

# ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА:

## ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

чл.-корр. НАМНУ, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ГОО ВПО  
ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО, проф. д.м.н. **Игнатенко Г.А.**, Донецк

зав. каф. терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка ВПО ДОННМУ  
ИМ.М.ГОРЬКОГО, доц. к.м.н., ст. науч. сотр. отдела кардиохирургии и  
неотложной кардиологии Института неотложной и восстановительной хирургии  
им. В.К.Гусака **Тарадин Г.Г.**, Донецк

доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И.  
Разумовского, доц. к.м.н. **Пономарева Е.Ю.**, Саратов, РФ

доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка ГОО ВПО ДОННМУ  
ИМ.М.ГОРЬКОГО, к.м.н. **Ракитская И.В.**, Донецк

ординатор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И.  
Разумовского **Богдалова Л.Р.**, Саратов, РФ

IV Международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать... болезнь»

12-13 ноября 2020 г.

Донецк



# Определение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — заболевание инфекционной природы с первичной локализацией возбудителя на поверхности эндокарда, эндотелия начальных отделов крупных сосудов, а также внутрисердечных искусственных материалах, характеризующееся, как правило, быстрым развитием клапанной недостаточности и системными эмболическими осложнениями.

# Актуальность

- Частота ИЭ в общей популяции невысока и варьирует в диапазоне от 1,5 до 11,6 случаев на 100 тыс. населения.
- Внутригоспитальная летальность при ИЭ достигает 6,9-20%, а годовичная смертность – 40%.
- Усилия и затраты, направленные на предотвращение развития столь серьезного заболевания, как ИЭ, в случае их успеха вполне оправданы и несоизмеримы с таковыми по длительному наблюдению и лечению ИЭ, включая продолжительную антибактериальную терапию, кардиохирургические методы, лечение осложнений и т.п.
- В разработке превентивных мер усилия специалистов направлены, прежде всего, на разработку адекватных программ антибактериальной профилактики (АБП) ИЭ.
- Несмотря на доступность и относительную простоту рекомендаций по АБП ИЭ, практические врачи, сталкивающиеся с группами больных, имеющих риск развития ИЭ, в целом недостаточно осведомлены о практических аспектах предупреждения заболевания.

Cahill TJ, et al. Do patients at risk of infective endocarditis need antibiotics before dental procedures? *BMJ*. 2017;358:j3942.

Пономарева Е.Ю., Ландфанг С.В. Анализ госпитальной летальности при инфекционном эндокардите. *Фундаментальные исследования*. 2015;1-6:1222-1225.

Тарадин Г.Г., Пономарева Е.Ю., Игнатенко Г.А. и др. Антибактериальная профилактика инфекционного эндокардита: от истории концепции до современных рекомендаций. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10(2): 119-130.

# Этиологическая структура

Среди возбудителей ИЭ преобладает кокковая флора: стафилококки и стрептококки ответственны за 70-80% случаев. *S. aureus* остается доминирующим патогеном, вызывающим ИЭ в 25-30% случаев, при этом доля коагулазонегативных стафилококков составляет 8-11 %. Стрептококки, в основном группы Viridans, вызывают заболевание примерно в 20-30% случаев, среди которых наиболее часто выявляются представители группы *S. bovis*, в частности *S. equinus*, *S. gallolyticus*, *S. infantarius* и др. Энтерококки, особенно *E. faecalis*, ответственны за 10-15 % случаев и рассматриваются третьей по частоте причиной ИЭ. В последнее время частота стрептококков в качестве возбудителей ИЭ стала снижаться в отличие от стафилококков и энтерококков.

Грамотрицательные микроорганизмы, включая представителей группы HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* и подвиды *Kingella*), являются возбудителями ИЭ в 3-5 % случаев, и намного реже – не-HACEK патогены, такие как *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, штаммы *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus mirabilis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter cloacae* и др.

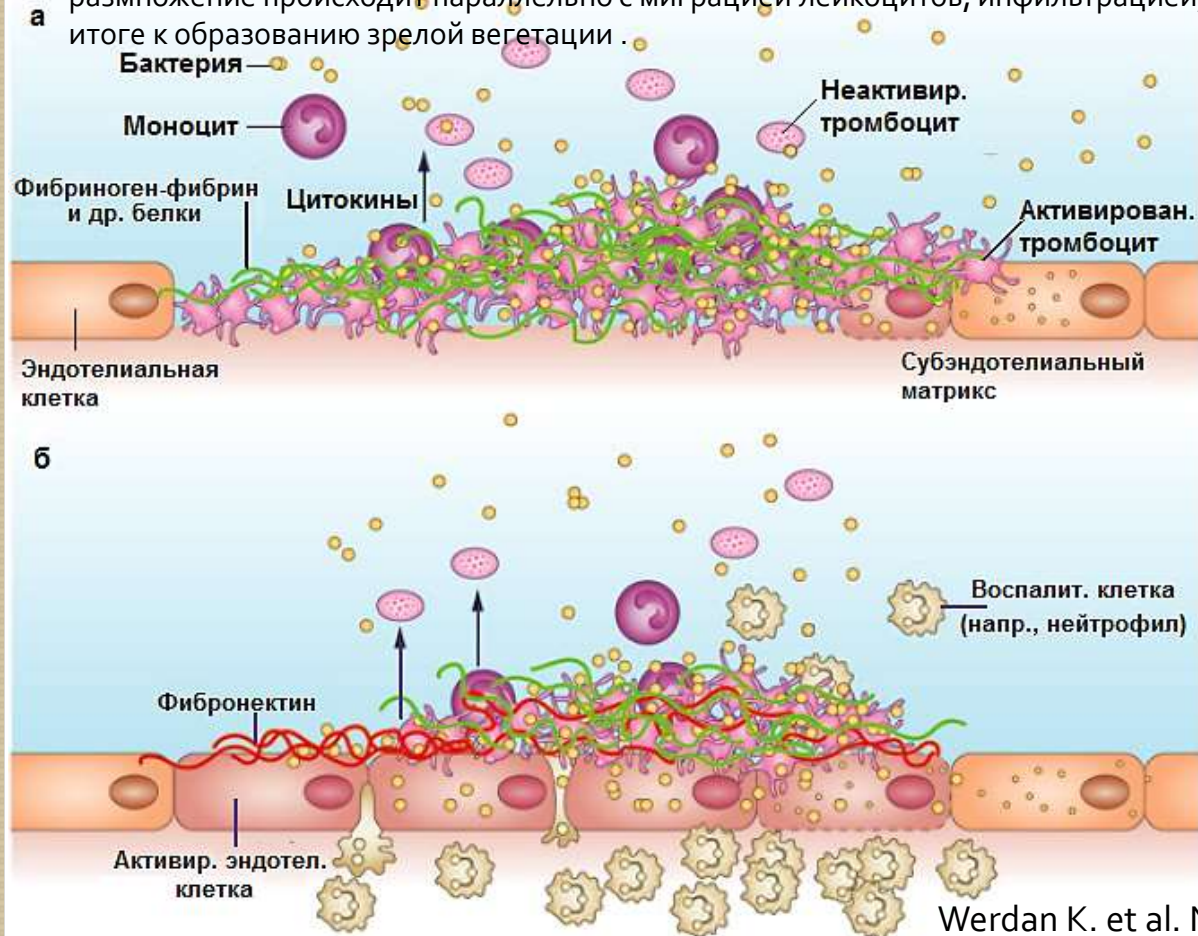
Грибковая флора редко выступает в роли этиологического фактора ИЭ (до 2 %), преимущественно у иммуносупрессивных пациентов и внутривенных наркоманов, и нередко – в ассоциации со стафилококками. Приблизительно в 10-20 % случаев ИЭ культура крови остается отрицательной. Кроме того, причиной отрицательных результатов гемокультуры являются штаммы микроорганизмов, которые трудно изолировать при использовании обычных микробиологических технологий: *Coxiella burnetii*, *Bartonella* и *Tropheryma whipplei*.

**Знание основных возбудителей ИЭ помогает использовать в профилактических целях антибактериальные средства с широким спектром действия, направленным на предупреждение развития, прежде всего, стафилококкового, стрептококкового и энтерококкового эндокардитов.**

# Патогенез

Формирование микробной вегетации – основного морфологического субстрата ИЭ – осуществляется в 3 этапа:

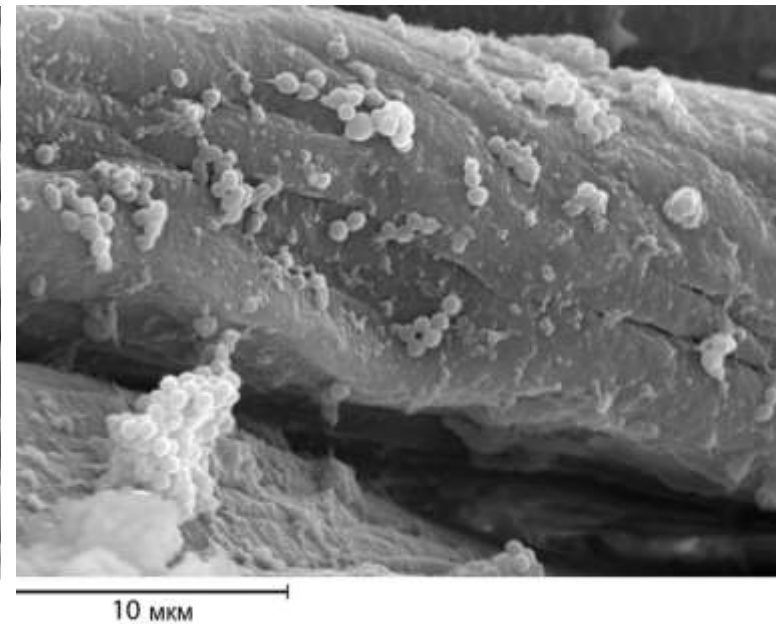
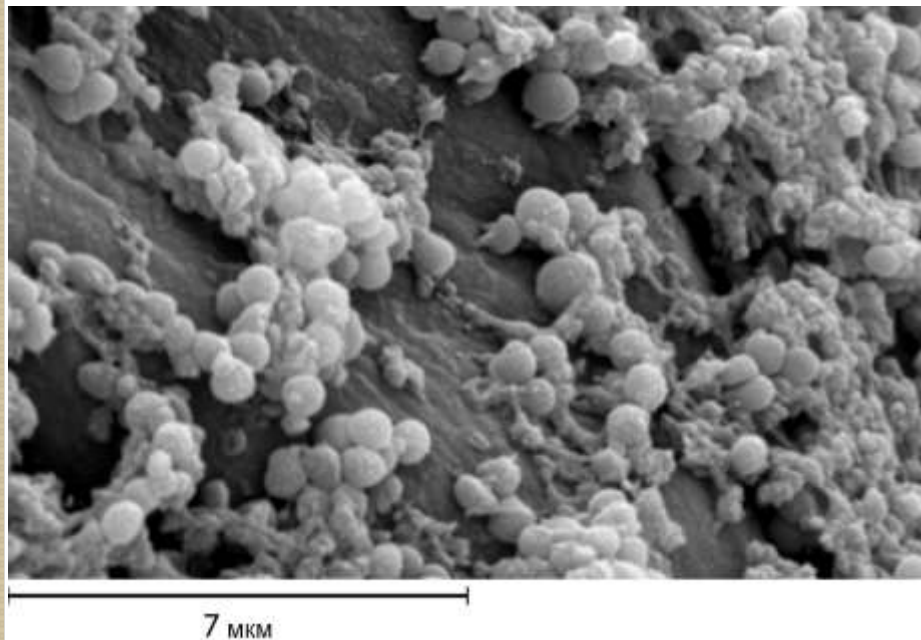
- Первый этап – бактериемия, за счёт попадания бактерий в системный кровоток из полости рта, ЖКТ или урогенитального тракта либо через кожу, венозные катетеры или после инвазивных медицинских манипуляций.
- Второй этап – адгезия. Бактерии способны прикрепляться к аномальному или поврежденному эндотелию с помощью поверхностных адгезинов. Эти специализированные белки являются связующим звеном бактериальной адгезии к белкам внеклеточного матрикса хозяина, чему способствуют тромбоцитарные микротромбы и фибрин.
- И, наконец, бактериальная адгезия способствует росту колоний микроорганизмов, при котором бактериальное размножение происходит параллельно с миграцией лейкоцитов, инфильтрацией, воспалением, приводящим в итоге к образованию зрелой вегетации.





# Патогенез: биоплёнка

Большинство микроорганизмов, вызывающих ИЭ, включая стафилококки, стрептококки и энтерококки, а также менее распространённые возбудители, такие как подвиды *Candida* и *Pseudomonas aeruginosa*, продуцируют биоплёнку, которая позволяет бактериальному скоплению проникать в экстрацеллюлярный слизеподобный матрикс с дистанционными межмикробными взаимодействиями и синхронизированной экспрессией генов, ускоряющей образование и созревание вегетации. После образования биоплёнки, последняя защищает бактерии от иммунной защиты хозяина и препятствует антимикробной активности препаратов. На рисунке фотография электронного сканирующего микроскопа, на которой видна биоплёнка метициллин-резистентного *S. aureus* на механическом клапанном протезе.



# Основной принцип АБП ИЭ

На основании особенностей патогенеза ИЭ экспертами Рабочей Группы Европейского общества кардиологов (ЕОК) в 2015 г. сформулирован основной принцип АБП:  
**предотвращение прикрепления бактерий к эндокарду при транзиторной бактериемии, возникающей после инвазивных**

European Heart Journal Advance Access published August 29, 2015



European Heart Journal  
doi:10.1093/eurheartj/ehv319

**ESC GUIDELINES**

## 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis

**The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)**

**Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM)**

**Authors/Task Force Members: Gilbert Habib\* (Chairperson) (France), Patrizio Lancellotti\* (co-Chairperson) (Belgium), Manuel J. Antunes (Portugal),**

Habib G., et al. Eur Heart J. 2015;36:3075-3128.

# Предрасполагающие факторы риска развития ИЭ

## *Общие факторы риска (некардиальные)*

Пожилый возраст  
Сопутствующие заболевания:  
Сахарный диабет  
Болезни кишечника, включая злокачественные новообразования  
Заболевания урогенитального тракта  
Сердечная недостаточность  
Хроническая почечная недостаточность  
Цирроз печени  
Внутривенная наркомания/длительное введение лекарственных препаратов  
Перенесенные диагностические и лечебные инвазивные вмешательства при заболеваниях, в частности:  
Полости рта  
Желудочно-кишечного тракта  
Урогенитальной системы  
Почек (гемодиализ)  
Наличие внутривенных шунтов, катетеров  
Выполнение татуировок, пирсинга, косметологических процедур, связанных с повреждением кожи и слизистой  
Гиперкоагуляционные состояния  
Инфекционные синдромы (бактериемия, сепсис, ограниченные или распространенные инфекционные очаги)  
Трансплантация органов и гемопоэтических клеток  
Иммунодефицитные состояния, иммуносупрессивная терапия

## *Кардиальные факторы риска*

Перенесенные заболевания клапанного аппарата сердца (в анамнезе):  
Инфекционный эндокардит  
Ревматический эндокардит  
Эндокардит другой воспалительной природы: эндокардит Либмана-Сакса  
ревматоидный артрит  
анкилозирующий спондилоартрит  
системные васкулиты  
Возрастные изменения клапанного аппарата:  
Кальцификация митрального кольца и аортального клапана,  
дегенеративные изменения клапанов  
Атеросклеротическое поражение клапанов  
Небактериальный тромботический эндокардит  
Папиллярная фиброэластома (разрастания Ламбла)  
Непрооперированные ВПС или с постоперационными паллиативными шунтами, кондуитами или другими протезами  
Искусственный клапан сердца (или искусственный материал), наличие любого искусственного имплантированного устройства, в том числе кардиовертера-дефибриллятора, ЭКС  
Ишемическая болезнь сердца  
Артериальная гипертензия



# АБП ИЭ: история вопроса

- В 1909г. T.Horder на основании анализа 150 случаев ИЭ высказал предположение об этиологической роли *S. viridans* в полости рта у пациентов с заболеваниями сердца.
- В 1923г. T.Lewis и R.Grant предположили, что ИЭ может вызываться бактериями, попадающими в системную циркуляцию после стоматологических процедур.
- В 1935г. C.C.Okell и S.D.Elliot изолировали *S. viridans* в гемокультуре у 84 из 138 (61%) больных ИЭ.
- В работе 1941г. C.V.Thomas et al. впервые приводятся результаты профилактики острой ревматической лихорадки (ОРЛ) сульфаниламидом. Исследователи сравнивали течение основного заболевания и его исход в группах больных, получавших и не получавших сульфаниламид. Хотя работа посвящена оценке влияния профилактического приёма сульфаниламида у больных с ОРЛ, авторы описывают два случая ИЭ, закончившихся смертью больных, наблюдавшихся только в группе пациентов без антибактериальной терапии. В этой же группе отмечено ещё два летальных исхода: вследствие ОРЛ и «острого заболевания неустановленной природы». При этом в группе больных, получавших сульфаниламид, смертельных исходов не было.
- В конце 30-х годов прошлого столетия были опубликованы первые руководства по применению различных сульфаниламидов с целью АБП ИЭ у больных с клапанными пороками, подвергающихся разнообразным стоматологическим вмешательствам .
- В 1955 г. впервые в официальное руководство Американской Ассоциации Сердца (АНА) антибиотики включены в рекомендации по АБП ИЭ у больных с предрасполагающими кардиальными заболеваниями. После этого рекомендации по АБП обновлялись 9 раз до 1997г., и изменения в основном касались стоматологических и пульмонологических вмешательств, выбора, способа введения и дозировки АБ. Вслед за американскими рекомендациями стали появляться руководства научных обществ в разных странах мира.

# Действующие национальные и международные рекомендации по АБП ИЭ

- Рекомендации Австралии, **2008**г.

Infective Endocarditis Prophylaxis Expert Group. Prevention of endocarditis. 2008 update from Therapeutic guidelines: antibiotic version 13, and Therapeutic guidelines: oral and dental version 1. Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited; 2008.

- Рекомендации National Institute for Health and Care Excellence (NICE, **2008**, дополненные в **2015-2016** гг.), Великобритания

Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures

Clinical guideline

Published: 17 March 2008

[nice.org.uk/guidance/cg64](http://nice.org.uk/guidance/cg64)

- Рекомендации Франции, **2011** г. («Назначение антибиотиков в оральной и дентальной хирургии», Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)



Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Juillet 2011  
Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire

# Действующие национальные и международные рекомендации по АБП ИЭ

- Рекомендации ЕОК, 2015 г., которые поддерживает Российское общество кардиологов.

## 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis

The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

- Рекомендации Американской ассоциации сердца / Американской коллегии кардиологов, 2017 г.

## 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease



- Японское общество кровообращения, 2019 г.



Circulation Journal  
Circ J. 2019; 83: 1767–1809  
doi:10.1253/circj.CJ-19-0549

JCS GUIDELINES

**JCS 2017 Guideline on Prevention and Treatment of Infective Endocarditis**

# Рекомендации ЕОК, 2015 г.

АБП должна рассматриваться у людей, имеющих наивысший риск (highest risk) ИЭ при выполнении процедур высокого риска (high-risk procedure).

**Лица, имеющие наивысший риск ИЭ**

**АБП ИЭ**

**Процедуры высокого риска**

2015 ESC Guidelines for the management  
of infective endocarditis

The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the  
European Society of Cardiology (ESC)

Habib G., et al. Eur Heart J. 2015;36:3075-3128.

# Категории пациентов наивысшего риска развития ИЭ

1. Больные с искусственными клапанами (ИК) или искусственным материалом, использованным при хирургической коррекции клапана. К этой группе относятся также лица с внутрисердечными протезными материалами/клапанами, установленными катетерными методами и гомографтами.
2. Больные с ранее перенесенным ИЭ.
3. Пациенты с непрооперированным цианотичным врожденным пороком сердца (ВПС) или имеющие ВПС с постоперационными паллиативными шунтами, кондуитами или другими протезами.

**2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis**



# Категории пациентов высокого риска, которым показана АБП ИЭ, согласно рекомендациям других научных обществ

- Больные с кардиальным трансплантатом с клапанной регургитацией вследствие структурного поражения клапанного аппарата сердца (*Рекомендации Американской ассоциации сердца / Американской коллегии кардиологов, 2017 г.*).
- Больные высокого риска (наивысшего и умеренного) согласно рекомендациям *Японского общества кровообращения, 2019 г.*:
  - ❑ Приобретенные заболевания клапанного аппарата сердца
  - ❑ Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией
  - ❑ Проплапс митрального клапана с регургитацией
  - ❑ Больные с интракардиальными устройствами (ЭКС<sup>‡</sup>, ИКД<sup>\*</sup>)
  - ❑ Больные, имеющие долгое время центральный венозный катетер.

<sup>‡</sup> - ЭКС – электрокардиостимулятор; <sup>\*</sup> - ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор.

# Процедуры повышенного риска

АБП рекомендована пациентам с кардиальной патологией наивысшего риска перед **инвазивными стоматологическими процедурами**, включающими:

1. Манипуляции с тканью десны
2. Процедуры в периапикальной области зуба
3. Перфорации слизистой оболочки

(класс рекомендаций IIa, уровень доказательств C)

## Частота обнаружения положительной гемокультуры после различных стоматологических действий и процедур

<i>Стоматологическая процедура</i>	<i>Пропорция позитивной гемокультуры</i>
Жевание жвачки	17-51%
Чистка зубной щёткой или ирригация полости рта	0-50%
Чистка зубной нитью	20-60%
Осмотр полости рта и зубов	17%
Полировка зубов	24%
Интралигаментарная инъекция местного анестетика	97%
Установка матрицы	32%
Установка коффердама	29-30%
Медленное сверление	12%
Быстрое сверление	4%
Экстракция одного зуба	18-94%
Экстракция нескольких зубов	10-85%
Снятие зубных отложений	8-79%
Периодонтальная хирургия	32-88%
Инструментальная эндодонтия	20-42%
Удаление послеоперационного шва	5%
Внутриканальная терапия	42%

Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. Lancet Infect Dis. 2008;8(4):225-32.

# Относительные риски развития ИЭ после некоторых инвазивных процедур

<i>Процедура</i>	<i>Относительный риск (ДИ 95%)</i>
Пункция костного мозга	4,33 (1,24–15,21)
Бронхоскопия	5,00 (1,10–22,82)
Колоноскопия	2,89 (1,35–6,17)
Гастроскопия	2,50 (1,59–3,94)
Цистоскопия	1,59 (0,98–2,58)
Другие диагностические транслюминальные эндоскопические процедуры†	2,60 (1,25–5,39)
Терапевтические транслюминальные эндоскопические процедуры§	3,33 (0,92–12,11)
Гемодиализ	4,33 (2,10–8,95)
Гемодиафильтрация	4,00 (0,85–18,84)
Коронарография	4,75 (1,61–13,96)
Гемотрансфузия	5,50 (1,22–24,80)
Факоэмульсификация	0,71 (0,41–1,22)

† – орофарингоскопия, сигмоидоскопия, ректоскопия, уретроскопия и другие диагностические эндоскопические процедуры желудочно-кишечного тракта; § – эндоскопическое лигирование варикозных вен пищевода, эндоскопическая полипэктомия, установка стента в двенадцатиперстную или толстую кишку.

## Меры неспецифической профилактики ИЭ, рекомендованные для лиц высокого и промежуточного риска

Эти меры в идеале должны применяться в общей популяции, но с особым вниманием у пациентов высокого риска:

- Соблюдение строгой гигиены зубов и кожи. Стоматологический осмотр должен выполняться два раза в год у пациентов с высоким риском и ежегодно у остальных
- Дезинфекция ран
- Эрадикация или уменьшение хронического бактериального носительства (на коже, в моче)
- Применение антибиотиков с лечебной целью при любом очаге бактериальной инфекции
- Запрет самолечения антибиотиками
- Применение строгих мер инфекционного контроля при любой процедуре повышенного риска
- Не рекомендовать нанесение татуировок и выполнение пирсинга

**2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis**



## АБП не рекомендуется при вмешательствах с низкой вероятностью бактериемии, таких как:

- инъекции для местной анестезии в неинфицированной ткани
- лечение поверхностного кариеса
- рентгенография зубов
- установка ортодонтических брекет-систем и их коррекция
- после выпадения молочных зубов
- травмы губ или слизистой рта

2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis

# Основные режимы АБП, рекомендованные до проведения стоматологических процедур

<i>Ситуация</i>	<i>Антибиотик</i>	<i>Однократная доза за 30-60 мин до процедуры</i>	
		<i>Взрослые</i>	<i>Дети</i>
Нет аллергии на пенициллин или ампициллин	Амоксициллин или ампициллин <sup>а</sup>	2 г per os или в/в	50 мг/кг per os или в/в
Аллергия на пенициллин или ампициллин	Клиндамицин	600 мг per os или в/в	20 мг per os или в/в

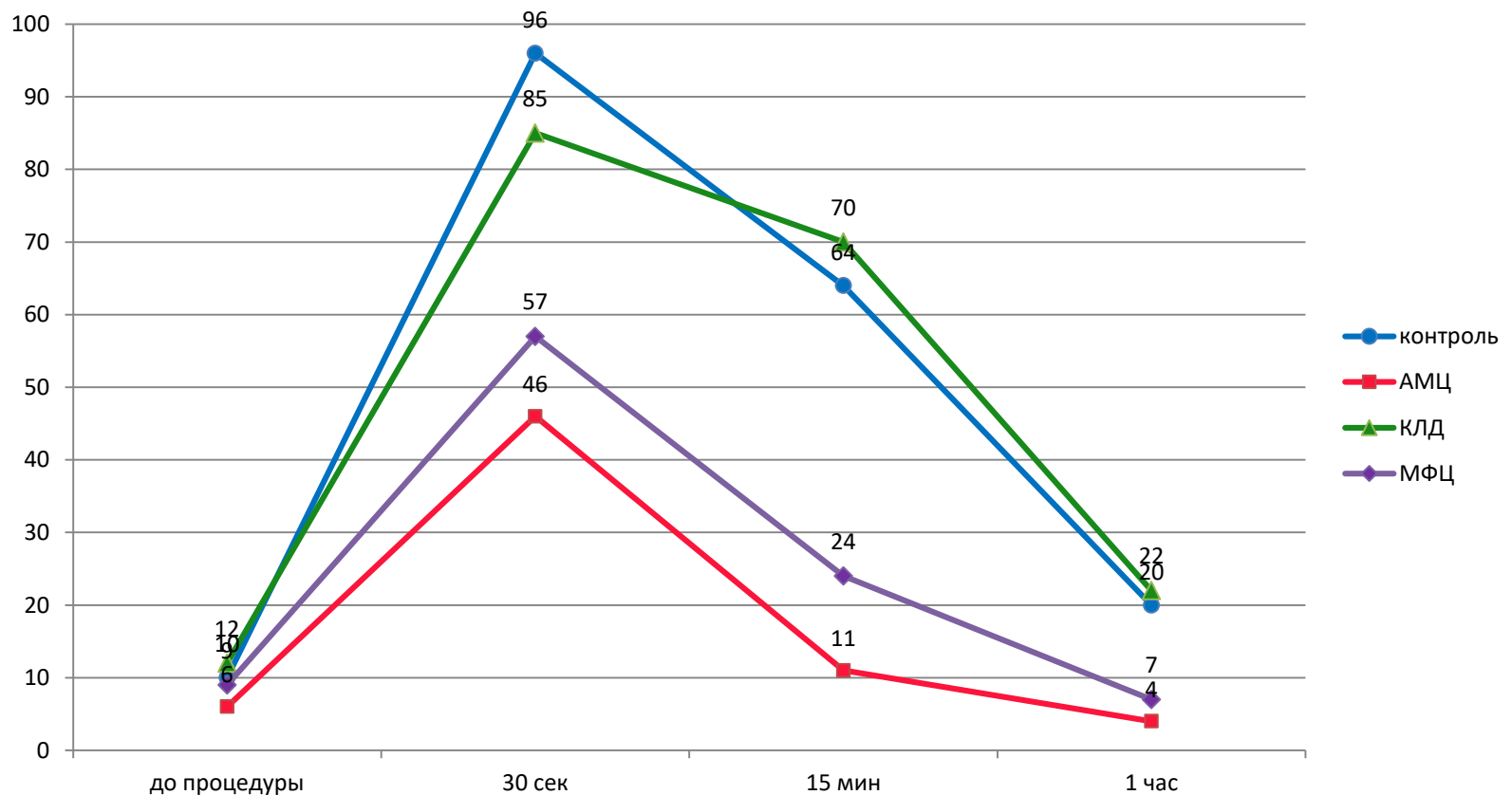
<sup>а</sup> – в качестве альтернатив цефалексин 2 г в/в взрослым или 50 мг/кг в/в детям; цефазолин 1 г в/в взрослым или 50 мг/кг в/в детям. Цефалоспорины не следует назначать пациентам с анафилактическими реакциями, ангиоотёком или уртикарной сыпью после применения пенициллина или ампициллина вследствие их перекрёстной чувствительности.

**2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis**

The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

Habib G., et al. Eur Heart J. 2015;36:3075-3128.

# Распространенность бактериемии (в %) перед и после экстракции зуба в различных группах больных, получавших разные антибиотики



**контроль** – группа больных, не получавших никакой профилактики до хирургической процедуры; АМЦ – больные, принимавшие **амоксициллин** per os 2 г ; КЛД – пациенты, принимавшие **клиндамицин** 600 мг перорально; МФЦ – больные, получавшие **моксифлоксацин** 400 мг перорально.

# Заключение

- АБП является необходимой и эффективной стратегией в снижении заболеваемости ИЭ и тяжести его осложнений.
- Имеющиеся рекомендации, разработанные национальными и международными ассоциациями и научными обществами, содержат обоснованные принципы определения групп риска больных, оценки процедур, сопряженных с риском развития ИЭ, и выбора антибактериального препарата.
- Учитывая широкий спектр факторов риска ИЭ и их частое сочетание в клинической практике, полагаем, что в каждой конкретной ситуации при решении вопроса о назначении или отказе от АБП перед инвазивными процедурами, позиция врача должна определяться, исходя из минимизации вероятности развития ИЭ.
- Выбирая антибактериальный препарат, при очевидных преимуществах антибиотиков пенициллинового ряда, необходимо также учитывать имеющийся аллергический фон, вероятность ИЭ, вызванного  $\beta$ -лактамазными возбудителями и резистентной флорой.
- В качестве альтернативы пенициллиновым производным можно использовать клиндамицин, кларитромицин и азитромицин.

Благодарим  
за внимание!

