

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) по-прежнему сохраняет свою значимость из-за высоких показателей летальности и развития тяжелых осложнений. Современный ИЭ представляет собой полиэтиологическое заболевание, возникновение и развитие которого может быть обусловлено возбудителями, составляющими чрезвычайно обширный перечень, пополняемый практически ежегодно. При этом серьезными 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. Своевременное информирование врачей о современных методах лечения ИЭ имеет большое практическое значение. В настоящей статье представлены основные принципы лечения и профилактики ИЭ с учетом последних рекомендаций экспертов Европейского кардиологического общества 2015 г.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, антибактериальная терапия, резистентность к антибиотикам.

B. BELOV, MD, G.M. TARASOVA, PhD in medicine

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

INFECTIOUS ENDOCARDITIS. MODERN APPROACHES TO THERAPY AND PREVENTION

The problem of infectious endocarditis (IE) continues to be relevant because of the high mortality rates and the development of severe complications. The modern IE is a polyetiologic disease, the emergence and development of which can be attributed to an extremely extensive list enlarged almost every year. At the same time, the growing resistance of IE to antibiotics, as well as the increasing etiologic role of infectious agents that recently were very rare become serious barriers to effective antimicrobial therapy. The timely information of doctors about modern methods of IE treatment is of great practical importance. This article introduces the basic principles of treatment and prevention of from, taking into account the latest recommendations of European Cardiac Society experts in 2015.

Keywords: Infectious endocarditis, antibacterial therapy, antibiotic resistance.

Несмотря на достигнутый прогресс в ранней диагностике и лечении, инфекционный эндокардит (ИЭ) в современных условиях по-прежнему характеризуется тяжелыми осложнениями и высоким уровнем смертности. Чрезвычайная актуальность этой 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 обновленные варианты рекомендаций, где подробно освещены основные положения, касающиеся диагностики, лечения и профилактики ИЭ и его осложнений. Материалы этих рекомендаций представляют несомненный интерес как для научных работников, так и для практических врачей, занимающихся терапией больных ИЭ.

В настоящей статье будут рассмотрены основные подходы к лечению и профилактике ИЭ с учетом данных, изложенных в обновленных рекомендациях Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology-ESC) 2015 г. [1].

ЛЕЧЕНИЕ

Общие принципы

Основополагающим принципом лечения ИЭ является ранняя, массивная и длительная (не менее 4–6 нед.) антибактериальная терапия с учетом чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. В рамках ИЭ функ-

ции факторов естественной антиинфекционной защиты макроорганизма существенно снижены. Этот факт обуславливает 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 биопленке (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 ведет к развитию рецидива болезни. Поэтому в ряде случаев ИЭ комбинации бактерицидных препаратов являются более предпочтительными, чем монотерапия.

Экспертами ESC сформулированы 6 новых положений, ранее не фигурировавших в рекомендациях.

А. Аминогликозиды больше не применяют для лечения стафилококкового ИЭ нативных (естественных) клапанов (ИЭНК), поскольку их преимущества при данной форме не доказаны. При необходимости назначения суточную дозу аминогликозидов вводят однократно с целью снижения нефротоксичности.

Б. Рифампицин назначают только при ИЭКП или поражении иных внутрисердечных приспособлений через 3–5 дней от начала эффективной антибактериальной терапии. Это обусловлено возможным антагонистическим действием комбинации антибиотиков с рифампицином в отношении планктонных/репликативных форм бактерий, синергизмом против неактивных форм бактерий внутри биопленок и предупреждением формирования рифампицин-устойчивых штаммов.

В. Даптомицин и фосфомицин рекомендуются для лечения стафилококкового ИЭ, а нетилмицин – для ИЭ, вызванного оральными или кишечными стрептококками, однако эти схемы рассматриваются в качестве альтернативы, поскольку упомянутые препараты могут быть недоступными для всех европейских стран. Даптомицин вводят в высоких дозах (≥ 10 мг/кг/сут) в сочетании со вторым антибиотиком с целью повышения активности и предупреждения резистентности.

Г. 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.

Д. Комитет экспертов ESC по-прежнему использовал контрольные значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) антибиотиков в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов, но не Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности, т.к. большинство данных по эндокардиту взяты из исследований, применявших первое.

Е. Хотя по большинству схем антибиотикотерапии достигнут консенсус, оптимальное лечение стафилококкового ИЭ и подходы к эмпирической терапии заболевания по-прежнему остаются предметом обсуждения.

Антибактериальная терапия

ИЭ, вызванный пенициллиночувствительными оральными стрептококками и группой Streptococcus bovis

Рекомендуемые схемы лечения ИЭ, вызванного стрептококками, чувствительными к пенициллину (МПК $\leq 0,125$ мг/л), представлены в таблице 1. Прогнозируемая частота излечения в этой группе больных превышает 95%. В неосложненных случаях возможно проведение краткосрочного 2-недельного курса лечения пенициллином или цефтриаксоном в сочетании с гентамицином или нетилмицином. У больных с нормальной функцией почек суточную дозу гентамицина или 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 трех дней с последующим снижением до 6 мг/кг/сут. Однако эффективность тейкопланина при стрептококковом и энтерококковом ИЭ оценивали только по данным небольшого числа ретроспективных исследований.

ИЭ, вызванный пенициллиноустойчивыми оральными стрептококками и группой Streptococcus bovis.

Пенициллиноустойчивые оральные стрептококки классифицируются как умеренно устойчивые (МПК 0,25–2 мг/л) и полностью устойчивые (МПК ≥ 4 мг/л). В некоторых руководствах в качестве показателя полной устойчивости рассматривается МПК $> 0,5$ мг/л. Частота умеренно и полностью устойчивых *Streptococcus mitis* и *Streptococcus oralis* превышает 30%. Напротив, 99% штаммов кишечных стрептококков остаются чувствительными к пенициллину.

Основополагающим принципом лечения ИЭ является ранняя, массивная и длительная (не менее 4–6 нед.) антибактериальная терапия с учетом чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам

Рекомендации по лечению ИЭ, вызванного пенициллиноустойчивыми стрептококками, основаны на ретроспективных исследованиях. По объединенным данным четырех работ, включавших 60 больных, 47 из них (68%) были пролечены пенициллином или цефтриаксоном, преимущественно в сочетании с аминогликозидами, некоторые – клиндамицином или аминогликозидами в качестве монотерапии. В большинстве случаев МПК пенициллина составляли ≥ 1 мг/мл. 50 больных (83%) были излечены, 10 (17%) умерли. Смерть была связана не с резистентностью, а с фоновым состоянием больных. Исходы лечения при ИЭНК и ИЭКП были идентичными. Следовательно, антибактериальная терапия для пенициллиноустойчивых и пенициллиночувствительных оральных стрептококков является качественно схожей (табл. 1). Однако в случаях устойчивости к пенициллину аминогликозиды следует назначать как минимум на 2 недели, при этом краткосрочные схемы лечения бета-лактамами не рекомендуются. При наличии высокоустойчивых штаммов (МПК ≥ 4 мг/мл) предпочтение отдается ванкомицину в сочетании с аминогликозидами. Опыт применения даптомицина крайне ограничен.

Следует отметить, что 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 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.

ИЭ, вызванный Streptococcus pneumoniae, бета-гемолитическими стрептококками групп A, B, C и G

В связи с активным внедрением антибиотиков частота ИЭ, вызванного *S. pneumoniae*, существенно снизилась. Однако его развитие возможно в ассоциации с менингитом (до 30% случаев), что требует пристального внимания в условиях нарастающей резистентности пневмококков к пенициллину. При наличии пенициллиночувствительных

штаммов (МПК $\leq 0,06$ мг/л) терапия аналогична таковой для оральных стрептококков (табл. 1), исключая 2-недельные курсы, эффективность которых официально не изучена. Аналогичные схемы применяют для штаммов с умеренной (МПК 0,125–2 мг/л) и полной резистентностью (МПК ≥ 4 мг/л), исключая менингит, хотя при резистент-

ных штаммах некоторые авторы рекомендуют проводить терапию цефалоспоридами 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

Таблица 1. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного оральными стрептококками и группой *Streptococcus bovis*

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность (нед.)	Комментарии
Штаммы, чувствительные к пенициллину (МПК ≤ 0,125 мг/л)			
Стандартная схема			
Пенициллин G, или ампициллин, или цефтриаксон	12–18 млн ЕД/сут в/в в 4–6 введений	4	Преимущественно для больных старше 65 лет или с нарушением функции почек либо VIII пары черепно-мозговых нервов Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс лечения
	100–200 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений		
	2 г/сут в/в или в/м в 1 введение		
	Педиатрические дозы: ²⁾ Пенициллин G 200 тыс. ЕД/кг/сут в/в в 4–6 введений Ампициллин 300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений Цефтриаксон 100 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение		
Стандартная схема, 2-недельный курс			
Пенициллин G, или ампициллин, или цефтриаксон плюс гентамицин ²⁾ или нетилмицин	12–18 млн ЕД/сут в/в в 4–6 введений	2	Только для больных с неосложненным ИЭНК и нормальной функцией почек
	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		
	4–5 мг/кг/сут в/в в 1 введение Педиатрические дозы: ¹⁾ Пенициллин G, ампициллин и цефтриаксон – см. выше гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 или 3 введения		
При аллергии к бета-лактамам			
Ванкомицин ³⁾	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения Педиатрические дозы: ²⁾ Ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в в 2 или 3 введениях	4	Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс лечения
Штаммы, умеренно устойчивые к пенициллину (МПК ≤ 0,25 – 2 мг/л)			
Стандартная схема			
Пенициллин G, или ампициллин, или цефазолин, или цефтриаксон плюс гентамицин ³⁾	24 млн ЕД/сут в/в в 4–6 введений	4	Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс лечения
	200 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений	4	
	6–8 г/сут в/в или в/м в 3 введения	4	
	2 г/сут в/в или в/м в 1 введение	4	
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	2	
При аллергии к бета-лактамам			
Ванкомицин ⁴⁾ плюс гентамицин ³⁾	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения	4	Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс лечения
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы: ²⁾ как указано выше	2	

¹⁾ Педиатрические дозы не должны превышать дозировки для взрослых. – ²⁾ Необходимо контролировать функцию почек и сывороточную концентрацию гентамицина 1 раз в неделю. – ³⁾ 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. – ⁴⁾ Суточная доза ванкомицина не должна превышать 2 г.

зависимости от уровня антибиотикорезистентности возбудителя.

ИЭ, вызванный гемолитическими стрептококками А, В, С и G, включая группу *Strep. 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 перинатальном периоде, в настоящее время он может поражать различные категории взрослых пациентов, особенно пожилых. Стрептококки групп В, С, G и *Strep. 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 недель или по прерывистой схеме (см. выше).

ИЭ, вызванный Granulicatella и Abiotrophia, m. e. разновидностями стрептококков с измененными питательными потребностями (nutritionally)

Данная форма ИЭ характеризуется длительным развертыванием клинической симптоматики, формированием крупных вегетаций (>10 мм), высокой частотой осложнений и необходимостью протезирования пораженного 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 недель.

ИЭ, вызванный St. aureus и коагулазонегативными стафилококками (КоНС)

St. aureus – ИЭ отличается остротой течения и выраженным деструктивным процессом в клапанах, в то время как при КоНС-ИЭ развертывание клинической картины более затянато во времени. В таблице 2 представлены рекомендации по лечению ИЭНК и ИЭКП, вызванных как метициллиночувствительными (MSSA), так и метициллинорезистентными (MRSA) штаммами *St. aureus* и КоНС. Как отмечалось выше, применение аминогликозидов при стафилококковом ИЭНК не рекомендуется. Краткосрочная (2 недели) и пероральная терапия целесообразны для неосложненного 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. Некоторые эксперты рекомендуют сочетание

ко-тримоксазола в высоких дозах с клиндамицином как альтернативу для *S. aureus*-ИЭ. 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 (обоснование – см. раздел 1). 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.

ИЭ, вызванный метициллинорезистентными и ванкомицинорезистентными стафилококками

MRSA, как правило, устойчивы ко многим антибиотикам, кроме ванкомицина. В последние годы от больных с тяжелыми инфекциями были выделены штаммы *S. aureus* с высокой устойчивостью к ванкомицину, что потребовало новых подходов к терапии. В этом отношении представляет интерес липопептидный антибиотик даптомицин, применение которого для лечения *S. aureus*-бактериемии и правостороннего ИЭ было одобрено ранее. Как показали когортные исследования, включавшие больных со *St. aureus*-ИЭ и КоНС-ИЭ, даптомицин был по меньшей мере так же эффективен, как и ванкомицин. Для предотвращения дальнейшего нарастания резистентности у больных ИЭНК даптомицин назначают в высоких дозах (≥10 мг/кг) в сочетании с бета-лактамами или фосфомицином. По мнению большинства экспертов, такое сочетание повышает связывание даптомицина с клеточной стенкой бактерий путем снижения положительного поверхностного потенциала. При ИЭКП показано назначение даптомицина в сочетании с гентамицином и рифампицином. Другие варианты включают фосфомицин + имипенем, новые бета-лактамы (цефтаролин) с лучшей аффинностью к пенициллин-связывающему белку (ПСБ) 2а, 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.

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 ингибцией комплементарных ПСБ) или сочетания ингибитора клеточной стенки с аминогликозидом (табл. 3). Во-вторых, они могут

Таблица 2. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного стафилококками

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность (нед.)	Комментарии
Нативные клапаны, MSSA			
Стандартная схема			
Оксациллин, или цефазолин ¹⁾ или цефотаксим ¹⁾	12 г/сут в/в в 4–6 введений 6–8 г/сут в/в в 3 введения 6 г/сут в/в в 3 введения Педиатрические дозы: ²⁾ Оксациллин 200–300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений Цефазолин 100 мг/кг/сут в/в в 3 введения Цефотаксим 100 мг/кг/сут в/в в 3 введения	4–6	
Альтернативная схема			
Ко-тримоксазол ³⁾ плюс клиндамицин	Сульфаметоксазол 4 800 мг/сут и триметоприм 960 мг/сут в/в в 4–6 введений 1 800 мг/сут в/в в 3 введения Педиатрические дозы: ²⁾ Сульфаметоксазол 60 мг/кг/сут и триметоприм 12 мг/кг/сут в/в в 2 введения Клиндамицин 40 мг/кг/сут в/в в 3 введения	1-я нед. – в/в, 2–6 нед. внутрь 1	Только для <i>S. aureus</i>
При аллергии к бета-лактамам или MRSA			
Ванкомицин ⁴⁾	30–60 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения Педиатрические дозы: ²⁾ Ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения	4–6	
Альтернативные схемы			
Даптомицин ³⁾	10 мг/кг/сут в/в в 1 введение	4–6	Даптомицин превосходит ванкомицин при MSSA- и MRSA-бактериемии при МПК ванкомицина > 1 мг/мл
Ко-тримоксазол плюс клиндамицин	Сульфаметоксазол 4 800 мг/сут и триметоприм 960 мг/сут в/в в 4–6 введений 1 800 мг/сут в/в в 3 введения	1-я нед. – в/в, 2–6 нед. внутрь 1	Только для <i>S. aureus</i>
Клапанные протезы, MSSA			
Оксациллин, или цефазолин ¹⁾ или цефотаксим ¹⁾ плюс рифампицин плюс гентамицин ⁴⁾	12 г/сут в/в в 4–6 введений 6–8 г/сут в/в в 3 введения 6 г/сут в/в в 3 введения 900–1 200 мг/сут в/в в 2–3 введения или внутрь в 2–3 приема 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1–2 введения Педиатрические дозы: ²⁾ Рифампицин 20 мг/кг/сут в/в в 3 введения или внутрь в 3 приема, остальное, как указано выше	≥6 ≥6 ≥6 ≥6 2	Некоторые эксперты рекомендуют назначать рифампицин через 3–5 дней от начала терапии бета-лактамами и гентамицином
При аллергии к бета-лактамам или MRSA			
Ванкомицин плюс рифампицин плюс гентамицин ⁴⁾	30–60 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения 900–1 200 мг/сут в/в в 2–3 введения или внутрь в 2–3 приема 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1–2 введения Педиатрические дозы: ²⁾ как указано выше	≥6 ≥6 2	Некоторые эксперты рекомендуют назначать рифампицин через 3–5 дней от начала терапии ванкомицином и гентамицином

¹⁾ Для больных с аллергией на пенициллин, но при отсутствии анафилактических реакций. – ²⁾ Педиатрические дозы не должны превышать дозировки для взрослых. – ³⁾ Целесообразно добавление оксациллина (12 г/сут в/в в 4–6 введений) или фосфомидина 8 г/сут в/в в 4 введения. – ⁴⁾ При невозможности мониторинга концентрации гентамицина в сыворотке крови целесообразно применение прерывистой схемы лечения (табл. 1).

Таблица 3. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного энтерококками

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность (нед.)	Комментарии
Штаммы, чувствительные к бета-лактамам и гентамицину (для резистентных штаммов – см. ^{1), 2), 3)})			
Ампициллин плюс гентамицин ⁴⁾	200 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы: ⁶⁾ Ампициллин 300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 3 введения	4–6 2–6 ⁵⁾	6-недельные курсы рекомендуются для больных с давностью заболевания более 3 мес. или для ИЭКП
Ампициллин плюс цефтриаксон	200 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений 4 г/сут в/в или в/м в 2 введения Педиатрические дозы: ⁴⁾ ампициллин – см. выше цефтриаксон 100 мг/кг каждые 12 ч в/в или в/м	6 6	Данная схема активна против штаммов <i>E. faecalis</i> с наличием или отсутствием HLAR ⁵⁾ ; она же является схемой выбора для HLAR(+) <i>E. faecalis</i> -ИЭ Эта схема неактивна против <i>E. faecium</i>
Ванкомицин плюс гентамицин	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы: ²⁾ Ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в в 2 или 3 введения Гентамицин – см. выше	6 6	

¹⁾ Высокая резистентность к гентамицину (МПК > 500 мг/л): 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 ПСБ 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 1 200 мг/сут в/в или внутрь в 2 приема в течение ≥ 8 нед. (необходим мониторинг функции костного мозга), в) хинупристин/далфопристин 3 x 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 (табл. 1). ⁵⁾ Некоторые эксперты рекомендуют применение гентамицина только в течение 2 недель. – ⁶⁾ Педиатрические дозы не должны превышать дозировки для взрослых.
HLAR – high level aminoglycoside resistance – высокий уровень устойчивости к аминогликозидам.

быть устойчивы ко многим препаратам, включая аминогликозиды, бета-лактамы (путем 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*. При МПК аминогликозидов >500 мг/мл происходит потеря бактерицидного синергизма с ингибиторами клеточной стенки. В подобных случаях может сохраняться активность к стрептомицину, и последний рассматривают в качестве приемлемой альтернативы.

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 недель, тем самым снижая 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 ванкомицин-устойчивых штаммах, и наоборот. Различные результаты были получены при лечении хинупристином-далфопристином (не активен против *E.*

faecalis), линезолидом, даптомицином (в сочетании с ампициллином, эртапенемом или цефтаролином) и тигециклином. В этих ситуациях опять-таки необходима консультация специалиста по инфекционным болезням.

ИЭ, вызванный грамотрицательными бактериями

НАСЕК-группа. К этой группе относят грамотрицательные палочки (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* и *K. denitrificans*), которые требуют особых условий культивирования. По этой причине сотрудники микробиологической лаборатории должны быть проинформированы о предполагаемом наличии такого возбудителя ИЭ у конкретного больного. Учитывая медленный рост на средах, интерпретация стандартных тестов по определению МПК этих бактерий может быть затруднена. Поскольку некоторые бациллы группы НАСЕК продуцируют β-лактамазы, они являются устойчивыми к пенициллинам, но сохраняют чувствительность к цефалоспорином третьего поколения и фторхинолонам. Стандартная схема терапии – цефтриаксон 2 г/сут в течение 4 (ИЭНК) или 6 (ИЭПК) недель. 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 4 недель. Возможно применение цiproфлоксацина (800–1 200 мг/сут в/в в 2–3 введения или 1 500 мг/сут внутрь в 2 приема), однако эта схема является менее изученной.

Таблица 4. Методы исследования при ИЗОГ

Возбудитель	Диагностические процедуры
<i>Brucella</i> spp.	Культура крови, серология, культура, иммуногистология и ПЦР ¹⁾ хирургического материала
<i>Coxiella burnetti</i>	Серология (IgG фазы 1 > 1: 800); культура ткани, иммуногистология и ПЦР хирургического материала
<i>Bartonella</i> spp.	Культура крови, серология, культура, иммуногистология и ПЦР хирургического материала
<i>Tropheryma whippelii</i>	Гистология и ПЦР хирургического материала
<i>Mycoplasma</i> spp.	Серология, культура, иммуногистология и ПЦР хирургического материала
<i>Legionella</i> spp.	Культура крови, серология, культура, иммуногистология и ПЦР хирургического материала
Грибы	Культура крови, серология и ПЦР хирургического материала

¹⁾ ПЦР – полимеразная цепная реакция.

ИЭ, вызванный бактериями, не относящимися к группе НАСЕК. Международное общество специалистов по эндокардиту (МОСЭ) сообщило о 49/2761 (1,8%) случаях ИЭ, вызванных грамотрицательными бактериями, не относящимися к группе НАСЕК. Тактика курации включает раннее хирургическое лечение и длительную (>6 недель) терапию комбинацией бета-лактамов и аминогликозидов, иногда с дополнительным назначением фторхиноло-

нов или ко-тримоксазола. Могут быть полезными бактерицидные тесты *in vitro* и контроль сывороточной концентрации антибиотиков. Из-за редкости и тяжести течения эти формы ИЭ следует курировать с участием специалиста по инфекционным болезням.

ИЭ с отрицательной гемокультурой (ИЗОГ)

При развитии ИЗОГ (31% всех случаев ИЭ) очень часто возникают существенные диагностические и терапевтические проблемы, что значительно влияет на результаты лечения. Ведущая причина ИЗОГ – назначение антимикробных препаратов больным с предполагаемым диагнозом ИЭ до момента взятия крови для исследования на гемокультуру. Все более распространенным явлением становится инфицирование редкими микроорганизмами, требующими для их идентификации специального оборудования и выполнения специфических серологических методик (табл. 4). Основные принципы лечения (после верификации возбудителя) представлены в таблице 5.

При грибковом ИЭ, вызванном *Candida* spp., рекомендуется назначение липосомального амфотерицина В в сочетании с флуцитозином или эхинокандином (каспофунгином) в высоких дозах. 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

Таблица 5. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного редкими возбудителями

Возбудитель	Терапия ^{a)}	Исходы лечения
<i>Brucella</i> spp.	Доксициклин 200 мг/сут плюс Ко-тримоксазол 960 мг/12 ч плюс Рифампицин 300–600 мг/сут внутрь в течение ≥ 3–6 мес.	Лечение является успешным при достижении титра антител < 1 : 60 Некоторые авторы рекомендуют добавить гентамицин в течение первых 3 недель
<i>Coxiella burnetti</i> (возбудитель Ку-лихорадки)	Доксициклин 200 мг/сут плюс гидроксихлорохин ^{b)} 200–600 мг/сут внутрь (курс лечения > 18 мес.)	Лечение является успешным при титре IgG I противофазы < 1 : 200, а титров IgA и IgM < 1 : 50
<i>Bartonella</i> spp. ^{c)}	Доксициклин 200 мг/сут внутрь в течение 4 нед. плюс гентамицин 3 мг/сут в/в в течение 2 нед.	Ожидаемый успех лечения составляет ≥ 90%
<i>Legionella</i> spp.	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. плюс рифампицин 300–1 200 мг/сут	Оптимальное лечение не известно
<i>Mycoplasma</i> spp.	Левифлоксацин ^{d)} (500 мг/12 ч) в/в или внутрь в течение ≥ 6 мес.	Оптимальное лечение не известно
<i>Tropheryma whippelii</i> ^{e)} (возбудитель болезни Уиппла)	Доксициклин 200 мг/сут плюс гидроксихлорохин 200–600 мг/сут с внутрь в течение ≥ 18 месяцев	Длительная терапия, оптимальная продолжительность не известна

^{a)} 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. – ^{b)} Сочетание доксициклина с гидроксихлорохином по эффективности значительно превосходит монотерапию доксициклином. – ^{c)} Сообщают о нескольких терапевтических схемах, включающих ампициллин 12 г/сут в/в или цефтриаксон 2 г/сут в/в в сочетании с гентамицином или нетилимицином. Дозы аналогичны таковым при стрептококковом и энтерококковом ИЭ (табл. 1, 3). – ^{d)} Фторхинолоны 2-го поколения (левифлоксацин, моксифлоксацин) более эффективны, чем ципрофлоксацин, в отношении внутриклеточных возбудителей – *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. и *Chlamydia* spp. – ^{e)} Лечение 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 приемом ко-тримоксазола 1 600 мг/сут в 2 приема. Триметоприм не активен против *Tropheryma whippelii*. Сообщают об успешном длительном (> 1 года) лечении ко-тримоксазолом.

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

Эмпирическая терапия ИЭ

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 интервалом 0,5–1 час) 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 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

Таблица 6. Эмпирические схемы антибактериальной терапии при ИЭ острого течения (до идентификации патогена)

Антибиотик	Доза и путь введения
Внебольничный ИЭНК или поздний (≥12 мес.) ИЭПК	
Ампициллин, или оксациллин, или цефазолин плюс гентамицин	12 г/сут в/в в 4–6 введений 12 г/сут в/в в 4–6 введений 8–10 г/сут в 3–4 введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение
При непереносимости бета-лактамов	
Ванкомицин плюс гентамицин	30–60 мг/кг/сут (но не более 2 г/сут) в/в в 2–3 введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение
Ранний ИЭПК (< 12 мес. после операции) или нозокомиальный и ненозокомиальный, ассоциированный с оказанием медицинской помощи ИЭ	
Ванкомицин ^{а)} плюс гентамицин плюс рифампицин ^{б)}	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 900–1200 мг в/в или внутрь в 2–3 введения

^{а)} При ИЭ, ассоциированном с оказанием медицинской помощи, в регионах, где распространенность MRSA-инфекций превышает 5%, некоторые эксперты рекомендуют сочетание ванкомицина с оксациллином до получения информации о возбудителе. – ^{б)} Рифампицин рекомендуется только при ИЭПК. По предложению ряда экспертов, его назначают через 3–5 дней от начала терапии ванкомицином и гентамицином.

по сравнению с другими бета-лактамами (амоксиклав-лин-клавуланат или ампициллин-сульбактам) и ванкомицином.

Схемы эмпирической антибиотикотерапии острого ИЭ представлены в *таблице 6*. У больных с ИЭНК и поздним ИЭПК спектр действия планируемой терапии должен включать стафилококки, стрептококки и энтерококки. Схемы терапии раннего ИЭПК и ИЭ, ассоциированного с оказанием медицинской помощи, охватывают MRSA, энтерококки и грамотрицательные патогены (кроме группы HACEK). После идентификации патогена и определения его чувствительности к антибиотикам в схему проводимого лечения при необходимости вносят соответствующие коррективы.

При грибковом ИЭ, вызванном *Candida spp.*, рекомендуется назначение липосомального амфотерицина В в сочетании с флюцитозинном или эхинокандином (каспофунгином) в высоких дозах

Следует отметить, что в клинической практике нередко встречаются случаи, когда патоген выделить не удается 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.

Антитромботическая терапия

Несмотря на высокую частоту эмболических осложнений, антитромботическую терапию при ИЭ осуществляют только после всесторонней оценки соотношения «польза – риск» у каждого конкретного больного. Рекомендации ESC (2015) по применению антитромботической терапии представлены ниже.

1. Прерывание антиагрегантной терапии рекомендуется при наличии обширного кровотечения.
2. При внутричерепном кровоизлиянии рекомендуется прерывание любой антикоагулянтной терапии.
3. При развитии ишемического инсульта без признаков внутричерепного кровоизлияния показана замена пероральных антикоагулянтов нефракционированным или низкомолекулярным гепарином в течение 1–2 недель при тщательном мониторингировании.
4. У больных с внутричерепным кровоизлиянием и механическим клапанным протезом нефракционированный или низкомолекулярный гепарин следует возобновить как можно быстрее после междисциплинарного консилиума.
5. При отсутствии инсульта замену непрямого антикоагулянта нефракционированным или низкомолекуляр-

Таблица 7. Основные показания к хирургическому лечению ИЭ

- некорригируемая прогрессирующая застойная недостаточность кровообращения
- не контролируемый антибиотиками инфекционный процесс
- грибковый эндокардит
- абсцессы миокарда, аневризмы синуса или аорты
- наличие крупных вегетаций
- повторные эпизоды тромбоэмболии

ным гепарином следует рассматривать в случае ИЭ, вызванного *S. aureus*, при тщательном мониторинговании.

6. Тромболитическая терапия больным ИЭ не рекомендуется.

Необходимо отметить, что указанные рекомендации по применению антитромботической терапии имеют низкую доказательную базу.

Хирургическое лечение

В случаях неэффективности терапии необходимо хирургическое лечение, основные показания к которому отражены в *таблице 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 не прямые антикоагулянты, что тем не менее не гарантирует защиты 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 тяжелой сердечной недостаточности, они обязательно должны быть использованы.

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

ПРОФИЛАКТИКА

Согласно рекомендациям ESC, начиная с 2009 г. в контингент, подлежащий профилактике ИЭ, предложено включать только больных с высоким риском неблагоприятного исхода заболевания (факт, до сих пор оспариваемый рядом специалистов), которые подвергаются стома-

тологическим процедурам с максимально высоким риском бактериемии (манипуляции на деснах или периапикальной области зубов, перфорация слизистой оболочки полости рта).

К группе высокого риска относятся:

1. Больные с любым клапанным протезом, включая транскатетерную имплантацию клапана, или те, у которых любой протезный материал был применен для пластики клапана сердца.
2. Больные с ИЭ в анамнезе.
3. Больные с врожденным пороком сердца (ВПС):
 - любой тип цианотичного («синего») ВПС,
 - любой тип ВПС, восстановленный протезным материалом, выполненный хирургическим путем или по чрескожной технологии – до 6 мес. после операции или пожизненно, если имеется остаточный шунт или клапанная регургитация.

Рекомендации по профилактике представлены в *таблице 8*.

Таблица 8. Рекомендации по профилактике ИЭ для стоматологических процедур высокого риска у больных с высоким риском неблагоприятного исхода

Ситуация	Антибиотик	Однократная доза за 30–60 мин до процедуры	
		Взрослые	Дети
Стандартная схема	Амоксициллин или ампициллин*	2 г внутрь или в/в	50 мг/кг внутрь или в/в
Аллергия к пенициллину или ампициллину	Клиндамицин	600 мг внутрь или в/в	20 мг/кг внутрь или в/в

*Альтернативно – цефалексин 2 г внутрь для взрослых или 50 мг/кг внутрь для детей, цефазолин или цефтриаксон 1 г в/в для взрослых или 50 мг/кг в/в для детей.

Антибиотикопрофилактика не рекомендуется:

- при других клапанных или врожденных пороках сердца;
- при выполнении манипуляций на других органах и тканях в условиях отсутствия локальной инфекции.

Цефалоспорины не следует применять у больных с анафилаксией, ангионевротическим отеком или крапивницей после применения пенициллина или ампициллина вследствие перекрестной аллергии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*, 2015, 36(44): 3075–128.
2. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: резистентность к терапии и методы ее преодоления. *Кардиология*, 2005, 3: 92–94.