

Антибактериальная терапия и профилактика инфекционного эндокардита в современных условиях

*Б. С. БЕЛОВ, Г. М. ТАРАСОВА, Н. В. МУРАВЬЕВА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

Резюме

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) по-прежнему сохраняет свою значимость из-за высоких показателей летальности и развития тяжёлых осложнений. Современный ИЭ представляет собой полиэтиологичное заболевание, возникновение и развитие которого может быть обусловлено возбудителями, составляющими чрезвычайно обширный перечень, пополняемый практически ежегодно. При этом серьёзными преградами, стоящими на пути эффективной антимикробной терапии, являются как нарастающая резистентность возбудителей ИЭ к антибиотикам, так и увеличивающаяся этиологическая роль инфекционных агентов, ранее встречавшихся очень редко. В настоящей статье представлены основные принципы лечения и профилактики ИЭ с учётом последних рекомендаций экспертов Европейского кардиологического общества 2023 г.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит; антибактериальная терапия; резистентность к антибиотикам; профилактика

Для цитирования: Белов Б. С., Тарасова Г. М., Муравьева Н. В. Антибактериальная терапия и профилактика инфекционного эндокардита в современных условиях. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (5–6): 72–84. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-72-84>. EDN: SPKIIY.

Antibacterial Therapy and Prevention of Infectious Endocarditis in Modern Conditions

*BORIS S. BELOV, GALINA M. TARASOVA, NATALIA V. MURAVYEVA

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

The problem of infectious endocarditis (IE) still retains its importance due to high mortality rates and the development of severe complications. Modern IE is a polyetiological disease, the occurrence and development of which can be caused by pathogens that make up an extremely extensive list, which is updated almost annually. At the same time, serious obstacles standing in the way of effective antimicrobial therapy are both the increasing resistance of IE pathogens to antibiotics and the increasing etiological role of infectious agents that were previously very rare. This article presents the basic principles of treatment and prevention of IE, taking into account the latest recommendations of the experts of the European Society of Cardiology in 2023.

Keywords: infectious endocarditis; antibacterial therapy; antibiotic resistance; prevention

For citation: Belov B. S., Tarasova G. M., Muravyeva N. V. Antibacterial therapy and prevention of infectious endocarditis in modern conditions. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2024; 69 (5–6): 72–84. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-72-84>. EDN: SPKIIY.

В современных условиях проблема ИЭ сохраняет свою значимость для клиницистов разных специальностей вследствие развития тяжёлых осложнений и высокого уровня летальности. Чрезвычайная актуальность данной проблемы обуславливает пристальное внимание к ней со стороны национальных и международных научных медицинских ассоциаций, многие из которых за

последнее время опубликовали как первичные, так и обновлённые варианты рекомендаций по данной теме. В настоящей статье будут рассмотрены основные положения антибактериальной терапии и профилактики ИЭ с учётом материалов, представленных в обновлённых рекомендациях Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology-ESC) 2023 г. [1].

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: belovbor@yandex.ru



*Correspondence to:
E-mail: belovbor@yandex.ru



EDN: SPKIIY

I. Антибактериальная терапия

1. Общие принципы. Основопологающим принципом лечения ИЭ является ранняя, массивная и длительная (не менее 4–6 нед.) антибактериальная терапия с учётом чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. При ИЭ функции факторов естественной антиинфекционной защиты макроорганизма существенно снижены. Этот факт обосновывает необходимость применения бактерицидных антибиотиков, преимущества которых над препаратами, обладающими бактериостатическим действием, были продемонстрированы как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Наличие возбудителей в вегетациях и биоплёнке (последнее особенно актуально при ИЭ клапанных протезов — ИЭКП) требует высокодозной и длительной антибиотикотерапии. Одним из основных препятствий медикаментозной эрадикации инфекции может быть бактериальная толерантность к антибиотику, т. е. возбудитель становится нечувствительным к бактерицидному эффекту препарата при сохранении восприимчивости к бактериостатическому действию. Подобное «ускользание» киллингового эффекта антибиотика может быть причиной возобновления роста возбудителя после прекращения терапии, что ведёт к развитию рецидива болезни. Поэтому в ряде случаев ИЭ комбинации бактерицидных препаратов являются более предпочтительными, чем монотерапия.

Эксперты ESC обращают особое внимание на следующие пункты.

А. В настоящих рекомендациях учтены только опубликованные данные по эффективности антибиотиков, полученные в клинических испытаниях и когортных исследованиях, включавших больных с ИЭ или, при отсутствии последнего, с бактериемией. Результаты, полученные на экспериментальных моделях эндокардита, в большинстве случаев во внимание не принимались. В Кохрейновском обзоре показано, что в силу отсутствия доказательств удовлетворительного качества, которые позволяли бы сформулировать убедительные выводы о сравнительном влиянии различных схем антибиотикотерапии на показатели излечения или другие соответствующие клинические результаты, нет достаточных оснований для поддержки или отказа от любой ранее заявленной схемы антибиотикотерапии ИЭ [2].

Б. Эксперты ESC использовали контрольные значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) антибиотиков в соответствии с последними рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) [3], согласно которым результаты оцениваются по одной из трёх категорий чувствительности микро-

организма: а) чувствительный при стандартном режиме дозирования — в том случае, если уровень активности антимикробного препарата свидетельствует о высокой вероятности эффективности терапии при стандартном режиме дозирования; б) чувствительный при увеличенной экспозиции — если уровень активности препарата свидетельствует о высокой вероятности эффективности терапии при увеличении экспозиции препарата путём коррекции режима дозирования или благодаря его концентрации в очаге инфекции; в) резистентный — при высокой вероятности терапевтической неудачи даже при увеличенной экспозиции препарата.

В. Пероральная противомикробная терапия. Более 60 лет считалось, что антибиотики при ИЭ всегда следует вводить внутривенно. Исследование РОЕТ изменило эту парадигму и показало, что после стартового внутривенного введения препаратов до 20% пациентов могут продолжить лечение пероральным приёмом антибиотиков (см. ниже) [4]. Таким образом, антибиотикотерапия ИЭ состоит из двух этапов. Первый этап может длиться примерно 2 нед. с использованием комбинаций антибиотиков быстрого бактерицидного действия, вводимых внутривенно, для уничтожения планктонных бактерий [5]. На этом этапе при наличии показаний следует провести операцию на сердце, удалить инфицированные инородные тела и дренировать сердечные и внесердечные абсцессы. По истечении данного периода клинически стабильные пациенты (см. ниже) могут быть переведены на амбулаторный режим внутривенного (outpatient parenteral antibiotic therapy — OPAT) или перорального («ступенчатого») применения антибиотиков на срок до 6 нед. с целью эрадикации спящих (покоящихся) бактерий и предотвращения рецидивов.

Г. Аминогликозиды больше не применяют для лечения стафилококкового ИЭ нативных (естественных) клапанов (ИЭНК), поскольку их преимущества при данной форме не доказаны. При наличии показаний при других формах ИЭ (например, обусловленных резистентными оральными стрептококками), аминогликозиды следует назначать не более 2 нед. с целью предупреждения нефротоксичности.

Д. Рифампицин следует использовать только при ИЭКП или поражении иных внутрисердечных приспособлений через 3–5 дней от начала эффективной антибиотикотерапии. Обоснование этой рекомендации основано на вероятном антагонистическом эффекте комбинации антибиотиков с рифампицином в отношении планктонных/репликативных форм бактерий, а также на синергическом эффекте, наблюдаемом в отношении неактивных форм бактерий в биоплёнках и предотвращении вариантов, устойчивых к рифам-

пицину. Однако новые данные, полученные в небольшом ретроспективном исследовании, поставили под сомнение этот подход и требуют дальнейшей проверки [6].

Е. Даптомицин рекомендован для лечения стафилококкового и энтерококкового ИЭ. Его следует назначать в высоких дозах (10 мг/кг один раз в день) и в сочетании с бета-лактамами или фосфомицином (у пациентов с аллергией на бета-лактамы) для повышения активности и предотвращения развития резистентности. Следует отметить, что применение фосфомицина связано с повышенным риском развития острой сердечной и/или почечной недостаточности из-за высокой нагрузки натрием, тогда как применение даптомицина ассоциировалось с эозинофильными синдромами у 15% пациентов.

Ж. Схемы применения антибиотиков должны быть адаптированы к местным условиям и доступности препаратов.

З. Данные об эффективности длительной антибиотикотерапии ИЭ у больных, у которых хирургическое вмешательство было показано, но не осуществлено по различным причинам, ограничены небольшими и гетерогенными группами с различными схемами применения препаратов, при этом нередко отмечались рецидивы. В серии случаев грамположительных инфекций кровотока и ИЭ был эффективен далбаванцин (500 мг еженедельно или 1000 мг раз в две недели).

2. ИЭ, вызванный пенициллиночувствительными оральными стрептококками и группой *Streptococcus gallolyticus*. Рекомендуемые схемы лечения ИЭ, вызванного стрептококками, чувствительными к пенициллину, представлены в табл. 1. Прогнозируемая частота излечения в этой группе больных превышает 95%. В неосложнённых случаях возможно проведение краткосрочного 2-недельного курса лечения пенициллином или цефтриаксоном в сочетании с гентамицином или нетилмицином (4–5 мг/кг/сут в/в). У больных с нормальной функцией почек суточную дозу гентамицина/нетилмицина вводят однократно. При аллергии на бета-лактамы и невозможности десенсибилизации назначают ванкомицин. В качестве альтернативы рассматривается тейкопланин в нагрузочных дозах, составляющих 6 мг/кг каждые 12 ч в течение трёх дней с последующим снижением до 6–10 мг/кг в сутки. Применение нагрузочных доз имеет принципиальное значение, поскольку препарат характеризуется высокой степенью связывания с сывороточными белками ($\geq 98\%$) и медленно проникает в вегетации. В то же время данные по эффективности тейкопланина при стрептококковом ИЭ крайне ограничены. После 10–14 дней лечения данных форм ИЭ следует рассмотреть вопрос о переводе пациентов на ОПАТ.

3. ИЭ, вызванный чувствительными с увеличенной экспозицией или устойчивыми к пенициллину оральными стрептококками и группой *Streptococcus gallolyticus*. Заболеваемость этими видами стрептококками увеличивается. Частота чувствительных с повышенной экспозицией и полностью устойчивых *Streptococcus mitis* и *Streptococcus oralis* превышает 30%.

Рекомендации по лечению ИЭ, вызванного пенициллиноустойчивыми стрептококками, основаны на ретроспективных исследованиях. В четырёх из них 47 из 60 пациентов (78%) получали лечение пенициллином или цефтриаксоном, преимущественно в сочетании с аминогликозидами. В случаях устойчивости к пенициллину аминогликозиды следует назначать, как минимум, на 2 нед., при этом краткосрочные схемы лечения бета-лактамами не рекомендуются. Опыт применения даптомицина крайне ограничен. После 10–14 дней лечения при стабильной клинической картине рассматривается вопрос о переводе пациентов на ОПАТ.

4. ИЭ, вызванный *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитическими стрептококками групп А, В, С, и G. В связи с активным внедрением антибиотиков частота ИЭ, вызванного *S. pneumoniae*, существенно снизилась. Однако его развитие возможно в ассоциации с менингитом и пневмонией (до 30% случаев), что требует пристального внимания в условиях нарастающей резистентности пневмококков к пенициллину. При наличии чувствительных к пенициллину штаммов терапия аналогична таковой для оральных стрептококков (см. табл. 1), исключая 2-недельные курсы, эффективность которых официально не изучена. Аналогичные схемы применяют для чувствительных с повышенной экспозицией и резистентных к пенициллину штаммов, исключая менингит, хотя при резистентных штаммах некоторые авторы рекомендуют проводить терапию цефалоспорином в более высоких дозах или ванкомицином. При наличии менингита пенициллин не назначают из-за его плохого проникновения в спинномозговую жидкость, а применяют цефтриаксон или цефотаксим в отдельности или в сочетании с ванкомицином в зависимости от уровня антибиотикорезистентности возбудителя. После 10–14 дней лечения при стабильной клинической картине рассматривается вопрос о переводе пациентов на ОПАТ.

ИЭ, вызванный гемолитическими стрептококками А, В, С и G, включая группу *Streptococcus anginosus* (*S. constellatus*, *S. anginosus*, *S. intermedius*) встречается относительно редко. Стрептококки группы А одинаково чувствительны к бета-лактамам, в то время как представители других серогрупп могут быть устойчивыми в различной степени. ИЭ, вызванный стрептококками группы В, ранее часто развивался у женщин в пе-

Таблица 1. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного оральными стрептококками и группой *Streptococcus gallolyticus*
Table 1. Antibiotic therapy for IE caused by oral streptococci and *Streptococcus gallolyticus*

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность (нед.)	Комментарии
Штаммы, чувствительные к пенициллину			
<i>Стандартная схема</i>			
Пенициллин G или ампициллин или цефтриаксон	12–18 млн ¹ ЕД/сут в/в в 4–6 введений 100–200 ¹ мг/кг/сут в/в в 4–6 введений 2 г/сут в/в или в/м в 1 введение <i>Педиатрические дозы:</i> Пенициллин G 200 тыс. ЕД/кг/сут в/в в 4–6 введений Ампициллин 100–200 ¹ мг/кг/сут в/в в 4–6 введений Цефтриаксон 100 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	4	Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс лечения
<i>Стандартная схема, 2-недельный курс</i>			
Пенициллин G или ампициллин или цефтриаксон + гентамицин ²	12–18 ¹ млн ЕД/сут в/в в 4–6 введений 100–200 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений 2 г/сут в/в или в/м в 1 введение 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение <i>Педиатрические дозы:</i> ¹ Пенициллин G, ампициллин и цефтриаксон — см. выше гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 или 3 введения	2	Только для больных с неосложнённым ИЭНК и нормальной функцией почек
<i>При аллергии к бета-лактамам</i>			
Ванкомицин ³	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения <i>Педиатрические дозы:</i> Ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в в 2 или 3 введения	4	Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс лечения
Штаммы, чувствительные (повышенная экспозиция) и устойчивые к пенициллину			
<i>Стандартная схема</i>			
Пенициллин G или ампициллин или цефтриаксон + гентамицин ²	24 млн ЕД/сут в/в в 4–6 введений 12 г/сут в/в в 6 введений 2 г/сут в/в в 1 введение 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	4 4 4 2	Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс лечения
<i>При аллергии к бета-лактамам</i>			
Ванкомицин ³	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения <i>Педиатрические дозы:</i> как указано выше	4	Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс в сочетании с 2-недельным курсом гентамицина

Примечание. ¹ — начальные дозы, которые могут быть увеличены до максимальных. ² — максимальная доза 240 мг/сут; высокие дозы ассоциируются с нарастанием риска нефротоксичности; необходимо контролировать функцию почек и сывороточную концентрацию гентамицина 1 раз в нед.; при назначении однократной суточной дозы исходная («преддозная») концентрация гентамицина не должна превышать 1 мг/л, а «постдозная» (через 1 ч после введения) ~ 10–12 мг/л. ³ — концентрация ванкомицина в сыворотке крови должна достигать 10–15 мг/л на уровне «преддозы» (минимальном), хотя некоторые эксперты рекомендуют увеличить дозу ванкомицина до 45–60 мг/кг/сут внутривенно в 2 или 3 приёма, чтобы достичь минимального уровня ванкомицина в сыворотке крови (C_{\min}) в 15–20 мг/л по мере необходимости при стафилококковом ИЭ; однако доза ванкомицина не должна превышать 2 г/сут, если только не проводится мониторинг уровня ванкомицина в сыворотке крови, и её можно скорректировать для достижения максимальной концентрации в плазме крови на уровне 30–45 мкг/мл через 1 ч после завершения внутривенного введения антибиотика. Следует отметить, что требование мониторинга сывороточной концентрации гентамицина не всегда выполнимо, учитывая недостаточную техническую оснащённость отечественных стационаров общего профиля. Поэтому, исходя из практических соображений, может быть оправдана прерывистая схема применения гентамицина. Препарат назначают в течение 7–10 дней с последующим 5–7-дневным перерывом с целью профилактики токсических эффектов, а затем проводят повторный курс в тех же дозах.

Note. ¹ — Initial doses, which can be increased to maximum. ² — Maximum dose 240 mg/day; high doses are associated with an increased risk of nephrotoxicity; it is necessary to monitor renal function and serum concentration of gentamicin once a week; when prescribing a single daily dose, the initial («pre-dose») concentration of gentamicin should not exceed 1 mg/l, and the «post-dose» (1 hour after administration) ~ 10–12 mg/l. ³ — The concentration of vancomycin in the blood serum should reach 10–15 mg/L at the «pre-dose» (minimum) level, although some experts recommend increasing

Продолжение табл. 1.
Table 1.

the vancomycin dose to 45 to 60 mg/kg/day IV in 2 or 3 divided doses to achieve a minimal vancomycin serum level (C_{\min}) of 15–20 mg/l as needed for staphylococcal IE; however, the dose of vancomycin should not exceed 2 g/day unless serum vancomycin levels are monitored and can be adjusted to achieve a maximum plasma concentration of 30 to 45 mcg/mL 1 hour after completion of intravenous antibiotic administration. It should be noted that the requirement to monitor the serum concentration of gentamicin is not always feasible, given the insufficient technical equipment of domestic general hospitals. Therefore, based on practical considerations, an intermittent administration regimen of gentamicin may be justified. The drug is prescribed for 7–10 days, followed by a 5–7-day break to prevent toxic effects, and then a repeat treatment course is administered in the same doses.

ринатальном периоде, в настоящее время он может поражать различные категории взрослых пациентов, особенно пожилых. Стрептококки групп В, С, G и *S. anginosus* в рамках ИЭ могут быть причиной абсцессов, требующих оперативного вмешательства. Смертность при ИЭКП, вызванном стрептококком группы В, очень высока, поэтому в данных случаях рекомендуется хирургическое лечение. Схемы антибактериальной терапии аналогичны таковым для оральных стрептококков. Краткосрочные курсы лечения не рекомендуются. Гентамицин целесообразно назначать в течение 2 нед/или по прерывистой схеме (см. выше).

5. ИЭ, вызванный *Granulicatella* и *Abiotrophia*, т. е. разновидностями стрептококков с изменёнными питательными потребностями (nutritionally). Данная форма ИЭ характеризуется длительным развёртыванием клинической симптоматики, формированием крупных вегетаций (>10 мм), высокой частотой осложнений и необходимостью протезирования поражённого клапана в 50% случаев, что, вероятно, обусловлено задержкой в диагнозе и лечении. Рекомендуемые схемы антибиотикотерапии включают 6-недельные курсы пенициллина G, цефтриаксона или ванкомицина в сочетании с аминогликозидами, как минимум, в течение первых 2 нед. в случае ИЭКП.

6. ИЭ, вызванный *S. aureus* и коагулазонегативными стафилококками (КоНС). *S. aureus* — ИЭ отличается остротой течения и выраженным деструктивным процессом в клапанах, в то время как при КоНС-ИЭ развёртывание клинической картины более затянуто во времени. В табл. 2 представлены рекомендации по лечению ИЭНК и ИЭКП, вызванных как метициллиночувствительными (MSSA), так и метициллинорезистентными (MRSA) штаммами *S. aureus* и КоНС. Как отмечалось выше, применение аминогликозидов при стафилококковом ИЭНК не рекомендуется. Краткосрочная (2 недели) и пероральная терапия целесообразны для неосложнённого правостороннего MSSA-ИЭ, но эти схемы не применимы для левосторонних форм. При аллергии к пенициллину у больных MSSA-ИЭ следует попытаться провести десенсибилизацию, поскольку в этих

случаях ванкомицин является недостаточной альтернативой. При невозможности назначения бета-лактамов целесообразно применить даптомицин в сочетании с другим антистафилококковым препаратом с целью повышения активности и предотвращения резистентности. При ИЭКП, вызванном *S. aureus*, отмечается высокая летальность (до 45%), что может потребовать раннего репротезирования клапанов. Отличительными особенностями терапии данной формы ИЭ являются удлинение продолжительности курса лечения антибиотиками, добавление аминогликозидов и назначение рифампицина через 3–5 дней от начала эффективной терапии, т. е., после того, как бактериемия будет ликвидирована. Однако недавнее исследование показало, что добавление аминогликозидов к схеме, содержащей ванкомицин или оксациллин плюс рифампицин, при ИЭКП, вызванном *S. aureus*, не было связано с лучшим исходом [7]. Добавление рифампицина к терапии стафилококкового ИЭ рассматривается как стандартная практика, хотя уровень доказательности недостаточен. При этом лечение может сопровождаться ростом микробной резистентности, развитием гепатотоксичности и нежелательных лекарственных взаимодействий. Пациентам с ИЭКП, имеющим аллергию на пенициллин, можно назначать даптомицин в сочетании с цефтаролином или фосфомицином или с гентамицином (в течение 2 нед.) и рифампицином в течение, как минимум, 6 нед. После 10–14 дней лечения при стабильной клинической картине и выполнении ряда соответствующих условий (см. ниже) рассматривается вопрос о переводе пациентов на ОПАТ или пероральный приём антибиотиков.

7. ИЭ, вызванный метициллинорезистентными и ванкомицинорезистентными стафилококками. MRSA, как правило, устойчивы ко многим антибиотикам, кроме ванкомицина. Однако в последние годы распространённость восприимчивых к повышенному воздействию или устойчивых к ванкомицину штаммов MRSA, вызывающих ИЭ, колеблется от 19 до 34%. В то же время применение ванкомицина в увеличенных дозах существенно повышает риск нефротоксичности. В этом отношении примечателен

Таблица 2. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного стафилококками
Table 2. Antibiotic therapy for IE caused by staphylococci

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность (нед.)	Комментарии
ИЭНК			
Метициллиночувствительные штаммы (methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> — MSSA)			
Оксациллин или цефазолин ¹	12 г/сут в/в в 4–6 введений 6 г/сут в/в в 3 введения <i>Педиатрические дозы:</i> ² Оксациллин 200–300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений Цефазолин 100 мг/кг/сут в/в в 3 введения	4–6	
<i>При аллергии к бета-лактамам</i>			
Даптомицин + цефтаролин ^{1,3} или фосфомицин ⁴	10 мг/кг/сут в/в в 1 введение 1800 мг/сут в/в в 3 введения 8–12 г/сут в/в в 4 введения	4–6	
Метициллинрезистентные штаммы (methicillin-resistant <i>S. aureus</i> — MRSA)			
Ванкомицин ⁵	30–60 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения <i>Педиатрические дозы:</i> Ванкомицин 30 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения	4–6	
<i>Альтернативные схемы</i>			
Даптомицин + оксациллин ¹ или цефтаролин ^{1,3} или фосфомицин ⁴	10 мг/кг/сут в/в в 1 введение 12 г/сут в/в в 4–6 введений 1800 мг/сут в/в в 3 введения 8–12 г/сут в/в в 4 введения	4–6	
ИЭКП			
MSSA			
Оксациллин или цефазолин ¹ + рифампицин + гентамицин ⁶	12 г/сут в/в в 4–6 введений 6 г/сут в/в в 3 введения 900 мг/сут в/в или внутрь в 3 приёма 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 (предпочтительно) или 2 введения <i>Педиатрические дозы:</i> ² Рифампицин 20 мг/кг/сут в/в или внутрь в 3 приёма, остальное, как указано выше	≥6 ≥6 ≥6 2	Рифампицин назначают через 3–5 дней от начала терапии бета-лактамами и гентамицином
<i>При аллергии к бета-лактамам</i>			
Даптомицин + цефтаролин ^{1,3} или фосфомицин ⁴ или гентамицин ⁶ + рифампицин	10 мг/кг/сут в/в в 1 введение 1800 мг/сут в/в в 3 введения 8–12 г/сут в/в в 4 введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 (предпочтительно) или 2 введения 900 мг/сут в/в или внутрь в 2–3 приёма <i>Педиатрические дозы:</i> ² как указано выше	≥6 ≥6 ≥6 2 ≥6	Рифампицин назначают через 3–5 дней от начала терапии другими антибиотиками
MRSA			
Ванкомицин ⁵ + рифампицин + гентамицин ⁶	30–60 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения 900–1200 мг/сут в/в или внутрь в 2–3 приёма 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 (предпочтительно) или 2 введения <i>Педиатрические дозы:</i> ² как указано выше	≥6 ≥6 2	Рифампицин назначают через 3–5 дней от начала терапии ванкомицином и гентамицином

Примечание. ¹ — для больных с аллергией на пенициллин, но при отсутствии анафилактических реакций. ² — педиатрические дозы не должны превышать дозировки для взрослых. ³ — цефтаролин в высоких дозах ассоциируется с риском развития лейкопении спустя 2 нед. лечения. ⁴ — с учётом высокой натриевой нагрузки требуется соблюдать осторожность у больных с сердечной и/или почечной недостаточностью. ⁵ — доза ванкомицина не должна превышать 2 г/сут — см. табл. 1. ⁶ — при невозможности мониторинга концентрации гентамицина в сыворотке крови целесообразно применение прерывистой схемы лечения — см. табл. 1.

Note. ¹ — For patients with an allergy to penicillin, but in the absence of anaphylactic reactions. ² — Pediatric doses should not exceed adult dosages. ³ — Ceftaroline in high doses is associated with a risk of developing leukopenia after 2 weeks of treatment. ⁴ — Taking into account the high sodium load, caution is required in patients with heart and/or renal failure. ⁵ — The dose of vancomycin should not exceed 2 g/day — see Table 1. ⁶ — If it is impossible to monitor the concentration of gentamicin in the blood serum, it is advisable to use an intermittent treatment regimen — see Table 1.

липептидный антибиотик даптомицин, применение которого для лечения *S. aureus*-бактериемии и правосердечного ИЭ было одобрено ранее. Как показали когортные исследования, включавшие больных со *S. aureus*-ИЭ и КоНС-ИЭ, даптомицин был, по меньшей мере, также эффективен, как и ванкомицин. Для предотвращения дальнейшего нарастания резистентности у больных ИЭНК даптомицин назначают в высоких дозах (10 мг/кг) в сочетании с цефтаролином или фосфомицином. По мнению большинства экспертов, такое сочетание повышает связывание даптомицина с клеточной стенкой бактерий путём снижения положительного поверхностного потенциала. При ИЭКП показано назначение даптомицина в сочетании с гентамицином и рифампицином. Другие варианты включают фосфомицин+имипенем, хинупристин-дальфопристин±бета-лактамы, ванкомицин+бета-лактамы, а также ко-тримоксазол в высоких дозах+клиндамицин. Однако такие случаи требуют совместной курации больного со специалистом по инфекционным болезням.

8. ИЭ, вызванный энтерококками. Энтерококковый ИЭ вызывается, главным образом, *E. faecalis* (90% случаев), значительно реже — *E. faecium* (5%) и другими видами. При лечении этой формы ИЭ следует учитывать два обстоятельства. Во-первых, энтерококки высокоустойчивы к антибиотическому киллингу, и их эрадикация требует синергичной бактерицидной комбинации двух ингибиторов клеточной стенки (ампициллин+цефтриаксон с односторонней ингибицией комплементарных ПСБ) или сочетания ингибитора клеточной стенки с аминогликозидом (табл. 3). Во-вторых, они могут быть устойчивы ко многим препаратам, включая аминогликозиды, бета-лактамы (путём модификации ПСБ 5 и иногда — синтеза бета-лактамаз) и ванкомицин. При наличии штаммов, чувствительных к пенициллину (МПК ≤ 8 мг/мл), лечение проводят пенициллином G или ампициллином в сочетании с гентамицином. Ампициллин более предпочтителен, поскольку его МПК в 2–4 раза меньше. Устойчивость к гентамицину — частое явление как для *E. faecalis*, так и для *E. faecium* (до 75%). При МПК аминогликозидов > 128 мг/л эти препараты не назначают, поскольку происходит потеря их бактерицидного синергизма с ингибиторами клеточной стенки.

В последние годы в нескольких когортных исследованиях, включавших сотни больных, было показано, что сочетанное применение ампициллина и цефтриаксона при *E. faecalis*-ИЭ аналогично по эффективности комбинации ампициллин+гентамицин. К тому же рекомендуемое в настоящее время однократное введение суточной

дозы гентамицина позволяет сократить курс лечения последним с 4–6 до 2 нед., тем самым уменьшая показатели нефротоксичности до очень низких уровней.

Резистентность к бета-лактамам и ванкомицину наблюдается, главным образом, у *E. faecium*. Поскольку двойная резистентность — явление редкое, бета-лактамы могут быть применены при ванкомициноустойчивых штаммах и наоборот. Различные результаты были получены при лечении хинупристином-дальфопристином (не активен против *E. faecalis*), линезолидом, даптомицином, тейкопланином и тигециклином. Даптомицин в сочетании с бета-лактамами (ампициллином, эртапенемом или цефтаролином) или фосфомицином для предотвращения развития устойчивости является лучшим вариантом лечения полирезистентного энтерококкового ИЭ.

9. ИЭ, вызванный грамотрицательными бактериями. Если в качестве возбудителя ИЭ идентифицируют грамотрицательную бактерию из группы НАСЕК (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*), стандартная схема терапии — цефтриаксон 2 г/сут в течение 4 (ИЭ нативных клапанов — ИЭНК) или 6 (ИЭКП) нед. При отсутствии синтеза β-лактамаз применяют комбинацию ампициллина (12 г/сут в/в в 4–6 введений) с гентамицином (3 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения) в течение 2 нед. Возможно применение ципрофлоксацина (800–1200 мг/сут в/в в 2–3 введения или 1500 мг/сут внутрь в 2 приёма), однако эта схема является менее изученной.

Международное общество специалистов по эндокардиту (МОСЭ), сообщило о 49/2761 (1,8%) случаях ИЭ, вызванных грамотрицательными бактериями, не относящимися к группе НАСЕК. Тактика ведения включает раннее хирургическое лечение и длительную (> 6 нед.) терапию комбинацией бета-лактамов и аминогликозидов, иногда с дополнительным назначением фторхинолонов или ко-тримоксазола [8, 9]. Может быть полезен контроль сывороточной концентрации антибиотиков. Из-за редкости и тяжести течения эти формы ИЭ следует курировать с участием специалистов мультидисциплинарной команды.

10. Грибковый ИЭ. При грибковом ИЭ, вызванном *Candida* spp., рекомендуется назначение эхинокандина (каспофунгина) в высоких дозах или липосомального амфотерицина В в сочетании с флюцитозином или без такового. Для *Aspergillus*-ИЭ препаратом выбора является вориконазол; некоторые эксперты рекомендуют сочетать его с эхинокандином или амфотерицином В. Следует отметить, что при грибковом ИЭ в подавляющем большинстве случаев польза медикаментозного лечения невысока и обычно требуется кардиохирургическая операция. В послеоперационном периоде продолжают длительную

Таблица 3. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного энтерококками
Table 3. Antibiotic therapy for IE caused by enterococci

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность (нед.)	Комментарии
Штаммы, чувствительные к бета-лактамам и гентамицину (для резистентных штаммов) — см. ^{1,2,3}			
Ампициллин + цефтриаксон или гентамицин ⁴	12 г/сут в/в в 4–6 введений 4 г/сут в/в в 2 введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы: ⁵ ампициллин 300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений цефтриаксон 100 мг/кг/сут в/в в 2 введения гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 3 введения	6 6 2	Эта схема неактивна против <i>E. faecium</i> . При высокой резистентности к аминогликозидам гентамицин не применяют
Штаммы, устойчивые к бета-лактамам (<i>E. faecium</i>)			
Ванкомицин + гентамицин ⁴	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы: ⁵ ванкомицин 30 мг/кг/сут в/в в 2 или 3 введения гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	6 2	
Штаммы, устойчивые к ванкомицину			
Даптомицин + ампициллин или фосфомицин или цефтаролин или эртапенем ⁶	10–12 мг/кг/сут в/в в 1 введение 300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений 12 г/сут в/в в 4 введения 1800 мг/сут в/в в 3 введения 2 г/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы: ⁵ даптомицин и ампициллин — как у взрослых, фосфомицин 2–3 г/сут в/в в 1 введение, цефтаролин 24–36 мг/кг/сут в 3 введения, эртапенем 1 г/сут в/в или в/м в 1 введение	6	При высоких дозах эртапенема возможно развитие судорог. Для детей моложе 12 лет эртапенем применяют по схеме: 15 мг/кг (максимум 500 мг) 2 раза в сутки.

Примечание. ¹ — высокая резистентность к гентамицину: при чувствительности к стрептомицину применяют последний в дозе 15 мг/кг/сут в 2 введения. ² — устойчивость к бета-лактамам: а) продукция бета-лактамаз — заменить ампициллин на ампициллин/сульбактам; б) при модификации пенициллин-связывающего белка 5 — схемы с ванкомицином. ³ — полирезистентность к аминогликозидам, бета-лактамам и ванкомицину предполагает следующие альтернативы: а) даптомицин 10 мг/кг/сут+ампициллин 20 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений; б) линезолид 1200 мг/сут в/в или внутрь в 2 приёма в течение ≥8 нед. (необходим мониторинг функции костного мозга); в) хину-пристин-дальфопристин 3×7,5 мг/кг/сут в течение ≥8 нед. (не активен против *E. faecalis*); г) для иных сочетаний (даптомицин+ эртапенем или цефтаролин) показана консультация специалиста по инфекционным болезням. ⁴ — при невозможности мониторинга концентрации гентамицина в сыворотке крови целесообразно применение прерывистой схемы лечения — см. табл. 1. ⁵ — педиатрические дозы не должны превышать дозировки для взрослых. ⁶ — эртапенем в высоких дозах может вызвать судороги.

Note. ¹ — High resistance to gentamicin: in case of sensitivity to streptomycin, the latter is used at a dose of 15 mg/kg/day in 2 administrations. ² — Resistance to beta-lactams: a) production of beta-lactamases — ampicillin should be replaced with ampicillin/sulbactam; b) when modifying penicillin-binding protein 5 — regimens with vancomycin should be administered. ³ — Multiresistance to aminoglycosides, beta-lactams, and vancomycin suggests the following alternatives: a) daptomycin 10 mg/kg/day + ampicillin 20 mg/kg/day IV in 4–6 injections; b) linezolid 1200 mg/day IV or orally in 2 doses for ≥8 weeks (monitoring of bone marrow function is necessary); c) quinupristin-dalfopristin 3×7.5 mg/kg/day for ≥8 weeks (not active against *E. faecalis*); d) for other combinations (daptomycin + etrapenem or ceftaroline), consultation with a specialist in infectious diseases is indicated. ⁴ — If it is impossible to monitor the concentration of gentamicin in the blood serum, it is advisable to use an intermittent treatment regimen — see Table 1. ⁵ — Pediatric doses should not exceed adult dosages. ⁶ — Ertapenem in high doses can cause seizures.

(иногда, пожизненную) терапию флуконазолом (*Candida*-ИЭ) или вориконазолом (*Aspergillus*-ИЭ).

11. ИЭ с отрицательной гемокультурой (ИЭОГ). При развитии ИЭОГ (31% всех случаев ИЭ) очень часто возникают существенные диагностические и терапевтические проблемы, что значительно влияет на результаты лечения. Ведущая причина ИЭОГ — назначение antimicrobных препаратов больным с предполагаемым диагнозом ИЭ до момента взятия крови для исследования на гемокультуру. Всё более распространённым явлением становится инфицирова-

ние редкими микроорганизмами, требующими для их идентификации специального оборудования и выполнения специфических серологических методик. Основные принципы лечения (после верификации возбудителя) представлены в табл. 4.

12. Эмпирическая терапия ИЭ. При наличии у больного остро протекающего ИЭ (выраженные явления интоксикации, быстро прогрессирующая клапанная регургитация, нарастание застойной недостаточности кровообращения) антибактериальная терапия назна-

Таблица 4. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного редкими возбудителями
Table 4. Antibiotic therapy for IE caused by rare pathogens

Возбудитель	Терапия ¹	Исходы лечения
<i>Brucella</i> spp.	Доксициклин 200 мг/сут + Ко-тримоксазол 960 мг/12 ч + Рифампицин 300–600 мг/сут внутрь в течение ≥3–6 мес. ²	Лечение является успешным при достижении титра антител <1:60. Некоторые авторы рекомендуют добавить гентамицин в течение первых 3 нед.
<i>Coxiella burnetii</i> (возбудитель Ку-лихорадки)	Доксициклин 200 мг/сут + гидроксихлорохин ³ 200–600 мг/сут внутрь (курс лечения > 18 мес.)	Лечение является успешным при титре IgG I противофазы <1:400, а титров IgA и IgM < 1:50
<i>Bartonella</i> spp. ⁴	Доксициклин 200 мг/сут внутрь в течение 4 нед. + гентамицин 3 мг/кг/сут в/в в течение 2 нед.	Ожидаемый успех лечения составляет ≥90%
<i>Legionella</i> spp.	Левифлоксацин (500 мг/12 часов) в/в или внутрь в течение ≥6 нед. или кларитромицин 500 мг/12 ч в/в в течение 2 нед., затем внутрь в течение 4 нед. + рифампицин 300–1200 мг/сут	Оптимальное лечение не известно.
<i>Mycoplasma</i> spp.	Левифлоксацин ⁵ 500 мг/12 часов) в/в или внутрь в течение ≥6 мес.	Оптимальное лечение не известно.
<i>Tropheryma whippelii</i> ⁶ (возбудитель болезни Уиппла)	Доксициклин 200 мг/сут + гидроксихлорохин 200–600 мг/сут внутрь в течение ≥18 мес.	Длительная терапия, оптимальная продолжительность неизвестна

Примечание. ¹ — ввиду отсутствия крупных исследований, оптимальная продолжительность лечения ИЭ, вызванного этими возбудителями, не известна. Представленные сроки лечения основаны на отдельных сообщениях. Рекомендуется консультация специалиста по инфекционным болезням. ² — добавление стрептомицина (15 мг/кг/24 ч в 2 приёма) в течение первых нескольких недель является факультативным (необязательным). ³ — сочетание доксициклина с гидроксихлорохином (при мониторинге сывороточной концентрации последнего) по эффективности значительно превосходит монотерапию доксициклином. ⁴ — сообщают о нескольких терапевтических схемах, включающих ампициллин 12 г/сут в/в или цефтриаксон 2 г/сут в/в в сочетании с гентамицином или нетилмицином. Дозы аналогичны таковым при стрептококковом и энтерококковом ИЭ (табл. 1, 3). ⁵ — фторхинолоны 2-го поколения (левифлоксацин, моксифлоксацин) более эффективны, чем ципрофлоксацин в отношении внутриклеточных возбудителей — *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., и *Chlamydia* spp. ⁶ — лечение ИЭ Уиппла остается только эмпирическим. При поражении центральной нервной системы доксициклин сочетают с сульфадиазином 6 г/сут в 4 приёма внутрь. Альтернативная терапия — цефтриаксон 2 г/сут. или пенициллин G 12 млн ЕД в 6 введений в сочетании со стрептомицином 1 г/сут в/в в течение 2–4 нед. с последующим приёмом ко-тримоксазола 1600 мг/сут в 2 приёма. Триметоприм не активен против *Tropheryma whippelii*. Сообщают об успешном длительном (> 1 года) лечении ко-тримоксазолом.

Note. ¹ — Due to the lack of large studies, the optimal duration of treatment for IE caused by these pathogens is unknown. Treatment times presented are based on anecdotal reports. Consultation with an infectious disease specialist is recommended. ² — Addition of streptomycin (15 mg/kg/24 hours in 2 divided doses) for the first few weeks is optional. ³ — The combination of doxycycline with hydroxychloroquine (when monitoring the serum concentration of the latter) is significantly more effective than doxycycline monotherapy. ⁴ — Several therapeutic regimens have been reported, including ampicillin 12 g/day IV or ceftriaxone 2 g/day IV in combination with gentamicin or netilmicin. Doses are similar to those for streptococcal and enterococcal IE (Tables 1, 3). ⁵ — 2nd generation fluoroquinolones (levofloxacin, moxifloxacin) are more effective than ciprofloxacin against intracellular pathogens — *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., and *Chlamydia* spp. ⁶ — Treatment of Whipple's IE remains empirical only. In case of damage to the central nervous system, doxycycline is combined with sulfadiazine 6 g/day in 4 doses orally. Alternative therapy is ceftriaxone 2 g/day or penicillin G 12 million units in 6 injections in combination with streptomycin 1 g/day IV for 2–4 weeks followed by administration of co-trimoxazole 1600 mg/day in 2 divided doses. Trimethoprim is not active against *Tropheryma whippelii*. Successful long-term (>1 year) treatment with co-trimoxazole has been reported.

чается эмпирически сразу же после 3-кратного (с интервалом 0,5–1 ч) взятия крови из вены для исследования на гемокультуру. Выбор схемы для эмпирического лечения основывается на следующих обстоятельствах:

— получал ли больной предшествующую антибиотикотерапию;

— поражение нативных клапанов или клапанных протезов, в последнем случае уточняют сроки проведения операции (ранний или поздний ИЭПК);

— место приобретения инфекции (внебольничный, нозокомиальный или ненозокомиальный, связанный с оказанием медицинской помощи ИЭ), а также данные по локальной распространённости антибиотикорезистентных штаммов и возбудителей ИЭ, требующих особых условий культивирования;

— при эмпирическом лечении MSSA-бактериемии/эндокардита назначение оксациллина/цефазолина ассоциируется с более низкими показателями летальности по сравнению с другими

Таблица 5. Эмпирические схемы антибактериальной терапии при ИЭ острого течения (до идентификации патогена)**Table 5. Empirical regimens of antibacterial therapy for acute IE (before identification of the pathogen)**

Антибиотик	Доза и путь введения	Внебольничный ИЭНК или поздний (≥ 12 мес.) ИЭКП	
Ампициллин + цефтриаксон или оксациллин + гентамицин	12 г/сут в/в в 4–6 введений 4 г/сут в/в или в/м в 2 введения 12 г/сут в/в в 4–6 введений 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	<i>Педиатрические дозы:</i> ампициллин 300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений, цефтриаксон 100 мг/кг/сут в/в в 1 введение, оксациллин 200–300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений, гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 3 введения	
При непереносимости бета-лактамов			
Ванкомицин + гентамицин	30 мг/кг/сут (но не более 2 г/сут) в/в в 2 введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	<i>Педиатрические дозы:</i> ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения, гентамицин — см. выше	
Ранний ИЭКП (< 12 мес. после операции) или нозокомиальный и ненозокомиальный, ассоциированный с оказанием медицинской помощи ИЭ			
Ванкомицин или даптомицин + гентамицин + рифампицин	30 мг/кг/сут (но не более 2 г/сут) в/в в 2 введения 10 мг/кг/сут в/в в 1 введение 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение 900–1200 мг в/в или внутрь в 2–3 приёма	<i>Педиатрические дозы:</i> см. выше	

бета-лактамами (амоксициллин-клавуланат или ампициллин-сульбактам) и ванкомицином. Недавно установлено, что амоксициллин-клавуланат или ампициллин-сульбактам могут быть эффективным эмпирическим лечением MSSA-бактериемии при последующем переходе на оксациллин или цефазолин в течение 96 ч после посева крови [10].

Схемы эмпирической антибиотикотерапии острого ИЭ представлены в табл. 5. У больных с ИЭНК и поздним ИЭКП спектр действия планируемой терапии должен включать стафилококки, стрептококки и энтерококки. Схемы терапии раннего ИЭКП и ИЭ, ассоциированного с оказанием медицинской помощи, охватывают MRSA, энтерококки и грамотрицательные патогены (кроме группы НАСЕК). После идентификации патогена и определения его чувствительности к антибиотикам в схему проводимого лечения, при необходимости, вносят соответствующие коррективы.

Следует отметить, что в клинической практике нередко встречаются случаи, когда патоген выделить не удастся даже с применением доступных современных методов диагностики. В подобных ситуациях эмпирическую терапию целесообразно продолжить, как минимум, в течение 5–7 дней. Появление первых признаков клинического эффекта (снижение температуры, исчезновение ознобов, уменьшение слабости, улучшение общего самочувствия) является основанием для продолжения проводимого лечения до завершения полного курса (4–6 нед.). Отсутствие положительной динамики требует изменения схемы антимикробной терапии.

В соответствии с рекомендациями ESC, при достижении клинически стабильного состояния

пациенты могут быть переведены на амбулаторный режим внутривенного (OPAT) или перорального («ступенчатого») применения антибиотиков сроком до 6 нед. При решении вопроса о переводе на OPAT во внимание принимаются следующие показатели: исходно определённый диагноз левосердечного ИЭ с известным возбудителем (MSSA, KoHC, стрептококки, энтерококки); адекватная парентеральная (в/в) антибиотикотерапия в течение ≥ 10 дней (либо ≥ 7 дней от момента кардиохирургической операции); достижение значимого улучшения состояния со стойкой нормализацией температуры тела в течение > 2 дней, снижением концентрации С-реактивного белка на 25% от имевшегося максимального уровня или < 20 мг/л и числом лейкоцитов $< 15 \times 10^9$ /л; негативная гемокультура через 72 ч от начала антибактериальной терапии; отсутствие показаний для хирургического вмешательства при выполненной в динамике чреспищеводной эхокардиографии, индекс массы тела < 40 , отсутствие необходимости в приёме антикоагулянтов, отсутствие желудочно-кишечных расстройств, сопровождающихся нарушением абсорбции. Помимо этого, перед переходом на режим OPAT учитываются домашняя обстановка пациента, способность его к самообслуживанию, возможности своевременных визитов медперсонала (медсестра — ежедневно, лечащий врач — 1–3 раза в неделю) для обеспечения надлежащего и непрерывного лечения и поддержания контроля за инфекцией. Пациент, а также лицо, осуществляющее уход, должны быть тщательно информированы о заболевании и о том, как контролировать/вести наблюдение за признаками инфекции,

Таблица 6. Этиотропная пероральная антибиотикотерапия ИЭ**Table 6. Etiotropic oral antibiotic therapy for IE**

Возбудители	Схемы лечения
Пенициллиночувствительные стрептококки	Амоксициллин 1 г × 4 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут или амоксициллин 1 г × 4 р/сут плюс моксифлоксацин 400 мг × 1 р/сут или амоксициллин 1 г × 4 р/сут плюс линезолид 600 мг × 2 р/сут или линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут или линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс моксифлоксацин 400 мг × 1 р/сут
Пенициллинорезистентные стрептококки	Линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут или моксифлоксацин 400 мг × 1 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут или линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс моксифлоксацин 400 мг × 1 р/сут
MSSA и метициллиночувствительные CoNS	Оксациллин 1 г × 4 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут или оксациллин 1 г × 4 р/сут плюс фузидин-натрия 750 мг × 2 р/сут или моксифлоксацин 400 мг × 1 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут или линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут или линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс фузидин-натрия 750 мг × 2 р/сут
Метициллинорезистентные CoNS	Линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс фузидин-натрия 750 мг × 2 р/сут или линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут
Энтерококки	Амоксициллин 1 г × 4 р/сут плюс моксифлоксацин 400 мг × 1 р/сут или амоксициллин 1 г × 4 р/сут плюс линезолид 600 мг × 2 р/сут или амоксициллин 1 г × 4 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут или линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс моксифлоксацин 400 мг × 1 р/сут или линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут

Таблица 7. Основные показания к хирургическому лечению ИЭ**Table 7. Main indications for surgical treatment of IE**

- Некорректируемая прогрессирующая застойная недостаточность кровообращения
- Не контролируемый антибиотиками инфекционный процесс
- Грибковый эндокардит
- Абсцессы миокарда, аневризмы синуса или аорты
- Наличие крупных вегетаций
- Повторные эпизоды тромбоэмболии

включая ежедневную термометрию, и другими проявлениями прогрессирования заболевания или осложнений. Для пациентов, получающих ОРАТ, необходимо обеспечить контроль и уход за инфузионной помпой и в/в катетером со стороны медицинского работника. Если: а) пациент не способен в достаточной степени вести самоконтроль, б) у него нет близких лиц, способных осуществлять уход, в) требуются дополнительные визиты медперсонала, то в таких случаях возможность лечения на дому расценивается как сомнительная. Противопоказаниями для ОРАТ считаются: сердечная недостаточность, выраженная клапанная регургитация, размеры вегетаций >10 мм, поражение нервной системы и почек, синдром малабсорбции, в/в наркомания.

Вопрос о переводе пациента с ИЭ на пероральный приём антибиотиков рассматривается не ранее, чем спустя две (при ИЭ внутрисердечных устройств от момента удаления последних и реимплантации новых) или три недели (ИЭНК, ИЭКП) непрерывной парентеральной антибиотикотерапии при наличии всех медицинских показаний, требуемых для ОРАТ (см. выше), включая отсутствие необходимости комплексной терапии. Основные схемы пероральной комбинированной (обязательно!) антибиотикотерапии в зависимости от возбудителя представлены в табл. 6.

II. Хирургическое лечение ИЭ

В случаях неэффективности терапии необходимо хирургическое лечение, основные показания к которому отражены в табл. 7. Следует подчеркнуть, что активный ИЭ не является противопоказанием к оперативному лечению.

В отличие от зарубежных коллег, мы не считаем обоснованной рекомендацию раннего хирургического лечения больных ИЭ, успешно поддающихся терапии антибиотиками. Практика наблюдения за больными ИЭ, пролеченными с помощью терапевтических и хирургических методов, показывает, что качество жизни пациентов первой группы чаще всего значительно выше, чем оперированных. Не говоря о хирургической летальности (12–14%), эти пациенты вынуждены пожизненно принимать непрямые антикоагулянты, что, тем не менее, не гарантирует от тромбозов искусственного клапана. Поэтому при решении вопроса о необходимости протезирования клапана у каждого конкретного больного ИЭ должны быть тщательно взвешены все pro и contra. При этом, если имеются шансы вылечить пациента медикаментозно без выраженного поражения клапана и развития тяжёлой сердечной недостаточности, они обязательно должны быть использованы.

Таблица 8. Этиотропная пероральная антибиотикотерапия ИЭ
Table 8. Recommendations for the prevention of IE for high-risk dental procedures

Ситуация	Антибиотик	Разовая доза за 30–60 минут до процедуры	
		Взрослые	Дети
Нет аллергии	Амоксициллин	2 г внутрь	50 мг/кг внутрь
на пенициллин	Ампициллин	2 г в/м или в/в	50 мг/кг в/м или в/в
или ампициллин	Цефазолин или цефтриаксон	1 г в/м или в/в	50 мг/кг в/в или в/м
Аллергия	Цефалексин ^{1,2}	2 г внутрь	50 мг/кг внутрь
на пенициллин	Азитромицин или кларитромицин	500 мг внутрь	15 мг/кг внутрь
или ампициллин	Доксициклин	100 мг внутрь	<45 кг, 2,2 мг/кг внутрь >45 кг, 100 мг внутрь
	Цефазолин или цефтриаксон ²	1 г в/м или в/в	50 мг/кг в/в или в/м

Примечание. ¹ — или другой пероральный цефалоспорин первого или второго поколения в эквивалентной дозе для взрослых или детей. ² — цефалоспорины не следует назначать лицам, имеющим в анамнезе анафилаксию, ангионевротический отёк или крапивницу при приёме пенициллина или ампициллина.

Note. ¹ — Or another first or second-generation oral cephalosporin at an equivalent dose for adults or children. ² — Cephalosporins should not be prescribed to persons with a history of anaphylaxis, angioedema, or urticaria when taking penicillin or ampicillin

III. Профилактика

После тщательного анализа всех новых исследований, опубликованных после 2015 г., в процессе подготовки новых рекомендаций группа экспертов ESC решила пересмотреть и обновить категории риска ИЭ, усилив рекомендации по антибиотикопрофилактике, уточнив определение группы риска и приняв во внимание достижения при транскатетерных клапанных вмешательствах.

В соответствии с новыми рекомендациями ESC, в контингент, подлежащий профилактике ИЭ, предложено включать пациентов с высокой вероятностью неблагоприятного исхода заболевания (группа высокого риска) и пациентов с неблагоприятными факторами, свидетельствующими о высокой вероятности развития данной болезни (группа умеренного риска) перед выполнением стоматологических процедур с максимально высоким риском бактериемии (экстракция зубов, хирургические манипуляции, сопровождающиеся перфорацией слизистой оболочки полости рта, манипуляции на дёснах или периапикальной области зубов, установка имплантов и т. п.).

К группе высокого риска относятся:

1. Больные с ИЭ в анамнезе.
2. Больные с любым клапанным протезом, включая транскатетерную имплантацию клапана, или те, у которых любой протезный материал был применён для пластики клапана сердца.
3. Больные с врождённым пороком сердца (ВПС):
 - А) любой тип цианотичного («синего») ВПС;
 - Б) любой тип ВПС, восстановленный протезным материалом (включая клапанные кондуиты или системные лёгочные шунты), выполненный хирургическим путём или по чрескожной технологии;
 - В) транскатетерное закрытие дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки

или операция с протезным материалом, не связанным с клапаном — до 6 мес. после операции (при отсутствии остаточных дефектов).

4. Больные с имплантированным желудочковым устройством вспомогательного кровообращения.

К группе умеренного риска относятся больные со следующей патологией: 1) хроническая ревматическая болезнь сердца; 2) неревматическое дегенеративное заболевание клапана; 3) врождённые аномалии клапанов, включая двустворчатый аортальный клапан; 4) сердечно-сосудистые имплантируемые электронные устройства; 5) гипертрофическая кардиомиопатия.

Антибиотикопрофилактика (табл. 8) показана всем пациентам из группы высокого риска. У пациентов с умеренным риском ИЭ необходимость проведения антибиотикопрофилактики рассматривается в индивидуальном порядке.

Эксперты ESC подчёркивают, что, помимо антибиотикопрофилактики, пациентов вышеупомянутых категорий следует обучать соблюдению правил гигиены полости рта и кожи с отказом от пирсинга и татуировок, следить за возможными признаками инфекции и при возникновении лихорадки неизвестного происхождения сообщать своему врачу о том, что они находятся в группе риска. В этом случае клиницисты должны рассмотреть возможность проведения скрининга на ИЭ до начала приёма антибиотиков.

Дополнительная информация

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137-7.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разра-

ботке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Литература/References

1. *Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S. et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J.* 2023; 44 (39): 3948–4042. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193.
2. *Martí-Carvajal A.J., Dayer M., Conterno L.O., Gonzalez Garay A.G., Martí-Amarista C.E.* A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 May 14; 5 (5): CD009880. doi: 10.1002/14651858.CD009880.pub3.
3. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 12.0, 2022. URL: <http://www.eucast.org>. (Accessed: 27th May 2024).
4. *Iversen K., Ihlemann N., Gill S.U. et al.* Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med.* 2019; 380 (5): 415–424. doi: 10.1056/NEJMoa1808312.
5. *Hoiby N., Ciofu O., Johansen H.K. et al.* The clinical impact of bacterial biofilms. *Int J Oral Sci.* 2011; 3 (2): 55–65. doi: 10.4248/IJOS11026.
6. *Le Bot A., Lecomte R., Gazeau P. et al.* Is Rifampin use associated with better outcome in staphylococcal prosthetic valve endocarditis? A Multicenter Retrospective Study. *Clin Infect Dis.* 2021; 72 (9): e249–e255. doi: 10.1093/cid/ciaa1040.

Информация об авторах

Белов Борис Сергеевич — д. м. н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN-код: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Тарасова Галина Михайловна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории тромбовоспаления, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9933-5350. ResearcherID: AAF-3477-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8145-6124. Scopus Author ID: 7005497817

Муравьева Наталья Валерьевна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

7. *Ramos-Martínez A., Muñoz Serrano A., de Alarcón González A. et al.* Gentamicin may have no effect on mortality of staphylococcal prosthetic valve endocarditis. *J Infect Chemother.* 2018; 24 (7): 555–562. doi: 10.1016/j.jiac.2018.03.003.
8. *Lorenz A., Sobhanie M.M.E, Orzel L. et al.* Clinical outcomes of combination versus monotherapy for gram negative non-HACEK infective endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021; 101 (3): 115504. doi: 10.1016/j.diag-microbio.2021.115504.
9. *Veve M.P., McCurry E.D., Cooksey G.E., Shorman M.A.* Epidemiology and outcomes of non-HACEK infective endocarditis in the southeast United States. *PLoS One.* 2020; 15 (3): e0230199. doi: 10.1371/journal.pone.0230199.
10. *Willekens R., Puig-Asensio M., Suanzes P. et al.* Empirical use of β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations does not increase mortality compared with cloxacillin and cefazolin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a propensity-weighted cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2022; 77 (8): 2288–2295. doi: 10.1093/jac/dkac152.

Поступила / Received 27.04.2024
Принята в печать / Accepted 18.05.2024

About the authors

Boris S. Belov — D. Sc. in Medicine, Head of the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN code: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Galina M. Tarasova — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher at the Laboratory of Thromboinflammation, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-9933-5350. ResearcherID: AAF-3477-2021. eLIBRARY SPIN code: 8145-6124. Scopus Author ID: 7005497817

Natalia V. Muravyeva — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN code: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706