

# Инфекционный эндокардит

# **Инфекционный эндокардит (ИЭ) – редкое, но одно из наиболее тяжелых заболеваний сердца**

**Летальность при ИЭ составляет:**

- 11-27% во время лечения в стационаре;**
- 18-40% при более длительной оценке (в течение года);**
- достигает 84% в тяжелых случаях острого ИЭ, потребовавших госпитализации в отделение интенсивной терапии**

**Более половины больных нуждаются в кардиохирургическом лечении**

**ИЭ – сердечно-сосудистое заболевание, которое возникает при инфицировании бактериями, грибами или риккетсиями эндокарда:**

- **клапанов сердца**
- **поверхностей внутрисердечных инородных материалов, располагающихся на пути тока крови (протезы клапанов, постоянные кардиостимуляторы и др.)**
- **редко пристеночного эндокарда**

# Возбудители современного ИЭ

## Типичные

- **Стафилококки:** коагулазапозитивные (*S.aureus*) и коагулазанегативные стафилококки (*S.epidermidis* и другие).
- **Стрептококки:** стрептококки зеленящей группы (*S.mitis*, *S.sanguis*, *S.oralis*, *S.salivaris*, *S.mutans*, *S.milleri*, *Gemella morbillorum*), *S.bovis*, *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *Abiotrophia* и другие стрептококки
- **Энтерококки:** *E.faecalis* и *E.faecium*.
- **НАСЕК группа:** - Грам-отрицательные бактерии *Haemophilus*, *Aggregatibacter* (ранее *Actinobacillus*) *actinomycetem-comitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*

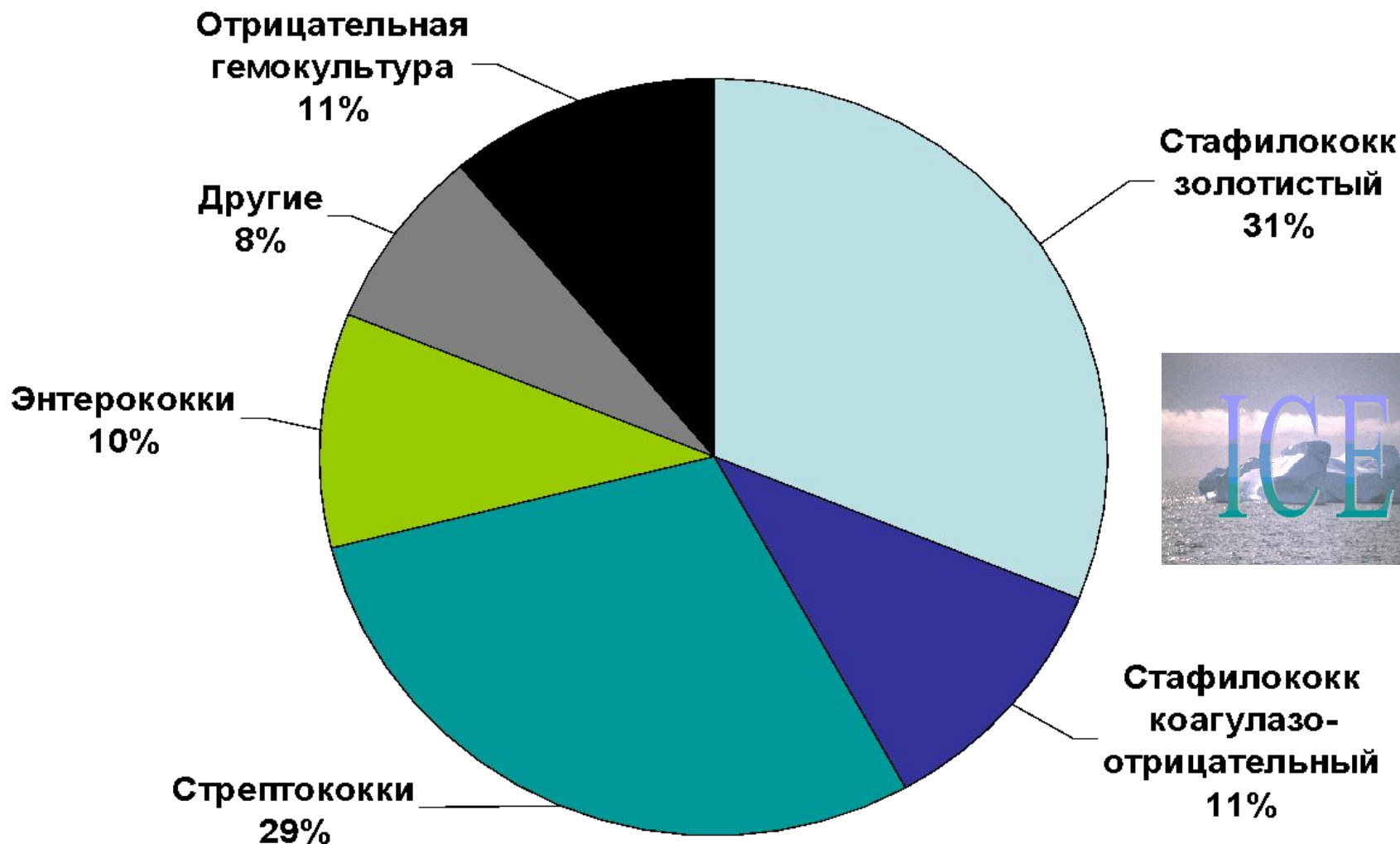
## Более редкие

- **Другие Грам-отрицательные бактерии:** грам-отрицательные аэробные бактерии - *Salmonella*, *Enterobacter*, *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Neisseria gonorrhoeae*, условно патогенные нейссерии, *Moraxella catarrhalis*, менингококки

## Редкие

- **Грибы:** *Candida* и *Aspergillus*
- *Bartonella*, *Chlamydia*, *Coxiella burnetii*, *Brucella*, *Legionella*, *Tropheryma whipplei*, *Nocardia* и другие микроорганизмы.

# Возбудители ИЭ у 2781 больных ИСЭ -PCS (2009) – 80% Грам+ кокки



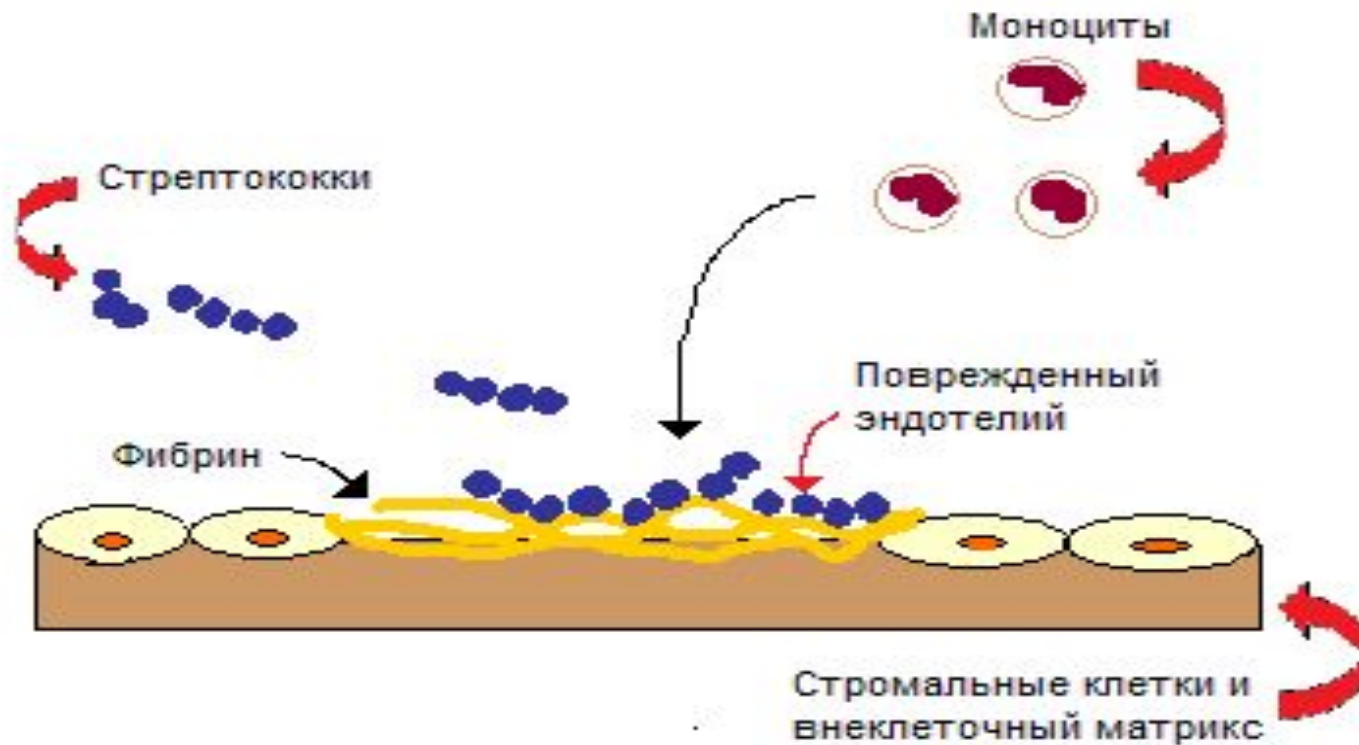
# Патогенез ИЭ

- Инфицирование эндокарда происходит при транзиторной или стойкой бактериемии, вызванной микроорганизмами, которые способны фиксироваться на эндокарде и образовывать биопленки
- Прилипание микроорганизмов облегчается наличием механического или воспалительного поражения эндотелия, отложением фибрина при предрасполагающем заболевании сердца



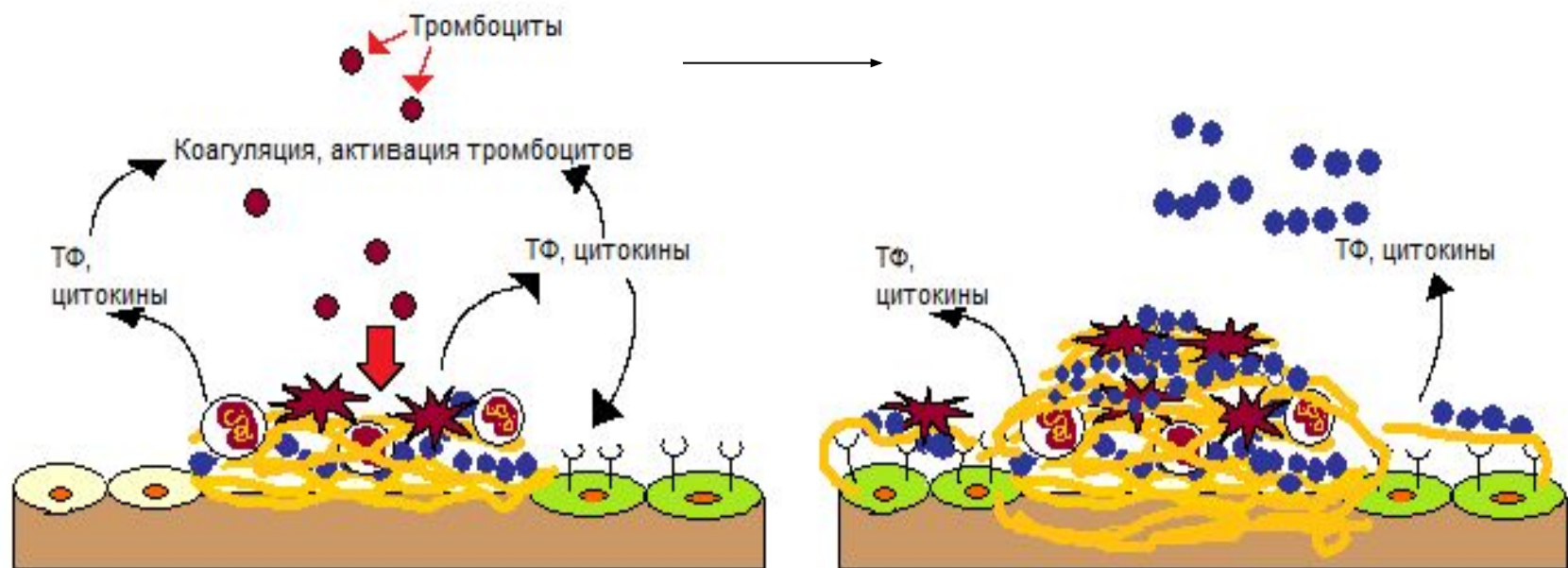
## **Ситуации с высоким риском бактериемии, предрасполагающие к инфицированию эндокарда:**

- **Плохое состояние зубов и инвазивные стоматологические вмешательства (экстракция зуба)**
- **Инвазивные медицинские процедуры (открытые операции на сердце, внутривенные катетеры, внутрисердечные устройства, гемодиализ и другие)**
- **Внутривенное введение наркотиков наркоманами**
- **Травмы, ожоги и инфекции кожи**
- **Хронические воспалительные заболевания или опухоли кишечника, органов мочеполовой системы**
- **Очаговые инфекционные воспалительные процессы**
- **Сепсис**



При гемодинамическом микроповреждении эндотелия микроорганизмы, имеющие **фибрин-связывающие** адгезины, фиксируются к сгусткам фибрина, образующимся в местах контакта крови с внеклеточным матриксом и стромальными клетками

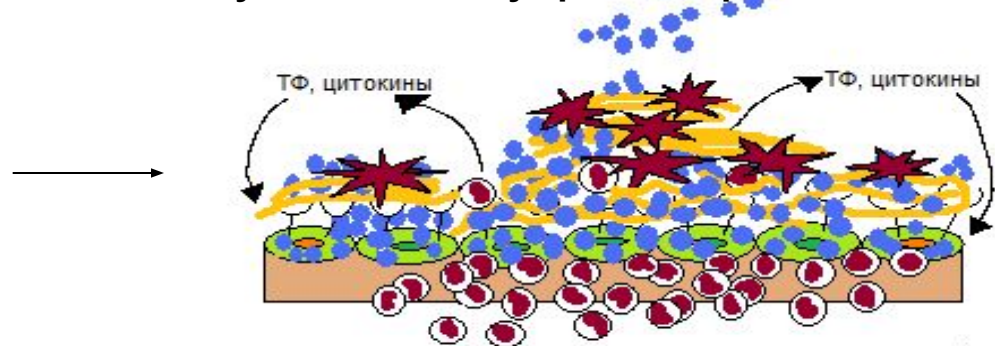
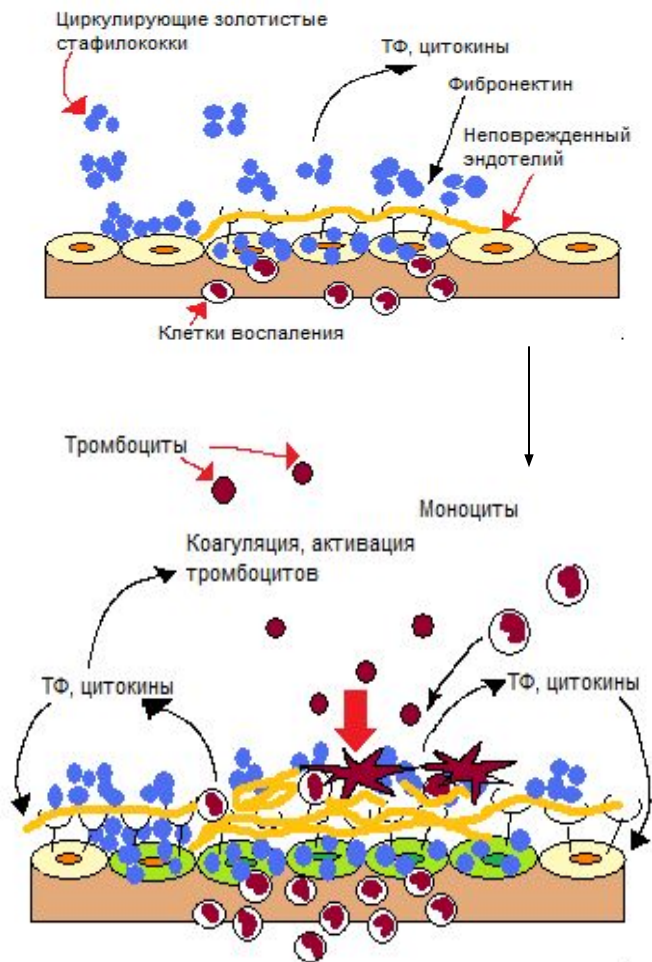




**Фиксированные микроорганизмы привлекают моноциты и индуцируют продукцию ими тканевого фактора и цитокинов; эти медиаторы местно активируют каскад коагуляции, привлекают и активируют тромбоциты и индуцируют продукцию цитокинов, интегрина и экспрессию тканевого фактора расположенными рядом клетками эндотелия, способствуя дальнейшему отложению фибрина, тромбоцитов и росту «вегетации».**

# Начальные этапы инфицирования эндокарда микроорганизмами, имеющими **фибронектин – связывающие адгезины**:

1. при местном воспалении эндотелиальные клетки экспрессируют интегрин, которые связывают фибронектин плазмы, к которому фиксируются микроорганизмы через фибронектин связывающие белки клеточной стенки, это приводит к интернализации бактерий;
2. в ответ на инвазию эндотелиальные клетки продуцируют тканевой фактор и цитокины, которые поддерживают локальное тромбообразование и распространение воспаления;
3. внутриклеточные бактерии лизируют эндотелиальные клетки, (секретируя мембрано активные протеины), делая возможным контакт крови с субэндотелиальными факторами (белками внеклеточного матрикса, тромбопластином и тканевыми факторами), что также способствует локальному тромбообразованию



**ИЭ может развиваться при  
бактериемии у людей с ранее  
здоровым сердцем, но вероятность  
этого заболевания многократно  
возрастает при ряде  
предрасполагающих заболеваний  
сердца.**

# Заболевания сердца с **высоким** **риском** присоединения ИЭ

- Протезированные клапаны сердца (в том числе биологические трансплантаты)
- Сложные врождённые пороки сердца «цианотического» типа (в том числе после хирургической коррекции\*)
- Ранее перенесенный инфекционный эндокардит
- Сформированные хирургически системные или легочные сосуды.

\* в течение первых 6 месяцев после операции полной коррекции с протезированием

*(European Society of Cardiology Guidelines, 2004)*

# Заболевания сердца со **средним** **риском** присоединения ИЭ



- Приобретённые клапанные пороки сердца
- Врожденные пороки сердца «нецианотического» типа, включая бicuspidальный аортальный клапан (исключается вторичный дефект межпредсердной перегородки)
- Проплапс митрального клапана с выраженной регургитацией или значительным утолщением клапана (миксоматозная дегенерация)
- Гипертрофическая кардиомиопатия.

*(European Society of Cardiology Guidelines, 2004)*

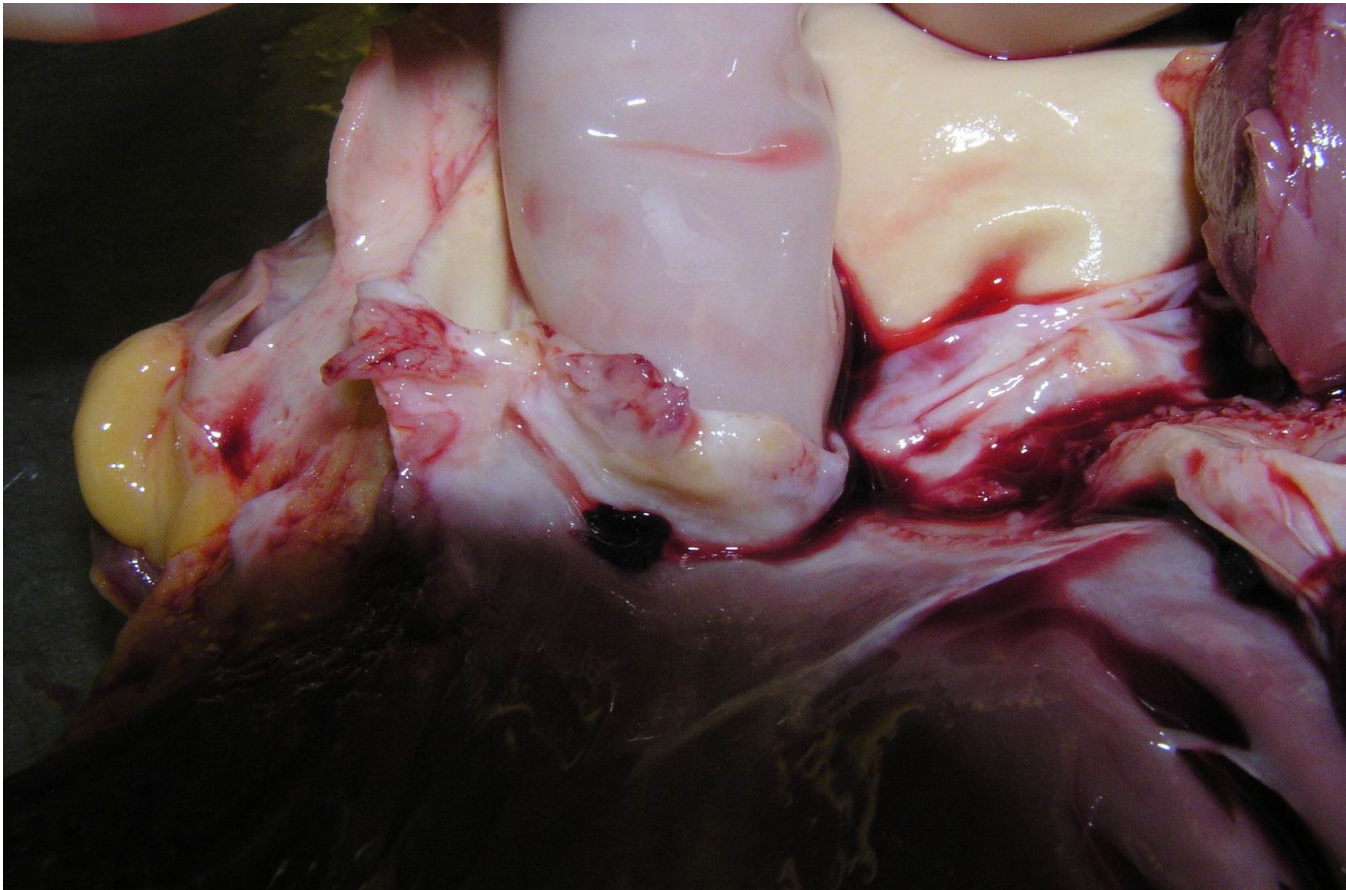
# Заболевания сердца с **НИЗКИМ** **риском** присоединения ИЭ

- Вторичный дефект межпредсердной перегородки.
- После хирургических операций по поводу перевязки открытого артериального протока и пластики дефекта межпредсердной перегородки.
- Пролапс митрального клапана без регургитации.
- После операции аортокоронарного шунтирования.
- После имплантации электрокардиостимулятора.

# Поражение сердца при ИЭ

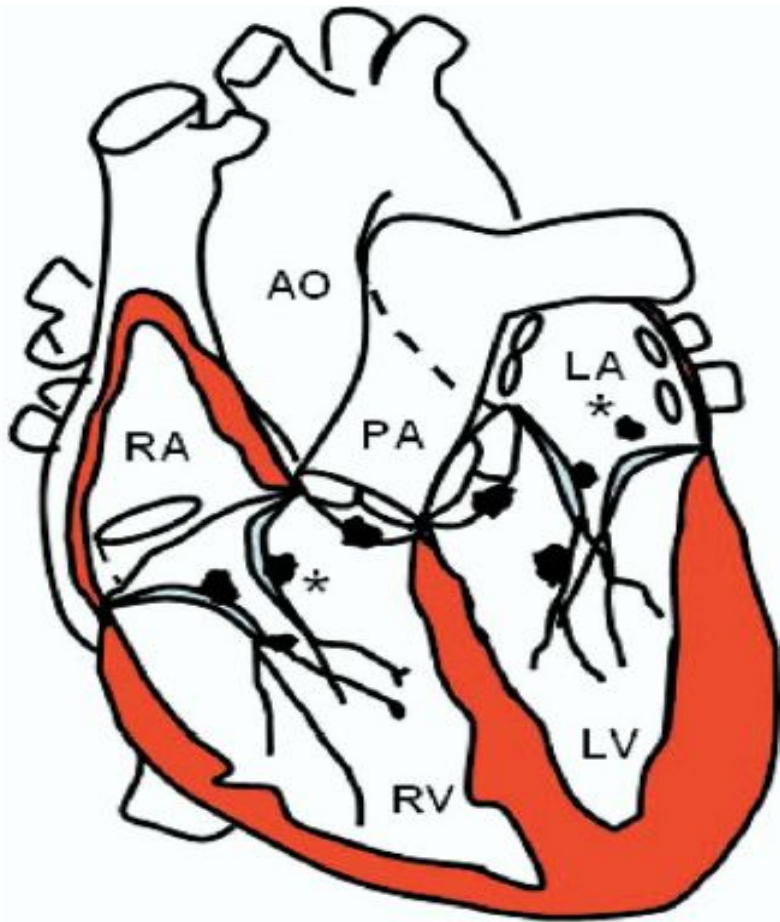
- **тромботические инфицированные «вегетации», на эндокарде или имплантированном материале, в основании которых происходит изъязвление с деструкцией прилежащих тканей (перфорации, разрывы створок, аневризмы створок)**  

- **новая дисфункция клапанного протеза или вновь сформированная клапанная регургитация**  

- **подострая сердечная недостаточность**
- **внутрисердечные абсцессы**

**На эндокарде образуются тромботические инфицированные «вегетации», в основании которых происходит изъязвление с деструкцией прилежащих тканей**





# Типичная локализация инфекционного эндокардита – места, испытывающие «гидравлический удар»



- линия смыкания створок на желудочковой поверхности аортального клапана
- линия смыкания створок на предсердной поверхности митрального или трикуспидального клапанов
- пристеночный эндокард со стороны «сброса» при дефекте межжелудочковой перегородки

# Патогенетические механизмы внесердечных поражений при ИЭ

1. Кардиогенные эмболии фрагментами вегетаций.
2. Иммунопатологические механизмы:
  - *Повышенный уровень ЦИК 71% (50 -100%).*
  - *Вторичная криоглобулинемия (смешанная II типа и III типа) (почти у 90%)*
  - *Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), реагирующие с протеиназой 3, и перинуклеарные ANCA*
  - *Другие аутоантитела*
3. Инфекционно-токсические механизмы.
4. Гемодинамические нарушения.

# Классификация ИЭ

## Клинико-морфологический вариант

- Первичный ИЭ (развивается на интактном сердце);
- Вторичный (на измененном сердце)

## Клинический вариант течения

- Острое
- Подострое

## Особые формы ИЭ

- ИЭ протезов клапанов;
- ИЭ кардиостимулятора;
- ИЭ наркоманов;
- ИЭ при гемодиализе;
- ИЭ пристеночный;

# Инфекционный эндокардит инъекционных наркоманов: «русская болезнь» XXI века

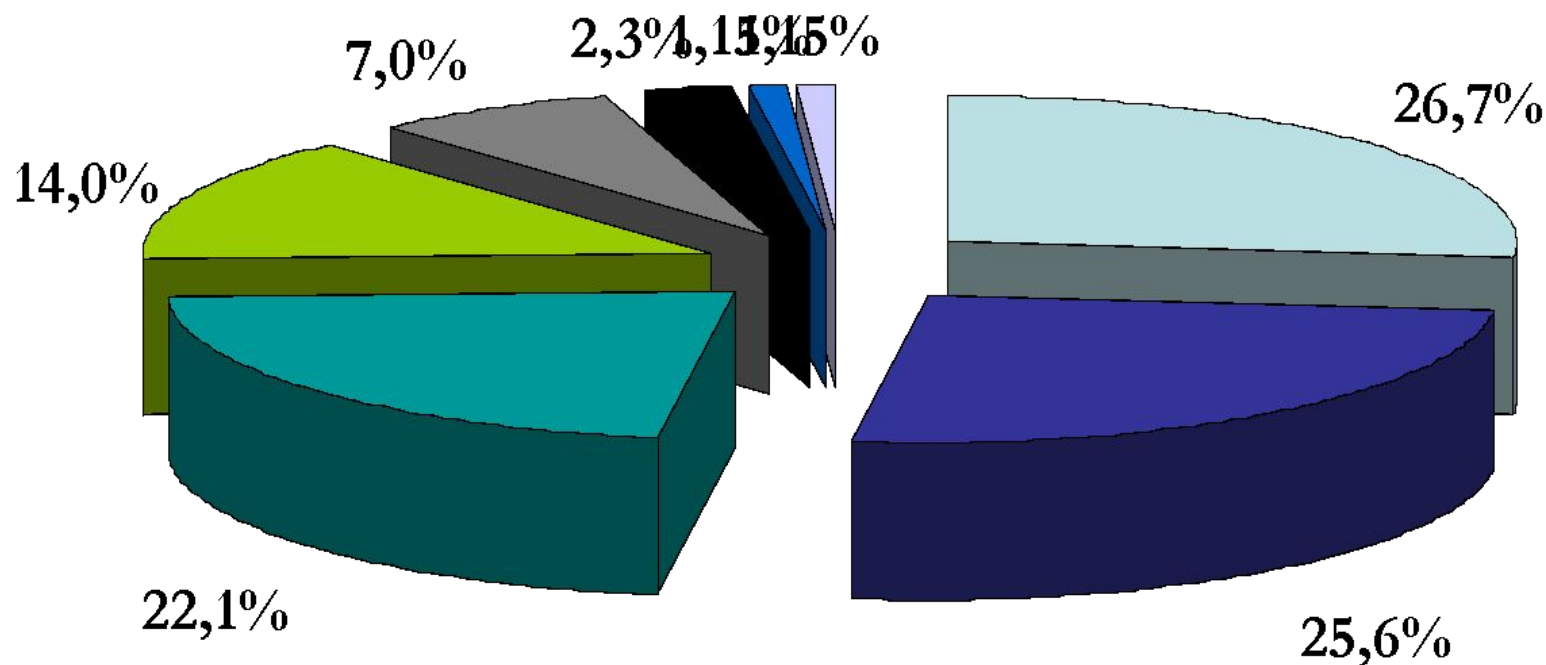


- Преимущественная локализация на трикуспидальном клапане
- 50-70% возбудителем является золотистый стафилококк

# Клинические симптомы ИЭ

- **Неспецифические общие симптомы, обусловленные системным воспалением и бактериемией:** лихорадка  $>38$ , ознобы, спленомегалия, уменьшение массы, увеличение СОЭ, С-реактивного белка, лейкоцитоз – **у 90% лихорадка с ознобами\***
- **Сердечные симптомы, обусловленные образованием вегетаций и деструктивными изменениями клапана:** **новый шум клапанной регургитации** (систолический при митральной локализации, протодиастолический при аортальной локализации, систолический при локализации на трикуспидальном клапане), и сердечная недостаточность (подострая) - одышка, реже отеки ног – **у 85% шум регургитации**
- **Внесердечные проявления, обусловленные кардиогенными эмболиями (инсульт др.) или иммунно-воспалительные (узелки Ослера, гломерулонефрит, васкулит, артрит и др.) – у 25% эмболии**

# Кардиогенные эмболии при ИЭ наблюдаются у **20-30%** больных



- Эмболии церебральных артерий
- инфаркт почки
- Э артерий конечностей
- эмболия мезентериальных артерий

- инфаркт селезенки
- инфаркт миокарда
- инфаркт печени
- Эмболия артерии глаза

# Микрососудистые эмболии при ИЭ



- Пятна Жаневье 4 -10%
- Узелки Ослера 4 – 62,2% (20%)\*
- Пятна Лукина 24 – 76% (24%)\*
- Подногтевые кровоизлияния (А)
- Пятна Рота

\* По нашим наблюдениям







# Микрососудистые поражения глаза при ИЭ



**Пятна Лукина**



**Пятна Рота**  
(эмболия или васкулит мелких артерий  
сетчатки)

# «Барабанные» пальцы при ИЭ



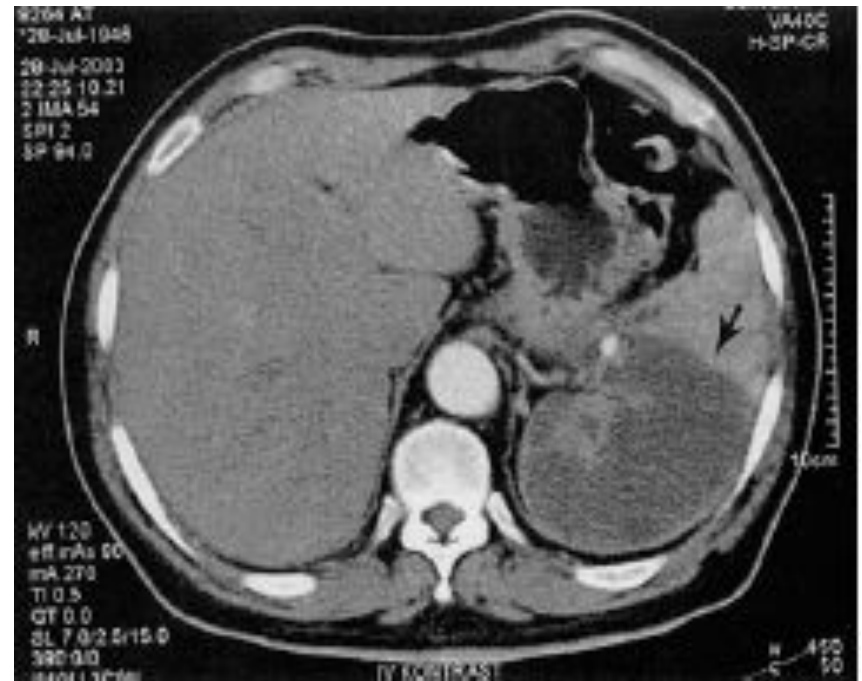
# Неврологические проявления ИЭ

- Эмбологенный инсульт (ишемический, геморрагический) - ИЭ может дебютировать инсультом в 4-14% (*Jones, Brain 1989*)
- Кровоизлияние в мозг
- Острая токсическая энцефалопатия
- Менингоэнцефалит
- Гнойный менингит
- Абсцесс мозга
- Микотическая (инфекционная) аневризма внутричерепных артерий

# Поражение селезенки наблюдалось у 64% больных ИЭ

- Спленомегалия у 64%
- Инфаркт селезенки у 7,9%
- Разрыв селезенки у 0,7%
- Абсцесс селезенки у 0,35%

**Спленомегалия –  
независимый  
предиктор диагноза  
ИЭ (Todd AJ et al QJM.  
2006;99:22–31)**



# Типы поражения почек при ИЭ

- 1. Эмбологенные поражения почек**
  - Инфаркт почки 7,8%
  - Абсцесс почки 0,8%
  - Кровотечение и ретроперитонеальная гематома при разрыве микотической аневризмы почечной артерии 0
- 2. Иммуно-воспалительные поражения почек**
  - Гломерулонефрит острый 23%
  - Гломерулонефрит быстро прогрессирующий 2,3%
  - Вторичный амилоидоз почек 0
- 3. Токсические и гемодинамические поражения почек**
  - Острый интерстициальный нефрит 0,8%
  - Кортикальный некроз почки 0
  - Острый канальцевый некроз почки 0
- 4. Изолированная преходящая гематурия или протеинурия неуточненного генеза 12,8%**

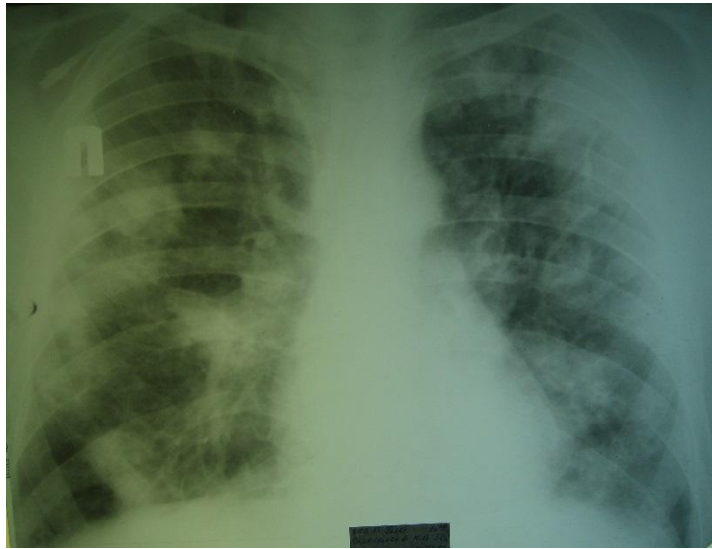


# Поражение легких при ИЭ трикуспидального клапана у наркоманов

- Септическая эмболия легочной артерии **90,9%** (65-100%)
- Синдром острого повреждения легких, острый респираторный дистресс-синдром **12,5%** (13,2%\*)
- Пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii* у наркоманов больных СПИД

\* В.И.Уланова, В.И.Мазуров 2007

# Осложнения септической эмболии легочной артерии при ИЭ правых отделов сердца



- Инфильтративные изменения в легких выявляются рентгенологически у 83 %<sup>1</sup> (55-100%)<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> по нашим наблюдениям

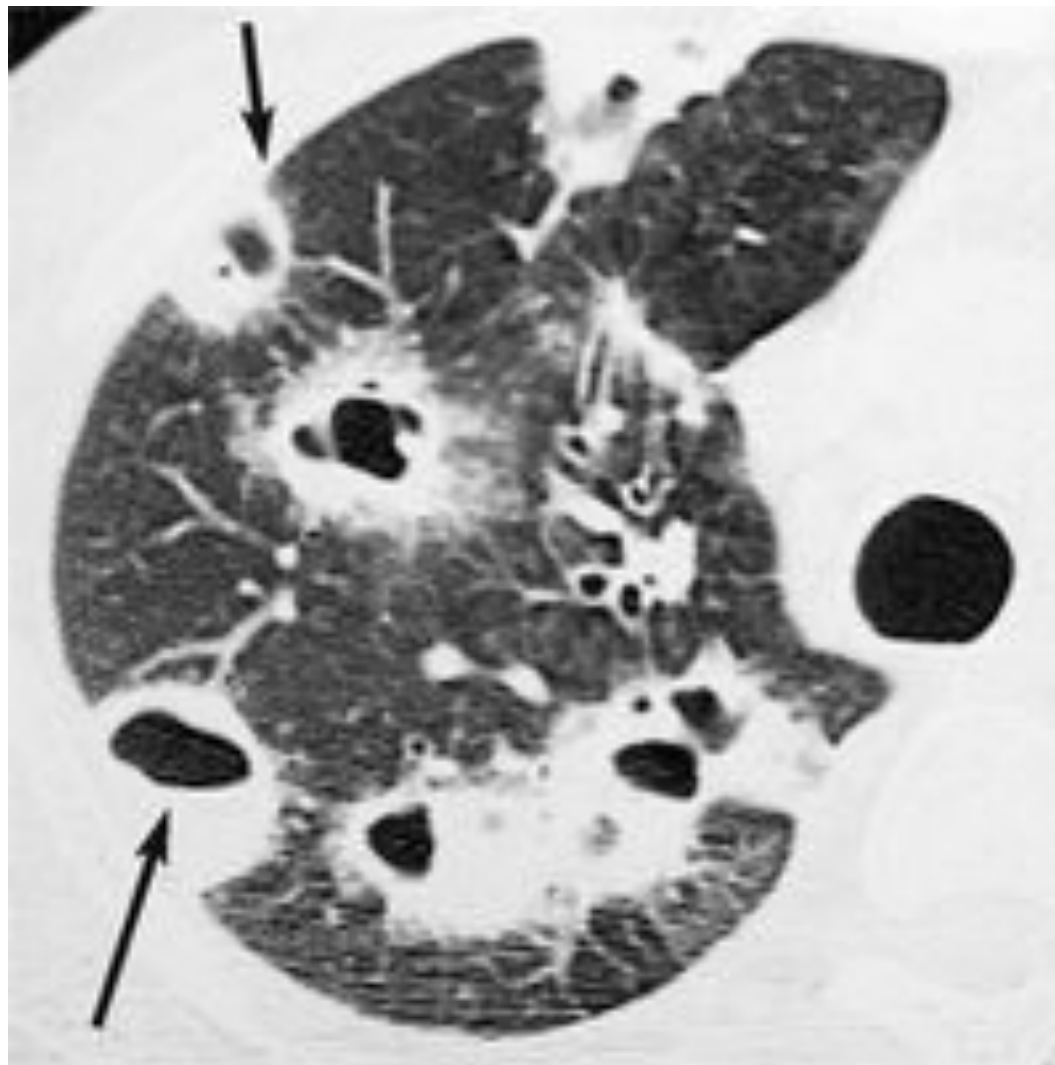
- <sup>2</sup> по данным литературы (В.И. Уланова, В.И. Мазуров 2007; Zuo L, Guo S, Rong F 2001; Karchmer A.W. 2005; Zuo LE, Guo S. 2007; Moss R, Munt B. 2003; Remetz MS, Quagliarello V 1992; Robbins MJ, Soeiro R, Frishman WH et al. 1986.)

- Абсцесс легких;
- Плевральный выпот;
- Эмпиема плевры;
- Инфаркт легких;
- Легочное кровотечение;
- Пневмоторакс;
- Микотическая аневризма легочной артерии





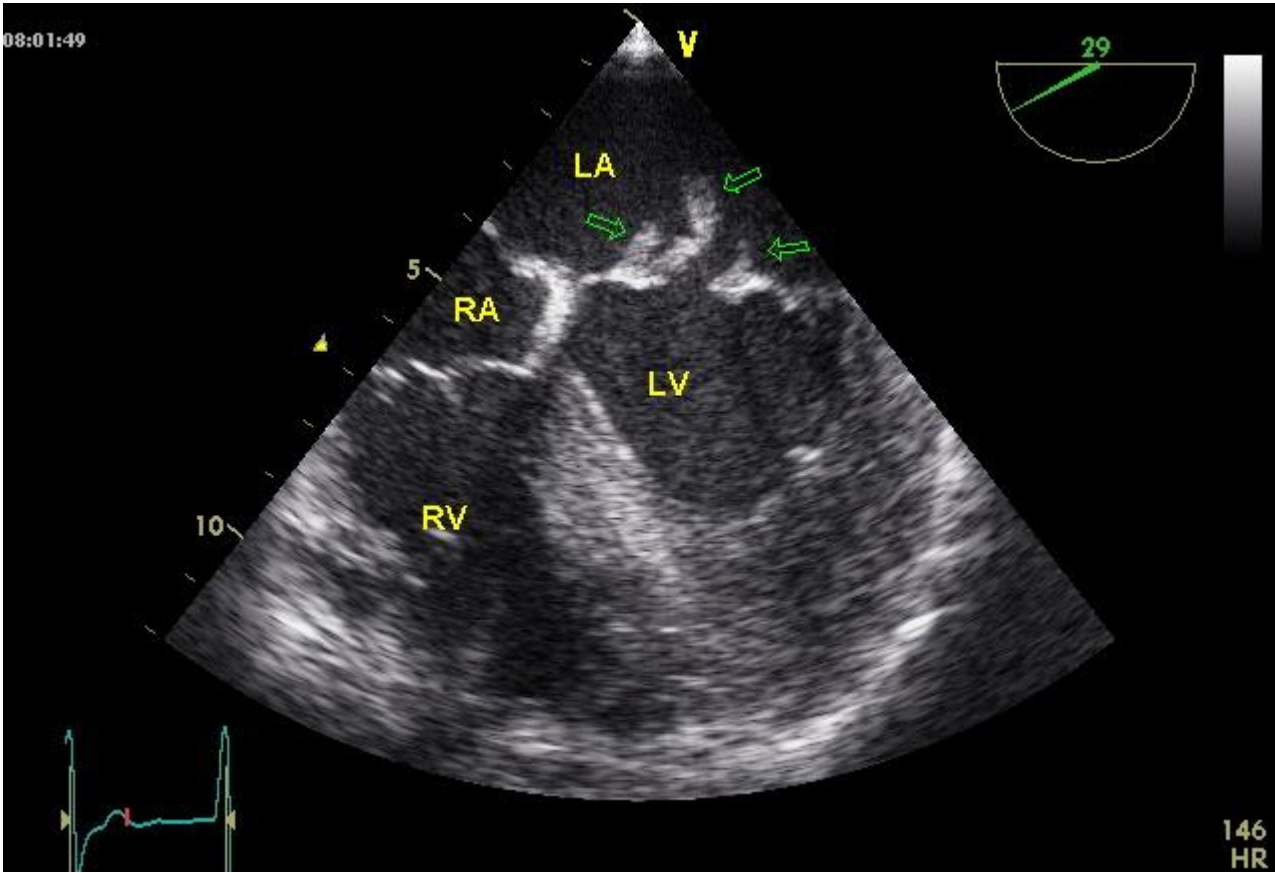
Рентгенограмма легких при рецидивирующей септической эмболии легочной артерии у больного трикуспидальным ИЭ



КТ при рецидивирующей СЭЛА у  
больной ИЭ трикуспидального  
клапана

## Основное значение для диагностики ИЭ имеют:

- Посев крови – бактериемия, вызванная типичными возбудителями
- Эхокардиограмма (ТТ или ЧП) – типичные свежие вегетации или деструктивные изменения клапана



# Вегетации на аортальном клапане больной ИЭ

А. В начале заболевания

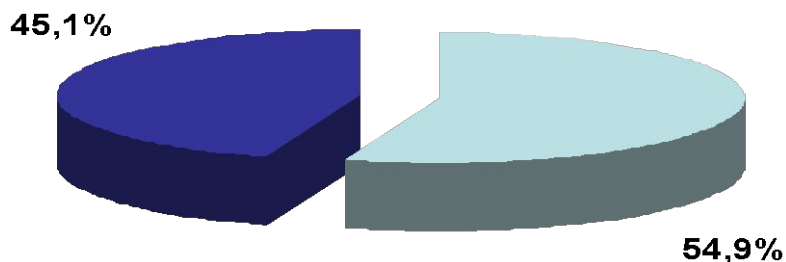
Б. Через месяц



# Изменения в анализах крови при ИЭ

- Лейкоцитоз (реже лейкопения), токсогенная зернистость лейкоцитов
- Анемия
- Тромбоцитопения
- СОЭ более 30 мм/ч
- Повышен уровень С-РБ, РФ, фибриногена
- Повышен уровень прокальцитонина

# Изменения в анализах мочи и нарушение функции почек при ИЭ



+Изменения в анализах мочи (n=141)

- Изменения в анализах мочи (n=116)

- Протеинурия 46,7%
- Нефротический синдром 2,3%
- Гематурия 34,6%
- Макрогематурия 14%
- Креатинин выше 133 ммоль/л 10,5%
- Креатинин выше 700 ммоль/л 1,2%

**«Почечная маска»  
наблюдалась у 3,8%  
больных ИЭ**

# Диагностические Duke критерии ИЭ

## БОЛЬШИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

### 1. Положительная гемокультура:

- типичные для ИЭ возбудители, выделенные из двух отдельно взятых проб крови: зеленящие стрептококки, *Streptococcus bovis*, или НАСЕК-группа, или *Staphylococcus aureus* или внебольничные энтерококки при отсутствии первичного очага, или
- соответствующие ИЭ возбудители, выделенные из гемокультуры при соблюдении следующих условий: как минимум два положительных результата исследования проб крови, взятых с интервалом не менее 12 ч, или три положительных результата из трех, или большинство положительных результатов из четырех проб крови и более (интервал между взятием первой и последней пробы должен составлять как минимум 1 ч), или
- однократное выявление *Coxiella burnetii* или титра IgG к этому микроорганизму >1:800.



# Диагностические Duke критерии ИЭ.

## БОЛЬШИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

### 2. Доказательства поражения эндокарда:

- свежие вегетации на клапане или поддерживающих его структурах или имплантированном материале, или абсцесс, или новая дисфункция клапанного протеза, или
- вновь сформированная клапанная регургитация (нарастание или изменение ранее имевшегося шума в сердце не учитывается).

# Диагностические Duke критерии ИЭ

## Малые клинические критерии

- **Предрасположенность**: предрасполагающие заболевания сердца или частые внутривенные инъекции (в том числе наркомания и токсикомания).
- **Температура** тела 38°C и выше.
- **Сосудистые феномены\***: эмболии крупных артерий, септические инфаркты легкого, микотические аневризмы, внутримозговые кровоизлияния, геморрагии на переходной складке конъюнктивы и повреждения Джануэя.
- **Иммунологические феномены**: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота и ревматоидный фактор.
- **Микробиологические данные**: положительная гемокультура, которая не соответствует большому критерию

# Диагностические Duke критерии ИЭ

## Диагностическое правило:

### Достоверный инфекционный эндокардит

- А. Патоморфологические признаки** (для диагноза достаточно одного признака):
- Микроорганизмы, выявленные при бактериологическом или гистологическом исследовании вегетаций, эмболов или образцов из внутрисердечных абсцессов;
  - патологические изменения: вегетации или внутрисердечные абсцессы, подтвержденные гистологическим исследованием, выявившим активный эндокардит
- Б. Клинические критерии:** два больших критерия, или один большой и три малых критерия, или пять малых критериев.

**Возможный инфекционный эндокардит:** один большой и один малый критерий, или три малых критерия

### Исключенный инфекционный эндокардит:

- несомненный альтернативный диагноз, объясняющий симптомы болезни или
- исчезновение симптомов инфекционного эндокардита на фоне лечения антибиотиками, менее чем за 4 дня или
- отсутствие патологических подтверждений инфекционного эндокардита при операции или аутопсии после терапии антибиотиками менее 4 дней или
- недостаточное количество критериев вероятного инфекционного эндокардита, перечисленных выше

## Примеры формулировки диагноза:

- *Инфекционный эндокардит, вызванный зеленым стрептококком, первичный, подострый, с локализацией на аортальном клапане, недостаточность аортального клапана, НК 2А.*
- *Инфекционный эндокардит, вторичный, подострый, с локализацией на митральном клапане, миоперикардит. Ревматическая болезнь сердца, сочетанный митральный порок сердца с преобладанием недостаточности, (митральная регургитация 3 степени), мерцательная аритмия постоянной формы, ХСН 2Б, 3 ф.к., вторичный геморрагический васкулит, тромбоз эмболия почечной артерии, инфаркт левой почки.*

# Лечение антибиотиками

- амоксициллин 10-12 г в/в 4 нед или амоксициллин с клавулановой кислотой или цефтриаксон 2 г/сут в/в ± гентамицин 3 мг/кг в сутки (не более 240 мг/сут) в/в или в/м **при стрептококковом ИЭ 2-4 недели и 4-6 недель ИЭ при энтерококковом ИЭ**
- оксациллин 12 г/сутки в/в 4-6 недель + гентамицин сульфат 3 мг/кг/сутки в/в или в/м первые 3-5 дней **при стафилококковом ИЭ (MSSA) 4 недели**
- ванкомицин 30 мг/кг/сут (не более 2 г/сут) в/в 4 нед ± гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м 2 нед **при стафилококковом ИЭ (MRSA)**
- **Даптомицин, 6 мг/кг/сут в/в 4-6 нед при стафилококковом ИЭ (MRSA) резистентном к ванкомицину**

# Лечение антибиотиками при ИЭ с негативной культурой.

## **ИЭ естественного клапана**

- Подострый - ампициллин сульбактам 12 г/сут в/в (или амоксициллин-клавулановая кислота) + гентамицин 3 мг/кг/сут (не более 240 мг) в/м или в/в 4-6 недель
- Острый - ванкомицин 30 мг/кг в сутки в/в 4-6 недель + гентамицин 1 мг/кг в/в каждые 8 часов 2 недели

## **ИЭ протеза клапанов (ранний)**

- Ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 часов 4-6 недель + рифампицин 300-400 мг внутрь каждые 8 часов 4-6 недель + гентамицин 1 мг/кг в/в каждые 8 часов 2 недели

# Критерии эффективности антибактериальной терапии

- Снижение и нормализация температуры при 6-ти кратной суточной термометрии.
- Отсутствие прогрессирования клапанной деструкции и увеличения размеров вегетаций по данным ЭХОКГ.
- Отрицательная гемокультура.
- Оптимизация показателей анализов крови
- Клиническое и лабораторное исчезновение (или положительная динамика) признаков иммунокомплексных синдромов (гломерулонефрит, миокардит, васкулиты).
- Улучшение общего состояния, прирост массы тела.

# ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ИЭ

- **Прогрессирующая сердечная недостаточность** (тяжелая острая регургитация, обструкция клапана с отеком легких или шоком, фистула – ранняя операция; тяжелая регургитация без сердечной недостаточности – плановая операция)
- **Неконтролируемая инфекция** (абсцесс, аневризма, увеличение вегетаций; персистирующая лихорадка или положительная гемокультура  $\geq 10$  дней после начала лечения АБ; грибы или резистентные бактерии) – ранняя операция
- **Высокий риск тромбозов:** 1 или более эмболических эпизодов в течение первых 2 недель терапии антибиотиками; крупная более 10 мм вегетация на передней створке митрального клапана, сохранение вегетаций после эпизода эмболии и увеличение вегетаций в размере, несмотря на соответствующую антимикробную терапию – ранняя операция

**Хирургическое лечение проводится у 40-50% больных**



# **Профилактика ИЭ с применением антибиотиков при стоматологических вмешательствах с высоким риском бактериемии**

**Показана при заболеваниях сердца с высоким риском ИЭ в случаях:**

- Протезы клапанов сердца**
- Перенесенный ИЭ**
- Врожденные пороки сердца цианотического типа или любые в течение 6 месяцев после хирургической коррекции**

*(European Society of Cardiology Guidelines, 2015)*

# Антибиотики, рекомендуемые для профилактики ИЭ при стоматологических процедурах у больных с высоким риском ИЭ (однократная доза за 30-60 минут до процедуры)

Ситуация	Антибиотик	Взрослые	Дети
Нет аллергии на пенициллины	Амоксициллин	2 г внутрь или в/в	50 мг/кг
	или ампициллин	2 г внутрь или в/в	50 мг/кг
	или цефалексин	2 г в/в	50 мг/кг
	или цефтриаксон	1 г в/в	50 мг/кг
Аллергия на пенициллины	Клиндамицин	600 мг внутрь или в/в	20 мг/кг

*(European Society of Cardiology Guidelines, 2015)*

## Профилактика локальных или системных инфекций перед сердечно-сосудистыми вмешательствами

- Выявление и лечение носительства золотистого стафилококка на слизистой носа перед сердечно-сосудистыми операциями
- Антибиотикопрофилактика перед и после операции установки кардиостимулятора
- Элиминация потенциальных источников сепсиса за 2 недели до операций сердечно-сосудистого протезирования (кроме неотложных операций)
- Антибиотикопрофилактика перед и после операций протезирования клапанов сердца и других с имплантацией инородного материала в сердечно-сосудистых структурах

*(European Society of Cardiology Guidelines, 2015)*