

Инфекционный эндокардит у беременных

Д.м.н., проф. Н.Т. ВАТУТИН^{1,2}, к.м.н. Г.Г. ТАРАДИН^{1,2}, Е.А. ЧАУС¹

¹Кафедра госпитальной терапии (зав. — проф. Н.Т. Ватутин) Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, Донецк, Украина; ²отдел неотложной кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Украина

Представленный обзор посвящен инфекционному эндокардиту у беременных — редкому, но тяжелому кардиальному осложнению, оказывающему существенное влияние на течение гестационного периода и плод. Затронуты вопросы эпидемиологии и факторов риска развития заболевания, позволяющие ожидать рост числа пациенток с высоким риском инфекционного эндокардита во время беременности. Особое внимание уделено первичной кардиальной патологии (врожденные и ревматические пороки сердца, пролапс митрального клапана, дефект межжелудочковой перегородки, наличие искусственного клапана и ранее перенесенный инфекционный эндокардит), внутривенному введению препаратов, различным заболеваниям и манипуляциям, увеличивающим риск развития инфекционного эндокардита (проведение гемодиализа, акушерско-гинекологических, стоматологических манипуляций, иммунодефицитные состояния и т.д.). Обсуждается этиологическая структура инфекционных агентов, наиболее часто поражающих клапанный аппарат, среди которых доминируют группы стрептококков и стафилококков. Клиническая картина инфекционного эндокардита у беременных представлена как типичными симптомами и признаками, характерными для этого заболевания, так и особенностями клинических проявлений, связанных с беременностью. Приведены модифицированные диагностические критерии с учетом предложений, внесенных Рабочей группой Европейского общества кардиологов (2015), обсуждаются особенности микробиологических и визуализационных методов диагностики инфекционного эндокардита у беременных. Подробно освещены вопросы течения, осложнений, материнской и перинатальной летальности. Широко раскрыты аспекты антибактериальной терапии с учетом прежде всего потенциального воздействия антибиотиков на течение беременности и развитие плода. Обсуждаются вопросы показаний и времени кардиохирургического вмешательства, принципы антикоагулянтной терапии и ведения родов. Представлены современные взгляды на проведение антибактериальной профилактики для предупреждения инфекционного эндокардита в течение беременности.

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: беременность, инфекционный эндокардит, этиология, клинические проявления, диагностические критерии Дьюка, эхокардиография, чреспищеводная эхокардиография, трехмерная эхокардиография в реальном времени, осложнения, профилактика.

Infective endocarditis in pregnant women

Prof. N.T. VATUTIN, MD^{1,2}; G.G. TARADIN, Cand. Med. Sci.^{1,2}; E.A. CHAUS¹

¹Department of Hospital Therapy, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine; ²Department of Emergency Cardiology and Cardiac Surgery, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Donetsk, Ukraine

The given review deals with infective endocarditis in pregnant women, which is a rare but severe cardiac complication that has a significant impact on the course of gestation and on the fetus. It touches upon the issues of the epidemiology and risk factors for the disease, which can expect the number of patients at high risk for infective endocarditis to rise during pregnancy. Special attention is paid to primary cardiac disease (congenital and rheumatic heart diseases, mitral valve prolapse, ventricular septal defect, the presence of an artificial valve, and previous infective endocarditis), to intravenous medications, various diseases, and manipulations, which increase the risk of infectious endocarditis, such as hemodialysis, obstetrical/gynecological, dental procedures, immunodeficiency states, etc.). The etiological pattern of the infectious agents that most commonly involve the valve apparatus, among which there is a preponderance of streptococcal and staphylococcal groups, is discussed. The clinical picture of infective endocarditis in pregnant women is presented as both the typical symptoms and signs characteristic of this disease and the specific features of clinical manifestations associated with pregnancy. The paper gives modified diagnostic criteria in view of the proposals made by the Working Group of the European Society of Cardiology (2015) and discusses the specific features of microbiological and imaging methods for the diagnosis of infective endocarditis in pregnant women. The course and complications of the disease and maternal and perinatal are highlighted in detail. The aspects of antimicrobial therapy are revealed on details with consideration, first of all, for the potential effect of antibiotics on the course of pregnancy and the development of a fetus. Indications and time for cardiac surgery, the principles of anticoagulant therapy and labor management are discussed. Current views on the antimicrobial prevention of infective endocarditis during pregnancy are presented.

The authors declare no conflicts of interest.

Keywords: pregnancy, infective endocarditis, etiology, clinical manifestations, Duke diagnostic criteria, echocardiography, transesophageal echocardiography; real-time three-dimensional echocardiography, complications, prevention.

Сердечно-сосудистые осложнения, развивающиеся примерно у 1—3% беременных, в 10—15% случаев стано-

вятся причиной материнской смертности [1, 2]. Даже в экономически развитых странах уровень такой летально-

сти в последние годы имеет парадоксальную тенденцию к возрастанию [3, 4]. Так, в США материнская смертность, обусловленная сердечно-сосудистыми заболеваниями, в 1987—1990 гг. составила 3%, в 1991—1997 гг. — 7%, а в 1998—2005 гг. — 13% [5]. По сообщению «The UK Confidential Enquiries into Maternal and Child Health» («Конфиденциальные расследования материнского и детского здоровья в Объединенном Королевстве») сердечно-сосудистая патология стала ведущей причиной материнской смертности за период 2011—2013 гг., вызвавшей 49 трагедий среди всех 145 летальных случаев [6].

Среди широкого спектра кардиальной патологии, осложняющей течение беременности и родов, выделяют инфекционный эндокардит (ИЭ), развитие которого ассоциируется с высокой частотой осложнений и смертностью. Несмотря на редкость ИЭ в гинекологической и акушерской практике, число случаев материнской и перинатальной смерти при нем довольно высоко — 33 и 29% соответственно [7].

Цель настоящего обзора — анализ факторов риска, этиологии, клинической картины, диагностики и лечения инфекционного поражения эндокарда у беременных.

Важность изучения проблемы ИЭ у беременных обусловлена, как это ни парадоксально звучит, редкостью самой патологии, что снижает настороженность врачей в плане предвидения развития такого тяжелого заболевания в течение беременности [8]. ИЭ характеризуется пестротой клинических проявлений, зачастую тяжелым течением и ассоциируется с высоким риском развития тяжелой клапанной дисфункции, сердечной недостаточности (СН), тромбозомболических осложнений и летального исхода [9, 10].

ИЭ нередко развивается на фоне первичных заболеваний сердца и прежде всего клапанного аппарата у лиц с ранее имплантированными искусственными клапанами (ИК), а также у девушек/женщин, принимающих наркотические вещества внутривенно [10]. Учитывая рост числа пациенток, успешно перенесших хирургическое лечение врожденных и приобретенных пороков сердца, и распространенность внутривенной наркомании, следует ожидать увеличение числа случаев инфекционного поражения эндокарда во время беременности.

Актуальность изучения темы обуславливается также и определенной сложностью выбора соответствующей антибактериальной терапии, назначение которой должно учитывать чувствительность предполагаемого или выявленного возбудителя, а также потенциальное воздействие антибиотика (АБ) на организм как матери, так и плода.

Эпидемиология и предрасполагающие факторы

Считается, что ИЭ наблюдается в 1 случае на 100 тыс. беременностей, что составляет 0,006% [7]. L. Votta и соавт. [11] полагают, что реальная распространенность ИЭ у беременных может быть гораздо большей, так как регистрируются не все случаи. Последние три десятилетия ознаменовались увеличением числа прооперированных девочек и девушек по поводу врожденных пороков сердца (ВПС) и достигших детородного возраста, ростом больных женского пола с ИК, а также широким распространением внутривенной наркомании, что существенно увеличивает число лиц, предрасположенных к ИЭ [12, 13].

Согласно данным К. Kebed и соавт. [14] и S. Yuan [15], наиболее частыми факторами риска развития ИЭ у бере-

менных являются первичная кардиальная патология, внутривенное введение препаратов (в том числе наркотиков, установка венозного катетера), ВПС (включая пролапс митрального клапана, дефект межжелудочковой перегородки — ДМЖП и двустворчатый аортальный клапан), наличие ИК, ревматическая болезнь сердца и инфекция мочевыводящих путей (рис. 1). Иммунодефицитные состояния также могут выступать в качестве предрасполагающего фона для развития бактериемии и ИЭ [16—18].

Среди беременных с ИЭ, не прооперированных по поводу ВПС, наиболее часто выявляется ДМЖП [19] — его обнаруживают у 8,8—14,3% беременных [15, 20], что значительно превышает распространенность этого порока в общей популяции (0,3 случая на 1000 человек) [21].

Кроме этих сопутствующих факторов, среди предшествующих или сопутствующих состояний (заболеваний) описывают также проведение гемодиализа, акушерско-гинекологических, стоматологических манипуляций и др. [12, 15]. В связи с увеличением количества выполненных имплантаций ИК сердца следует отметить, что наличие любого искусственного материала и самого клапана увеличивает риск развития ИЭ. Так, при наблюдении 100 беременных с механическими ИК Z. Ashour и соавт. [22] отметили ИЭ ИК у одной (1%) женщины, а S. Ayad и соавт. [23] при наблюдении состояния такого же числа беременных — у 2 (2%). Тем не менее отсутствие первичной клапанной патологии и благополучный анамнез не исключают вероятность инфекционного поражения эндокарда во время беременности [24]. А. Crespo и соавт. описали 11 беременных с ИЭ, большинство из которых не имели признаков предшествующей клапанной патологии [25].

Несмотря на то что во время беременности имеется ряд факторов, ассоциирующихся с развитием бактериемии и сепсиса, достоверных данных о существовании тесной корреляции между гестационной бактериемией и риском развития ИЭ нет. И если при беременности выделяют факторы, так или иначе увеличивающие риск развития бактериемии (сепсис), в частности, анемию, амниоцентез и другие инвазивные процедуры, инфекцию мочевыводящих путей, длительный безводный промежуток, внутривенное введение лекарственных препаратов и др. [18, 26], то вопрос о состоянии врожденного и приобретенного иммунитета беременных является предметом продолжающихся дискуссий [27].

Этиология

Наиболее частым возбудителем ИЭ у беременных является стрептококковая инфекция [12], что подтверждается недавними анализами, выполненными К. Kebed и соавт., S. Yuan [14, 15]. Согласно выводам, полученным S. Yuan [15], преобладающим инфекционным агентом был золотистый стафилококк (38,1%), вторым по частоте являлся зеленящий стрептококк (19%). С одинаковой частотой (9,5%) высевались следующие микроорганизмы *S. mitis*, *S. aureus* в сочетании с *H. parainfluenzae*, гемолитические стрептококки группы А, *S. agalactiae*, *S. mutans* в сочетании с *S. sobrinus*, *S. sanguis*, *Salmonella typhi* и *H. parainfluenzae*. В целом стрептококки разных видов в исследовании S. Yuan [15] были выявлены в 48% случаев ИЭ. Золотистый стафилококк в отдельности или в сочетании выделен в 9 (43%) случаях ИЭ.

Более обширные сведения о микробиологическом профиле этой патологии у беременных представлены в ра-

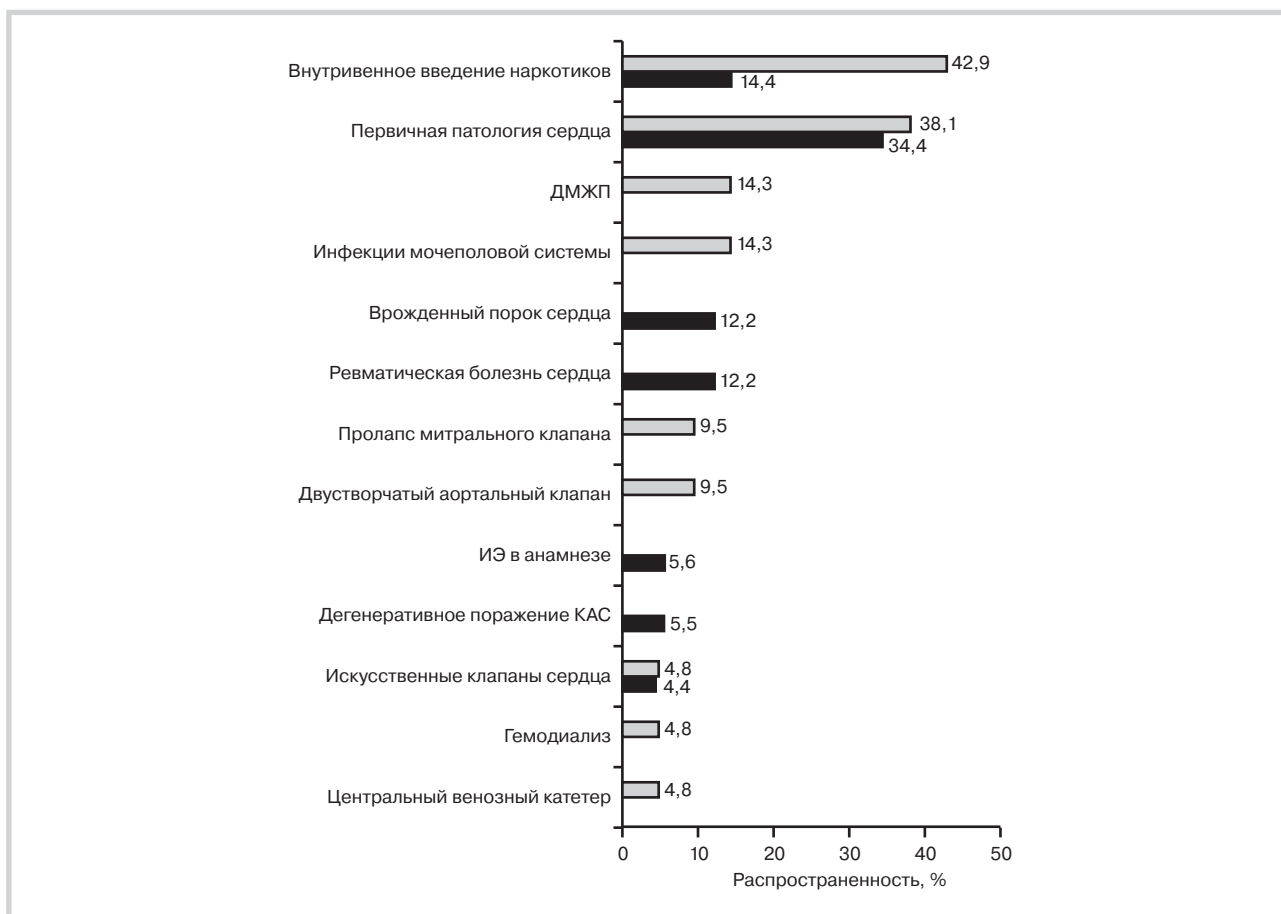


Рис. 1. Факторы риска развития инфекционного эндокардита у беременных [14, 15].

Примечание. КАС — клапанный аппарат сердца.

боте К. Kebed и соавт. [14], имевших возможность проанализировать бактериологические данные 90 пациенток (см. таблицу).

ИЭ трикуспидального клапана при беременности и после аборта чаще обусловлен стрептококками группы В [28–31]. Эти бактерии могут быть изолированы из генитальной зоны у 5–40% женщин и ответственны также за развитие неонатального сепсиса, хориоамнионита, эндометрита и бактериемии матери [25]. Иногда эндокардит беременных вызывается редкими микроорганизмами [32]. В частности, описаны случаи ИЭ, при которых инфекционным агентом были *Bacillus cereus* [33], *Abiotrophia defectiva* [11], *Staphylococcus lugdunensis* [34, 35], *Candida parapsilosis* [36] и др.

Нередко изначально гемокультура дает отрицательные результаты (до 9%) [14], что связано с применением АБ до забора крови или ИЭ, вызванным редкими микроорганизмами: группы НАСЕК (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* и *K. denitrificans*), *Coxiella burnetii*, подвидами *Brucella*, подвидами *Bartonella*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, штаммами *Tropheryma whipplei*, *Bartonella quintana*, грибами, требующими специальные условия для адекватной микробиологической диагностики [10, 32, 37].

У больных наркоманией, использующих внутривенное введение наркотиков, ИЭ обычно поражает клапаны

правых отделов сердца, при этом в большинстве случаев он вызывается *S. aureus*, стрептококками группы В, а также смешанной флорой, включая штаммы *Haemophilus* [12, 32, 36]. Внутрибольничный ИЭ, как правило, связан с метициллин-резистентным *S. aureus* [18, 32]. Стафилококковый ИЭ характеризуется более выраженной деструкцией клапанного аппарата, ассоциируется с высокой частотой развития церебральных эмболий и худшим прогнозом, что требует массивной терапии и раннего хирургического лечения [17, 34, 38].

У женщин, имеющих первичное заболевание сердца, при поражении инфекционным процессом эндокарда левых отделов сердца частыми возбудителями являются низковирulentные штаммы (*S. viridance*, *S. faecalis*, *S. epidermidis* и др.) [39]. К. Kebed и соавт. [14] обнаружили преобладание различных штаммов стафилококков над стрептококками при правосторонних эндокардитах (51,5 и 30,3% соответственно), а при левосторонней локализации процесса, наоборот, ведущими инфекционными агентами были стрептококки и реже — стафилококки (55,1 и 8,2% соответственно). Аналогичные данные получены в анализе, выполненном К. Sampuzano и соавт. [20].

Клиническая картина

Клинические проявления ИЭ во время беременности характеризуются слабостью, лихорадкой различной выраженности, потливостью, головной болью, тошнотой, одышкой, миалгиями, артралгиями, симптомами СН и

при тромбоэмболических осложнениях — симптоматикой поражений ЦНС, артерий конечностей или инфарктов паренхиматозных органов [16, 40, 41].

Температурная реакция зависит от типа возбудителя, уровня бактериемии, реактивности организма, а также от того, принимала ли больная ранее АБ, антипиретики или глюкокортикоиды [12]. По данным литературы [12—15], отмечается существенный разброс значений количества случаев ИЭ, протекающего с лихорадкой, от 83,3 до 100%. Описаны афебрильные случаи заболевания, первыми проявлениями которого были астенический синдром, одышка с кашлем или конъюнктивальные петехии (симптом Лукина—Либмана), артралгии и др. [15]. ИЭ у беременных может проявляться разнообразными жалобами и признаками, что приводит к отсрочке постановки правильного диагноза и соответственно назначения адекватного лечения [8, 16—19, 42].

При аускультации сердца возможно появление или усугубление патологического шума, характер которого зависит от локализации эндокардита и вида клапанной дисфункции. Согласно данным S. Yuan [15], у 13 из 30 пациенток выслушивались шумы в сердце: в 11 случаях — систолический шум и по одному случаю — диастолический и систолодиастолический [15]. Следует отметить, что нормально протекающая беременность часто ассоциируется с систолическим шумом изгнания и появлением III тона [18, 43], что наряду с физиологической тахикардией осложняет определение шума и его интерпретацию. Тем не менее, согласно Рекомендациям по ведению ИЭ Европейского общества кардиологов (ESC) 2015 г., во время беременности следует пристально изучать все случаи появления лихорадки и нового кардиального шума [24].

Особое внимание необходимо уделять объективному осмотру, при котором возможно выявление редких, но патогномоничных периферических признаков: геморрагических высыпаний, узелков Ослера, пятен Рота, подногтевых геморрагий и поражений Джейнуэя [12].

Данные лабораторных исследований у беременных при ИЭ обычно характеризуются неспецифическими изменениями общего анализа крови. При этом следует помнить, что анемия разведения и реактивный лейкоцитоз являются допустимыми гематологическими особенностями при нормально протекающей беременности [44]. Более важными представляются изменения биохимических параметров, в частности увеличение уровней С-реактивного белка, билирубина, аспартат- и аланинаминотрансферазы, креатинина и мочевины сыворотки крови, свидетельствующие о развитии соответствующих осложнений [40, 45, 46]. Обнаружение гематурии, протеинурии и цилиндрурии свидетельствует о поражении почек, которое может протекать в виде гломерулонефрита, эмбологенного инфаркта или абсцесса почек [8, 40, 46].

Диагностика

Для диагностики ИЭ в 1994 г. были предложены критерии, разработанные в Университете Дьюка (г. Дарем, США), и получившие соответствующее название [47]. С 2000 г. диагностика ИЭ стала базироваться на использовании модифицированных критериев, которые были дополнены Европейским обществом кардиологии обнаружением в гемокультуре *S. aureus*, независимо от пути инфицирования, бактериологическими и/или серологическими доказательствами наличия *Coxiella burnetii* и данными чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ) [48]. В 2015 г. Рабочая группа ESC предло-

Микробиологические данные 90 больных с инфекционным эндокардитом [14]

Возбудитель	Абс. число (%)
Подвиды стрептококка	39 (43,3)
Группа зеленающего стрептококка	17 (18,9)
β-гемолитический стрептококк группы В	8 (8,9)
Другие стрептококки	14 (16)
Подвиды стафилококка	23 (25,6)
Отрицательная гемокультура	8 (8,9)
Подвиды <i>Neisseria</i>	4 (4,4)
Полимикробная флора	3 (3,3)
Другие грамположительные кокки	3 (3,3)
<i>Escherichia coli</i>	3 (3,3)
Подвиды листерий	2 (2,2)
Подвиды псевдомонад	2 (2,2)
Подвиды сальмонелл	1 (1,1)
Подвиды риккетсий	1 (1,1)
Подвиды <i>Enterobacter</i>	1 (1,1)
Подвиды <i>Enterococcus</i>	1 (1,1)
Подвиды <i>Haemophilus</i>	1 (1,1)
Не указан	4 (4,4)

жила включить в перечень модифицированных критериев результаты новых методов визуализации, в частности, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и компьютерной томографии (КТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) или с помощью радиоактивно-меченных лейкоцитов при выполнении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

Модифицированные критерии Дьюка с дополнениями European Society of Cardiology (2015) [24].

Большие критерии

Положительный результат культуры крови, характерный для ИЭ

а. Типичные микроорганизмы, соответствующие ИЭ, полученные из двух отдельных культур крови:

— *Viridans streptococci*, *Streptococcus gallolyticus (bovis)*, группа НАСЕК, *Staphylococcus aureus* или

— внебольничный энтерококк в отсутствие первичного очага инфекции или

б. Микроорганизмы, соответствующие ИЭ, полученные из постоянно положительной культуры крови:

— две и более положительные культуры из образцов крови, взятых с интервалом более 12 ч или

— все 3 или большая часть 4 отдельно взятых культур крови (с первым и последним образцом, полученных с интервалом 1 ч и более) или

с. Единичная положительная культура крови на *Coxiella burnetii* или титр антител IgG 1-й фазы > 1:800.

Методы визуализации, позитивные для ИЭ

а. Позитивная эхокардиограмма для ИЭ:

— вегетация*,

* — вегетация клапанов сердца — формирование большого количества соединительной ткани, которая препятствует нормальному кровотоку.

- абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула,
- перфорация или аневризма клапана,
- новая частичная несостоятельность протезированного клапана.

в. *Аномальная активность вокруг места имплантации искусственного клапана, обнаруженная с помощью ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ (только, если протез был установлен более 3 мес назад) или с помощью радиоактивно-меченных лейкоцитов при выполнении ОФЭКТ.*

с. *Выраженное паравальвулярное поражение, определяемое с помощью КТ.*

Малые критерии

1. Факторы предрасположенности, такие как предшествующее состояние сердца или инъекционное применение наркотиков.

2. Лихорадка, определяемая как температура выше 38 °С.

3. Сосудистые явления (*включая диагностированные только с помощью методов визуализации*): массивные артериальные эмболии, септические легочные инфаркты, инфекционные (микотические) аневризмы, внутрисердечные кровоизлияния, конъюнктивальные кровоизлияния и пятна Джемнуэя.

4. Иммунологические проявления: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота и показатель ревматоидного фактора.

5. Микробиологические признаки: положительная культура крови, не соответствующая большому критерию, отрицательная выше, или серологические признаки активной инфекции с возбудителем, соответствующим ИЭ.

Диагноз ИЭ считается окончательным при наличии:

- 2 больших критериев

или

- 1 большого и 3 малых критериев

или

- 5 малых критериев

Диагноз ИЭ считается возможным при наличии:

- 1 большого и 1 малого критерия

или

- 3 малых критериев

Микробиологическая диагностика

Положительный результат гемокультуры является одним из двух больших диагностических критериев ИЭ. Исследование культуры крови позволяет выявить возбудитель и провести тест на чувствительность к АБ. Для получения положительных культур крови необходимо выполнить три последовательных забора крови (включая один для выявления аэробной микрофлоры и один — анаэробной) по 10 мл с интервалами как минимум по 30 мин [24].

При отрицательных результатах обычного микробиологического исследования необходимо учитывать, что ИЭ может быть вызван микроорганизмами, редко ассоциирующимися с эндокардитом, нетоксигенными, экстрацеллюлярными возбудителями, требующими сложные питательные среды для выращивания в лаборатории, а также грибковой микрофлорой или внутриклеточными возбудителями, определение которых невозможно в обычной клинической практике [24, 32, 37, 49]. Для выявления этих микроорганизмов необходимо углубленное бактериологическое обследование, включая посев крови на шоколадный агар, серологические, иммунологические, иммуногистохимические и молекулярно-биологические методы.

Методы визуализации

Трансторакальная эхокардиография (ТТ-ЭхоКГ) и чреспищеводная эхокардиография (ЧП-ЭхоКГ) являются доступными, высокоинформативными методами диагностики инфекционного поражения эндокарда. ЭхоКГ вне зависимости от используемых режимов абсолютно безопасна для здоровья матери и плода [50]. ЭхоКГ дает возможность выявлять вегетации, оценить их размеры, количество, анатомическое расположение, подвижность, а также осложнения, требующие хирургического вмешательства (перфорации створок, периааннулярные абсцессы и пр.). ЭхоКГ предоставляет ценную информацию при прогнозировании, мониторинговании течения заболевания во время проведения терапии и в послеоперационном периоде. Применение этого метода, особенно ЧП-ЭхоКГ, позволяет оценить риск развития тромбоэмболических осложнений и выбрать тактику ведения больных (**рис. 2, на цв. вклейке**) [10, 34, 51, 52].

Трехмерная ЧП-ЭхоКГ в реальном времени (3D-ЧП-ЭхоКГ-РВ) позволяет более точно оценить морфологические особенности клапанов, визуализировать вегетации (**рис. 3, на цв. вклейке**) и осложнения ИЭ [11, 53].

В последнее время происходит активное внедрение новых методов визуализации в диагностике ИЭ. Считается, что все методики, используемые в диагностической кардиологической практике, в частности КТ, ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ), сцинтиграфия миокарда и легких, допустимы во время беременности, так как оценочная фетальная доза намного меньше допустимого предельного уровня 50 мГр (миллигрей), расцениваемого как «ничтожный фетальный риск» [54—56].

Течение инфекционного эндокардита и осложнения

Даже при адекватном и своевременном лечении течение ИЭ характеризуется непредсказуемой и быстрой динамикой клинических проявлений и нередко сопровождается тяжелыми осложнениями [57]. Считается, что в большинстве случаев ИЭ у беременных протекает остро и чаще всего развивается в III триместре [57]. Хотя точный срок «развития» эндокардита определить достаточно сложно, так как заболевание диагностируется, как правило, при сформированных вегетациях или клапанной дисфункции.

Течение ИЭ во время беременности может осложняться развитием СН, эмболическими проявлениями, неконтролируемой и персистирующей инфекцией, паравальвулярным распространением инфекции, перфорацией, отрывом клапанных створок и сухожильных нитей, неврологических нарушениями, поражением селезенки (инфаркт, абсцесс, разрыв), развитием миокардита или перикардита, разнообразных нарушениях ритма сердца и проводимости [24, 58, 59], аортальных, артериальных и микотических аневризм любой локализации [60]. СН является следствием инфекционного повреждения клапанных структур, снижения систолической функции левого желудочка, обусловленного эмбологенным инфарктом миокарда или септическим миокардитом [20, 59].

Неврологические осложнения (в 20—40% случаев), наблюдаемые при ИЭ левосторонней локализации, являются результатом эмболического инфаркта головного мозга, разрыва микотической аневризмы мозговой артерии, абсцесса мозга и в редких случаях менингита [14, 41, 42, 46]. Тромбоэмболия легочных артерий, возникающая, как правило, при правосторонней локализации эндокар-

дита, регистрируется у 12,5—23,3% больных [15]. Среди периферических эмболий регистрируют поражения селезеночной, мезентериальных, почечных артерий, артерий конечностей, а также смешанные эмболии [45, 59]. Патология почек может развиваться вследствие инфаркта почек, гломерулонефрита и абсцесса почек [45, 46].

По сведениям К. Campruzano и соавт. [20] уровни материнской и перинатальной летальности достигали 22,1 и 14,7% соответственно, а максимальная материнская летальность была отмечена при поражении аортального и митрального клапанов (42,1 и 21,7% соответственно). Согласно анализу К. Kebed и соавт. [14], материнская летальность составила 11,1%, причем она была одинаковой в период беременности и после родов. Среди непосредственных причин смертей доминировали эмболические осложнения. Летальность была выше при левостороннем ИЭ (14,3%), чем при правостороннем (6,1%).

По разным сообщениям [7, 14, 15, 20], фетальная летальность колеблется от 9,5 до 29%. При наблюдении течения 51 беременности у больных с ИЭ, К. Kebed и соавт. [14] отметили благополучные роды у 41 (80%) женщины, у 7 (14%) беременность закончилась смертью плода и у одной пациентки ее пришлось прервать по медицинским показаниям. К сожалению, имеется мало сведений о взаимосвязи особенностей течения беременности при ИЭ и неблагоприятным исходом для плода, но в процитированном выше анализе отмечается, что одна трагедия произошла при ИЭ стафилококковой этиологии, в 4 наблюдениях — флора не относилась ни к стафилококкам, ни к стрептококкам и две гибели плода зафиксированы при неизвестном результате гемокультуры [14].

Лечение

Ранняя диагностика и адекватное лечение ИЭ играют важную роль в уменьшении как материнской, так и перинатальной летальности [24]. Лечение беременных женщин основано на тех же принципах, что и всех больных, хотя при выборе антибактериального средства необходимо учитывать его потенциальное воздействие на плод и лактацию матери [61, 62].

Принципы эмпирической терапии ИЭ подробно изложены в последних рекомендациях Экспертов Британского общества по антимикробной химиотерапии (2011), Рабочей группы ESC (2015) и Американской ассоциации сердца (2015) [24, 63, 64]. При получении результатов гемокультуры терапию следует откорректировать с назначением специфического антибактериального средства [24, 64]. Выбор АБ основывается на определении чувствительности к нему выявленного инфекционного агента, минимальной ингибирующей концентрации, а также оценки возможного риска воздействия препарата на развитие плода и течение беременности. Чрезвычайно важным считается быстрое назначение АБ в качестве изначальной терапии. АБ в высокой концентрации в сыворотке необходимы для гарантированного обеспечения их проникновения внутрь вегетаций, а длительный курс лечения (4—6 нед) требуется для уничтожения латентной инфекции [65].

Наиболее часто (до 80%) назначаемыми АБ во время беременности являются пенициллины [66]. К числу часто выписываемых АБ относят цефалоспорины и макролиды, которые наряду с пенициллинами имеют менее побочные эффекты. Однако в связи с растущей проблемой антибиотикорезистентности клиницисты вынуждены использовать более широкий диапазон новых АБ при ограничен-

ной (отсутствующей) доказательной базе их применения при беременности [67].

В настоящее время все лекарственные вещества, обсуждаемые для назначения во время беременности и лактации, Администрацией по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) в США распределены по категориям в соответствии с уровнем их безопасности: А, В, С, D и X. Критериями распределения являлись риск применения препарата, связанный с его способностью воздействовать на плод, и природа доказательств, подтверждающих этот риск [67]. Детальное обсуждение вопросов применения антибактериальных средств во время беременности можно найти в соответствующей литературе [62, 66—70].

АБ, относящиеся к группе «В», могут назначаться в течение всей беременности и представлены препаратами пенициллинового ряда (пенициллин, ампициллин, амоксициллин, оксациллин), цефалоспорины (цефокситин, цефотетан, цефазолин) и макролидами (клиндамицин, эритромицин) [62, 68, 70]. Пенициллины, особенно полусинтетические, проникают через плаценту, определяются в амниотической жидкости и тканях плода в терапевтической концентрации, не оказывая при этом токсического воздействия на плод [69].

Цефалоспорины также считаются АБ выбора для лечения беременных [68, 70]. Эти АБ проникают в плаценту и могут достигать терапевтических уровней в амниотической жидкости и фетальных тканях. Элиминация АБ у беременных происходит быстрее, в связи с чем иногда возникает необходимость в изменении дозировок [70].

Макролиды, кроме своего преимущества в отношении внутриклеточных возбудителей (микоплазм, хламидий, легионелл), активны также в отношении грамположительных кокков, некоторых анаэробов [68]. Макролиды плохо проникают через плаценту и создают низкие концентрации в системе кровообращения плода и могут применяться в качестве альтернативных средств при аллергической реакции на пенициллин [70]. Эритромицин рассматривается как безопасный и эффективный АБ во время беременности. Следует отметить, что женщины, получающие эритромицина эстолат, склонны к гепатотоксичным реакциям, хотя у препарата не было выявлено тератогенности в экспериментальных моделях и клинике. В отношении других макролидов считается, что азитромицин безопасен в гестационном периоде, в то время как кларитромицин следует назначать с осторожностью только в тех случаях, если ожидаемая польза препарата превышает риск его побочных эффектов [71].

При лечении ИЭ широко применяются аминогликозиды (амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин, нетилмицин, тобрамицин и др.), представляющие самую противоречивую группу АБ, используемую во время беременности. Аминогликозиды быстро проникают через плаценту и могут накапливаться в плазме плода, в амниотической жидкости и почках. Элиминация аминогликозидов почками у беременных происходит быстрее по сравнению с другими пациентами [68]. В связи с тем, что стрептомицин, гентамицин и канамицин связывали с ототоксичностью и глухотой у новорожденных, эти препараты в рекомендациях FDA относят к группе «С» или «D». Ранее их применение в первые 4 мес гестации не рекомендовалось при наличии альтернативы заменителя [68]. Рабочая группа ESC по лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности относит аминогли-

козиды к группе «D», которые могут быть использованы лишь по жизненным показаниям [61]. С. Schaefer и соавт. [70] в своей книге «Лекарственные препараты во время беременности и лактации» отмечают: «Аминогликозиды следует использовать лишь при парентеральном введении в случаях инфекций, угрожающих жизни, вызванных сложными грамотрицательными микроорганизмами при неэффективности АБ первого выбора. Необходимо регулярно определять уровень препаратов в сыворотке во время лечения. При массивном парентеральном лечении следует контролировать у новорожденного функцию почек и выполнять аудиотест. При необходимости локального или перорального применения аминогликозидов они могут быть назначены вследствие минимального всасывания в кишечнике при таких способах введения».

В последнее время появились сведения об использовании аминогликозидов во время беременности. Крупное эпидемиологическое исследование не обнаружило связи между аминогликозидами и ототоксичностью, а гентамицин, неомицин и другие аминогликозиды не ассоциировались с увеличением уровня врожденных аномалий [69]. Среди аминогликозидов предпочтительным препаратом является гентамицин, дающий меньше побочных эффектов и относящийся к категории «С» [69]. В силу синергичного нефротоксичного эффекта рекомендуют избегать комбинации цефалоспоринов и аминогликозидов [67].

В отношении ванкомицина и других полипептидных антибактериальных препаратов (колистин, полимиксин В и тейкопланин) имеются мнения, что эти препараты следует применять лишь при тяжелых жизнеугрожающих случаях ИЭ [68—70].

Результаты экспериментальных и клинических исследований, оценивающие воздействие на плод других АБ, свидетельствуют, что назначение тетрациклинов, хинолонов, хлорамфеникола сопряжено с высоким риском побочных эффектов, в связи с чем они противопоказаны при беременности [69].

Хирургическое лечение

При ведении больных ИЭ необходима консультация кардиохирурга для решения вопроса о целесообразности и времени хирургического вмешательства [20]. Существует три основных показания к оперативному лечению: СН, неконтролируемая инфекция и предупреждение эмболических осложнений, вероятность которых, главным образом, оценивается по размеру вегетаций [15, 24]. В действительности, кардиохирургическое вмешательство часто является процедурой, спасающей жизнь больной, и необходимо в 25—50% случаев [72]. В исследовании S. Yun [15] 20 (66,7%) из 30 больных были выполнены хирургические операции на сердце по разным показаниям, в основном — замена митрального (40%) и аортального (30%) клапанов. У 14 пациенток, которым операция на сердце проводилась до родоразрешения или одновременно с ним, показаниями стали прогрессирующее ухудшение общего состояния, подтвержденное с помощью ЭхоКГ увеличение размеров вегетаций, неконтролируемая инфекция, дисфункция клапанов, наличие крупной вегетации с сопутствующей легочной инфекцией и флотирующей вегетации в верхней полой вене, простирающейся в правое предсердие [15].

Время для выполнения хирургического лечения ИЭ по возможности откладывают до получения максимальной эрадикации возбудителя [7, 19, 57]. Раннее кардиохирургическое лечение сопряжено с более высоким риском

развития осложнений, чем отсроченное, в связи с тканевым воспалением и технически более сложным подходом [73]. Кроме того, операция по замене клапана в условиях активной инфекции приводит к повышенному риску повторного инфицирования уже ИК [57]. Длительность антибактериальной терапии до хирургического вмешательства не оказывает влияние на уровни периоперационной смертности и рецидива ИЭ [73]. Пациентки с быстро прогрессирующим ухудшением состояния, обусловленным острым СН, вызванной выраженными клапанными поражениями и растущими вегетациями, обычно требуют экстренной операции [72].

Большинство авторов [74] не рекомендуют оперировать беременных до срока 24 нед и предлагают отложить кардиохирургические вмешательства до 28 нед из-за повышенного риска гибели плода. S. Elassy и соавт. [75] при выполнении открытых операций на сердце у 23 беременных с тяжелой клапанной патологией констатировали лишь в 2 случаях нормальное течение беременности с благополучными родами. Попытки родоразрешения непосредственно перед операцией, предпринятые в 11 случаях, в 10 закончились интранатальной гибелью плода, причем у всех пациенток при гестационном сроке менее 28 нед. M. Piciche и соавт. [59] советуют выполнять кардиохирургические операции позже 30 нед.

При ведении беременных иногда возникает необходимость в использовании аппарата искусственного кровообращения, являющемся единственным способом сохранить жизнь плоду. Методика искусственного кровообращения особенно показана при системной эмболии, сохраняющейся высокой лихорадке, рефрактерной к АБ, СН с резкими гемодинамическими ухудшениями и тяжелым прогрессированием клапанных поражений [59]. При нормально протекающей беременности маточно-плацентарные артерии максимально дилатированы вследствие локальной выработки простагландина, в то время как в течение искусственного кровообращения режим непальсирующей перфузии приводит к вазоконстриктерному ответу, опосредованному простагландинами и уменьшением продукции нитрита азота [59]. Более того, гипотермия снижает плацентарный кровоток и может вызвать фетальную брадикардию, ишемический инсульт мозга и даже смерть плода [59], а гиперкалиемия, обусловленная введением кардиоплегических растворов, может непосредственно поражать фетальный миокард [76]. Для предотвращения этих проблем некоторые авторы советуют использовать пульсирующую перфузию или методику «бьющегося сердца» для операции по замене аортального клапана [59].

В течение кардиохирургического вмешательства рекомендуется вводить внутривенно токолитики (ритодрин) и противосудорожные препараты (фенитоин) во избежание преждевременных родов [77]. Во время оперативного вмешательства на сердце беременной необходима непрерывная кардиотокография для контроля за состоянием плода. Транзиторная или спорадическая фетальная брадикардия и отсутствие variability ритма сердца плода могут наблюдаться при операции, как и спонтанное восстановление фетального ритма [15].

Вопросы выбора и тактики применения антикоагулянтной терапии во время беременности являются предметом продолжающихся дискуссий [11, 78]. С. Schaefer и соавт. [70] полагают, что в связи с существующим малым риском эмбриопатии и других побочных эффектов, антагонисты витамина К, включая варфарин, не рекомендуют-

ся использовать в I триместре беременности или до родов. В общем эти препараты не рекомендованы для применения в течение беременности. Исключение для приема пероральных антикоагулянтов составляют пациентки с механическими ИК, имеющие высокий риск клапанного тромбоза и системных тромбоэмболий. В таких случаях препараты можно назначать в течение всей беременности до 36 нед [70]. Риск развития кумариновой эмбриопатии — малый, особенно, если терапия была прервана в раннем сроке беременности или использовались малые дозы (5 мг/сут для варфарина) [70]. Кроме варфарина, на период от 6 до 12 нед или даже в течение всей беременности назначают нефракционированные или низкомолекулярные гепарины [78, 79].

Ведение родов

Способ родоразрешения главным образом зависит от гемодинамического статуса беременной и акушерских показаний. Для ведения женщин, имеющих повышенный риск кардиальных осложнений во время родов, должна быть сформирована мультидисциплинарная команда, состоящая из акушера, анестезиолога, кардиолога, инфекциониста и неонатолога [11, 34, 36]. Эта бригада должна координировать время и ведение родов, прогнозировать возможные осложнения, тип анестезии, необходимость назначения и дозировки медицинских препаратов и целесообразность дополнительного гемодинамического мониторинга [80]. По рекомендациям Рабочей группы ESC по лечению сердечно-сосудистых заболеваний в течение беременности [61], кесарево сечение показано лишь пациентам с тяжелой СН, диаметром корня аорты >45 мм, острым расслоением аорты или находящимся на терапии пероральными антикоагулянтами при преждевременных родах.

Роды через естественные родовые пути рассматриваются как предпочтительные в отсутствие любых акушерских или медицинских противопоказаний [39]. В случае необходимости оперативного вмешательства при лечении ИЭ E. Vizzardi и соавт. [57] считают «наиболее логичным» решение провести ранние роды путем кесарева сечения (при сроке гестации не менее 24 нед) с последующей операцией на сердце на более позднем этапе. В приведенных рекомендациях Рабочей группы ESC указано, что при лечении ИЭ «ро-

доразрешение желательно произвести до оперативного вмешательства на сердце, в случаях, где это возможно» [61].

Профилактика

Несмотря на редкость заболевания и недостаток доказательств эффективности антибактериальной терапии для предупреждения эндокардита в акушерско-гинекологической практике, считается оправданным назначение АБ с профилактической целью, особенно женщинам, имеющим «поражения высокого риска» [81, 82]. Хотя Национальное руководство для Англии и Уэльса NICE [83] не рекомендует назначение АБ даже больным из группы высокого риска, подвергающимся стоматологическим процедурам, для минимизации вероятности развития анафилактических реакций и резистентности микрофлоры к АБ. В руководстве сообщается, что женщинам, имеющим риск развития ИЭ, подвергающимся гинекологическим и акушерским процедурам, не требуется назначение антибактериальной профилактики, независимо от характера поражения сердца [83].

В отличие от рекомендаций NICE в руководстве Американской ассоциации сердца [82] отмечено, что профилактика показана пациенткам с ИК, с ВПС «синего типа», перенесшим ранее ИЭ, и реципиентам кардиотрансплантата с признаками развития клапанной патологии (вальвулопатии). В рекомендациях Рабочей группы ESC [24] отмечены три категории больных, которым показана антибактериальная профилактика, имеющих высокий риск развития ИЭ при выполнении акушерских вмешательств: пациентки с ИК или материалом, использованным для реконструкции клапана; пациентки с перенесенным ИЭ; пациентки с непрооперированными ВПС «синего типа», а также больные с ВПС, имеющие постоперационные паллиативные шунты, протоки или другие протезы.

Благодарность

Авторы выражают искреннюю признательность профессору д.м.н. С.Р. Мравяну, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва (Российская Федерация) и профессору Christof Schaefer, Фармаконадзор внутриутробной токсикологии (Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie), Медицинский университет Charité, Берлин (Германия) за ценную информационную помощь.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lewis GE. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG*. 2011;116:1-203.
doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.005
- Huisman CM, Zwart JJ, Roos-Hesslink JW, Duvekot JJ, van Roosmalen J. Incidence and predictors of maternal cardiovascular mortality in the Netherlands: a prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2013;8:e56494.
doi: 10.1371/journal.pone.0056494
- Roos-Hesslink JW, Duvekot JJ, Thorne SA. Pregnancy in high risk cardiac conditions. *Heart*. 2009;95:680-686.
doi: 10.1136/hrt.2008.148932
- Gelson E, Gatzoulis M, Steer P, Johnson M.R. Heart disease — why is maternal mortality increasing? *BJOG*. 2009;116:609-611.
doi:10.1111/j.1471-0528.2008.02082.x
- Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol*. 2010;116:1302-1309.
doi: 10.1097/aog.0b013e3181fd11
- Knight M, Tuffnell D, Kenyon S, Shakespeare J, Gray R, Kurinczuk JJ. Saving Lives, Improving Mothers' Care Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009—2013. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit. University of Oxford. 2015;98.
- Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during pregnancy. *South Med J*. 2003;96:11:1156-1157.
doi: 10.1097/01.smj.0000054503.18393.1e
- Пономарева Е.Ю. Инфекционный эндокардит: объективные трудности для клинициста. *Архив внутренней медицины*. 2013;6:14:59-64. [Ponomareva EYu. Infective endocarditis: the

- objective difficulties for the clinician. *Arkhiv" vnutrennei meditsiny*. 2013;6:14:59-64. (In Russ)].
doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-6-59-64
9. Pessel C, Bonanno C. Valve disease in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2014;38:5: 273-284.
doi: 10.1053/j.semperi.2014.04.016
 10. Basak S, Solomonos FA, Anumba OC. Infective endocarditis affecting the pulmonary valves in pregnant. *J Obstet Gynaecol*. 2011;31:1:78-80.
doi: 10.3109/01443615.2010.533216
 11. Botta L, Merati R, Vignati G, Orcece C, De Chiara B, Cannata A, Bruschi G, Fratto P. Mitral valve endocarditis due to Abiotrophia defectiva in a 14th week pregnant woman. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22:1:112-114.
doi: 10.1093/icvts/ivv289
 12. Ebrahimi R, Leung CY, Elkayam U, Reid CL. Infective endocarditis. In: *Cardiac Problems in Pregnancy: Diagnosis and Management of Maternal and Fetal Heart Disease*. Eds: U. Elkayam, N. Gleicher John Wiley & Sons, 1998; Part III: Chap. 16:1691-1698.
 13. Костина К.С., Мартюшов С.И., Галашевская Л.А., Сиразов И.М., Ильина Е.Б., Шонбина А.Ю. Медико-социальные особенности течения инфекционного эндокардита за последние 30 лет у жителей Архангельской области. *Экология человека*. 2008;12:35-39. [Kostina KS, Martyushov SI, Galashevskaya LA, Sirazov IM, Il'ina EB, Shonbina AYU. Medical and social characteristics of the course of infective endocarditis among the locals of the Arkhangelsk region in the past 30 years. *Ekologiya cheloveka*. 2008;12:35-39. (In Russ.)].
 14. Kebed KY, Bishu K, Al Adham RI. Pregnancy and postpartum infective endocarditis: a systematic review. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:8:1143-1152.
doi: 10.1016/j.mayocp.2014.04.024
 15. Yuan S.M. Infective endocarditis during pregnancy. *J Coll Physic Surg Pakistan*. 2014;25:2:134-139.
doi: 02.2015/JCPSP.134139
 16. Анкудинов А.С., Зиммина И.А., Федотова В.Н., Горбачева М.В., Нашатырева М.С., Киселева Е.Р., Швецова Е.А. Проблемы диагностики инфекционного эндокардита. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;5:102-105. [Ankudinov AS, Zimmina IA, Fedotova VN, Gorbacheva MV, Nashatyreva MS, Kiseleva ER, Shvetsova EA. Problems of diagnostics of infectious endocarditis. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2014;5:102-105. (In Russ.)].
doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2014-5-102-105
 17. Карпин В.А., Зульфигарова Б.Т., Кузьмина Н.В., Добрынина И.Ю., Нелидова Н.В., Шувалова О.И., Бурмасова А.В. Инфекционный эндокардит на рубеже веков: обзор. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014;1:8:3-7. [Karpin VA, Zul'figarova BT, Kuz'mina NV, Dobrynina IYu, Nelidova NV, Shuvalova OI, Burmasova AV. Infective endocarditis in the turn of the century: a review. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2014;1:8:3-7. (In Russ.)].
doi: 10.12737/5947
 18. Мравян С.Р., Шугинин И.О., Пронина В.П., Будыкина Т.С., Михайлова И.С., Попов В.В., Хорикова Е.Н., Степанова Е.А. Инфекционный эндокардит у беременных. *Клиническая медицина*. 2015;93:7:71-77. [Mravyan SR, Shuginin IO, Pronina VP, Budykina TS, Mikhailova IS, Popov VV, Khorikova EN, Stepanova EA. Infective endocarditis in pregnancy. *Klinicheskaya meditsina*. 2015;93:7:71-77. (In Russ.)].
 19. Пономарева Е.Ю., Рогожина И.Е., Бахметева Е.А. Инфекционный эндокардит и беременность: клиническое наблюдение. *Медицинские науки*. 2015;1:1903-1906. [Ponomareva EYu, Rogozhina IE, Bakhmeteva EA. Infective endocarditis and pregnancy: clinical observation. *Meditsinskie nauki*. 2015;1:1903-1096. (In Russ.)].
 20. Campuzano K, Roqué H, Bolnick A, Leo MV, Campbell WA. Bacterial endocarditis complicating pregnancy: case report and systematic review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;268:4:251-255.
doi: 10.1007/s00404-003-0485-x
 21. Minette MS, Sahn DJ. Ventricular septal defects. *Circulation*. 2006;114:2190-2197.
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618124
 22. Ashour ZA, Shawky HA, Hassan Hussein M. Outcome of pregnancy in women with mechanical valves. *Tex Heart Inst J*. 2000;27:240-245.
 23. Ayad SW, Hassanein MM, Mohamed EA, Gohar AM. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with a prosthetic mechanical heart valve. *Clin Med Insights Cardiol*. 2016;10:11-17.
doi: 10.4137/CMC.S36740
 24. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;1-54.
doi: 10.1093/eurheartj/ehv319
 25. Crespo A, Retter AS, Lorber B. Group B streptococcal endocarditis in obstetric and gynecologic practice. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2003;11:109-115.
doi: 10.1080/10647440300025507
 26. Morgan M, Hughes RG, Kinsella SM. Bacterial sepsis following pregnancy. *RCOG Green-top Guideline*. 2012;64b:21.
 27. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63:6:425-433.
doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x
 28. Felice PV, Salom IL, Levine R. Bivalvular endocarditis complicating pregnancy. A case report and literature review. *Angiology*. 1995;46:441-444.
doi: 10.1177/000331979504600512
 29. Kangavari S, Collins J, Cercek B, Atar S, Siegel R. Tricuspid valve group B streptococcal endocarditis after an elective termination of pregnancy. *Clin Cardiol*. 2000;23:301-303.
doi: 10.1002/clc.4960230418
 30. Palys EE, Li J, Gaut PL, Hardy WD. Tricuspid valve endocarditis with Group B Streptococcus after an elective abortion: the need for new data. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2006;2006:43253.
doi: 10.1155/IDOG/2006/43253
 31. Shimoni Z, Ben David M, Niven MJ. Postpartum group B streptococcal tricuspid valve endocarditis. *Isr Med Assoc J*. 2006;8:883-884.
 32. Ali O, Ratnaraja N, Nathani N, Bhabra M, Varma C. Postpartum culture negative endocarditis: a case report and review of the current guidelines. *BMJ Case Rep*. 2011.
doi: 10.1136/bcr.03.2011.3935
 33. Shah M, Patnaik S, Wongrakpanich S, Alhamshari Y, Alnabelsi T. Infective endocarditis due to *Bacillus cereus* in a pregnant female: a case report and literature review. *ID Cases*. 2015;2:4:120-123.
doi: 10.1016/j.idcr.2015.10.003
 34. Khafaga M, Kresoja KP, Urlesberger B, Knez I, Klaritsch P, Lumenta DB, Krause R, von Lewinski D. Staphylococcus lugdunensis endocarditis in a 35-year-old woman in her 24th week of pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2016;7030382:1-5.
doi: 10.1155/2016/7030382

35. Connolly C, O'Donoghue K, Doran H, McCarthy FP. Infective endocarditis in pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Med.* 2015;8:2:102-104.
doi: 10.1177/1753495X15572857
36. Fu J, Retherford LM, Flynn B. Preterm caesarean delivery in a parturient with *Candida parapsilosis* endocarditis. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;897645:1-4.
doi: 10.1155/2015/897645
37. Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP, Maurin M, Célard M, Mainardi JL, Caus T, Collart F, Habib G, Raoult D. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis.* 2010;51:2:131-140.
doi: 10.1086/653675
38. Ведерко Н.М., Малаева Е.Г., Цырульникова А.Н., Грищенко В.А. Инфекционный эндокардит: эволюция возбудителей и клиники, диагностика, тактика и стратегия лечения. *Проблемы здоровья и экологии.* 2014;4:42:45-51. [Vederko NM, Malaeva EG, Tsyru'nikova AN, Grishchenko VA. Infective endocarditis: the evolution of pathogens and clinics, diagnostics, tactics and strategy of treatment. *Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2014;4:42:45-51. (In Russ.)].
39. Cox SM, Hankins GD, Leveno KJ, Cunningham FG. Bacterial endocarditis. A serious pregnancy complication. *J Reprod Med.* 1988;33:7:671-674.
40. Желтовский Ю.В., Григорьев Е.Г. Инфекционный эндокардит клапанов сердца. *Сибирский медицинский журнал.* 2014;6:138-144. [Zheltovskii YuV, Grigor'ev EG. Infective endocarditis of the heart valves. *Sibirskii meditsinskii zhurnal.* 2014;6:138-144. (In Russ.)].
doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2014-6-138-144
41. Федорова Т.А., Тазина С.Я., Кактурский Л.В., Канарейцева Т.Д., Буршев В.И.1, Русанов Н.И., Семененко Н.А. Клинико-морфологические аспекты инфекционного эндокардита. *Клиническая медицина.* 2014;7:68-73. [Fedorova TA, Tazina SYa, Kakturskii LV, Kanareitseva TD, Burtsev VI, Rusanov NI, Semenenko NA. Clinical and morphological aspects of infective endocarditis. *Klinicheskaya meditsina.* 2014;7:68-73. (In Russ.)].
42. Tan HJ, Rabani R, Noorfaizan S. Infective endocarditis in pregnancy complicated by septic embolization to the cerebellum. *Med J Malaysia.* 2007;62:3:249-250.
43. Johnson M, von Klemperer K. Cardiovascular changes in normal pregnancy. In: *Heart Disease and Pregnancy.* Eds. Steer PJ, Gatzoulis MA. Cambridge University Press. 2nd Ed. 2016;3:19-28.
44. Chandra S, Tripathi AK, Mishra S, Amzarul M, Vaish AK. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2012;28:3:144-146.
doi: 10.1007/s12288-012-0175-6
45. Резник И.И., Идов Э.М., Кисляк С.В., Зайцева Л.Н., Беликов Е.С. Современный инфекционный эндокардит: клинико-морфологическая эволюция, взаимосвязь с антифосфолипидным синдромом. *Архивь внутренней медицины.* 2013;1:9:49-59. [Reznik II, Idov EM, Kislyak SV, Zaitseva LN, Belikov ES. Modern infective endocarditis: clinical and morphological evolution and it's connection with the antiphospholipid syndrome. *Arkhiv' vnutrennei meditsiny.* 2013;1:9:49-59. (In Russ.)].
doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-1-49-59
46. Тюрин В.П. *Инфекционные эндокардиты: руководство.* 2-е изд. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2012;368 Тюрин ВП. *Infektsionnye endokardity: rukovodstvo.* 2-е изд. [Infective endocarditis: a manual]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media. 2012;368. (In Russ.)].
47. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.* 1994;96:200-209.
doi: 10.1016/0278-2391(94)90556-8
48. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modification to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633-638.
doi: 10.1086/313753
49. Raza SS, Sultan OW, Sohail MR. Gram-negative bacterial endocarditis in adults: state-of-the-heart. *Expert Rev Anti-infect Ther.* 2010;8:8:879-885.
doi: 10.1586/eri.10.76
50. Ain DL, Narula J, Sengupta PP. Cardiovascular imaging and diagnostic procedures in pregnancy. *Cardiol Clin.* 2012;30:331-341.
doi:10.1016/j.ccl.2012.05.002
51. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf FA, Athanassopoulos G, Colonna P, Habib G, Ringelstein EB, Sicari R, Zamorano JL, Sitges M, Caso P; European Association of Echocardiography. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism. *Eur J Echocard.* 2010;11:461.
doi: 10.1093/ejechocard/jeq045
52. Vilacosta I, Olmos C, de Agustín A, López J, Islas F, Sarriá C, Ferrera C, Ortiz-Bautista C, Sánchez-Enrique C, Vivas D, San Román A. The diagnostic ability of echocardiography for infective endocarditis and its associated complications. *Expert Rev Cardio-vasc Ther.* 2015;13:11:1225-1236.
doi: 10.1586/14779072.2015.1096780
53. Thuny F, Gaubert JY, Jacquier A, Tessonier L, Cammilleri S, Raoult D, Habib G. Imaging investigations in infective endocarditis: current approach and perspectives. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:52-62.
doi: 10.1016/j.acvd.2012.09.004
54. Bural GG, Laymon CM, Mountz JM. Nuclear imaging of a pregnant patient: should we perform nuclear medicine procedures during pregnancy? *Mol Imag Radionuc Ther.* 2012;21:1:1-5.
doi: 10.4274/Mirt.123
55. Takalkar AM, Khandelwal A, Lokitz S, Lilien DL, Stabin MG. 18F-FDG PET in pregnancy and fetal radiation dose estimates. *J Nucl Med.* 2011;52:1035-1040.
doi: 10.2967/jnumed.110.085381
56. Colletti PM, Lee KH, Elkayam U. Cardiovascular imaging of the pregnant patient. *Am J Roentgenol.* 2013;200:3:515-521.
doi: 10.2214/AJR.12.9864
57. Vizzardi E, De Cicco G, Zanini G, D'Aloia A, Faggiano P, Lo Russo R, Chiari E, Dei Cas L. Infectious endocarditis during pregnancy, problems in the decision-making process: a case report. *Cases J.* 2009;2:6537.
doi: 10.4076/1757-1626-2-6537
58. Ozkurt Z, Erkut B, Kadanali A, Ates A, Yekeler I. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis with splenic abscess in a pregnant woman. *Jpn J Infect Dis.* 2005;58:5:323-325.
59. Piciche M, Charbonneau E, Baillet R. Management of acute aortic infective endocarditis in pregnancy. *J Cardiol Ther.* 2013;1:1:17-19.
60. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet.* 2015; published online 01.09.2015.
doi: 10.1016/S0140-6736(15)00067-7
61. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L; ESC Committee for Practice Guide-

- lines, European Society of Gynecology, Association for European Paediatric Cardiology, German Society for Gender Medicine. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2011;32:3147-3197.
doi:10.1093/eurheartj/ehr218
62. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2006;107:1120-1138.
 63. Gould FK, Denning DW, Elliott TSJ, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, Sandoe JA, Spry MJ, Watkin RW; Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2011;67:269-289.
doi: 10.1093/jac/dkr450
 64. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O'Gara P, Taubert KA, American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A Scientific Statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435-1486.
doi: 10.1161/CIR.0000000000000296
 65. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart*. 2006;92:879-885.
doi: 10.1136/hrt.2005.067256
 66. Lamont HF, Blogg HJ, Lamont RF. Safety of antimicrobial treatment during pregnancy: a current review of resistance, immunomodulation and teratogenicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:12:1:569-581.
doi: 10.1517/14740338.2014.939580
 67. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: national Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163:11:978-985.
doi: 10.1001/archpediatrics.2009.188
 68. Шер С.А., Островская А.В. Выбор антибактериальных препаратов при беременности. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8:1:1-6. [Sher SA, Ostrovskaya AV. The choice of antibacterial drugs in pregnancy. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2011;8:1:1-6. (In Russ.)].
 69. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283:1:7-18.
doi: 10.1007/s00404-010-1646-3
 70. Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs during Pregnancy and Lactation. Treatment options and risk assessment*. 3rd ed. Elsevier, USA/UK/Germany. 2015; 892.
 71. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2015;35:11:1052-1062.
doi: 10.1002/phar.1649
 72. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation*. 2010;121:1141-1152.
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773598
 73. Delahaye F, Célard M, Roth O, de Gevigney G. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. *Heart*. 2004;90:618-620.
doi:10.1136/hrt.2003.029967
 74. Mahli A, Izdes S, Coskun D. Cardiac operations during pregnancy: review of factors influencing fetal outcome. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1622-1626.
doi: 10.1016/S0003-4975(00)01178-4
 75. Elassy SM, Elmidany AA, Elbawab HY. Urgent cardiac surgery during pregnancy: a continuous challenge. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:5:1624-1629.
doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.10.067
 76. Teharani H, Masroor S, Lombardi P, et al. Beating heart aortic valve replacement in a pregnant patient. *J Card Surg*. 2004;19:57-58.
doi: 10.1111/j.0886-0440.2004.02067.x
 77. Güler A, Sahin MA, Küçükarslan N, Kürklüoğlu M, Kirilmaz A, Tatar H. A case of infective endocarditis during pregnancy: should we keep the fetus? *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010;10:291-292.
doi: 10.5152/akd.2010.076
 78. Panduranga P, El-Deeb M, Jha C. Mechanical prosthetic valves and pregnancy. A therapeutic dilemma of anticoagulation. *Sultan Qab Univ Med J*. 2014;14:4:e448-e454.
 79. Walfisch A, Koren G. The "Warfarin window" in pregnancy: the importance of half-life. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010;32:10:988-989.
doi: 10.1016/S1701-2163(16)34689-8
 80. Nanna M, Stergiopoulos K. Pregnancy complicated by valvular heart disease: an update. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000712.
doi: 10.1161/JAHA.113.000712
 81. Tower C, Nallapeta S, Vause S. Prophylaxis against infective endocarditis in obstetrics: new NICE guidance: a commentary. *BJOG*. 2008;115:1601-1604.
 82. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Palasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT. Prevention of infective endocarditis guidelines from the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116:1736-1754.
doi: 10.14219/jada.archive.2007.0262
 83. National Institute of Health and Clinical Excellence. CG64. Prophylaxis against infective endocarditis. *Antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures*. London, UK: NICE. Clinical guideline. 2008;64.