

Курация больных инфекционным эндокардитом на современном этапе. Часть II. Лечение, профилактика

Белов Б.С., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) сохраняет свою актуальность из-за высоких показателей летальности и развития тяжелых осложнений. В современных условиях ИЭ – полиэтиологическое заболевание, возникновение и развитие которого может быть обусловлено чрезвычайно обширным перечнем возбудителей, пополняемым практически ежегодно. При этом серьезными преградами 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 части II статьи представлены основные принципы лечения и профилактики ИЭ с учетом последних рекомендаций Европейского кардиологического общества 2023 г.

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

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Курация больных инфекционным эндокардитом на современном этапе. Часть II. Лечение, профилактика. Современная ревматология. 2024;18(4):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-7-15

Management of patients with infective endocarditis: current state-of-art. Part II: treatment, prevention

Belov B.S., Tarasova G.M., Muravyova N.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The problem of infective endocarditis (IE) remains relevant due to the high mortality rate and the development of severe complications. IE is a polyetiological disease, which can be caused by an extremely extensive list of pathogens, which is replenished almost annually. At the same time, effective antimicrobial therapy is made considerably more difficult by the increasing resistance of IE pathogens to antibiotics and the growing etiological role of infectious agents that were previously very rare.

Part II of the article presents the basic principles of treatment and prevention of IE, considering the latest recommendations of the European Society of Cardiology 2023.

Keywords: infective endocarditis; antibacterial therapy; antibiotic resistance; surgical treatment; prevention.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Tarasova GM, Muravyova NV. Management of patients with infective endocarditis, the current state-of-art. Part II: treatment, prevention. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-7-15

В части II настоящей статьи рассмотрены основные положения, касающиеся лечения и профилактики инфекционного эндокардита (ИЭ), с учетом обновленных рекомендаций Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology, ESC) 2023 г. [1].

Лечение

Общие принципы

Основопологающим принципом лечения ИЭ является ранняя массивная и длительная (не менее 4–6 нед) антибактериальная терапия с учетом чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. При ИЭ функции факторов естественной антиинфекционной защиты макроорганизма существенно снижены. Это обосновывает необходимость

применения бактерицидных антибиотиков, преимущество которых перед препаратами с бактериостатическим действием было продемонстрировано как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Наличие возбудителей в вегетациях и биопленке (последнее особенно актуально при ИЭ клапанных протезов, ИЭКП) требует высокодозной и длительной антибиотикотерапии. Одним из главных 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,

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

что ведет к рецидиву болезни. Поэтому в ряде случаев ИЭ назначение комбинации бактерицидных препаратов является более оправданным, чем монотерапия.

Эксперты ESC использовали контрольные значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) антибиотиков в соответствии с последними рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) [2]. Согласно этим рекомендациям, результаты оцениваются по одной из трех категорий чувствительности микроорганизма: а) *чувствительный при стандартном режиме дозирования* — уровень активности антимикробного препарата свидетельствует о высокой вероятности эффективности терапии при стандартном режиме дозирования; б) *чувствительный при увеличенной экспозиции* — уровень активности препарата свидетельствует о высокой вероятности эффективности терапии при увеличении экспозиции препарата путем коррекции режима дозирования

или благодаря его концентрации в очаге инфекции; в) *резистентный* — высокая вероятность терапевтической неудачи даже при увеличенной экспозиции препарата.

Антибактериальная терапия

В настоящее время схема антибактериальной терапии ИЭ включает два этапа. *Первый этап* предполагает стационарное лечение комбинацией бактерицидных антибиотиков, вводимых внутривенно (в/в) в течение как минимум 2 нед. В эти же сроки при наличии показаний выполняются кардиохирургические вмешательства. По истечении данного периода клинически стабильные пациенты (см. ниже) могут быть переведены на амбулаторный режим в/в (outpatient parenteral antibiotic therapy, ОПАТ) или перорального («ступенчатого») применения антибиотиков длительностью до 6 нед.

В табл. 1–3 представлены схемы антимикробной терапии ИЭ при наиболее часто встречающихся возбудителях (стрептококки, стафилококки, энтерококки).

Таблица 1. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного оральными стрептококками и группой *Streptococcus gallolyticus*
Table 1. Antibiotic therapy of IE caused by oral Streptococci and the *Streptococcus gallolyticus* group

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность применения, нед	Комментарии
Штаммы, чувствительные к пенициллину, при стандартном режиме дозирования			
<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 Педиатрические дозы: 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 Педиатрические дозы¹: 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 неосложненным ИЭНК и нормальной функцией почек
<i>При аллергии к бета-лактамам</i>			
Ванкомицин ³	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения Педиатрические дозы: 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 Педиатрические дозы: как указано выше	4	Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс в сочетании с 2-недельным курсом гентамицина

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

Примечание. ¹Начальные дозы, которые могут быть увеличены до максимальных. ²Максимальная доза — 240 мг/сут. Высокие дозы ассоциируются с нарастанием риска нефротоксичности. Необходимо контролировать функцию почек и сывороточную концентрацию гентамицина 1 раз в неделю. При назначении однократной суточной дозы исходная («преддозная») концентрация гентамицина не должна превышать 1 мг/л, а «постдозная» (через 1 ч после введения) — приблизительно 10–12 мг/л. ³Доза ванкомицина не должна превышать 2 г/сут, если только не проводится мониторинг уровня ванкомицина в сыворотке крови и ее можно скорректировать для достижения максимальной концентрации в плазме крови на уровне 30–45 мг/мл через 1 ч после завершения в/в введения антибиотика. Требование мониторинга сывороточной концентрации гентамицина не всегда выполнимо, учитывая недостаточную техническую оснащенность отечественных стационаров общего профиля, поэтому, исходя из практических соображений, может быть оправдана прерывистая схема применения препарата. Гентамицин 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. При ИЭ, вызванном *Granulicatella* и *Abiotrophia*, т. е. разновидностями стрептококков с измененными питательными потребностями (nutritionally), 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.

В/м — внутримышечно. ИЭНК — инфекционный эндокардит нативных клапанов.

Таблица 2. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного стафилококками
Table 2. Antibiotic therapy of IE caused by Staphylococci

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность применения, нед	Комментарии
Нативные клапаны			
MSSA			
Оксациллин или цефазолин ¹	12 г/сут в/в в 4–6 введений 6 г/сут в/в в 3 введения Педиатрические дозы²: оксациллин 200–300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений, цефазолин 100 мг/кг/сут в/в в 3 введения <i>При аллергии к бета-лактамам</i>	4–6	
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	
MRSA			
Ванкомицин ⁵	30–60 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения Педиатрические дозы: 30 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения <i>Альтернативные схемы</i>	4–6	
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	
Клапанные протезы			
MSSA			
Оксациллин	12 г/сут в/в в 4–6 введений	≥6	Рифампицин назначают через 3–5 дней после начала терапии бета-лактамами и гентамицином
или цефазолин ¹ + рифампицин + гентамицин ⁶	6 г/сут в/в в 3 введения 900 мг/сут в/в или внутрь в 3 приема 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 (предпочтительно) или 2 введения Педиатрические дозы²: рифампицин 20 мг/кг/сут в/в или внутрь в 3 приема, остальное — как указано выше	≥6 ≥6 2	
Даптомицин	<i>При аллергии к бета-лактамам</i> 10 мг/кг/сут в/в в 1 введение	≥6	Рифампицин назначают через 3–5 дней после начала терапии другими антибиотиками
+ цефтаролин ^{1,3} , или фосфомицин ⁴ , или гентамицин ⁶	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	≥6 ≥6 2	
+ рифампицин	900 мг/сут в/в или внутрь в 2–3 приема Педиатрические дозы²: как указано выше	≥6	
MRSA			
Ванкомицин ⁵	30–60 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения	≥6	Рифампицин назначают через 3–5 дней после начала терапии ванкомицином и гентамицином

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность применения, нед	Комментарии
+ рифампицин	900–1200 мг/сут в/в или внутрь в 2–3 приема	≥6	
+ гентамицин ⁶	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 (предпочтительно) или 2 введения Педиатрические дозы²: как указано выше	2	

Примечание. MSSA – methicillin-susceptible *S. aureus*; MRSA – methicillin-resistant *S. aureus*. ¹Для больных с аллергией на пенициллин, но при отсутствии анафилактических реакций. ²Педиатрические дозы не должны превышать дозы для взрослых. ³Цефтаролин в высоких дозах ассоциируется с риском развития лейкопении после 2 нед лечения. ⁴С учетом высокой натриевой нагрузки требуется соблюдать осторожность у больных с сердечной недостаточностью. ⁵Доза ванкомицина не должна превышать 2 г/сут (см. табл. 1). ⁶При невозможности мониторинга концентрации гентамицина в сыворотке крови целесообразно применение прерывистой схемы лечения (см. табл. 1).

Таблица 3. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного энтерококками
Table 3. Antibiotic therapy of IE caused by Enterococci

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность применения, нед	Комментарии
Штаммы, чувствительные к бета-лактамам и гентамицину (для резистентных штаммов см. 1–3)			
Ампициллин	12 г/сут в/в в 4–6 введений	6	Эта схема неактивна против <i>E. faecium</i> . При высокой резистентности к аминогликозидам гентамицин не применяют
+ цефтриаксон или гентамицин ⁴	4 г/сут в/в в 2 введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы⁵: 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 2	
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 дозы⁵: 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	10–12 мг/кг/сут в/в в 1 введение	6	При высоких дозах эртапенема возможно развитие судорог. У детей младше 12 лет эртапенем применяют по схеме: 15 мг/кг (максимум 500 мг) 2 раза в сутки
+ ампициллин, или фосфомицин, или цефтаролин, или эртапенем ⁶	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 дозы⁵: 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		

Примечание. ¹Высокая резистентность к гентамицину: при чувствительности к стрептомицину последний применяют в дозе 15 мг/кг/сут в 2 введения. ²Устойчивость к бета-лактамам: а) продукция бета-лактамаз – заменить ампициллин на ампициллин/сульбактам, б) при модификации пенициллин-связывающего белка 5 – схемы с ванкомицином. ³Полирезистентность 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 приема в течение ≥8 нед (необходим мониторинг функции костного мозга), в) хинупристин/ дальфопристин 3 раза по 7,5 мг/кг/сут в течение ≥8 нед (неактивен против *E. faecalis*), г) для иных сочетаний (даптомицин + эртапенем или цефтаролин) показана консультация специалиста по инфекционным болезням. ⁴При невозможности мониторинга концентрации гентамицина в сыворотке крови целесообразно применение прерывистой схемы лечения (см. табл. 1, 5), педиатрические дозы не должны превышать дозы для взрослых. ⁶Эртапенем в высоких дозах может вызвать судороги.

Если в качестве возбудителя ИЭ идентифицируют грам-отрицательную бактерию из группы НАСЕК (*Haemophilus*,

Aggregatibacter, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*), стандартная схема терапии – цефтриаксон 2 г/сут в течение 4 нед (ИЭНК)

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

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

Возбудитель	Терапия	Исходы лечения
<i>Brucella spp.</i>	Доксициклин 200 мг/сут + ко-тримоксазол 960 мг/12 ч + рифампицин 300–600 мг/сут внутрь в течение 3–6 мес ^b	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 ^c 200–600 мг/сут внутрь (курс лечения >18 мес)	Лечение является успешным при титре IgG I противофаза <1:400, а титров IgA и IgM <1:50
<i>Bartonella spp.</i> ^d	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 spp.</i>	Левифлоксацин 500 мг/12 ч 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 неизвестно
<i>Mycoplasma spp.</i>	Левифлоксацин ^e 500 мг/12 ч в/в или внутрь в течение ≥6 мес	Оптимальное лечение неизвестно
<i>Tropheryma whippelii</i> ^f (возбудитель болезни Уиппла)	Доксициклин 200 мг/сут + гидроксихлорохин 200–600 мг/сут внутрь в течение ≥18 мес	Длительная терапия, оптимальная продолжительность неизвестна

Примечание. ^aВвиду отсутствия крупных исследований, оптимальная продолжительность лечения ИЭ, вызванного этими возбудителями, неизвестна. Представленные сроки лечения основаны на отдельных сообщениях. Рекомендуется консультация специалиста по инфекционным болезням. ^bДобавление стрептомицина (15 мг/кг/24 ч в 2 приема) в течение первых нескольких недель является факультативным (необязательным). ^cСочетание доксициклина с гидроксихлорохином (при мониторинге сывороточной концентрации последнего) по эффективности значительно превосходит монотерапию доксициклином. ^dСообщают 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 (см. табл. 1, 3). ^eФторхинолоны 2-го поколения (левифлоксацин, моксифлоксацин) более эффективны, чем ципрофлоксацин, в отношении внутриклеточных возбудителей *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.* и *Chlamydia spp.* ^fЛечение ИЭ Уиппла остается только эмпирическим. При поражении центральной нервной системы доксициклин сочетают с сульфадиазином 6 г/сут в 4 приема 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 назначением ко-тримоксазола 1600 мг/сут в 2 приема. Триметоприм неактивен против *Tropheryma whippelii*. Имеются сообщения об успешном длительном (>1 года) лечении ко-тримоксазолом.

или 6 нед (ИЭКП). При отсутствии синтеза бета-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 приема), однако эта схема является менее изученной.

Международное общество специалистов по эндокардиту (МОСЭ), сообщило о 49 (1,8%)/2761 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 [3, 4]. Может быть полезным контроль сывороточной концентрации антибиотиков. Из-за редкости и тяжести течения эти формы ИЭ следует курировать с участием мультидисциплинарной команды специалистов.

При грибковом ИЭ, вызванном *Candida spp.*, рекомендуется назначение эхинокандина (каспофунгин) в высоких дозах или липосомального амфотерицина В в сочетании с флуцитозином или без такового. При ИЭ, обусловленном *Aspergillus*, 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 пе-

риод продолжают длительную (иногда пожизненную) терапию флуконазолом (*Candida*-ИЭ) или вориконазолом (*Aspergillus*-ИЭ).

При развитии ИЭ с отрицательной гемокультурой (ИЭОГ), наблюдаемого в 17–32% случаев болезни [5, 6], очень часто возникают диагностические и терапевтические проблемы, что значительно влияет на результаты лечения. Ведущая причина ИЭОГ – назначение антимикробных препаратов больным с предполагаемым диагнозом ИЭ до момента взятия крови для исследования на гемокультуру. Все более распространенным явлением становится инфицирование редкими микроорганизмами, для идентификации которых требуются специальное оборудование и выполнение специфических серологических методик. Основные принципы лечения (после верификации возбудителя) представлены в табл. 4.

При наличии у больного остро протекающего ИЭ (выраженные явления интоксикации, быстро прогрессирующая клапанная регургитация, нарастание застойной недостаточности кровообращения) антибактериальная терапия назначается эмпирически сразу же после 3-кратного (с 30–60-минутным интервалом) взятия крови из вены для исследования на гемокультуру.

Выбор схемы эмпирического лечения основывается на следующих показателях:

– наличие/отсутствие предшествующей антибиотикотерапии;

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

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

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 Педиатрические дозы: 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
Ванкомицин + гентамицин	<i>При непереносимости бета-лактамов</i> 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 Педиатрические дозы: ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения, гентамицин – как указано 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 приема Педиатрические дозы: как указано выше

- поражение нативных клапанов или клапанных протезов, в последнем случае уточняют сроки проведения операции (ранний или поздний ИЭКП);
- место инфицирования (ИЭ внебольничный, нозокомиальный или ненозокомиальный, связанный с оказанием медицинской помощи), а также сведения о локальной распространенности 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 бета-лактамами (амксициллин/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 [7].

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. Если пациент уже получал антибактериальную терапию, эмпирическое лечение следует проводить другими антибиотиками. У больных с ИЭКП (но не ИЭНК) в качестве потенциальных возбудителей учитываются коагулазонегативные стафилококки. 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 лечения, при необходимости, вносят соответствующие коррективы. Эксперты ESC отмечают, что эмпирическое лечение

следует заменить этиотропной терапией в течение 24–48 ч после выявления микроорганизма.

Следует отметить, что в клинической практике нередко не удается выделить патоген даже с применением доступных современных методов диагностики. В подобных ситуациях эмпирическую терапию целесообразно продолжать как минимум 5–7 дней. Появление первых признаков клинического эффекта (снижение температуры тела, исчезновение озноба, уменьшение слабости, улучшение общего самочувствия) является основанием для продолжения 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 в/в (ОПАТ) или перорального («ступенчатого») применения антибиотиков сроком до 6 нед. При решении вопроса о переводе на ОПАТ принимаются во внимание следующие показатели: исходно определенный диагноз левосердечного ИЭ с известным возбудителем (MSSA, коагулазонегативные стафилококки, стрептококки, энтерококки); адекватная парентеральная (в/в) антибиотикотерапия в течение ≥ 10 дней (либо ≥ 7 дней после кардиохирургической операции); достижение значимого улучшения состояния (стойкая нормализация температуры тела в течение >2 дней, снижение концентрации СРБ на 25% от максимального уровня или <20 мг/л и число лейкоцитов $<15 \cdot 10^9$ /л); негативная гемокультура через 72 ч после начала антибактериальной терапии; отсутствие показаний для хирургического вмешательства по данным чреспищеводной эхокардиографии в динамике; индекс массы тела <40 ; отсутствие необходимости в приеме антикоагулянтов; отсутствие желудочно-кишечных расстройств, сопровождающихся нарушением абсорбции. Помимо этого, перед переходом на режим ОПАТ оцениваются условия проживания

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

пациента, его способность к самообслуживанию, возможность своевременных визитов медицинского персонала (медсестра – ежедневно, лечащий врач – 1–3 раза в неделю) для обеспечения надлежащего и непрерывного лечения и контроля за инфекцией. Пациент, а также лицо, осуществляющее уход, должны быть подробно проинформированы о заболевании и контроле/наблюдении за признаками инфекции, включая ежедневную термометрию, и другими проявлениями прогрессирования заболевания или развития осложнений. При проведении ОРАТ необходимо участие медицинского работника (уход за инфузионной помпой и в/в катетером). Если: а) пациент не способен в достаточной степени к самоконтролю, б) у него нет близких, которые будут осуществлять уход, в) требуются дополнительные визиты медицинского персонала, то 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 больного ИЭ на пероральный прием антибиотиков рассматривается через 2 нед (при ИЭ внутрисердечных устройств после удаления последних и реимплантации новых) или 3 нед (ИЭНК, ИЭКП) непрерывной парентеральной антибиотикотерапии при наличии всех медицинских показаний для ОРАТ (см. выше), включая отсутствие необходимости в комплексной терапии. Основные схемы пероральной комбинированной (обязательно!) антибиотикотерапии в зависимости от возбудителя представлены в табл. 6.

Антитромботическая терапия

Уровень доказательности рекомендаций по антитромботической и антикоагулянтной терапии при ИЭ низкий. На сегодняшний день нет данных, подтверждающих необходимость и время применения антитромботических средств или антикоагулянтов для лечения или профилактики инсульта при ИЭ. На ранних стадиях ИЭ следует рассмотреть возможность применения низкомолекулярного/нефракционированного гепарина вместо пероральных антикоагулянтов у пациентов, которым показано хирургическое вмешательство.

Рекомендации ESC (2023) по применению антитромботической терапии при ИЭ:

1. Прерывание антиагрегантной или антикоагулянтной терапии рекомендуется при наличии обширного кровотечения (включая внутримозговое кровоизлияние).
2. У больных с внутримозговым кровоизлиянием и механическим клапанным протезом лечение нефракционированным или низкомолекулярным гепарином следует возобновить как можно быстрее после междисциплинарного консилиума.

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

Возбудитель	Схемы лечения
Пенициллин-чувствительные стрептококки	Амоксициллин по 1 г 4 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут, или амоксициллин по 1 г 4 р/сут + моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут, или амоксициллин по 1 г 4 р/сут + линезолид по 600 мг 2 р/сут, или линезолид по 600 мг 2 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут, или линезолид по 600 мг 2 р/сут + моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут
Пенициллин-резистентные стрептококки	Линезолид по 600 мг 2 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут, или моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут, или линезолид по 600 мг 2 р/сут + моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут
MSSA и метициллин-чувствительные CoNS	Оксациллин по 1 г 4 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут, или оксациллин по 1 г 4 р/сут + фузидин-натрия по 750 мг 2 р/сут, или моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут, или линезолид по 600 мг 2 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут, или линезолид по 600 мг 2 р/сут + фузидин-натрия по 750 мг 2 р/сут
Метициллин-резистентные CoNS	Линезолид по 600 мг 2 р/сут + фузидин-натрия по 750 мг 2 р/сут или линезолид по 600 мг 2 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут
Энтерококки	Амоксициллин по 1 г 4 р/сут + моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут, или амоксициллин по 1 г 4 р/сут + линезолид по 600 мг 2 р/сут, или амоксициллин по 1 г 4 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут, или линезолид по 600 мг 2 р/сут + моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут, или линезолид по 600 мг 2 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут

Примечание. CoNS – коагулазонегативный стафилококк.

3. При отсутствии инсульта замену непрямого антикоагулянта нефракционированным или низкомолекулярным гепарином следует рассматривать, если существует вероятность хирургического вмешательства (например, при *S. aureus*-ИЭ), при этом проводится тщательное мониторирование.
4. Тромболитическая терапия больным ИЭ не рекомендуется.

Хирургическое лечение

В случаях неэффективности терапии необходимо хирургическое лечение ИЭ, основными показаниями к которому служат:

- некорректируемая прогрессирующая застойная недостаточность кровообращения;
- не контролируемый антибиотиками инфекционный процесс;
- грибковый эндокардит;
- абсцессы миокарда, аневризмы синуса или аорты;
- повторные эпизоды тромбоэмболии.

Следует подчеркнуть, что активный ИЭ не является противопоказанием к операции.

В отличие от зарубежных коллег, мы не считаем обоснованной рекомендацию раннего хирургического лечения ИЭ, успешно подающегося терапии антибиотиками. Наблюдение за больными ИЭ, у которых применяли терапевтические и хирургические методы, показывает, что качество жизни у пациентов первой группы чаще всего значительно выше, чем у оперированных. При этом нельзя забывать о хирургической летальности (12–14%), а также о необходимости пожизненно принимать непрямые антикоагулянты, что, тем не менее, не гарантирует от тромбозов искусственного клапана. Поэтому при решении вопроса о протезировании клапана у конкретного больного ИЭ должны быть тщательно

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

Таблица 7. Рекомендации по профилактике ИЭ для стоматологических процедур высокого риска
Table 7. Recommendations of IE prevention in high-risk dental procedures

Ситуация	Антибиотик	Разовая доза за 30–60 мин до процедуры	
		взрослые	дети
Нет аллергии на пенициллин или ампициллин	Амоксициллин	2 г внутрь	50 мг/кг внутрь
	Ампициллин	2 г в/м или в/в	50 мг/кг в/м или в/в
	Цефазолин	1 г в/м или в/в	50 мг/кг в/в или в/м
	или цефтриаксон		
Аллергия на пенициллин или ампициллин	Цефалексин, ^{a,6}	2 г внутрь	50 мг/кг внутрь
	Азитромицин	500 мг внутрь	15 мг/кг внутрь
	или кларитромицин		
	Доксициклин	100 мг внутрь	<45 кг – 2,2 мг/кг внутрь >45 кг – 100 мг внутрь
	Цефазолин	1 г в/м или в/в	50 мг/кг в/в или в/м
	или цефтриаксон ^b		

Примечание. ^aИли другой пероральный цефалоспориин 1-го или 2-го поколения в эквивалентной дозе для взрослых или детей. ^bЦефалоспорины не следует назначать лицам, имеющим в анамнезе анафилаксию, ангионевротический отек или крапивницу при приеме пенициллина или ампициллина.

взвешены все *pro* и *contra*. И если имеется шанс провести медикаментозную терапию и избежать развития выраженного поражения клапана и тяжелой сердечной недостаточности, он обязательно должен быть использован.

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: были усилены рекомендации по антибиотикопрофилактике, уточнено определение группы риска и учтены достижения при транскатетерных клапанных вмешательствах.

В соответствии с новыми рекомендациями ESC предложено проводить профилактику ИЭ у пациентов с высокой вероятностью неблагоприятного исхода заболевания (группа высокого риска) и у пациентов с неблагоприятными факторами, свидетельствующими о высокой вероятности развития ИЭ (группа умеренного риска) перед выполнением стоматологических процедур с максимально высоким риском бактериемии (экстракция зубов, хирургические манипуляции, сопровождающиеся перфорацией слизистой оболочки полости рта, манипуляции на деснах 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 кого любой протезный материал был применен для пластики клапана сердца.
3. Больные с врожденным пороком сердца (ВПС):
А) любой тип цианотичного («синего») ВПС;

Б) любой тип ВПС, восстановленный протезным материалом (включая клапанные кондуиты или системные легочные шунты), выполненный хирургическим путем или по чрескожной технологии;

В) транскатетерное закрытие дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки либо 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.

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

Антибиотикопрофилактика (табл. 7) показана всем пациентам из группы высокого риска. У пациентов с умеренным риском ИЭ необходимость проведения антибиотикопрофилактики рассматривается в индивидуальном порядке.

Эксперты ESC подчеркивают, что, помимо антибиотикопрофилактики, пациентов упомянутых выше 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 врачу о том, что они находятся в группе риска. В этом случае клиницисты должны рассмотреть возможность проведения скрининга на ИЭ до начала приема антибиотиков.

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 Oct 14;44(39):3948–4042. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193.
2. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters.

Version 12.0, 2022. <http://www.eucast.org>
3. Lorenz A, Sobhanie MME, Orzel L, et al. Clinical outcomes of combination versus monotherapy for gram negative non-HACEK infective endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021 Nov;101(3):115504. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115504. Epub 2021 Jul 24.

4. Vêve MP, McCurry ED, Cooksey GE, Shorman MA. Epidemiology and outcomes of non-HACEK infective endocarditis in the southeast United States. *PLoS One.* 2020 Mar 10;15(3):e0230199. doi: 10.1371/journal.pone.0230199. eCollection 2020.
5. Kong WKF, Salsano A, Giacobbe DR, et al. Outcomes of culture-negative vs. culture-

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

positive infective endocarditis: the ESC-EORP EURO-ENDO registry. *Eur Heart J*. 2022 Aug 1;43(29):2770-2780. doi: 10.1093/eurheartj/ehac307.
6. Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, et al. Blood culture-negative endocarditis: Impro-

ving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(47):e8392. doi: 10.1097/MD.0000000000008392.
7. Willekens R, Puig-Asensio M, Suanzes P, et al. Empirical use of β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations does not increase mor-

tality compared with cloxacillin and cefazolin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a propensity-weighted cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2022 Jul 28;77(8):2288-2295. doi: 10.1093/jac/dkac152.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
01.06.2024/29.07.2024/31.07.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, № государственного задания 1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared as a part of the research project, government contract №1021051503137-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>
Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>
Муравьева Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>