. При активном ИЭ обычно обнаруживают воспаленные отечные ткани фиброзного кольца МК, что исключает возможность применения непрерывного проленового шва для фиксации протеза.

Наиболее надежно наложение П-образных швов с прокладками из тефлона. При выраженном разрушении фиброзного кольца МК фиксация протеза может осуществляться к стенке Л П.

При обширных поражениях М К методом выбора являются клапаносохраняющие операции: аннулопластика, резекция створок, укорочение или удлинение хорд и др. Многие из них мало пригодны для использования при активном клапанном ИЭ в связи с выраженными изменениями тканей клапана. Тем не менее в литературе имеются сообщения об успешных пластических операциях на МК при ИЭ (Flaisher A.G., David I., Mogtared A. et al., 1987; Hender W.G., Morris A.S., Rosenkranz E.R., Lytle B., Taylor P., Stevart W., Loop F, Cosgrov D., 1992). В основном этот вид коррекции порока используют в неактивной фазе заболевания, хотя имеются единичные сообщения об успешном применении пластических операций и в активной фазе (Flesher A.G., David I., Mogtader A. et al., 1987; Michel PL., Lung B., Drissi F, 1994).

Как правило, такая возможность представляется при перфорации передней створки МК, формирующейся при регургитации через перфоративное отверстие в некоронарной створке АК. Другие методы пластических операций (резекция створок, хорд) редко удается использовать при ИЭ.

## Операции при абсцессах сердца

Протезирование клапанов сердца при инфекционном процессе, ограниченном только створками клапана, обычно не представляет значительных трудностей. В то же время распространение процесса на фиброзное кольцо, особенно с формированием абсцессов, на стенки Л Ж и аорты, на подклапанные структуры значительно затрудняет хирургические манипуляции. Имплантация протеза в таких случаях требует особой подготовки (TakahashiT., Hamada Y, Aizaki M. et al., 1994).

Патомеханизм параклапанной инфекции многофакторный. Вначале воспалительный процесс поражает только створку клапана. Распространение инфекции приводит к внедрению ее в фиброзное кольцо и окружающие структуры с формированием абсцесса (Watanabe Y, Haverich A., Speier R. et al., 1994). Размеры и степень параклапанной деструкции коррелируют с вирулентностью возбудителя и длительностью заболевания. Большинство авторов отмечают, что наиболее часто ИЭ стафилококковой этиологии сопровождается формированием абсцессов фиброзного кольца (d'Agotino R.S., Miller C, Stinson E.B. etal., 1985; Kirklin J.K., Kirklin J.W., PacificoA.D., 1988; David T.E., Komeda M., Brofman PR., 1989).

По данным литературы, частота абсцессов клапанного кольца при ИЭ постоянно повышается, что значительно ухудшает прогноз течения заболевания (Mullany C.H., Mclsaacs D.I., Rowe M.H., 1989). Полное удаление абсцесса кольца АК невозможно. Обычно иссекают створки клапана, максимально допустимо удаляют некротизированные ткани зоны абсцесса, стенки полости абсцесса обрабатывают антисептиком. Полость абсцесса ликвидируют наложением П-образных швов с прокладками из тефлона. При локализации полости абсцесса ниже фиброзного кольца швы накладывают преимущественно изнутри, при разрушении стенки аорты выше фиброзного кольца — снаружи аорты.

Фиксация протеза в зоне абсцесса затруднена вследствие истончения тканей и риска развития параклапанной недостаточности. Надежную фиксацию протеза обеспечивают последовательным наложением П-образного шва на манжету протеза, стенки аорты, тефлоновой прокладки с завязыванием узлов снаружи аорты.

## Операции при дефекте межжелудочковой перегородки

Дефект межжелудочковой перегородки выявляют в 5-8% случаев активного клапанного ИЭ. При этом либо ИЭ осложняет течение врожденного дефекта межжелудочковой перегородки с последующим вовлечением в процесс клапанных структур, либо дефект межжелудочковой перегородки является результатом абсцесса межжелудочковой перегородки, развившегося вследствие первичного ИЭ АК (Defraigne J.O., Dalem A.M., Demoulin J.C., 1989). В частности, Watanabe и соавторы (1994) обнаружили дефект межжелудочковой перегородки у 7 больных ИЭ из 45 (Watanabe Y,

Haverich A., Speier R. et al., 1994). Особенно часто дефект межжелудочковой перегородки сочетается с клапанным поражением при ИЭ у детей и подростков (Fukushige J., Igarashi H., Veda K., 1994).

Наличие дефекта межжелудочковой перегородки требует изменения хирургической тактики, которая в значительной степени определяется размерами дефекта. Во время операции после иссечения пораженных створок АК удаляют некротизированные ткани по периметру дефекта. После обработки краев дефекта раствором первомура выполняют пластику дефекта.

## Хирургическое лечение клапанного эндокардита ПКС

Данные литературы свидетельствуют, что из клапанов ПКС более часто поражается трехстворчатый, а клапан легочной артерии — достаточно редко (Pontes J., Parente F., Ruas G. et al., 1994). Характерным для данного контингента является высокая доля наркоманов — 70-90% больных используют внутривенный путь введения наркотиков. Это обстоятельство в значительной степени ухудшает прогноз течения заболевания. Хотя показания к хирургическому лечению у данной категории больных не отличаются от изложенных выше, хирургическое лечение наркоманов сопряжено с целым рядом социальных, экономических, моральных и медицинских проблем. Исследования большинства авторов свидетельствуют о высокой летальности среди больных-наркоманов как при хирургическом, так и при медикаментозном лечении (Chambers H.F., Miller R.T., Newman M.D. et al., 1988). Тем не менее отсутствие эффекта от проводимой консервативной терапии требует выполнения хирургического вмешательства независимо от наличия или отсутствия социальных предпосылок развития ИЭ.

Отличительной чертой больных с ИЭ клапанов ПКС является высокий удельный вес первичного эндокардита. Инфекция локализуется на ранее интактных клапанах в 90-95% случаев, что определяет относительную сохранность миокарда. Кроме того, давление в ПЖ значительно ниже, чем в Л Ж. Эти обстоятельства объясняют редкое развитие декомпенсации кровообращения при изолированном поражении ПКС. В большинстве случаев показаниями к операции являются некупирующаяся инфекция и повторные эмболии легочной артерии (Arbulu A., Asfaw I., 1981; Baddou rL.M., Bisno A.L., 1986).

Результаты ряда исследований свидетельствуют о значительном числе осложнений и относительно высокой летальности при протезировании трехстворчатого клапана (Marinelli G., Turinetto B.,

Albanese S. et al., 1990). Это побуждает применять методики, не предусматривающие использование искусственных клапанов: иссечение трехстворчатого клапана или клапана легочной артерии, иссечение одной или двух створок трехстворчатого клапана, различные методики пластики трехстворчатого клапана.

Резекция пораженных участков клапана позволяет санировать очаг инфекции, но сопровождается развитием выраженной регургитации. При резекции клапана легочной артерии проявления развившейся регургитации незначительны. В литературе описаны случаи полного удаления трехстворчатого клапана при ИЭ (Dinubile M., 1987; Yee E.S., Khonsari S., 1989). В то же время, по данным литературы, удаление трехстворчатого клапана и клапана легочной артерии считается возможным только при отсутствии поражения ЛКС и при нормальной функции легких (Robin E., Thomas N.W., ArbuluA. etal., 1975; WrighrJ.S., Glannie J.S., 1978; Yee E.S.,Khonsari S., 1989; Dreyfus G., Serraf A., JebaraV.A. et al., 1990).

Вместе с тем удаление трехстворчатого клапана сопровождается выраженной регургитацией, что может потребовать протезирования клапана в отдаленные сроки после операции. Существующие методики пластических операций в основном рассчитаны на коррекцию недостаточности трехстворчатого клапана, обусловленной дилатацией фиброзного кольца. Модификации основных методик также не предусматривают удаления какой-либо части створок пораженного клапана. Использование их эффективно при ИЭ МКс относительной недостаточностью трехстворчатого клапана. Поражение трехстворчатого клапана, вызванное активным клапанным ИЭ, требует принципиально другой методики коррекции.

Наиболее эффективна методика реконструкции трехстворчатого клапана при активном клапанном ИЭ, включающая в себя резекцию пораженного участка клапана, фиксацию свободного края резецированной створки к непораженным структурам и ликвидацию оставшегося свободного участка фиброзного кольца. При частичном поражении створок трикуспидального клапана резецируется пораженный участок, непораженные ткани сшивают обвивным проленовым швом (при клиновидной резекции) или фиксируют к кольцу П-образными швами с прокладками (при краевой резекции). Свободные хорды подшивают к краю створки. Изменившаяся площадь трикуспидального клапана требует дополнения манипуляций аннулопластикой полукисетным швом.

При изолированном поражении задней створки трехстворчатого клапана она резецируется с последующей аннулопликацией по методике Key.

На сегодняшний день наибольший в мире опыт клапаносохраняющих операций накоплен в ИССХ им. Н.М. Амосова АМН Украины.

Полученные в институте данные свидетельствуют, что использование протезов клапанов сердца не является необходимым при поражении ПКС даже при сочетании его с поражением Л КС и нарушением функции легких.

Еще первые опыты хирургических вмешательств показали улучшение результатов лечения ИЭ. Так, по данным Jung и соавторов (1975), операционная летальность при активном эндокардите составила 37%, по данным Wilson и соавторов (1978), — 27% (Richardson J.V, Karp R.B., Kirklin J.W., Dismukes W.E., 1978; Wilson WR. Wilowske C.J. et al., 1984; Young S., 1987). Усовершенствование методики операций позволило несколько снизить летальность. Так, по данным Arbulu, Asgaw (1987), летальность составляет 37%, Mullapy и соавторов (1989), — 20% после операций по поводу клапанного ИЭ, Colombo и соавторов (1994) — 25%.

Опыт лечения, концентрация больных в одних руках, создание специальных отделений для хирургического лечения больных ИЭ позволило в ряде клиник снизить госпитальную летальность до 5-10% (60). Поданным ИССХ им. Н.М. Амосова АМН Украины, летальность при ИЭ составляет 7,1%.

Отдаленные результаты хирургического лечения больных с этой патологией свидетельствуют, что в большинстве случаев удается полностью ликвидировать септический процесс, нормализовать показатели гемодинамики, ликвидировать явления недостаточности кровообращения, повысить работоспособность, достичь перехода в более высокий функциональный класс.

Выживаемость к 5-му году после операции составляет 80-85%; частота возникновения рецидивов ИЭ в отдаленные сроки после операции - 2-10% (Cukingnan R.A., Carey J.S., WittigJ.H., 1987; Lengyel M., 1987; Watanabe Y, Haverich A., Speier R. et al., 1994). Значительное негативное влияние на результаты операции оказывает длительное неэффективное медикаментозное лечение на дооперационном этапе, наличие абсцессов сердца, тяжелые нарушения функций других органов и систем (ЦНС, печень, почки и др.).

Своевременное выполнение хирургического вмешательства при ИЭ позволяет ликвидировать септический процесс, нормализовать гемодинамику и достичь стойкого положительного эффекта в отдаленные сроки после операции.

## Хирургическое лечение ИЭ протезированных клапанов сердца

Проблемы хирургического лечения протезного ИЭ являются актуальными независимо от видов имплантированных искусственных клапанов сердца и сроков развития заболевания в послеоперационный период. Как правило, в группу протезного ИЭ включают все случаи инфекции имплантированных искусственных клапанов сердца и окружающих их тканей, подтвержденные результатами периоперационных бактериологических исследований крови и тканей, данными эхо КГ, свидетельствующими о наличии вегетации или дисфункции протеза, а также интраоперационного обнаружения признаков активной инфекции.

Частота развития данной патологии составляет 1-9% пациенто-лет в общих группах протезирования клапанов сердца (Glazier J.J. 1991; Kirklin J. K., 1993). Протезный ИЭ может быть следствием исходно существовавшего инфекционного процесса на естественных клапанах сердца или инфицирования имплантированных протезов при лечении ревматических или дегенеративных пороков. Общепризнанным является факт, что наличие инфекции во время имплантации протеза определяет высокую вероятность протезного ИЭ. В группах больных, оперированных по поводу ИЭ, частота возникновения рецидива инфекционного процесса (протезный ИЭ) достигает 25% (Nikonov D., 2002).

Исходя из опыта зарубежных кардиохирургических центров, около половины больных с неосложненными формами протезного ИЭ, вызванного стрептококками, проходят изолированное медикаментозное лечение. После окончания курса антибактериальной терапии возобновляются ежедневные бактериологические исследования крови. В среднем после изолированной медикаментозной терапии выживает не более 50% больных в первый год после установления диагноза (Кнышов Г.В., 2002). Смертность при протезном ИЭ ранних форм составляет 30-80%, поздних форм — 20-40%. Показатели летальности особенно высоки в группах больных с осложненными формами протезного ИЭ (острая дисфункция про-

теза с развитием тяжелой СН, внутрисердечные абсцессы с нарушением проводимости сердца, тромбоэмболия сосудов головного мозга с неврологическим дефицитом, почечная и полиорганная недостаточность).

Таким образом, показаниями к хирургическому лечению больных с протезным ИЭ, получающих изолированную антибактериальную терапию, являются:

- положительные посевы крови на фоне медикаментозного лечения в течение 5 дней
- признаки рецидива ИЭ по завершении курса антибиотикотерапии.

При изолированной антибиотикотерапии по поводу протезного ИЭ всегда высока вероятность хирургического вмешательства при нестрептококковой этиологии заболевания. В большинстве ситуаций степень вирулентности и патогенности возбудителя, а также его резистентность к антибиотикам определяет успех химиотерапии. Резистентную к проводимому лечению бактериемию считают абсолютным показанием к хирургическому лечению.

Независимо от завершенности и клинической эффективности медикаментозного лечения показаниями для проведения экстренного хирургического вмешательства являются:

- появление симптомов СН
- регистрация признаков нарушения функций протеза
- обнаружение внутрисердечных абсцессов
- негативная динамика нарушения проводимости сердца
- грибковая этиология заболевания
- повторные эмболические осложнения.

Хирургическое лечение протезного ИЭ сопровождается высоким операционным риском вследствие наличия признаков полиорганной недостаточности септического генеза, повторности самого вмешательства и наличия обширных очагов экстенсивного распространения инфекционного процесса в области фиброзного кольца. Наличие абсцессов фиброзного кольца является фактором риска рецидивов инфекции, развития параклапанной недостаточности и, как следствие, проведение реопераций в ранний и отдаленный послеоперационный период. Вот почему выбор варианта операции определяет исход хирургического лечения.

Вместе с тем в настоящее время не существует идеальных моделей искусственных клапанов сердца. Независимо от типа искусст-

венных протезов возможны специфические осложнения, повышающие заболеваемость и смертность. К основным причинам со стороны имплантированных искусственных клапанов сердца, осложняющими течение послеоперационного периода, относятся структуральный износ или дисфункция протезов, протезный ИЭ, параклапанная недостаточность, тромбоз протеза, тромбоэмболические осложнения, разрастание неоэндокарда и гемолиз. Наиболее общими, характерными для искусственных клапанов, являются дегенерация створок и необходимость репротезирования для биологических моделей протезов и риск тромбоза протеза и осложнений, связанных с применением непрямых антикоагулянтов при использовании механических моделей. Протезный ИЭ может осложнять течение послеоперационного периода при имплантации любых моделей искусственных клапанов сердца и сочетаться с каждым из перечисленных осложнений. При этом устойчивость к инфекционным осложнениям, как биологических, так и механических протезов, одинакова.

Эти факты объясняют распространение альтернативных методов коррекции клапанных поражений — различные варианты реконструктивных операций с использованием синтетических и аутоперикардиальных заплат, замену аортального протеза аутотрансплантатом клапана легочной артерии (операция Росса) или использование гомотрансплантатов АК, МК или клапанов легочной артерии.

Следует отметить преимущества использования гомотрансплантатов.

Во-первых, это низкая частота развития тромбоэмболических осложнений и отсутствие необходимости принимать непрямые антикоагулянты. Эти осложнения описаны как исключительно редкие во всех публикациях, посвященных использованию гомотрансплантатов, втом числе и при операциях Росса (Ross D., 1992).

Во-вторых, выявлены отличные гемодинамические параметры функционирования гомотрансплантатов по сравнению с таковыми как биологических, так и механических двухстворчатых протезов. Так, W.M. Jaffe(1990),G. Habib( 1996) по результатам эхоКГ37 имплантированных аортальных гомотрансплантатов отметили, что градиент давления на клапане составил 6,0+4 мм рт. ст. (от 2 до 15 мм рт. ст.).

В-третьих, преимуществом гомотрансплантатов является относительно высокая резистентность к инфекции, что определяет их как альтернативный клапанный материал при ИЭ (GlazierJ.J., 1991; Petrou M., 1993). В данном аспекте интерес представляет отсутствие

всякого синтетического материала и, следовательно, низкий риск инфицирования. Кроме того, использование гомотрансплантатов у больных с протезным ИЭ позволяет выполнить более радикальную коррекцию при наличии абсцессов клапанного кольца с использованием техники замены корня аорты. Такие хирургические вмешательства сопровождаются довольно низким риском развития рецидива инфекционного процесса. Так, I.K. Kirklin (1993) поданным 178 наблюдений длительностью в среднем 56 мес сообщает о 3 (1,6%) случаях рецидива ИЭ. I.I. Glazier и соавторы (1991) у 30 больных ИЭ АК с абсцессами корня аорты, которым была произведена замена корня аорты аортальным гомотрансплантатом, не отмечают ни одного случая рецидива инфекционного процесса. По данным M. Albertucci (1994), проанализировавшего результаты 177 репротезирований АК, (из них 40 — по поводу протезного ИЭ), отдаленная (10 лет) выживаемость составила 70%, причем в 88% случаев без рецидивов ИЭ. Многие исследователи отмечают, что наличие ИЭ аортального протеза является основным показанием для имплантации гомотрансплантатов.

Первые имплантации аортальных гомографтов выполнили независимо друг от друга D.N. Ross в 1961 г. и Barrat-Boges B.G. в 1964 г.

В настоящее время только небольшое количество центров может создать условия для оптимальной заготовки и консервации гомотрансплантатов. В то же время в арсенале кардиохирургов имеются механические и биологические протезы различных размеров. Техника имплантации механических/биологических протезов более проста и не требует длительного времени, в то время как имплантация гомотрансплантатов требует большого хирургического опыта и длительного времени коррекции.

Из всего многообразия хирургических методов имплантации гомотрансплантатов в аортальную позицию существует три преимущественных варианта: последовательная имплантация клапанного гомотрансплантата, лишенного опорного материала в субкоронарную позицию; имплантация гомотрансплантата, имеющего в своем основании опорные ткани (стент), предназначенные для фиксирования ткани в области корня аорты; замена корня аорты гомотрансплантатом с реимплантацией устий коронарных артерий (аналогично операции Bentall). Последний вариант хирургической коррекции — наиболее сложный и трудоемкий, но результаты его применения в плане резидуальной НАК наилучшие. Как в митраль-

ную, так и в трехстворчатую позицию проводится полная или частичная имплантация митральных гомотрансплантатов. Во всех случаях хирургическая коррекция завершается использованием опорного кольца.

При сопоставлении техники имплантации гомотрансплантатов с операцией Росса (Ross D., 1992) отмечено, что последняя более сложная, поскольку включает замену АК аутотрансплантатом клапана легочной артерии с последующим использованием гомотрансплантата в легочную позицию. Теоретически этот вид операции более физиологичен в плане коррекции патологии АК, который заменяется собственным клапаном пациента и, следовательно, сопряжен с минимальным риском дистрофических изменений. Однако к недостаткам операции относят: длительность и сложность коррекции, риск повреждения первой септальной ветви передней межжелудочковой артерии, высокая вероятность реоперации по поводу клапана легочной артерии.

Длительность полноценного функционирования гомотрансплантатов является основным моментом, определяющим показания к использованию этого типа протезов. В исследованиях, анализирующих результаты использования неживых гомотрансплантатов (Daly R.C., 1991) и стерилизованных раствором антибиотиков (Baratt-Boyes B.G., 1987), установлено, что длительность их работы аналогична таковой биологических протезов с частотой дегенеративных изменений 30% к 10 годам и 50% — к 15 годам наблюдений. Результаты последних исследований использования криоконсервированных гомотрансплантатов свидетельствуют об отсутствии дегенеративных изменений в 94% случаев на 5-й год и в 89% — на 10-й год после операции (Yacoub M., 1996). Аналогичные данные предоставлены J.K. Kirklin et al. (1993): отсутствие дегенеративных изменений не отмечено в 85% случаев за 8 лет наблюдения. Данные исследований с участием 680 пациентов с криоконсервированными гомотрансплантатами свидетельствуют о том, что доля больных, не нуждавшихся в реоперации, составляет 87% в течение следующих 10 лет и 71% — 15 лет. Не выявлено дегенеративных изменений гомотрансплантатов у пациентов молодого возраста (20-39 лет) в 91 % случаев при длительности наблюдения 10 лет. Эти результаты значительно лучше таковых у больных того же возраста, но с биопротезами, что свидетельствует о высоком риске развития дегенеративных изменений (Jamieson W.R.E., 1988; Burdon TA., 1992).

Долговечность аутотрансплантатов клапанов легочной артерии еще мало изучена, так как данный вариант коррекции используется недостаточно широко. В некоторых сообщениях (Matsuki O., 1996) отмечены наилучшие отдаленные (20 лет) результаты его применения — выживаемость составляет 79%. Доля больных, не нуждавшихся в повторном хирургическом лечении в течение 20 лет наблюдения, составила 85%.

Реоперации по поводу протезного эндокардита сопровождаются высокой госпитальной летальностью — от 24,3 до 62,5% (Kirklin, 1993). Основными факторами риска госпитальной летальности являются: пожилой возраст, экстренность хирургического вмешательства, степень распространенности инфекционного процесса, нестабильность гемодинамики. Качество имплантации новой модели протеза зависит от состояния естественного фиброзного кольца. При возникновении сопутствующих внутрисердечных абсцессов, как правило, следует использовать ауто/гетероперикардиальные заплаты. При циркулярных абсцессах клапанного кольца как вынужденную меру осуществляют транслокацию протеза, однако оптимальным вариантом коррекции все же остается использование гомотрансплантатов.

Профилактика рецидивов инфекционного процесса при хирургическом лечении ИЭ протезированных клапанов затрагивает несколько аспектов.

Во-первых, в случае проведения хирургических вмешательств недопустимо пролонгирование изолированного медикаментозного лечения при наличии признаков экстенсивного распространения инфекции, образования деструктивных участков фиброзного кольца или миокардиальных абсцессов. Любые гнойно-деструктивные очаги инфекции затрудняют эффективную хирургическую санацию, особенно внутри коронарных артерий или проводящих путей сердца (Кнышов Г.В., Руденко А.В., 2001).

Во-вторых, качество самой хирургической коррекции. Радикальное удаление инфицированных тканей, местная обработка антисептиком и нормализация внутрисердечной гемодинамики (пластика или протезирование клапана) должны сочетаться с этиотропной комбинированной антибиотикотерапией. Реконструктивные пластические операции на внутрисердечных структурах следует проводить с минимальным использованием синтетических материалов, являющихся благоприятными зонами инфицирования на фоне бактериемии. Опыт ИССХ им. Н.М. Амосова АМН Украины

свидетельствует о хороших результатах применения аутоперикарда в целях устранения внутрисердечных абсцессов или пластики естественных клапанов сердца (Кнышов Г.В., Руденко А.В., 2002).

В-третьих, коррекция нарушений иммунной системы, разработка методов гипертермической перфузии (39 °-39,5 °С) при хирургическом лечении ИЭ позволяют нормализовать иммунорефлекторные процессы, повысить иммунную реактивность организма (Кнышов Г.В., Воробьева А.М., 2002). В предоперационный период у больных ИЭ обнаруживают высокий уровень концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6), свидетельствующий о септическом состоянии. Использование гипертермической перфузии способствует регуляции иммунного ответа и снижению уровня ИЛ-6 до показателей в норме (Кнышов Г.В., Воробьева А.М., 2002).

# ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

**Первичная профилактика** ИЭ включает следующие направления:

1) Профилактика заболеваний, обусловливающих формирование пороков сердца (в первую очередь ревматизма).

2) Своевременная хирургическая коррекция В ПС и П ПС.

3) Санация очагов инфекции у больных с врожденными и приобретенными аномалиями сердца.

4) Использование с профилактической целью антибиотиков у больных с врожденными и приобретенными аномалиями сердца при проведении различных медицинских манипуляций (стоматологических, урологических, гинекологических, гастроэнтерологических, хирургических), сопровождающихся транзиторной бактериемией (см. «Химиопрофилактика ИЭ»).

Направления **вторичной профилактики** И Э:

1) Санация очагов инфекции.

2) Профилактика госпитальной инфекции:

- строгий противоэпидемиологический режим
- рациональная планировка палат
- рациональное применение антибиотиков, глюкокортикоидных гормонов, цитостатиков
- применение одноразовых шприцев и систем для внутривенных инфузий.

Вторичную профилактику проводят пациентам с ИЭ по выздоровлении (после эффективного консервативного и хирургического лечения).

## Химиопрофилактика ИЭ

### Рекомендации American Heart Association (AHA)

#### Общие принципы

Антимикробная профилактика ИЭ эффективна, если она:

1. Проводится определенному контингенту лиц, входящих в группу риска.

2. Проводится лишь в определенный период.

3. Направлена на специфический возбудитель инфекции.

#### Группы риска, требующие профилактики ИЭ (AHA, 1997)

*Высокий риск*

Протезированные сердечные клапаны

ИЭ в анамнезе

Сложный «синий» ВПС

Палиативные хирургические вмешательства при ВПС с созданием системных анастомозов

*Умеренный риск*

Большинство других ВПС

Приобретенная клапанная дисфункция (в том числе ревматический порок)

Гипертрофическая кардиомиопатия

Пролапс М К с митральной регургитацией и/или утолщенными или дополнительными створками клапана

*Низкий риск* (группа, не требующая профилактики)

Изолированный дефект межпредсердной перегородки

Хирургически корригированный дефект межжелудочковой перегородки или открытый боталлов проток (спустя 6 мес)

Коронарное шунтирование в анамнезе

Пролапс МК без регургитации, утолщения створок и дополнительных створок

Функциональные шумы сердца

Острая ревматическая лихорадка или болезнь Кавасаки без клапанной дисфункции в анамнезе

Имплантированные искусственный водитель ритма или дефибриллятор

Согласно патогенезу ИЭ вегетации образуются после инвазии микроорганизмов из кровотока в зоны поврежденного эндокарда. Таким образом, профилактику ИЭ назначают на тот период, когда ожидается бактериемия. Риск развития ИЭ при кардиохирургических вмешательствах по поводу ППС и ВПС определяют не только исходно существующие заболевания внутрисердечных структур или имплантированные искусственные клапаны сердца, но и многие факторы, способствующие возникновению бактериемии, включающие различные манипуляции в период предоперационной подготовки (установление мочевого катетера, эндотрахеальная интубация, катетеризация центральных вен и лучевой артерии). Наличие инфекции мочевых путей, периферических очагов воспаления может повышать риск развития ИЭ. Сам разрез кожи уже представляет опасность проникновения в кровоток вирулентной микрофлоры. Любые осложнения послеоперационного периода, ведущие к пролонгированию ИВЛ, повышают вероятность возникновения

ассоциированной с ИВЛ пневмонии и тем самым предопределяют риск развития сепсиса. Таким образом, при всех кардиохирургических вмешательствах необходимо профилактическое назначение антибактериальных препаратов для снижения риска возникновения местных и общих инфекционных осложнений, в том числе ИЭ. При отсутствии профилактической антибиотикотерапии признаки И Э появляются уже на 4-й день послеоперационного периода как результат инфицирования *St. epidermidis* или *St. aureus* (Goodman J.S., 1973). Имплантированные искусственные клапаны сердца особенно чувствительны к инвазии микроорганизмов на фоне бактериемии. Ликвидация уже развившегося инфекционного процесса в структурах искусственного клапана сердца и окружающих его тканях затруднительна и малоэффективна вследствие снижения проникновения антибиотиков в очаг воспаления.

Профилактическая антибактериальная терапия в сердечно-сосудистой хирургии показана при:

- всех видах кардиохирургических вмешательств
- реконструкции брюшного отдела аорты
- реконструктивных операциях на сосудах нижних конечностей
- оперативных вмешательствах на сосудах любой области, связанные с имплантацией сосудистых протезов или инородного синтетического материала
- имплантации искусственного водителя ритма.

Профилактическую антибактериальную терапию необходимо проводить короткими курсами и направлять в основном против возможного инфицирования стафилококками. Пенициллиназоустойчивые полусинтетические пенициллины или цефалоспорины являются препаратами выбора. Однако, учитывая возрастающую резистентность стафилококков к пенициллинам, оптимальный режим профилактики обеспечивают препараты цефалоспоринового ряда I-II или IV поколений, выбор которых зависит от обширности и длительности оперативного вмешательства:

цефазолин — 1 г каждые 6 ч в/в в течение 3 дней

или

цефуроксим - 1,5 г каждые 8 ч в/в в течение 3 дней

или

цефепим — 2 г каждые 12 ч в/в в течение 3 дней.

В случаях высокой частоты выявления в стационаре метициллинорезистентных штаммов стафилококков или при аллергии к

цефалоспоринам следует назначать ванкомицин по 15 мк/г каждые 12 ч в/в в течение 3 дней.

В случаях протезирования клапанов сердца ванкомицин можно рассматривать как препарат выбора вследствие значительной распространенности метициллинорезистентных, коагулазонегативных стафилококков и дифтероидов среди возбудителей раннего протезного ИЭ. Ванкомицин рационально применять в комбинации с аминогликозидами в целях предупреждения инфицирования грамотрицательной микрофлорой и развития раневой инфекции:

тобрамицин — 1 мк/г каждые 8 ч в/в или в/м

или

нетилмицин — 2 мк/г каждые 8 ч в/в или в/м

амикацин — 7,5 мк/г каждые 12 ч в/в или в/м.

С профилактической целью антибактериальные препараты назначают за 30 мин до начала операции. Длительность терапии составляет 2-3 сут. Как правило, поводом для завершения терапии является удаление дренажей из операционной зоны.

В большинстве случаев развития спонтанной бактериемии трудно предвидеть, однако хорошо известно, что некоторые медицинские процедуры могут вызывать транзиторную бактериемию и быть потенциальной причиной ИЭ. Так, например, бактериемию можно обнаружить в 18-85% случаев после экстракции зуба. Пик бактериемии достигается в течение 30 с после начала процедуры экстракции и обычно исчезает в течение 10 мин. Бактериемию регистрируют также при различных процедурах в стоматологической, пульмонологической, гастроэнтерологической, гинекологической и урологической практике.

В общем стоматологические процедуры, проводимые выше лимии десны, сопровождающиеся кровотечением, обычно ассоциируются с выраженной бактериемии за счет флоры ротовой полости. Риск бактериемии при фиброэндоскопии не высок, однако он значительно возрастает при дополнительном выполнении инвазивных процедур. Так, например, риск развития бактериемии, связанный с эзофагоскопией, повышается от 4 до 31 %, если процедура сопровождается склерозирующей терапией варикозно расширенных вен пищевода. Риск возникновения бактериемии при проведении эндоскопической холедохопанкреатографии незначителен (5,6%), но при обструкции билиарного тракта — значительно выше (11%).

Далее приведены медицинские манипуляции, требующие профилактических мер в отношении ИЭ (табл. 23).

**Таблица 23**

**Медицинские манипуляции и профилактика ИЭ (АНА, 1997)**

| Зона выполнения | Профилактика рекомендуется | Профилактика не рекомендуется |
|---|---|---|
| Респираторный тракт | Тонзилэктомия/аденоидэктомия<br>Хирургическое вмешательство на слизистой оболочке респираторного тракта<br>Ригидная бронхоскопия | Эндотрахеальная интубация<br>Введение тимпаностомической трубки<br>Фибробронхоскопия |
| Пищеварительный тракт | Пищеводная склерозирующая терапия<br>Дилатация пищевода<br>Эндоскопическая ретроградная холедохопанкреатография на фоне билиарной обструкции<br>Хирургическое вмешательство на слизистой оболочке кишечника | ТЭЭ<br>Эндоскопия с/без биопсии |
| Мочеполовая система | Хирургия предстательной железы<br>Цистоскопия<br>Дилатация мочеиспускательного канала | Влагалищная экстирпация матки<br>Роды естественным<br>путем или путем кесаревого сечения<br>Хирургия неинфицированных тканей |
| Другие | | Катетеризация сердца<br>Имплантация искусственного водителя ритма<br>Рассечение или биопсия кожи |

## Стоматологические манипуляции (АНА, 1997)

### Профилактика рекомендуется

- Экстракция зубов
- Хирургические вмешательства на периодонте, удаление зубного камня
- Имплантация или реимплантация
- Манипуляции на каналах корня зуба
- Установление ортодонтических обручей, но не ортодонтических кронштейнов
- Чистка зубов или имплантантов, при которой возможно кровотечение

### Профилактика не рекомендуется

- Восстановительная стоматология
- Локальное введение анестетиков
- Внутриканальная эндодонтологическая терапия
- При установлении резиновых прокладок
- Удаление швов
- Установление съемных ортодонтических/ортопедических аппаратов
- Электрохирургия
- Взятие оттиска зубов
- Лечение фторидами
- Рентгенография зубов

- Коррекция ортодонтических аппаратов
- Выпадение молочных зубов

В эксперименте установлено, что антибиотикопрофилактика ИЭ эффективна даже спустя 2 ч после проведения медицинской манипуляции. Таким образом, антибиотикопрофилактику ИЭ необходимо проводить как можно раньше после манипуляции, но не позже 2 ч после вероятного начала бактериемии.

## Подострый ИЭ

Большинство случаев под острого ИЭ возникают после стоматологических процедур и вызваны стрептококками, содержащимися в ротовой полости. Гораздо реже они обусловлены другими микроорганизмами, такими как стафилококки или энтерококки. Следовательно, профилактика стоматологических, отоларингологических и пульмонологических манипуляций должна быть направлена в первую очередь на стрептококки, содержащиеся в ротовой полости.

В большинстве ситуаций рекомендуют однократный пероральный прием амоксициллина; при аллергии к пенициллинам — другие препараты (табл. 24).

Парентеральную профилактику скорее следует проводить при серьезных заболеваниях сердца и высоком риске развития ИЭ, чем при такой патологии, как пролапс МК.

Недавно проведенный метаанализ результатов исследований, проведенных с участием пациентов с пролапсом МК, продемонстрировал, что в этой группе смертность от анафилаксии вследствие парентерального введения антибиотиков в целях профилактики ИЖ оказалась выше смертности от самого ИЭ (Devereux R. B. et al., 1994).

Стрептококки, содержащиеся в ротовой полости, обычно чувствительны к амоксициллину и другим антибиотикам, перечисленным в табл. 24. Однако после приема антибиотиков в течение нескольких дней ротовая полость пациента заселяется антибиотикорезистентными микроорганизмами, таким образом, проводимая антибиотикотерапия не обеспечивает адекватной профилактики ИЭ.

Пациентам с высоким риском развития ИЭ, уже принимающим антибиотики по какой-либо другой причине, необходимо по возможности отложить проведение медицинских процедур на время, необходимое на восстановление антибиотикочувствительной флоры ротовой полости.

**Таблица 24**

**Рекомендации по антимикробной профилактике**

| **При стоматологических, отоларингологических и пульмонологических манипуляциях* (AHA, 1997)** | | |
|---|---|---|
| | **Взрослые** | **Дети** |
| Стандартная профилактика | Амоксициллин 2 г ***per*** os* | Амоксициллин 50 мг/кг ***per os*** |
| Пероральный прием медикаментов невозможен** | Ампициллин 2 г в/м или в/в | Ампициллин 50 мг/кг в/м или в/в |
| Аллергия к пенициллинам | Клиндамицин 600 мг ***peros*** или цефалоспорин I поколения 2 г ***per os*** или азитромицин или кларитромицин 500 мг ***peros*** | Клиндамицин 20 мг/кг ***peros*** или цефалоспорин I поколения 50 мг/кг ***per os*** или азитромицин или кларитромицин 15 мг/кг ***peros*** |
| Аллергия к пенициллинам и невозможность перорального приема медикаментов | Клиндамицин 600 мг в/в или цефазолин 1 г в/м или в/в | Клиндамицин 20 мг/кг в/в или цефазолин 25 мг/кг в/м или в/в |
| **При манипуляциях на органах пищеварительной и мочеполовой систем* (AHA, 1997)** | | |
| Пациенты группы высокого риска | • Ампициллин 2 г в/в плюс гентамицин 1,5 мг/кг (до 120 мг) в/в<br>6 ч спустя<br>• ампициллин 1 г в/в или<br>• амоксициллин 1 г ***per os*** | • Ампициллин 50 мг/кг в/в плюс гентамицин 1,5 мг/кг (до 120 мг) в/в<br>6 ч спустя<br>• ампициллин 25 мг/кг в/в или<br>• амоксициллин 25 мг/кг ***per os*** |
| Пациенты группы умеренного риска | Амоксициллин 2 г ***peros*** или ампициллин 2 г в/м или в/в (без гентамицина) | Амоксициллин 2.0 г ***per os*** или ампициллин 2.0 г в/м или в/в (без гентамицина) |
| Аллергия к пенициллинам | Ванкомицин 1 г в/в | Ванкомицин 20 мг/кг в/в |

* Перорально антибиотики принимают за 1 ч; парентерально — за 30 мин до процедуры.

** Индивидуально врач может рассмотреть и другие условия для парентерального введения антибиотиков.

Во время манипуляций на пищеварительном тракте и мочеполовой системе возникает бактериемия, вызванная энтерококками и грамотрицательными энтеробактериями. Последние обнаруживают крайне редко, а энтерококки представляют реальную угрозу для пациентов группы высокого риска. Поэтому профилактика при проведении гастроинтестинальных процедур и манипуляций на мочеполовом тракте в первую очередь направлена на энтерококки. Интенсивность профилактики зависит от степени риска того состояния, на фоне которого может развиться ИЭ. Так, больным группы высокого риска (например, с протезированными клапанами) необходимо парентеральное назначение комбинации ампициллина и гентамицина. В случае умеренного риска достаточно назначения одного (3-лактамного антибиотика.

Практический врач вправе индивидуализировать лечение и назначить в отдельных случаях либо ампициллин парентерально, либо амоксициллин перорально.

В случае аллергии к антибиотикам пенициллиновой группы адекватной заменой ампициллину и амоксициллину может быть ванкомицин, поскольку энтерококки не чувствительны к макролидам и цефалоспоринам.

## Острый ИЭ

Случаи острого ИЭ редко связаны с какими-либо медицинскими манипуляциями, а значит, их трудно предупредить. Не существует особых ситуаций, которые бы требовали превентивной терапии и специфических рекомендаций по их профилактике. Схемы, рекомендованные АНА при подостром ИЭ, обычно не «работают» против основного возбудителя острого ИЭ — золотистого стафилококка.

У пациентов с заболеваниями сердца группы риска ИЭ любые возможные источники инфицирования золотистым стафилококком (абсцессы, пиодермия и др.) должны быть санированы антистафилококковыми антибиотиками. Стандартная терапия по поводу этих инфекционных процессов и будет максимально снижать риск развития ИЭ.

### Профилактика ИЭ (Рекомендации Netherland Heart Association, 1992)

Рекомендации основаны на данных исследований *in vitro,* на экспериментальных моделях ИЭ у животных и клиническом опыте. Рекомендации учитывают такие факторы, как:

- тип поражения сердца
- риск бактериемии как следствие проведения определенных процедур
- длительность и интенсивность бактериемии
- микроорганизм, появление которого в циркулирующей крови ожидается
- его чувствительность к антибиотикам
- вероятность развития ИЭ.

**Заболевания сердца**

*Профилактика ИЭ рекомендуется*

- Протезированные клапаны сердца
- ИЭ в анамнезе
- Пороки АК
- Приобретенная дисфункция МК (ревматическая и др.)
- Пролапс МК с регургитацией
- ВПС
- Открытый артериальный проток
- Коарктация аорты
- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

*Профилактика ИЭ не рекомендуется*

- Пролапс МК без регургитации
- Хирургическое лечение 6 мес назад и более без рецидива
- Реваскуляризация миокарда
- Имплантация искусственного водителя ритма
- Функциональные сердечные шумы

**Манипуляции в ротовой полости и на верхних дыхательных путях**

*Профилактика рекомендуется*

- Все стоматологические процедуры, при которых возможно кровотечение
- Тонзиллэктомия и/или аденоидэктомия
- Вскрытие перитонзиллярного абсцесса
- Дренирование синусов

*Рекомендованы схемы профилактики*

*Стандартная* —амоксициллин 3 г перорально за 1 ч до процедуры

*Альтернативная* — бензатин бензилпенициллин 1,2- $10^6$ МЕв/м за 30-60 мин перед процедурой

*При непереносимости пенициллинов*

Эритромицина этилсукцинат — 1 г перорально за 1 ч до процедуры, затем 500 мг — через 6,12,18ч после приема первой дозы

Лица, которым проводили лечение антибиотиками в течение 1 нед перед процедурой, плюс гентамицин 1,5 мг/кг в/м или в/в

**Профилактика ИЭ при манипуляциях на мочевых путях и пищеварительном тракте**

*Профилактика рекомендуется*

Хирургическое вмешательство на мочевых путях или пищеварительном тракте

Диагностические процедуры на мочевых путях при наличии инфекции

Эндоскопия органов пищеварительного тракта с биопсией у пациентов с протезами сердечных клапанов

*Рекомендованы схемы профилактики*

Амоксициллин — 1 г в/м или в/в плюс гентамицин — 1,5 мг/кг в/м или в/в за 30-60 мин перед процедурой; повторить через 6 ч после приема первой дозы

*При непереносимости пенициллинов*

Эритромицина лактобионат — 500 мг в/в плюс гентамицин — 1,5 мг/кг за 30-60 мин перед процедурой; повторить через 6 ч после приема первой дозы

При иссечении и дренировании инфицированных тканей

*Рекомендована профилактика*

Антибиотикотерапия, направленная против большинства вероятных бактериальных возбудителей

*Стандартная:*

Флуклоксациллин — 2 г перорально или в/м или в/в за 30-60 мин до процедуры; затем — 1 г через 6, 12 и 18 ч после приема первой дозы

*При непереносимости пенициллинов*

Эритромицина этилсукцинат — 1 г перорально за 1 ч перед процедурой; затем — 500 мг через 6,12 и 18 ч после приема первой дозы

Процедуры, при которых профилактика ИЭ не рекомендуется

1. Стоматологические манипуляции, не вызывающие кровотечения, такие как:
   - удаление зубного камня над линией десны
   - подгонка ортодонтических приспособлений
   - удаление молочного зуба
2. Неосложненные роды
3. Эндоскопия пищеварительного тракта с биопсией* или без
4. Бронхоскопия
5. Катетеризация сердца

## Рекомендации Общества по изучению инфекционной патологии (Societe de Pathologie Infectieuse) и Французского общества кардиологов (Societe Francaise de Cardiologie)

Первая попытка внедрить во Франции химиопрофилактику ИЭ была предпринята в 1983 г. Разработанные Французским обществом кардиологов рекомендации были распространены среди врачей общей практики и стоматологов французских клиник. Однако проведенное позже исследование показало, что внедрение рекомендаций в медицинскую практику было крайне ограниченным — большинство врачей были мало осведомлены об их существовании и практически не использовали их в своей практике.

В 1992 г. согласительная конференция, проведенная Французским обществом кардиологов и Обществом по изучению инфекци-

*** Только больным с протезированными клапанами сердца.**

онной патологии, разработала новые рекомендации, которыми в настоящее время широко пользуются врачи Франции.

## Заболевания, ассоциированные с риском возникновения ИЭ

Заболевания, ассоциированные **с** высоким риском возникновения ИЭ:

- Протезированные клапаны сердца
- ИЭ в анамнезе
- «Синие» ВПС

Заболевания, предрасполагающие к возникновению ИЭ:

- Недостаточность АК или МК
- САК
- Двухстворчатый АК
- Пролапс МК с регургитацией и/или утолщением створок
- ВПС (за исключением дефекта межпредсердной перегородки)
- Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

**Рекомендации по химиопрофилактике ИЭ**

Амбулаторные стоматологические и ЛОР-манипуляции

*Нет аллергии к пенициллинам* — амоксициллин 3 г *peros*

*При аллергии к пенициллинам* — клиндамицин 600 мг *per os* или пристинамицин 1 г *peros (всепрепараты принимают за 1ч перед процедурой)*

Стоматологические и ЛОР-манипуляции, проводимые под общим обезболиванием:

*Нет аллергии к пенициллинам* — амоксициллин 2 г в/в + 1 г *peros*

*При аллергии к пенициллинам* — ванкомицин 1 г в/в или тейкопланин - 400 мг в/в *(все препараты принимают за 1ч до процедуры; амоксициллин — дополнительно через 6 ч после в/в введения препарата в дополнительной дозе)*

Урологические манипуляции и манипуляции на пищеварительном тракте:

*Нет аллергии к пенициллинам:* амоксициллин — 2 г в/в + гентамицин 1,5 мг/кг в/в или в/м + амоксициллин - 1 г *peros*

*При аллергии к пенициллинам:* ванкомицин — 1 г в/в + гентамицин — 1,5 мг/кг в/в или в/м

или

тейкопланин (Таргоцид) — 400 мг в/в + гентамицин — 1,5 мг/кг в/в
или в/м *(все препараты для в/в введения применяют за 1ч до предполагаемой проц*

# ЛИТЕРАТУРА


Баланин Н.В., Худавердев И.Н., Гончарова Е.В. Микробиология инфекционного эндокардита // Кардиология. — 1994. — Т. 34, № 3. — С. 75—76.

Барт Б.Я., Пашкова Т.Л. Первичный подострый ИЭ (клиника, диагностикам лечение) // Сов. медицина. — 1986. — JSe 9. — С. 55-58.

Белов Б.С. Инфекционный эндокардит. — В кн.: В.А. Насонова. Ревматические болезни. — М.: Медицина, 1997. — С. 493-495.

Бураковский В.И., Бокерия Л.А. (ред.) Сердечно-сосудистая хирургия. — М.: Медицина, 1993. — С. 436-446.

Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит у больных пожилого и старческого возраста // Терапевт, арх. — 1993. — Т. 65, № 9. — С. 62—64.

Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит. — М.: Старко, 1997. — 96 с.

Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Клинические синдромы поражения почек при современном течении ИЭ // Терапевт, арх. — 1986. — Т. 58, № 8. — С. 48—53.

Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Роль глюкокортикостероидов в лечении инфекционного эндокардита. — В кн.: Применение глюкокортикостероидов при ревматических болезнях. Сб. науч. тр. — М.: Медицина, 1983. — С. 125—126.

ВиноградоваТ.Л., Чипигина Н.С. Подострый инфекционный эндокардит — вопросы диагностики // Терапевт, арх. — 1998. — Т. 70, № 6. — С. 35—38.

Воз1анов О.Ф. Смертшсть населения УкраТни: головт причини, шляхи подолання негативних тенденщй//Журн. АМН Укражи. — 1996.— Т. 2. — С. 191 — 198.

Воробьева А.М., Руденко А.В., Ходаковская Л.Н., БаланникЗ.Т. Опыт применения препарата Вобэнзим для лечения хирургических больных с инфекционным эндокардитом // Укр. кардиол. журн. — 1998. — № 3. — С. 52—54.

Гогин Е.Е., Тюрин В.П. Рецидивирующие и повторные инфекционные эндокардиты — причины и предпосылки (лекция) // Терапевт, арх. — 1998. — Т. 70, № 6. — С. 32-35.

ГрицюкА.И. Пособие по кардиологии. — К.: Здоров'я, 1984. — С . 530—549.

Гуревич М.А., СтефановаС.Я. Инфекционный эндокардит с отрицательной гемокультурой // Клин, медицина. — 1997. — № 7. — С. 68—71.

Гуревич М.А., Тазина С.Я. Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов // Клин, медицина. — 1999. — № 3. — С. 50—53.

Делахае Ф., Реал М.-О., де Гевигней Г, Экошар Р., Делае Ж. Критическая оценка качества лечения инфекционного эндокардита // Междунар. мед. журн. — 1999. — № 5-6. - С 283-287.

Демин А.А., Демин Ал.А. Бактериальный эндокардит. — М.: Медицина, 1978. — 259с.

Дягиль И.С, Выговская Я.И. Лейкемоидные реакции и симптоматические эритроцитозы. — В кн.: А.Ф. Романова (ред.). Справочник по гематологии. — К.: Здоров'я, 1997.-С. 187-208.

КнышовГ.В., БешлягаВ.М., Руденко А.В. и др. Возможности эхокардиографии в определении показаний к оперативному лечению у больных с поражением клапанов при инфекционном эндокардите//Серцево-судинна хірургія. — 1999. — Вип.7. — С. 54.

Кнышов Г.В., БендетЯ.А. Приобретенные пороки сердца. — К., 1997. — С. 9.

Кнышов Г.В., ВовянкоС.И., Воробьева А.М. Изучение протеиназо-ингибиторного баланса в плазме крови больных инфекционным эндокардитом, оперированных с применением гипертермической перфузии // Серцево-судинна хірургія: Щорічник

наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. — 2002. — Вип. 10. — С. 118-121.

Кнышов Г.В., Руденко А.В., Крикунов А.А. Хирургическое лечение активного клапанного инфекционного эндокардита: 20-летний опыт работы. Серцево-судинна хірургія: Щорічник наукових праць Асоціація серцево-судинних хірургів України. —2002. — Вип. 10.— С. 131-134.

Кнышов Г.В., РуденкоА.В., Крыштоф А.Н. и др. Диагностика и лечение инфекционного эндокардита при поражении клапанов сердца // Метод, рекомендации. — К., 1989.-24 с.

Кнышов Г.В., Воробьева А.М., Беспалова Е.Я. идр. Изучение иммунореактивности у больных инфекционным эндокардитом на фоне хронической латентной вирусной инфекции, оперированных с применением гипертермической перфузии. Серцево-судинна хірургія: Щорічник наукових праць Асоціація серцево-судинних хірургів України. — 2002. — Вип. 10. — С. 125-129.

Кнышов Г. В., Воробьева А.М., Беспалова Е.Я. и др. Концентрация IL-6 сыворотки в крови больных инфекционным эндокардитом при гипертермической перфузии. Серцево-судинна хірургія: Щорічник наукових праць Асоціація серцево-судинних хірургів України. — 2002. — Вип. 10. — С. 129-131.

Комаров В.В., Татарченко И.П. идр. Паранеопластическийнебактериальныйтромботический эндокардит// Клин, медицина. — 1999. — № 3. — С. 54—55.

Корнеев Н.В., Тюрин В.П., Чернов М.Ю., Деревянко О.Р., Савина Л.Н., Пестова А. Б. Чреспищеводная эхокардиография в диагностике инфекционного эндокардита// Клин, медицина. — 1999. — № 5. — С. 21-24.

Корытников К. И. К дифференциальной диагностике изменений клапанов сердца при ИЭ// Клин, медицина. — 1997. — № 3. — С. 16-18.

Крикунов А.А., Исаенко В В., Ризк Г.И. и др. Этиология пороков митрального клапана в многолетней динамике // Серцево-судинна хірургія: Щорічник наукових праць Асоціація серцево-судинних хірургів України. — 2002. — Вип. 10. — С. 157-162.

Моисеев В.С., ТраяноваТ.Г, Мильто А.С. Инфекционный эндокардит у наркоманов// Клин, медицина. — 1998. — № 11. — С. 31-34.

Населения Украши 1994: Демографічний щорічник. — Кит: Мшстат Украши, 1995.— 603 с.

Остроумова О.Д., Мартынов А. И. Особенности течения инфекционного эндокардита в гериатрической практике// Клин, медицина. — 1998. — № 3. — С. 47—49.

Рачинский И.Д. Редкие и атипичные проявления ИЭ//Клин, медицина. — 1995. — № 6. - С. 32-35.

Ризк Г.И. Особенности хирургического лечения инфекционного эндокардита, осложненного абсцессами сердца // Серцево-судинна хірургія. Щорічник наукових праць асоціації серцево-судинних хірургів України. — 1999. — Вип. 7. — С. 255—257.

Руденко А.В. Хирургическое лечение активного клапанного инфекционного эндокардита: Дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1996. — 220 с.

Руденко А.В., Крикунов А.А., Исаенко В.В. и др. Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения инфекционного эндокардита митрального клапана // Серцево-судинна хірургіfl: Щор1чник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. — 2002. — Вип. 10. — С. 260—264.

РуденкоА.В., РизкГ.И., Крикунов А.А. и др. Принципы ведения хирургических больных инфекционным эндокардитом, осложненным внутрисердечными абсцессами // Серцево-судинна хірургіfl: Щор1чник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів Украши. — 2002. — Вип. 10. — С. 268-272.

РуденкоА.В., Ризк П.И., Крикунов А.А. Осложнения инфекционного эндокардита, требующие экстренного хирургического вмешательства // Материалы VI конгресса кардиологов Украины. — К.: МОРИОН, 2001. — 150 с.

Спасокукоцкий А.Ю., Валько А.С. Инфекционный эндокардит. — К.: Здоров'я, 1983. — 94 с.

Сторожаков Г.И., Касаткина Т.Б. ИЭ (современные аспекты) // РМЖ, 1996. — № 6. — С. 51—55.

Сумароков А. В. Болезни эндокарда. — В кн.: Е.И. Чазов (ред.) Болезни сердца и сосудов (руководство для врачей). — Т. 2. — М.: Медицина, 1992. — С. 404—427.

Сумароков А. В., Урбанович Е.Г., Данилогорская Ю.А. О месте противовоспалительной и антикоагулянтной терапии при подостром септическом эндокардите // Терапевт, арх. — 1998. - Т 70, № 9. — С. 49-52.

Тареева И.Е., Николаев А.Ю. Поражение почек при подостром инфекционном эндокардите. — В кн.: И.Е. Тареева (ред.). Нефрология. — Т. 2. — М.: Медицина, 1995.— С 275-281.

Теодори М.И. Затяжной септический эндокардит. — М.: Медицина, 1965. —318 с.

Тюрин В.П. Инфекционный эндокардите отрицательной гемокультурой: диагностика и лечение // Клин, медицина. — 1997. — № 7. — С. 68—71.

Тюрин В. П., Корнеев Н.В. Механизмы развития и диагностика инфаркта миокарда при септическом эндокардите //Терапевт, арх. — 1992. — Т. 64, № 4. — С. 55—58.

Тюрин В.П., Сидоренко Л . С , Харланов В.Д. Поражение селезенки при инфекционном эндокардите// Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 1996. - № 2. - С. 37-42.

Фуркало Н.К., Каминский А.К. Клиническая кардиология. — К.: Здоров'я, 1976.— С. 278-287.

Цукерман Т. И, Дубровский В.С., Жадовская И.М. и др. Возможности кардиохирургии влечении активного клапанного инфекционного эндокардита// Кардиология. - 1988. — Т. 9. — С. 31-35.

Цукерман Т. И., Дубровский Т С , Жадовская В.М. идр. Прогноз хирургического лечения клапанного инфекционного эндокардита в активной степени заболевания. — В кн.: Актуальные проблемы сердечно-сосудистой хирургии. Тез. докл. У Всесоюз. конф. сердеч.-сосуд, хирургов (Вильнюс, 1—3 окт. 1986). — М., 1986. — С. 167—170.

Цукерман Т.И., Семеновский М.Л., Дубровский В.С. идр. Опыт хирургического лечения клапанных пороков сердца при инфекционном эндокардите //Клин, медицина. — 1984. — Nb 2. — С. 26-32.

Чекнева Н.С., Стаховская Л.В., Киселева Н.Л., Коробова Л.И. Нервно-психические расстройства при инфекционном эндокардите // Сов. медицина. — 1989. — N9 10.—С. 99-103.

Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита. — СПб, 1995.- 274 с.

Шевченко Ю.Л., Хубулава Г.Г. Инфекционный эндокардит правых камер сердца. - СПб, 1996.— 278 с.

Adlaf E.M., Smart R.G. Drug use among adolescent student in Canada and Ontario; the past, present and future//J. Drug Issues. — 1991. —V 21. — P. 59-72.

Albertucci M., Wfong K., Petrou M. at el. The useofunstented homograft valves for aortic valve reoperations//J. Thorac. Cardiovasc. ***Surg.*** — 1994. —V. 107. — P 152-161.

AlsipS.G., Blackstone E.H., Kirklin J.W., Cobbs C.G. Indications for cardiac surgery in patients with active infective endocarditis//Am. J. Med. — 1985. — V. 78(6B). — P. 138-148.

Ambrose J., Grccnbcrg B.H. Infdective endocarditis//In: R.F. Rakel (ed.). Conn's current therapy. — Philadelphia, 1997. — P. 294-302.

Anderson D.J., Bulkey B H., HutchinsG.M. A clinicopathologic study of prosthetic valve endocarditis in 22 patients: morphologic basis for diagnosis and therapy // Am. Heart J. — 1977.-V. 94-P. 325-332.

Anderson H.J., Staffurth J.S. Subacute bacterial endocarditis in the elderly// Lancet. — 1955.- V 1.- P. 1055-1058.

ArberN., Pras E., Copperman Y. et al. Pacemaker endocarditis. Report of 44 cases and review of the literature. Medicine. — 1994. — V. 73. — P. 299-305.

Arbulu A., Asfaw I. Tricuspid valvulectomy without prosthetic replacement. Ten years of clinical experience / / J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1981. —V. 82. — P. 684-691.

Arbulu A., Asfaw I. Management of infective endocarditis: 17-years experience//Ann. Thorac. Surg. — 1987. — V. 43. — P. 144-149.

Armstrong WS., Shea M. Clinical diagnosis of infective endocarditis. — In: Endocarditis. A multi-disc iplinary approach to treatment. Futura Publishing Company NY. —1999. — P. 107—133.

Arnett E.N., Roberts W.C. Prosthetic valve endocarditis//Am. J. Cardiol. — 1976. — V. 38. — P. 281—282.

Arnow P.M., Quimosing E.M., Beach M. Concequences of intravascular catheter sepsis// Clin. Infect. Dis. — 1993. - V. 150. — P. 778-784.

Aronson M.D., Bor D.H. Blood cultures // Ann. Intern. Med. — 1987. — V. 106. — P. 246-53.

ArveyA., Lenguel M. Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis// Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 1988. — V. 2. — P. 340-346.

AttumA.A., MasriZ., LaredS.F. Infective endocaritis: Diagnosis, treatment and mortality, as related to surgical timing and infectious organism//Texas Heart Just J. — 1987. —V 14.— P. 401-410.

Baddour L.M., Bisno A. L. Infective endocarditis in mitral valve pro)aps: epidemiologic, clinical and microbiologic aspects // Rev. Infect. Dis. — 1986. — V. 8. — P. 117-137.

Bamford J., Hodges J., ^ r l o w C. Late rupture of a mycotic aneurysm after cure of bacterial endocarditis//J. Neurol. - 1986. - V. 233. — P. 51-53.

Bansal R.C. Infectsendocaixlitis// Med. Clin. North. Am. - 1995 —V. 79. —P. 1205-1239.

Baratt-BoyesB.G., Roche A.H.G., Subramanyan R., Pfemberton J.R., Whitlock R.M.L. Long-term follw-up of patients with the antibiotisterelized aortic homograft inserdet freehand in the aortic position//Circolation. — 1987. — 75 (4). — P. 768-77.

Barrow D.L., Prats A. R. Infectious intracranial aneurysm of the extracranial carotid artery: an uncommon complication of bacterial endocarditis//Neurosurgery. — 1990. —V. 27. — P. 562-573.

BarzaM., BruschJ., Bergeron M.G. Penertation of antibiotics into fibrin loci ***in vivo***// J. Infect. Dis. - 1974. — V. 129. — P. 73-78.

BaumgartnerWA., Miller D.C., Reitz B.A. etal. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis//Ann. Thorac. Surg. — 1983. —V. 35. — P. 87-104.

Bayer A.S. Infective endocarditis — state-of-the-art // Clin. Infect. Dis. — 1993. — V. 17. - P. 313-322.

Bayer A.S., Crowell D., Nast C.C. et al. Intravegetation antimicrobial distribution in aortic endocarditis analysed by computer generated model//Chest. — 1990. —V. 97. — P. 611-617.

Bayer A.S., Theofilopoulos A.N., Eisenberg R. et al. Circulating immune complexes in infective endocarditis//N. Engl. J. Med. — 1976. —V 295. — P. 1500-1505.

Bayliss R., Clare C, Oakley C, Somerxielle W et al. The teeth and infectoive eendocarditis // Br. Heart. J. - 1983. - V 50. - P. 506-512.

BennM., HagelskjaerL.H.,Tvede M. Infective endocarditis, 1984 through 1993: aclinical and microbiological survey//J. Intern. Med. — 1997. —V 242. — P. 15-22.

Berbari E.F., Cockerill ER.III, Steckelberg J.M. Infective endocarditis due to unusual or fastidious microorganisms//Mayo Clin. Proc. — 1997. —V. 72. — P. 532—542.

Bergan T. Pharmacokinetics of tissue penetration of antibiotics // Rev. Infect. Dis. — 1981. — V. 3.— R 45-66.

Berlin J.A., Abrutyn E., Strom B. L. et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990//Am. J.Cardiol.- 1995. — V. 76. — P. 933-36.

Bille J. Medical treatment of staphylococcal infective endocarditis // Eur. Heart J. — 1995. — V. 16 (Suppl. B). — P. 80-83.

Bisno A.L., Dismukes W.E., Durack D.T. et al. Antimicrobal treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, and staphylococci//JAMA. — 1989. — V. 261.— P. 1471-1477.

Blair T., Lawrence R. Histoplasmacapsulatum endocarditis //Chest. — 1981. —V. 79. — P. 620.

Blizzard J. Fungal endocarditis. In: A.A. Vlessis, S.F. Boiling (eds.). Endocarditis. A multidisciplinary approach to modern treatment. NewYork: Futura Publishing Company. — 1999.— P. 377-394.

Block E.R., Jennings A.E. 5-Flurocytosineresistance in Cryptococcus neoformans// Antimicrob. Agents. Chemother. — 1973. —V. 3. —P. 649-656.

Bogers A.J.J., \fcn Vreeswijk H., \ferbaan C.J. et al. Surgery and follow-up ofsurgey for active endokarditis//J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1990. —V. 31. — N 4. — P. 39-40.

Bortolotti U., Thiene G., Milano A. et al. Pathological study of infective endocarditis on Hancock porcine bioprostheses//J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1981.—V. 81. —R 934—942.

Botoman V, Surawicz C. Bacteriemia with gastrointestinal procedures // Gastrointest. Endosc. — 1986. — V. 32. — P. 342-346.

Boudoulas H., \fcvuranakis M., Wboley C.F. Valvular heart disease: the influence of chanching etiology on nosology//J. Heart Vblve. Dis. — 1994. —V. 3. — P. 516—526.

Bouvet A. Human endocarditis due to nutritionally variant streptococci: Streptococcus adjacens and Streptococcus defectivus// Eur. Heart J. — 1995. —V. 16 (Suppl. B). — P. 24-27.

Brennan R.O., Durack D.T. The viridans streptococci in perspective// Curent. Clinical Topics in Infectius Disease, V. 5. — NewYork: McGraw-Hill, 1984. — R 253-289.

Brooks J.W., Dismukes W.E. Management of endocarditis: indications for surgical intervention. In: Rupe R.K., Trunkey D.D., Sande M.A. (eds.) New surgical and medical approaches. — NewYork: Churchill Livingstone, 1987. — P. 151 — 166.

Brust J.CM., Dickinson P.C.T., Hughes J.E.D. et al. The diagnosis and treatment of cerebral mycotic aneurysms // Ann. Neurol. — 1990. — V. 27. — P. 238—246.

Buchbinder N.A., Roberts WC. Left sided valvular active endocarditis — a study of 45 necropsy patients // Am. J. Med. — 1972. — V. 53. — P. 20-35.

Bunt T.J. \kscular graft infections: an update//Cardiovasc. Surg. —2001. —V. 9, N 3. — P. 225-233.

Burdon TA., Miller D.C, Oyer RE. et al. Durability of porcine valves at fifteen years in a representative north american patient population // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1992. — V. 103.-P. 238-52.

Bush L.M., Johnson CC Clinical syndrome and diagnosis. — In: D. Kaye (ed.). — Infective endocarditis. — New York: Raven Press, 1992. — P. 99—116.

Cacoub P., Leprince R, Nataf P. etal. Pacemaker infective endocarditis //Am. J. Cardiol. — 1998. — V 82. — P. 480-484.

Calderwood S.B.,Swinski L.A., W&ternauxCM., KarchmerA.W, Buckley M.J. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis //Circulation. — 1985. —V. 72. — P. 31—37.

Cannon L.A., Marshall J. M. Cardiac disease in the elderly population//Clin. Geriatr. Med. - 1993. — V 9. - P. 499-525.

Carmona R.A., Tsao T., Dae M. et al. Myocardial dysfunction in septic shock // Arch. Sui£. — 1985. — V. 120. — P. 30-35.

Chambers H. F ***In vitro*** and ***in vivo*** antistaphyloccocal activities of L-695, 256, acarbapenem with high affinity for the penicillin-binding protein PBP 2a //Antimicrob. Agents. Chemother. — 1995. — V. 39(2). — P. 462-466.

Chambers H. F, Miller R.T., Newman M. D. et al. Righ-sided Staphilococcus aureus endocarditis in intravenous drug abusers//Ann. Intern. Med. — 1988. — V. 109.— P. 610—624.

Chastre J., Trouillet J. L. Early infective endocarditis of prosthetic valves // Eur. Heart J. — 1995 - V 16 (Suppl. B). — P. 32-38.

Chawla K., Ismailer I., Alexander L. L. CT findings in renal ischemia and infarction // Computerized Radiol. — 1984. — V 8. — P. 223-227.

Chen S. C. A., Dwyer D. E., Sorrell T. C. A comparison of hospital and community-acquired infective endocarditis//Am. J. Cardiol. - 1992. — V. 70. - P. 1449-1452.

Choussat R, Thomas D., Isnard R. et al. ftrivalvular abscesses associated with endocarditis. Clinical features and prognostics factors of overall survival in a series of 233 cases // Eur. Heart. J. — 1999. - V 20. — P. 232-241.

Chua J. D., Wilkoff B. L., Juratly N. etal. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices // Ann. Intern. Med. — 2000. — V. 133. — P. 604-608.

Churchill M. A., Geraci J. E., Hunder G. G. Musculosceketal manifestations of bacterial endocarditis // Ann. Intern. Med. — 1977. — V. 87. — P. 754-59.

Cobbs C. G., Gnann J.W. Indications for surgery. — In: M.A. Sande, D. Kaye, R. K. Root et al. Endocarditis (contemporary issues in infectious diseases. V. 2. — New York: Churchill Livingstone, 1984. — P. 201-211.

Cohen PS., Maguire J. H., Wfeinstein L. Infective endocarditis caused by gram-negative bacteria: a review of the literature, 1945—1977// Prog. Cardiovasc. Dis. — 1980. — V. 22. — P. 205-242.

Cohen PS., Maguuire H.J. etal. Infective endocarditis cause by gram-negative bacteria. A review of the literature. 1945-1977 // Prog. Cardiovasc. Dis. — 1988. — V. 22. — P. 205-242.

Cohn L. H. \fclve replacement for infective endocarditis: an overview//J. Cardiac. Surg. — 1989. — V 4.— R 321-323.

Corone P., Levy A., Hallali P., Davido A., Wyler Y, Corone A. A propos de 54 cas d'endocardites infectieuses observes en 32 ans sur une population de 2038 cardiopathies congenitales // Arch. Mai. Coeur. — 1989. - V. 82. — P. 779-784.

Cosgrove D. M., Lytle B.W., Taylor P C. et al. The Carpentier-Edwards pericardial aortic valve/Ten — year results / / J . Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1995. — V. 110. — P. 651—662.

Cowan J. C, Patrick D., Reid D.S. Aortic root abscess complicating bacterial endocarditis: demonstration by computed tomography// Br. Heart J. — 1984. — V. 52. — P. 591—593.

Cremieux A. C., Maziere B., Villois J. M. et al. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoragiography// J. Infect. Dis. — 1989. — V. 159. — R 938-944.

Cremieux A. C., Carbon C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic requirements for antibiotic therapy of experimental endocarditis// Antimicrob. Agents Chemother. — 1992. — V. 36. — P. 2069-2047.

Croft C. H., Wfoodward W, Elliot A. et al. Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native valve infective endocarditis//Am. J. Cardiol. — 1983. — V. 51.— P 1650-1655.

Croft C.H., Woodward W, Elliot A. et al. Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native valve infective endocarditis//Am. J. Cardiol. — 1983. —V. 51. — P 1650-1655.

Croft C.H., Wfoodward W, Elliott A. et al. Analysis if surgical versus medical therapy in active complicated native endocarditis//Am. J. Cardiol. — 1983. —V. 51. —P 1650-1655.

Cukingnan R.A., Carey J. S., WittigJ.H. Early valve replacement inactive endocarditis// Ann. Thorac. Surg. — 1987. — P. 600-617.

Cunnion R.E., SchaerG.L., Parker M.M. et al. The coronary circulation in human septic shock // Circulation. — 1986. - V. 73. — P. 637-644.

d'Agotino R.S., Miller C, Stinson E.B. et al. \blve replacement in patients with activ infective endocarditis//Am. Thorac. Surg. — 1985. —V. 40. — P. 429-438.

Dahl J., Vlessis A.A. Pathological and clinical laboratory diagnosis of infective endocarditis. — In: A.A. Vlessis, S.F. Boiling (eds.) Endocarditis. A multidisciplinary approach to modern treatment. — NewYork: Futura Publishing Company, 1999. — P. 19—78.

Daly R.C., OrszulakTA., SchaffH.V, McGovern E., Wrilace R.B. Long-term resultsofajrtic valve replacement with nonviable homograft//Circulation. — 1991. —V 84(111). — P. 81—88.

Dariouche R.O., Hamill R.J. Antibiotic penetration of and bactericidal activity within endothelial cells//Antimicrob. Agents Chemother. — 1994. —V. 38. — P. 1059-1064.

Darke S., Zador D. Fatal heroin «overdose»: a review //Addiction. — 1996. — V 91. — P. 1765-72.

Darke S., Zador D. Fatal heroin «overdose»: a review //Addiction. — 1996. — V. 91.— P. 1765-1772.

Das S.S., Anderson J.R., Macdonald A.A. et al. Endocarditis due to high level gentamicin resistant Enterococcusfaecium//J. Infect. — 1994. —V. 28. — P 185-191.

Dascher F.D., Franc U. Antimicrobial drugs in human cardiac valve and endocarditis lesions / / J . Antimicrob. Chemother. — 1987. —V. 20. — P. 776-787.

David T.E., Bos J., ChristakisYT. et al. Heart valve operations in patients with activ infective endocarditis//Am. Thorac. Surg. — 1990. — V. 49. — P. 701-705.

David T.E., Komeda M., Brofman PR. Surgical treatment of aortic root abscess // Circulation. — 1989. - V. 80 (suppl. 1). — P. 269-274.

Dayani A.S., Taubert K.A., Wilson W. et al. Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the American Heart Association // JAMA. — 1997. — V. 277. — P. 1794-1801.

Defraigne J.O., Dalem A.M., Demoulin J.C. Surgical manadement of left peart endocRDITIS // Acta Chir. Beld. — 1989. - V 89. - P. 247-252.

Devereux R.B., FraryC.J., Kramer-Fox R. etal. Cost-effectiveness of infective endocarditis prophylaxis for mitral valve prolapse with or without a mitral regurgitant murmur // Am. J. Cardiol. — 1994. — V 74. — P. 1024-1029.

Dhainaut J.F, Huyghebaert M.F, Monsallier J.F et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose and ketones in patients with septic shock //Circulation. — 1987. —V. 75. - P. 533-541.

Dillon J.C, Feigenbaum H., Konecke L.L. et al. Echocardiographic manifestations of valvular vegetations//Am. Heart J. — 1973. —V. 86. — P. 698-704.

DimickJ.B., Pelz R.K., Consunji R. et al. Increased resource use associated with catheter-related bloodstream infection in the surgical intensive care unit // Arch. Surg. — 2001. — V. 136.— P. 229-234.

Dinubile M. Surgery for addiction related tricuspid valve endocarditis//Am. J. Med. — 1987.— V. 82.—R 811-813.

Dinubile M. Surgery for addiction related tricuspid valve endocarditis: caveatentor// Am. J. Med. - 1987. - V. 82. — P. 811-813.

Douglas J.L., Cobbs C.G. Prosthetic valve endocarditis. — New York: Raven Press, — 1992.— P. 375-396.

Dressier F.A., Roberts .C. Infective endocarditis in opiate addicts: analysis of 80 cases studied at necropsy//Am. J. Cardiol. — 1989. - V. 63. — P. 1240-1257.

Dreyfus G., Serraf A., Jebara V.A. et al. \klve repair in acute endocarditis // Ann. Thorac. Sui£. — 1990. — V. 49. — P. 706-713.

Duncan A.K., Vittone J., Fleming K.C. et al. Cardiovascular disease in elderly patients // Mayo. Clin. Proc. — 1996. — V. 71. — P. 184-196.

Durack D.T. Infective and noninfective endocarditis. — In: R.C. Schlaut et al. (eds.). The Heart, 8lhed. — NewYork: McGraw-Hill, 1994. — P. 1681-1709.

Durack D.T. Infective and noninfective endocarditis. — In: Schlant R.C, Alexander R.W etal. (eds.). The Heart, 8'hed. — New York: McGraw-Hill, 1994. - P. 1681-1709.

Durack D.T. Nine controversies in the management of endocarditis. — New York: McGraw-Hill, 1988.-P. 35-45.

Durack D.T, Lukes A.S., Bright D.K. et al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilisation of specific echocardiographic findings//Am. J. Med. — 1994. — V. 96. - P. 200-209.

Durack D.T, Phil D. Prevention of infective endocarditis / / N. Engl. J. Med. — 1995. — V. 332. — P. 38-44.

EliopoulosG.M. Aminogl>cosideresistant enterococcalendocarditis// Infect. Dis. Clin. North. Am. — 1993. — V 7.—P. 117-133.

ElKohen M., MillaireA., LeroyO. Endocardites infectiousestricuspidiennessur sonde de stimulation permanante endocavitaire // Arch. Mai. Coeur. — 1990. — V. 83. — P. 1855— 1857.

ErginM.A., RassiS., Follis F. etal. Annular destruction in acute bacterial endocarditis// J. Thorac. Cardiovasc. ***Surg. —*** 1989. - V. 97. - P. 755-763.

Etienne J., Eykyn S.J. Increase in native valve endocarditis caused by coagulase negative staphilococci: an Anglo-French clinical and microbiological study// Br. Heart. J. — 1990. — V.64. — R 381-384.

Eykyn S.J. Infective endocarditis: some popular tenets debunked?//Heart. — 1997. — V. 77.- P. 191-193.

FarkasJ.C, Liu N., Bleriot J.P., Chevret S., Goldstein F.W., Carlet J. Singleversustriple-lumen central catheter-related sepsis: a prospective randomized study in a critically oil population // Am. J. Med. - 1992. - V. 92. - P. 277-282.

Feinstein E.I. Renal complications ofbacterial endocarditis//Am. J. Nephrol. — 1985. — V. 5. - P. 457-469.

Fernandez-Guerrero M.L. Zoonotic endocarditis// Infect. Dis. Clin. North. Am. — 1993. — V 7. — P. 135-152.

Fernandez-Guerrero M.L., \ferdejo C, Azofra J. et al. Hospital-acquired infective endocarditis not associated with cardiac surgery: en emerging problem // Clin. Infect. Dis. — 1995. — V 20.— P. 16-21.

FioreA.C, IveyT.DF, McKeowen P.T. etal. Patch closure of an aortic annulus mycotic aneurysm//Ann. Thorac. Surg. — 1986. — V. 42. — P. 372-379.

Fishbein M.C., Gissen S.A., Collins J.J. et al. Pathologic findings after cardiac valve replacement withglutaraldehyde-fixed porcine valves//Am. J. Cardiol. — 1977. — V. 40.— P. 331-337.

FlesherA.G., David I., MogtaderA. et al. Mitral valvuloplasty and repair for infective endocarditis//J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1987. — V. 93. — P. 311-315.

Forbes B.A., Granato RA. Processing specimens for bacteria. — In: Murray P R., Baron E.J., Pfaller M.A. et a!, (eds.). Manual of clinical microbiology — ^^kshington D C, American Society for Microbiology Press. — 1995. — P. 265-81.

Fraedrich G., Wfeber Ch., Engler H. et al. Benefits and risks of aprotinin in open heart surgery/ / J . Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1990. — V . 31. — N 4 . — P. 44.

Francioli R Central nervous system complications of infective endocarditis // Infections of the Central. Nervous. System. — New York. Revent, 1991. — R 515-559.

Friedman S.G., Pogo G.J., Moccio C.G. Mycotic aneurysm of the superior mesenteric artery // J. ***Vase. Surg.*** — 1987. — V. 6. — P. 87-90.

Fukushige J., Igarashi H., \feda K. Spectrum of infective endocarditis during infancy and childhood, 20-year review // Pediatr. Cardiol. — 1994. — V. 15. — N 3. — P. 127-131.

Galdiani J.N., Srevens D.A. Fundal endocarditis: Need forguidelines in evaluating therapy // J. Cardiovasc. Suig. — 1977. — V 73. — P. 293-296.

Garvey G.J., Neu H.C. Infective endocarditis-an evolving disease: a review ofendocarditis at the Columbia-Presbyterian Medical Center, 1968-1972//Medicine. — 1978. —V 57. —R 105-127.

Gersony W.M., Hayes C.J. Bacterial endocarditis in patients with pulmonary stenosis, aortic stenosisorventricularseptaldefect//Circulation. — 1977. —V . 56(Suppl. I). —P. 84-87.

Gersony W.M., Hayes C.J., Driscoll D.J. et al. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis and ventricular septal defect //Circulation. — 1993. — V. 87. — (Suppl. I). — P. 121-126.

Gilbert D.N., Dworkin R.J., RaberS.R., Leggett J.E. Outratient parenteral antimicrobial-drag therapy / / N . Engl. J. Med. — 1997. - V. 337. — P. 829-838.

Glazier J.J., \ferwilghen J.O., Donaldson R.M., Ross D.N. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abcess formation by homograft aortic root replacement//J. Am. Coll. Cardiol. — 1991.—V 17. —P. 1177-1182.

Glock Y, Ferrarini J.M., Puel J. et al. Isolated aneurysm of the sinus of Valsalva // J. Cardiovasc. Surg. — 1990. — V. 31. — N 2. — P. 235-238.

Glock Y, Sabatier J., Salvador-Mazencq M., Puel P. Les endocardites sur electrodes endocavitairesde stimulateurscardiaque//Arch. Mai. Coeur. — 1986. — V. 79. — P. 483—488.

Goodman J.S., Schaffuer W, Collins H.A. et al. Infection after cardiovascular surgery: Clinical study including examination of antimicrobial prophylaxis // N. Engl. J. Med. — 1968. — V 287. —P. 117.

Goulet Y, Etienne J., Fleurette J. etal. L'endocardite infectienseen France: characteri-stiques, epidemio!ogiques//Presse Med. — 1986. — V. 15.— P. 1855—8.

Gransden W.R., Eykyn S.J., Leach R.M. Neurological presentations of native valve endocarditis//QJM. - 1989. — V. 73. — P. 1135-1142.

Griffin F.M., JonesG., CobbsC.G. Aortic insufficiency in bacterial endocarditis//Ann. Intern. Med. - 1972. - V. 76. - P. 23-28.

Gross N. J., Tall R. Clinical significance of splinter hemorrhages // Br. Med. J. — 1963. — V. 2.—P. 1496-1498.

Habib G., Ferracci A., Garcia M. et al. Interet de l'echocardiographie dans l'etude des homogreffes et des autogreffesvalvulairesaortiques// Arch. Mai. Coeur. — 1996. — V. 89. — P. 1267-76.

Harris S.L. Definitions and demographics characteristics//In: D. Kaye(ed.) Infective endocarditis. — New-York: Raven Press, — 1992. — P. 1 — 18.

Hart R.G., Kagan-Hallet K., Joerns S.E. Mechanisms of intracranial hemorrhage in infective endocarditis //Stroke. — 1987. —V 18.— P. 1948-1956.

Hart R.G., Foster J.W., Luther M.F., Kanter M.C. Stoke in infective endocarditis // Stroke. — 1990. — V. 21. — P. 695-700.

Heffner J.E. Extracardiac manifastation of bacterial endocarditis // Wfest. J. Med. — 1979.— V. 131.— P. 85-91.

Heid J., Yinnon A. M. Mycotic aneurysm of the external carotid artery // J. Cardiovasc. Surg. — 1994. — V. 35. - P. 329-331.

Heidemann H.T., Gerkins J.F, Spickard WA. et al. Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion//Am. J. Med. — 1983. —V. 75.— P. 476.

HenderW.G., Morris A.S., Rosenkranz E.R., Lytle B., Taylor P., Stevart W., Loop F., Cosgrov D. Mitral valve repair for bacterial endocarditis / / J. Thor. Cardiovasc. Suig. — 1992. — V. 103. — N. 1. —P. 124-128.

Hermans RE. The clinical manifestations of infective endocarditis// Mayo Clin. Proc. — 1982.— V. 57.— P. 15-21.

Higgins M., Lenfant C. Epidemiologie: le decline de la cardiothic ichemique daus la moude occidental. — In: Gandjbakhch, J-P. Ollivier, A. Pavie (eds.). — Maladie coronaire. — Paris: Flammarion, 1995. — P. 75-98.

Hogevik H., Olaison L., Anderson R. et al. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population: a 5-year prospective study// Medicine. — 1995. —V 74. — P. 324-339.

Horstkotte D., Piper C, Niehucs R., Wiemer M., Schultheiss H.P. Late prosthetic valve endocarditis // Eur. Heart J. — 1995. — V 16 (Suppl. B). — P. 39-47.

Hotchkiss R.S., Song S.K., Neill J.J. et al. Sepsis does not impair tricarboxylic acid cycle in the heart //Am. J. Physiol. — 1991. — V. 260. — P. 50-57.

Huang H., DingW, SuZ. et al. Mechanism of the preserving effect ofaprotinin on platelet function and its use in cardiac surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1993. — V. 106. — N 1. — P. 11-18.

Hubaut J.J., Albait B., Fropier J.M. etal. Mycotic aneurysm of the extracranial carotid artery: an uncommon complication of bacterial endocarditis// Ann. ***Vase.*** Surg. — 1997. — V. 11.— R 634-36.

Hwang S.W,Yucel E.K., Bernard S. Aortic root abscess with fistula formation// Chest. — 1997.— V. 111. —P. 1436-1438.

IvertTS., DismukesW.E., CobbsC.G. etal. Prosthetic valve endocarditis //Circulation. — 1984.— V. 69.—P. 223-232.

Stewart J.A., Silimperi D., Harris P. etal. Echocardiography documentation of vegetative lesions in infective endocarditis: Clinical implications// Circulation. — 1980. — V 61. — P. 374-380.

JaflfeWM., Coverdale A., Roche A., Brandt P., Ormiston J.A., Barratt-Boyes B.G. Doppler echocardiography in the assessment of the homograft aortic valve// Am. J. Cardiol. — 1989. — V.63.— P. 1466-70.

Jaffe W.M., Coverdale A., Roche A.H.G., Whitlock R.M.L., Neutze J.M., Barratt-Boyes B.G. Rest and exercise hemodynamics of 20 to 23 mm allograft, Medtronic Intact (porcine), and St-Jude Medical valves in the aortic position//J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1990. — V. 100.- P. 167-74.

Jamieson W.R.E., Rosado L.J., MunroA.I. etal. Carpentier-Edwardsstandart porcine bioprosthesis: primary tissue failure (structural valve deterioration) by age groups //Ann. Thorac. Sur^. — 1988. — V 46. — P. 155-62.

Johnson C M., Rhodes K.H. Pediatpic endocarditis // Mayo. Clin. Proc. — 1982. — V. 57. — P. 86-94.

Johnson J.D., RaffM.J., Barnwell P.A., Chun C H. Splenic abscess complicating infectious endocarditis //Arch. Intern. Med. — 1983. — V. 143. — P. 906-12.

Jones H.R., Siekert R.G., Geraci J.E. Neurologic manifestations of bacterial endocarditis //Ann. Intern. Med. — 1969. - V. 71. —P. 21-28.

Jones R.B., Priest J.B., KuoC.C. Subacute chlamydial endocarditis//JAMA. — 1982. — V. 247. — P. 655-658.

Kammer R.B., Utz J.P. Aspergillus species endocarditis: the new face of a not so rare disease. — Am. J. Med. — 1974. - V. 56. - P. 506-521.

Kanter M.C, Hart R.G. Neurological complications of infective endocarditis // Neurology. — 1991. —V. 41.- P. 1015-1020.

KarchmerA.W. Staphylococcal endocarditis. — In: D. Kaye (ed.). Infective endocarditis. — New York: Raven Press, 1992. — P. 225-249.

Karchmer A.W., Archer G.L., Dismukes W.E. Staphylococcus epidermidis causing ptosthetic valve endocarditis//Ann. Intern. Med. — 1984. — V. 98. — R 447-455.

KarchmerA.W, Stinson E.B. The role of surgery in infective endocarditis. — In: J.S. Remmington, M.S. Swartz(eds.)//Cur. Clin. Top. Infect. Dis. — NewYork: McGrawHill, 1980. — V. 1.— P. 124-157.

Karl T, Winsley D., Stark J., de Leval D., Rees R, Taylor J.F. Infective endocarditis in children with congenital heart disease: comparison of selected features in patients with surgical correction or palliation and those without // Br. Heart J. — 1987. —V. 58. — P. 57—65.

King J. W, Nguyen V.Q., Conrad S.A. Results of a prospective statewide reporting system for the infective endocarditis//Am. J. Med. Sci. - 1988. - V. 295. — P. 517-527.

Kirklin J.K., Kirklin J.W, Pacifico A.D. Aortic valve endocarditis with aortic root abscess cavity: surgical treatment with aortic valve homograft//Ann. Thorac. Surg. — 1988. —V. 45.— p 674-677.

Kirklin J.K., Smith D., Novick W. et al. Long-term function of cryopreserved aortic homografts. Aten-yearstudy//J. Thorac. Cardiovasc. Suig. — 1993. — V. 106. — P. 154-166.

Kloner R.A., Hale S., Alker K. et al. The effects of acute and chronic cocaine use on the heart // Circulation. - 1992. - V. 82. — P. 407-419.

Kloner R.A., Hale S., Alker K., et al. The effects of acute and chronic cocaine use on the heart // Circulation. — 1992. — V. 82. — P. 407-419.

Kreitmann B., Riberi A., Zeranska M. et al. Constitution d'une banque d'homogreffes valvulaires cryopreservees et utilisation clinique chez quatre-vingt-douze patients // Ann. Chir: Chir. Thorac. Cardiovasc. — 1992. — V. 46. — P. 684-9.

Kubak B.M., Nimmagadda A.P., Holt C D. Advances in medical and antibiotic management of infective endocarditis//Cardiol. Clin. — 1996. —V. 14. — P. 405—436.

Lamas C C , Eykyn S.J. Bicuspid aortic valve — a silent danger: anlysis of 50 cases of infective endocarditis// Clin. Infect. Dis., 2000. — V. 30. — P. 276-286.

Lamas C C , Eykyn S.J. Hospital acquired native valve endocarditis: analysis of 22 cases presenting over 11 years// Heart. — 1998. — V. 79. — P. 442-447.

LangleyS.M., Livesey S.A., Tsang V.T. et al. — Long-term results of valve replacement using antibiotic-sterilised homograft in the aortic position // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 1996.— V. 10.— P. 1097-1106.

Le Bris H. Lesendocardite infectieuses de Tenfant—apropos de 34 observations//These Med. Nante. — 1983.— V. 11. —P. 41-44.

Le Gam B., Guivarch G., Boles J.M. et al. Neurologic complications in a group of 86 bacterial endocarditis cases// Eur. Heart J. — 1984. —V. 5 (Suppl. C). — P. 97-100.

Lederman M.M., Sprague L., Willis R.S. et al. Duration of fever during treatment of infective endocarditis// Medicine. — 1992. — V. 71. — R 52-57.

Lengyel M. Risk factors for the development and outcome of prosthetic valve endocarditis // Eur. Heart J. — 1987. — V. 8. — N 1. — P. 371-374.

Lerner P.I.,Wfeinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era//N. Engl. J. Med. — 1966. - V. 274. - P. 199-206.

Lcvinc D.R, Crane L.R., ZervosM.J. Baxteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study// Rey Infect. Dis. — 1986. — V 8.— P. 374-396.

Levison M.E., Bush L.M. Pharmacodinamics of antimicrobial agents// Infect. Dis. Clin. North. Am. — 1989. — V 3. — P. 415-421.

Levy D.M. Centenary of William Osier's 1885 Gulstonian Lectures and their place in the history of bacterial endocarditis / / J . R. Soc. Med. — 1985. — V. 78. — P. 1039-1046.

Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population //Eur. Heart J. — 1998. — V 19. —P. 166-173.

Liepman M.K., Jones P.G., KauflmanC.A. Endocarditis as a complication of indwelling right atrial catheters in leukemic patients//Cancer. — 1984. —V 54. — P. 804-807.

LofflerS., KasperJ., Postulka J. Septic complications in patients with permanent pacemaker. Cor et \fesa. — 1988. - V. 30. - P. 400-404.

Loire $R_M$ Tabib A. Ucndocarditc infectieuse mortelle: aspectsanatomiques actuels; a propos de soixante trois observations //Sem. Hop. ***Paris.*** — 1985. —V. 61. — P. 2463—2466.

Lund O., Pilcgaard H.K., Magnussen K. et al. Long-term prosthesis-related and sudden cardiac-related complication after valve replacement for aortic stenosis//Ann. Thorac. Surg. — 1990.-V. 50.- P. 396-406.

LutasE.M., Robers R.B., Dcvereux R.B.etal. Relation between the presence ofecho-cardiographic vegetations and the complicatio rate in infective endocarditis. //Am. Heart J. — 1986.— V. 112.— P. 107-112.

Lytle B.W., Priest B.P., Taylor PC. et al. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1996. — V. 111.-P. 198-210.

M. Berger, L.A. Delfin, M. Jelven, E. Goldberg. — Two-dimensional Echocardiography findings in right-sided infective endocarditis// Circulation — 1980. —V. 61. — P. 855—861.

MaggeA.Q., Dsanial W.G., Franc G. etal. Echocardiography in infective endocarditis. Reasswssment of prognostic implications of vegetation size detcrmained by the transthoracic and transrsophageal approach / / J . Am. Coll. Cardiol. — 1989. — V 14. — P. 631-638.

Marinclli G., Turinetto B., Albanese S. et al. Surgical treatment of tricuspid valve: long term resulns / / J . Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1990. —V. 31. — N4. — P. 18.

Marks A.R., Choong C.Y., Wryman A.E. Leaflet thickening increases the risk of endocarditis in patients with mitral valve prolapse / / J . Am. Coll. Cardiol. — 1985. — V. 11 (Suppl. A), A.126.

Martino R, Micozzi A., \fcnditti M. et al. Catheter-related right-sided endocarditis in bone marrow transplant recipients// Rev. Infect. Dis. — 1990. —V. 12. — P. 250-257.

Matsuki O., Okita Y, Almeida R.S. et al. Two decades[1] experience with aortic valve re-placement with pulmonary autograft // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1988. — V. 95. — P. 705-11.

McGivcrn D., Ispahani R, Banks D. Factors influencing martality from infective endocarditis in two distric general hospital // Pbstgrad. Med. J. — 1987. — V. 63. — P. 345-349.

McKinsey D.S., RattsT.E., BrisnoA.L. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis//Am. J. Med. - 1987. - V. 82. - P. 681-688.

McLeod R., Remington J.S. Fungal endocarditis. In: S.H. Rahimtoola (ed.) Infective endocarditis. NewYork: Grune& Stratton, 1978. — P. 211-290.

Medoff G., Kobayyashi G.S. Strategies in the treatment of systemic fungal infections // N. Engl. J. Med. - V 106. - P. 145-155.

Mejicano G.C., Maki D.G. Infections acquired during cardiopulmonary resuscitation: estimating the risk and defining strategies for prevention // Ann. Intern. Med. — 1998. — V. 129.— P. 813-828.

Mela T., McGovern B., Garan H. et al. Long-term infection rates associated with the pectoral versus abdominal approach to cardioverter-defibrillator implants //Am. J. Cardiol. — 2001. — V 88.— P. 750-753.

Michel PL., Lung B., Drissi F. Conservative surgery in the treatment of infectious mitral valve inssuficience // Arch. Mai. Coeur. Aiss. — 1994. — V. 87. — N 3. — P. 349-355.

Michel P.M., Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis// Eur. Heart J. — 1995. - V. 16. - P. 2-6.

Mills S.A. Surgical management of infective endocarditis //Ann. Surg. — 1982. —V 195: 367-303.

Moellering R.C. Jr. Principles of antiinfective therapy. — In: G.L. Mangell, R.G. Douglas, J.E. Bennett (eds.). Principles and practice of infectious diseases, 3rd ed. — New York: Churchill Livingstone, 1990. - R 206-217.

Molinary G.H., Smith L., Goldstein M.N. et al. Pathogenesis of cerebral mycotic aneurysms // Neurology. - 1973. - V 23. - P. 325-332.

Moller J.H., Anderson R.C. 1000 consecutive children with a cardiac malformation with 26 to 37 year follow-up // Am. J. Cardiol. - 1992. — V. 70. - P. 661-667.

Moore-Gillon J., Eykyn S.J., Phillips 1. Prostetic valve endocarditis // Br. Med. J. — 1983.— V. 287.— P. 739-741.

Morris C D., Menasche V D. Incidence of endocarditis after surgical repaire of congenital heart defects//Circulation. — 1991. —V. 84(Suppl. III), A.142.

Mugge A., Daniel W.G., Frank G. et al. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic inplications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach / / J. Am. Coll. Cardiol. — 1989. — V 14. — P. 631-638.

Mullany C.H., Mclsaacs D.I., Rowe M.H. The surgical treatment of infective endocarditis // Wid. J. Surd. - 1989.-V. 13. —R 132-135.

Mullany C.J., Mclsaacs A.L., Rowe M.H., Hale G.S. The surgical treatment of infective endocarditis // W>rld J. Surg. — 1989. —V 13. —P. 132-252.

Murdoch J.L.,\\klker B.A., Halpern B.L., Kuzman J.W., McKusick YA. Life expectancy and causes of death in the Marfan Syndrome//N. Engl. J. Med. — 1972. —V. 286. — P. 804-808.

Murphy J.G., Gersh B.J.,StcckelbergJ.M.et al. Risk of late endocarditis following congenital heart repair: 30 yearfollow-up in 610 patients//J. Am. Coll. Cardiol. — 1991. —V 17,A. 135.

Murray B.E. The life and times of the enterococcus//Clin. Microbiol. Rev. — 1990. — V. 3. — P. 46-65.

Myken P.U., Caidachl K., Larsson S. etal. 10-years experience with the Biocor porcine bioprosthesis in the aortic position//J. Heart Valve Dis. — 1994. — V. 3. — P. 648—656.

NcKinsey D.S., RattsT.E., BisnoA.L. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum//Am. J. Med. — 1987. —V. 82. — P. 681-688.

Nelson R.L., Harlcy D.P., Fench W.L, Bayer A.S. Favorable ten-year experience with valve procedures for active infective endocarditis//J. Thorac. Card. Surg. 1984. —V. 87.— N 4. — P. 493-502.

Netzer R.O., Cerny A., Zollinger E. etal. Retrospective analysis of 212 cases of infective endocarditis in Central Europe: factors associated with survival // Excerpta Medica Medical Communications. — 1998. — Abstract: 1486.

Nikonov D., Uiev R., Pctkov D. etal. Early prognosis following aortic valve replacement of ingective endocarditis of aortic valve. Серцево-судинна хірургіfl: Щор4чник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів Украши. —2002. — Вип. 10. — С 317—319.

Nishimura R.A., McGoon M.D., ShubC, Miller FA., Ilstrup D.M., Tajik A.J. Echocardiographically documented mitral valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients // N. Engl. J. Med. - 1985.-V 313.-P. 1305-1309.

Nissen H., Nielsen RE, Frederiksen M. et al. Native valve endocarditis in the general population: a 10-year survey of the clinical picture during the 1980s// Eur. Heart J. — 1992. — V. 13.-P. 872-877.

Nolan RE., Pharm. J., Marcus F.I. Geriatric considerations in cardiovascular therapy — In: R.C. Schlant, R.W. Alexander et al. (eds.). The Heart, 8th ed. — New York: McGraw-Hill, 1994.-P. 2077-2083.

Oakley C M. The medical treatment of cultur-negative infective endocarditis // Eur. Heart J. — 1995. — V. 16 (Suppl. B). - P. 90-93.

O'Brien M.E, Stafford E.G, Gardner M.A.H. etal. — Allograft aortic replacement: long term follow-up//Ann. Thorac. Surg. — 1995. — V 60. — P. 65-70.

Ochoa J., Udekwu A., Billiar T. et al. Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis//Ann. Surg. — 1991. —V 214. — R 621-626.

Ojemann R.G., Heros R.C, Crow:ll R.H. Infectious intracranial aneurysms. In: R.G. Ojemann (ed.) Surgical management of cerebrovascular disease. Second ed. New York: Williams & Wilkins, 1988.-R 337-346.

Oppenheimer E., Tobutt C, Taylor C et al. Death and Survival in a cohort of heroin addicts from London clinic: a 22-year follow-up stady // Addiction. — 1994. — V. 89. — P. 1299-308.

Oppenheimer E., Tobutt C, Taylor C et al. Death and survival in a cohort of heroin addicts from London clinics: a 22-year follow-up study// Addiction. — 1994. —V 89. — P. 1299-1308.

Ormiston J.A., Neutze J.M., Agnew T et al. Infective endocarditis. A lethal disease // Aust. N. Z.J. Med. — 1981. —V 11. - R 620-630.

Palmer S. R., Young S.E. Q fever endocarditis in England and ^les, 1975—81 // Lancet. — 1982.— V. 11. — P. 1448-1449.

Parillo J.E., Burch C, Shelhamer J.H. et al. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock / / J. Clin. Invest. — 1985. —V. 76. —P. 1539-1553.

Payen D., Bernard C, Beloucif S. Nitric oxide in sepsis//Clin. Chest. Med. — 1996. — V. 17. —P. 333-350.

Pelletier L.L.Jr., Petersdorf R.G. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-1972 // Medicine. — 1977. - V. 56. — P. 287-313.

Perry GI., Helmacke F, NandaN.C. etal. Evaluation of aortic insufficiency by color flow mapping//J. Am. Coll. Cardiol. — 1987; 9: 952-959.

Petitalot J.R, Allal J., PoupetJ.Y, Rossi F, Thomas R, Becq-Giraudon B., Barraine R., Sudre Y L'insuffisancecardiaquedans l'endocardite infectieuse//Arch. Mai. CoeurVaiss. — 1985.— V. 78.—P. 525-532.

PetrosA., LambG., Leone A. et al. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock // Cardiovasc. Res. — 1994. — V. 28. — P. 34-39.

Petrou M., Albertucci M., Brecker S.J., Yacoub M.H. An evaluation of unstented aortic homograft for the treatment of prosthetic aortic valve endocarditis (abstract) // Circulation. — 1993.—V. 88.-P. 539.

Pontes J., Parente E, Ruas G. et al. Pulmonary valve endocarditis caused by streptococcus bovis // Rev. Port. Cardiol. — 1994. — V. 13. — N 4 — P. 329-334.

Fowr J., Wing E.J., Talamo T.S. et al. Fatal bacterial endocarditis as a complication of permanent indwelling catheters: report of two cases // Am. J. Med. — 1986. —V. 81. — P. 166-168.

Preiser J., LejeuneR, Roman A. et al. Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial // Crit. Care Med. — 1995. — V. 23. — P. 259-264.

PringleS.D., McCartney, Marshall D.A. etal. Infective endocarditis caused by Streptococcus agalactis// Int. J. Cardiol. — 1989. —V. 24. — P. 179-183.

Pruett T.L., Rotstcin O.D., Anderson R.W. Tricuspid valve endocarditis. Successful treatment with valve-spering debridement and antifungal chemotherapy in a multiogran transplant recipient//Ann. J. Med. — 1986. — V. 80. — P. 116-118.

Pruitt A.A. Neurologic complications of infective endocarditis: a review of an evolving disease and its management issues in the 1990s//Neurologist. — 1995. — N 1. — R 20-34.

Pruitt A.A. Neurological complications of infective endocarditis. In: A.A. Vlessis, S. F. Boiling (eds.). Endocarditis. A multidisciplinary approach to modern treatment. New York: Futura Publishing Company, 1999. — R 177-208.

Pruitt A.A., Rubin R.H., KarchmerA.W. et al. Neurologic complications of bacterial endocarditis// Medicine. - 1978. — V. 57. — P. 329-343.

Quinn J.P., Counts G.W, Myers J.D. Intracardiac infections due to coagulase-negative staphylococcus associated with Hickman catheters // Cancer. —1986. —V 57. — R 1079—1082.

Rabinovich S., Evans J., Smith I.M. etal. A long terms view of bacterial endocarditis// Ann. Intern.Med. — 1965. — V. 63. — P. 185-198.

Rao V, Christakis G.T., Wnsel R.D. et al. Changing pattern of valve surgery // Circulation. - 1996. - V 94 (Suppl II). - P.II-113-11-120.

Raoult D. Treatment of Q fever // Antimicrob. Agent Chemother. — 1993. — V. 37. — R 1733-1736.

Reithmann C, Hallstrom S., Pilz G. et al. Desensitization ofrat cardiomyocyte adenyl cyclase stimulation by plasma of noradrenaline-treated patients with septic shock // Cirk. Shock. — 1993. — V 41. — R 48-59.

Reller L.B. The serum baxterocidal test // Rev. Infect. Dis. — 1986. — V. 8. — P. 803-808.

Reyes M.R, Palutke W.A., Wylin R.F. et al. Pseudomonas endocarditis in the Detroit Medical Center, 1969-1972//Medicine. — 1973. — V. 52. —P. 173-194.

Reyes M.R, Palutke W.A., Wylin R.F. et al. Pseudomonas endocarditis in the Detroit Medical Center—1969-1972// Medicine. — 1973. - V 52. — P. 173-194.

Richardson J.V., Karp R.B., Kirklin J.W et al. Treatment of infective endocarditis: a 10-year comparative analysis//Circulation — 1978. — V. 58. — P. 589-597.

Richardson J.V, Karp R.B., Kirklin J.W, Dismukes W E. Treatment of infective endocarditis: A 10-years Comparative Analysis//Circulation. - 1978. — V. 58. — N 4. — P. 589-597.

Robbins M.J., Soeiro R., Frishman W H. et al. Right-sided valvular endocarditis: etiology, diagnosis, and an approach to therapy//Am. Heart J. — 1986. — V. 111. — P. 128—135.

Roberts R.B. Streptococcal endocarditis: the viridans and beta hemolytic streptococci. — In: Kaye D. (ed.) Infective endocarditis. New York: Raven Press. — 1992. — P. 191-208.

Roberts R.B., KriegerA.G., Schiller N.L. etal. Viridans streptococcal endocarditis: the role of various species, including pyridoxal-dependent streptococci // Rev. Infect. Dis. — 1979. — V. 1.— R 955-965.

Roberts R.B., KriegerA.G., Schiller N.L., Gross K.C. Viridans streptococcal endocarditis: role of various species, including pyridoxal-dependent streptococci // Rev. Infect. Dis. — 1979.-V 1.- P. 955-965.

Roberts W C, Buchbinder N.A. Healed left-sided infective endocarditis. A clinico-patologic study of 59 patients // Am. J. Cardiol. — 1977. — V. 40. — P. 876-88.

Robin E., Thomas N.W, Arbulu A. et al. Hemodynamic consequences of total removal of the tricaspid valve without prosthetic replacement//Am. J.Cardiol. — 1975. —V 35.—P. 481-486.

Robin J., Tronc F, \fedrinne C. et al. Video-assisted tricuspid valve surgery: a new surgical option in endocarditis on pasemaker// Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 1999. —V 16. — P. 243—245.

Rose A.G. Etiology of valvular heart disease // Cur Opin Cardiol. — 1996. — V. 11. — P. 98-113.

RoscA.G. Patology of heart valve replacement / / M T P Press Limited, 1987. — 203 p.

Ross D., Jackson M., Davies J. The pulmonary autograft — a permanent aortic valve // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 1992. — V. 6. — P. 113-117.

Ross D.N. Homograft replacement of the aortic valve //Lancet. — 1962. — V. 2. — R 487.

RubinfeldS., Min K.-W. Leukocytoclastic angiitis in subacute bacterial endocarditis// Arch. Dermatol. - 1977. — V. 133. — R 1073-1074.

Rubinstein E., Noriega E.R., Simberkoff M.S. etal. Fungal endocarditis: analysis of24 cases and review ofthc literature//Medicine. — 1975. — V 54. —P. 331-344.

Rubinstein E., Lang R. Fungal enocarditis// Eur. Heart. J. — 1995. — V 16 (Sappl.B). — P. 84-89.

Rubinstein E., Noriega E.R., Simberkoff M.S., Holzman R., Rahal Jr.J.J. Fungal endocarditis: analysis of 24 cases and review of the literature// Medicine. — 1975. — V. 54. — P. 331—344.

Rubio-Alvarez J., Duran-Munoz D., Sierra-Quiroga J., Garcia-Bengochea J.B. Right heart endocarditis and endocardial pacemakers//Ann. Thorac. Surg. — 1989. — V. 48. — P. 147.

Rutledge R., Kim B.J., Appelbaum R.E. Actuarial analysis of the risk of prosthetic valve endocarditis in 1598 patients with mechanical and bioprosthetic valves // Arch. Sui£. — 1985. — V. 120.- R 469-72.

Saccente M., Cobbs C.G. Clinical approach to infective endocarditis// Cardiol. Clin. — 1996. — V 14.—P. 351-362.

Saffle J.R., Gardner P., Schoenbaum S.C. etal. Prosthetic valve endocarditis. The case for prompt valve replacement // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1977. — V. 73. — P. 416—420.

Saldago A.V, Furlan A.J., Keyes T.F et al. Neurologic complications of endocarditis: a 12-year experience//Neurology. — 1989. — V 39. - P 173-178.

Sanabrin T.J., Alpert J.S., Goldberg R. et al. Increasing frequency of staphylococcal infective endocarditis//Arch. Intern. Med. — 1990. — V. 150. —P. 1305-1309.

Sandre R. MShafran S. D. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years // Clin. Infect. Dis. — 1996. - V. 22. — P. 276-286.

Savage D.D., Garrison R.J., Devereux R.S. et al. Mitral valve prolapse in the general population. The Framinham study//Am. Heart J. — 1983. —V 106.— P. 571-581.

Scheld W.M., Sande M.A. Endocarditis and intravascular infections. In:G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin (eds.) Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 1995. — P. 102-141.

Scheld W.M. Pathogenesis and pathophysiology of infective endocarditis. In: M.A. Sande, D. Kaye, R.K. Root (eds.). Endocarditis. — New York: Churchill Livingstone, 1984. — P. 1-31.

Schoen F.J., Titus J. L., Lawrie G.M. Autopsy-determined causes of death after cardiac valve replacement//JAMA. — 1983. — V. 249. — R 899-902.

Schold C, Earnest M.R Cerebral hemorrhage from a mycotic aneurysm developing during appropriate antibiotic therapy // Stroke. — 1978. — V. 9. — P. 267-268.

Schonberger J., Bredee J., Wim van Oeveren et al. // Preoperative therapy of low-dose aspirin in internat mammary artery bypass operations with and without low-dose aprotimin // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1993. — V. 106. — N 2. — P. 262-267.

Schuler G. Antibiotic therapy of infectious endocarditis when, with what drug, how long // Z. Kardiol. — 1994. — V. 83 — N 1. — P. 2-8.

Schulz R., ^rnerG.S., Fuchs J.B. et al. Clinical outcome and prosthetic val\e endocarditis in the 1990s// Eur. Heart J. — 1996.— V. 17. —R 281-288.

Schwartz D.R., Belkin R.N., PucilloA.L. etal. Aneurysm of the mitral-aortic intervalvular fibrosa complicating infective endocarditis. Preoperative characterisation by two-dimensional and color flow Doppler echocardiography, magnetic resonance imaging, and cineangiography// Am. Heart J. - 1990.— V. 119— R 196-199.

Selton-Suty C, Hocn B., GrentzingerA. etal. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly//Heart. — 1997. —V. 77. — P. 260-263.

Shepard R.E., McDonough K.H., Burns A.H. Mechanism of cardiac dysfunction in hearts from endotoxin treated rats//Circ. Shock. — 1986. — V 19. — P. 371-384.

Silver M.D. Infective endocarditis. In: Silver M.D.(ed.). Cardiovascular pathology. —New York: Churchill Livingstone, 1991. — P. 895-931.

SkehanJ.D., Murray M., Mills P.G. Infective endocarditis: incidence and mortality in the northeast Thames region // Br. Heart J. — 1988. — V. 59. — P. 62-68.

Smith D.A., Leake L., Lofin J.R. et al. Is admission after intravenous heroin overdose necessary?//Ann. Emerg. Med. — 1992. —V. 21. —P. 1326-1330.

Soulie P., Caramanian M., Heulin A., Guerinon J. Lecoeurdansrendocarditeinfectieuse. Etude anatomique//Arch. Mai. Coeur. — 1971. —V. 64.— P. 765-788.

Spelman D.W Q fever: a study of 111 consecutive cases//Med. J. Aust. — 1982. —V. 1.— P. 547-553.

Sporer K.A. Acute herion overdose//Aun. Intern. Med. — 1999. - V. 130. - P. 584-590.

Spray T.L., Roberts W C. Structural changes in porcine xenograft used as substitute cardiac valves. Gross and histologic observation in 51 glutaraldehyde-preserved Hancock valves in 41 patient // Am. J. Cardiol. - 1977. — V. 40. — P. 319-330.

Spyridopoulos I., Helber U., Mewis C. et al. Tricuspi valve endocarditis due to a jet lesion detected by echocardiography en a 27-years-old man with congenital ventricular septal defect // J. Cardiovasc. Surg. - 1996. - V. 37. — P. 517-520.

Stafford W.J., Petch J., Radford D.L. \fegetations in infective endocarditis. Clinical relevance and diagnosis by cross cectional echocardiography// Br. Heart J. —1985. —V. 53. — P. 310—313.

Stamboulian D., Bonyehi P., Arevalo C. et al. Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci// Rev. Infect. Dis. — 1991. —V. 13. — P. 160-163.

Steckelberg J.M., Melton L.J., Ilstrup D.M.etal. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis//Am. J. Med. — 1990. —V. 88. — P. 582-588.

Steckelberg J.N., Murphy J.G., Ballard D. et al. Emboli in infective endocarditis — the prognostic valve of echocardiography//Ann. Intern. Med. — 1991.—V. 114. — P. 635—640.

Stein A., Raoult D. Q fever endocarditis// Eur. Heart J. — 1995. —V. I6(Suppl. B). — P. 19-23.

Stibble J., Kluft C, Brommer E. et al. Enhanced fibrinolytic activity during cardio-pulmonary bypass in open heart surgery in man is caused by extrinsic (tissue type) plasminogen activator// Eur. J. Clin. Invest. - 1984. —V. 14. — P. 375-383.

Strom B.L., Abrutyn E., Berlin J.A. et al. Dental and cardiac rise factors for infective endocarditis//Ann. Intern. Med. - 1998. —V 129. - P. 761-769.

Takahashi T, Hamada Y, Aizaki M. et al. Surgical treatment of active endocarditis with aortic root abscess, left ventricular and right atrial fistulae — report of a child // Nippon Kygbu Geka Gakkai Zasshi. — 1994. - V 42. — P. 580-583.

Terpenning M.S., Buggy B.P., Kauffman C.A. Hospital-acquired infective endocarditis// Arch. Intern. Med. - 1988. — V. 148. — P. 1601-1603.

Terpenning M.S., Buggy B.P., Kauffman C.A. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly//Am. J. Med. — 1987. — V. 83. — P. 626-634.

Ting W, Silwerman N.A., Arzouman D.A. et al. Splenic septic emboli in endocarditis // Circulation. — 1990. — V. 82 (Suppl. IV). — P. 105-109.

Tornos M.P., Olona M., Almirante B. et al. Infective endocarditis in the last 22 years. Why mortality remaines high? // Excerpta Medica Medical Communications. — 1998. — Abstr: 1485.

Tornos M.R, Olona M., Almirante B. et al. Infective endocarditis in the elderly// Excerpta Medica Medical Communications. — 1998. — Abstr: 1488.

Tornos M.R, Olona M., Almirante B. et al. Infective endocarditis in the last 22 years. Why mortality remaines high? // Excerpta Medica Medical Communications. — 1998. — P. 1485.

Trexler Hessen M., Abrutyn E. Gram-negative bacterial endocarditis. — In: D. Kaye(ed.). Infective endocarditis. — New York: Raven Press, 1992. — P. 251-264.

Truninger K., Attenhofer C.H., Seifert B. et al. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated succesfully with antibiotics alone? // Heart. - 1999. — V. 88. - P. 714-720.

Tunkel A.R., Mandell G.L. Infecting microorganisms. In: D. Kaye (ed.). Infective endocarditis. — New York: Raven Press, 1992. — P. 85-97.

Tunstal P. Apparent reccurence of Q fever endocarditis following homograft replacement of aortic valve // Br. Heart J. — 1970. — V. 32. — P. 568-570.

Van der Meer J.T.M., Thompson J., Valkenburg H.A. et al. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. I. Patient characteristics//Arch. Intern. Med. — 1992. — V. 152.— P. 1863-1868.

Van der Meer J.T.M., Thompson J., Vilkenburg H.A. et al. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. II. Antecedent procedures and use of prophylaxis. Arch. Intern. Med. — 1992. — V. 152. — P. 1869-1873.

Van Scoy R.E. Culture negative endocarditis // Mayo Clin. Proc. — 1982. — V. 57. — P. 149-154.

Verheul H.A., Renne B.A., Bouma B.J. et al. Analysis of risk factors for excess mortality after aortic valve replacement//J. Am. Coll. Cardiol. - 1995. - V 26. — P. 1280-1286.

\ferheulH.A., Renne B.A., van den Brink etal. Effects of changes in management of infective endocarditis on outcome in a 25-year period//Am. J. Cardiol. — 1993. —V. 72. — R 682—687.

Victor F., De Plase C, Le Breton H.et al. Pasemakerlead infection: echocardiography features, management and outcome // Heart. — 1999. — V. 81. — P. 82—87.

Victor F, Place C D., Camus C et al. Pace-maker lead infection: echocardiography features, management, and outcome//Heart. — 1999. —V. 81. — P. 82-87.

Vlessis A.A., Bartos D., Muller Ret al. Role of reactive $0_2$ in phagocyte-induced hypermetabolism and pulmonary injury//J. Appl. Physiol. — 1995. —V 78. — P. 112-116.

Vlessis A.A., Goldman R.K., Trunkey D.D. New concepts of pathophysiology of oxygen metabolism during sepsis // Br. J. Surg. — 1995. — V 82. — P. 870-876.

Vlessis A.A., Hovaguimian H., JaggersJ. et al. Infective endocarditis: ten-year review of medical and surgical therapy //Ann. Thorac. Surg. — 1996. —V. 61. — P. 1217—1222.

Vo N.M., Russel J.C, Becker D.R. Mycotic emboli of the periferal vessels: analysis of 44 cases // Surgery. — 1981. — V. 90. — P. 541-545.

\fon Rein C F, Levy B.S., Arbeit R.D. etal. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definition//Ann. Intern. Med. — 1981. —V 94. — P. 505-518.

N\kgner D., Young V, Tannenbaum . Mammalian nitrate biosynthesis: incorporation of $^{15}NH_3$ into nitrate is enhanced by endotoxin treatment// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1983. — V 80.- R 4518-4521.

Wallace A.G., Young W.G., Osterhout S. Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement//Circulation. — 1965. —V 31. — P. 450—453.

Witanabe Y, Haverich A., Speier R. et al. Surgical treatment of active infectiv endocarditis with paravalvular involvement / / J. Thorac. Cardiovasc. Suig. — 1994. —V. 107. — N1. — R 171-177.

W&tanakunakorn C Antimicrobial therapy of endocarditis due to less common bacteria. — New York: Grune & Stratton, 1981. — P. 123-133.

Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990: a review of 210 episodes //Medicine. — 1993. - V. 72. — P. 90-102.

Wfeinstein L., Brusch J.L. Infective endocarditis. — New York: Oxford University Press, 1996.- 520 c.

Wfeinstein L., Rubin R.H. Infective endocarditis—1973 // Prog. Cardiovasc. Dis. — 1973. _ V. 16.-P. 239-274.

Wfeinstein L., Schlesinger J.J. ftathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis//N. Engl. J. Med. — 1974. — V. 291. — P. 832-837.

Whitby M., Fenech A. Infective endocarditis in adults in Glasgo, 1976-1981 // Int. J. Card. - 1985. — V. 7. — P. 391-403.

Williams R.G., Kavanagh K.M., Teo K.K. Pathophysiology and treatment of cocaine toxicity: impicationsforthe heart and cardiovascular system//Canad. J.Cardiol. — 1996. — V. 12. — P. 1295-1301.

Wilson M.L., MirrettS. Recovery of select rare and fastidious microorganisms from blood cultures//Clin. Lab. Med. — 1994. — V. 14. — P. 119-131.

Wilson W.R., Wilowske C.J. et al. Treatment of streptomycin-resistant enterococcus endocarditis//Ann. Inter. Med. — 1984. —V. 100. — P. 816-823.

Wfoo P., Carpenter M. A., Trunkey D.D. Ionized calcium: the effect of septic shock in the human // J. Surg. Res. — 1979. — V. 26. — P. 605-610.

Woods G.L., Wbod R.P., Shaw Jr. B.W. Aspergillus endocarditis in patients without pror cardiovascular surgery: report of a case in a liver transplant recipient and review // Rev. Infect. Dis. - 1989. - V 11. - P. 263-272.

Wrighr J.S., Glannie J.S. Excision of tricuspid valve with later replacement in endocarditis of drug addiction //Thorac. — 1978. —V. 33. — P. 518-519.

Yacoub M., RasmiN. R. H. SundtTM. etal.—Fourteen year experience with homovitalhomografts for aortic valve replacement / / J . Thorac. Cardiovasc. Suig. — 1995. —V. 110. — P. 186-194.

Yee E.S., Khonsari S. Right sided infective endocarditis; valvulectomy, or replacement // J. Cardiovasc. Surg. — 1989. — V. 30. — P. 744-748.

Yeh T.J., Hall D.P., Ellison R.G. Surgical treatment of aortic valve perforation due to bacterial endocarditis: a report of six cases //Am. Surg., 1964, \fol. 30. — P. 767—769.

Yeh T.J., McAllister C.K. Osier's nodes and the recognition of infective endocarditis: a lesson of diagnostic importance//South. Med. J. — 1987. —V. 80.— P. 735-757.

Young S. Aetiologe and epidermiology of infective endocarditis in England and Wales // J. Antimicrob. Chemother. — 1987. —V. 20. — P. 7-14.

Zehr K.J., Liddicoat J.R., Salazar J.D. et al. The autopsy: still important in cardiac surgery // Ann. Thorac. Surg. — 1997. — V 64. — P. 380-383.

Zeien L.B., Klatt E.,C. Cardiac valve prostheses at autopsy//Arch. Pathol. Lab. Med. — 1990.- V. 114.- P. 933-937.