

**ГОУ ВПО «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. профессора В. Ф. Войно – Ясенецкого
Минздравсоцразвития РФ»
Кафедра Внутренних болезней № 2 с курсом ПО.**

**Зав. кафедрой: проф., д.м.н. Демко И.В.
Проверил: к.м.н. Мосина В.А.**

**РЕФЕРАТ на тему:
«Современные подходы к лечению инфекционного эндокардита»**

Выполнила: врач-ординатор Веселова Н.Е.

Красноярск, 2018 г.

Содержание:

- Командное лечение
- Диагностика
- Прогностическая оценка при госпитализации
- Антимикробная терапия
- Список литературы

Командное Лечение. В связи с широким разнообразием клинических проявлений и осложнений, приводящих к поражению различных органов и систем, ИЭ требует командного лечения в специализированном медицинском центре (табл. 5). Этот подход предусматривает участие врачей различных специальностей: кардиологов, кардиохирургов, инфекционистов, микробиологов, невропатологов, нейрохирургов, а также использование таких методов диагностики, как ЭхоКГ, магнитно-резонансная томография (МРТ), мультиспектральная компьютерная томография (МСКТ), радионуклидная визуализация.

Рекомендации по направлению пациентов с ИЭ в специализированный медицинский центр

Лица с осложненным ИЭ на раннем этапе должны быть направлены в специализированный медицинский центр, располагающий хирургическим оборудованием и командой врачей, специализирующихся на лечении эндокардита. Команда должна включать инфекциониста, микробиолога, кардиолога, эксперта в области визуализационных исследований, кардиохирурга и (при необходимости) эксперта по ВПС

Больным неосложненным ИЭ, которые проходят лечение в неспециализированном медицинском центре, рекомендована ранняя и неоднократная консультация врачей специализированного центра и (при необходимости) личное посещение этого центра

Диагностика

Разнообразная природа, эпидемиологический профиль и клинические проявления ИЭ создают определенные трудности в его диагностике. Заболевание может иметь острое, быстро прогрессирующее течение или протекать в подострой или хронической форме, с нормальной температурой тела и неспецифическими симптомами, что нередко вводит врача в заблуждение. До 90 % пациентов жалуются на лихорадку и общие симптомы – озноб, отсутствие аппетита и уменьшение веса. У 85 % больных обнаруживаются шумы в сердце, а у 25 % – эмболические осложнения в головном мозге, легких, селезенке. К проявлениям ИЭ также относят кровоизлияния у основания ногтей, пятна Рота, гломерулонефрит. У лихорадящих пациентов часто повышены С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, имеет место лейкоцитоз, анемия и микрогематурия.

Из-за низкой специфичности и чувствительности лабораторные тесты (степень лейкоцитоза/лейкопении, количество незрелых белых клеток, уровень С-реактивного белка и прокальцитонина, скорость оседания эритроцитов и маркеры дисфункции органов-мишеней – лактатемия, гипербилирубинемия, тромбоцитопения и изменения концентрации сывороточного креатинина) не входят в перечень основных диагностических критериев ИЭ, однако с их помощью можно оценить тяжесть состояния пациента.

К основным эхокардиографическим признакам ИЭ относятся: вегетации, абсцесс или псевдоаневризма, появление недостаточности протезированного клапана. Выявление вегетаций может быть затруднено при наличии уже существующих поражений клапанов (пролапса митрального клапана, кальцинированных дегенеративных поражений, протезированных клапанов), при их небольших размерах (2-3 мм), недавней эмболизации и у лиц с ИЭ без вегетаций. Малые абсцессы выявляются трудно, особенно на ранней стадии, в послеоперационный период и при наличии протеза.

Ложноположительная диагностика ИЭ может встречаться при наличии тромбов, дегенеративном или миксоматозном поражении клапана, системной красной волчанке (поражения Либмана – Сакса), ревматоидном артрите, первичном антифосфолипидном синдроме. В связи с этим необходимо с осторожностью интерпретировать полученные при ЭхоКГ данные и сопоставлять их с клинической картиной и вероятностью ИЭ.

Кроме ЭхоКГ, в диагностике ИЭ могут также использоваться МСКТ, МРТ, гибридный метод, сочетающий в одном исследовании позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с ^{18}F -фтордиоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) и компьютерную томографию (КТ), а также другие визуализирующие методики.

В связи с более низким риском эмболизации вегетациями и/или возникновения гемодинамической декомпенсации **МСКТ-коронарография** может использоваться как альтернатива коронарной ангиографии. Она позволяет выявлять абсцессы, псевдоаневризмы, фистулы, а также визуализировать их строение и протяженность. С помощью КТ можно оценить размер, строение и кальцификацию аортального клапана, околоклапанного повреждения корня аорты и ее восходящей части, что играет важную роль при планировании оперативного вмешательства. МСКТ-ангиография может использоваться для визуализации патологических участков в головном мозге (в данном случае чувствительность этого метода и МРТ одинакова) и абсцессов селезенки. МСКТ-ангиография позволяет выявлять и периферические сосудистые осложнения ИЭ.

МРТ широко применяется для выявления церебральных последствий ИЭ (участки ишемии, кровоизлияния, абсцессы или микотические аневризмы).

Однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ) с мечеными лейкоцитами в сочетании с КТ (ОФЭКТ/КТ) и ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ используется для выявления очагов инфекции, связанных с ИЭ.

Положительный результат микробиологического исследования крови играет важную роль в диагностике ИЭ, позволяет выявлять возбудителя и получить данные о его чувствительности к антимикробным препаратам. Образцы крови (каждый по 10 мл) после трех заборов с интервалом 30 мин следует инкубировать в аэробной и анаэробной средах. Забор крови необходимо осуществлять из периферической вены с тщательным соблюдением стерильности. Бактериологический посев крови рекомендовано выполнять до назначения антибиотиков. При ИЭ бактериемия присутствует почти постоянно, в связи с чем гемокультура бывает отрицательной весьма редко. При выявлении микроорганизма следует повторить бактериологический посев крови через 48-72 ч для оценки эффективности назначенной АБТ. Идентификация возбудителя занимает около 2 дней и может пролонгироваться при наличии атипичных микроорганизмов. С учетом длительности этого исследования в последнее время активно изучаются новые, более быстрые методы верификации микроорганизмов.

Отрицательный результат микробиологического исследования крови встречается в 31 % случаев. Чаще всего это связано с ранним назначением антибиотиков (что требует их отмены и повторного анализа), наличием грибов или редких бактерий.

При отрицательном результате микробиологических исследований необходимо заподозрить неинфекционный эндокардит, определить наличие антинуклеарных антител и исключить антифосфолипидный синдром.

Патогистологическое исследование резецированных тканей клапанов или эмболических фрагментов остается золотым стандартом диагностики ИЭ и позволяет идентифицировать микроорганизмы.

С 2000 г. для диагностики ИЭ используются модифицированные **критерии Дьюка** (табл. 8). Чувствительность этих критериев при их оценке в конце периода наблюдения за пациентом составляет около 80 %, однако для раннего выявления ИЭ они обладают более низкими диагностическими возможностями. В определенной мере это обусловлено нормальными или недостаточно информативными результатами ЭхоКГ у 30 % лиц с ИЭ протезированных клапанов, кардиостимулятором или кардиовертером-дефибриллятором. Однако последние достижения в области применения методов визуализации, а также широкое внедрение МСКТ, МРТ, ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ, ОФЭКТ/КТ в диагностику ИЭ могут улучшить выявляемость заболевания и чувствительность модифицированных критериев Дьюка в сложных клинических случаях.

Краткий алгоритм диагностики ИЭ с учетом модифицированных критериев представлен на схеме 2. В тех случаях когда диагноз «возможен» или даже «отклонен», но существует клинически обоснованное подозрение на наличие ИЭ, ЭхоКГ и исследование гемокультуры

следует провести повторно с использованием другой техники. Для доказательства поражения сердечной мышцы могут также применяться ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ (при условии имплантации клапана более 3 мес назад) или ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами; для диагностики эмболии необходимо проводить МРТ головы, КТ или ПЭТ/КТ всего тела.

Антимикробная терапия

Успешное лечение ИЭ заключается в эрадикации инфекции с помощью антибактериальных препаратов. Хирургическая тактика представляет собой удаление инфицированного материала и дренирование абсцессов. Одним из основных препятствий при медикаментозной эрадикации инфекции является бактериальная резистентность к антибиотику. **Лечение при эндокардите протезированного клапана (ЭПК)** должно быть продолжительным (минимум 6 нед), тогда как таковое **эндокардита нативного клапана (ЭНК)** составляет 2-6 нед. При стафилококковом ИЭ в схему терапии должен быть включен рифампицин. При ЭНК показано протезирование на фоне АБТ. При этом послеоперационное лечение проводится по схеме АБТ при ЭНК. **Отсчет начала терапии начинается с того дня, когда проявился эффект от препарата. Новый полный цикл лечения следует инициировать лишь при выявлении положительной культуры клапана с учетом возбудителя и его чувствительности к антибиотику.**

Данные рекомендации включают **шесть подходов к лечению.**

1. В связи с незначительным клиническим эффектом и нефротоксичностью применение аминогликозидов при стафилококковом ЭНК больше не рекомендуется. При наличии других показаний к назначению препаратов этой группы с целью снижения нефротоксичности их следует принимать 1 раз в день.
2. Применение рифампицина рекомендовано у пациентов с ЭПК после 3-5-дневной АБТ, когда устранена бактериемия.
3. Даптомицин и фосфомицин показаны для лечения стафилококкового эндокардита, а нетилмицин – для эрадикации пенициллинчувствительного орального стрептококка и стрептококка желудочного-кишечного тракта, однако они не являются препаратами выбора в этих рекомендациях, так как доступны не во всех странах Европы.
4. В данных рекомендациях акценты делаются лишь на те антибиотики, которые в клинических исследованиях доказали свою эффективность в лечении ИЭ (или бактериемии). Результаты, полученные в экспериментальных работах, в большинстве случаев во внимание не принимались.
5. До сих пор используется минимальная подавляющая концентрация (МПК) Института клинических и лабораторных стандартов вместо пограничных значений Европейского комитета по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам.
6. Несмотря на то что консенсус был достигнут относительно многих антимикробных препаратов, оптимальные схемы лечения стафилококкового ИЭ и эмпирической терапии до сих пор обсуждаются.

Рекомендуемые схемы лечения **ИЭ, вызванного пенициллинчувствительными оральными стрептококками и группой *Str. bovis*** (МПК пенициллина $\leq 0,125$ мг/л), обобщены в таблице 10. Частота выздоровления составляет 95 %. В неосложненных случаях короткая 2-недельная терапия может включать комбинации пенициллина или цефтриаксона с гентамицином и нетилмицином. Принимать гентамицин и нетилмицин при подозрении на стрептококковую инфекцию необходимо 1 раз в сутки при сохранной функции почек. Цефтриаксон один или в комбинации с гентамицином или нетилмицином также применяется 1 раз в сутки. При наличии аллергии на β -лактамы и невозможности проведения десенсибилизации можно использовать ванкомицин или теикопланин, необходимая нагрузочная доза которого составляет 6 мг/кг/12 ч в течение 3 дней, последующие дозы – из расчета 6-10 мг/кг/сут.

Рекомендации по лечению **ИЭ, вызванного пенициллинрезистентными оральными стрептококками и группой *Str. bovis***, также приведены в таблице 10. Терапию аминогликозидами следует продолжать не менее 2 нед. При изолированной тяжелой резистентности (МПК ≥ 4 мг/л) препаратом выбора является ванкомицин в сочетании с аминогликозидами.

ИЭ, вызванный *Streptococcus pneumonia*, довольно редок. В 30 % случаев он ассоциирован с менингитом. Лечение пенициллинчувствительной инфекции подобно таковому при выявлении орального стрептококка (табл. 10). То же касается и ситуаций с частичной или полной резистентностью к пенициллинам. При наличии менингита необходимо избегать пенициллинов из-за их низкой пенетрации в спинномозговую жидкость (их можно заменить цефотаксимом, цефтриаксоном в качестве монотерапии или в сочетании с ванкомицином).

ИЭ, вызванный β -гемолитическими стрептококками групп А, В, С или G, включая группу *Streptococcus anginosus* (*Streptococcus constellatus*, *Streptococcus anginosus* и *Streptococcus intermedius*), также является относительно редким. Стрептококки группы А весьма чувствительны к β -лактамам (МПК $\leq 0,12$ мг/л). ИЭ, вызванный β -гемолитическими стрептококками группы В, ассоциирован с перипартальным периодом и с пожилым возрастом. Наличие стрептококков групп В, С и G требует хирургического вмешательства вследствие частого абсцедирования. АБТ такая же, как и при выявлении оральных стрептококков (табл. 10), за исключением того, что более короткие сроки лечения не рекомендованы. Гентамицин следует применять в течение 2 нед.

АБТ ИЭ, вызванного оральными стрептококками и группой *Str. bovis*

Антибиотик	Дозировка и способ приема	Комментарии
------------	---------------------------	-------------

Штаммы пенициллинчувствительных (МПК $\leq 0,125$ мг/л) оральных стрептококков

Стандартное лечение: продолжительность 4 нед

Пенициллин G или амксициллин ^a , или цефтриаксон	12-18 млн Ед/сут в/в за 4-6 приемов или непрерывно 100-200 мг/кг/сут в/в за 4-6 приемов 2 г/сут в/в или в/м за 1 прием Детям: g Пенициллин G 200 000 Ед/кг/сут в/в, разделенных на 4-6 приемов Амоксициллин 300 мг/кг/сут в/в за 4-6 приемов Цефтриаксон 100 мг/кг/сут в/в или в/м за 1 прием				Рекомендуется пациентам > 65 лет или с нарушениями функции почек или VIII пары (преддверно-улитковый) черепных нервов 6-недельная терапия рекомендуется больным ЭПК
---	---	--	--	--	--

Стандартное лечение: продолжительность 2 нед

Пенициллин G или амксициллин ^a , или цефтриаксон ^b в сочетании с гентамицином ^c	12-18 млн Ед/сут в/в за 4-6 приемов или непрерывно 100-200 мг/кг/сут в/в за 4-6 приемов				Рекомендуется только пациентам с неосложненным ЭНКс нормальной функцией почек Нетилмицин доступен не во всех европейских странах
--	---	--	--	--	--

или нетилмицином	2 г/сут в/в или в/м за 1 прием 3 мг/кг/сут в/в или в/м за 1 прием 4-5 мг/кг/сут в/в за 1 прием Детям: g Дозировки пенициллина G, амоксциллина, цефтриаксона описаны выше Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м за 1 или 3 равных приема				
------------------	--	--	--	--	--

Пациентам с аллергией на β -лактамы^d

Ванкомицин ^e	30 мг/кг/сут в/в за 2 приема Детям: Ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в за 2 или 3 равных приема				6-недельная терапия рекомендована пациентам с ЭПК
-------------------------	---	--	--	--	--

Штаммы, относительно устойчивые к пенициллину (МПК 0,250-2 мг/л)^f

Стандартное лечение

Пенициллин G или амоксциллин ^a , или цефтриаксон ^b в сочетании с гентамицином ^c	24 млн Ед/сут в/в за 4-6 приемов либо непрерывно 200 мг/кг/сут в/в за 4-6 приемов 2 г/сут в/в или в/м за 1 прием 3 мг/кг/сут в/в или в/м за 1 прием				6-недельная терапия рекомендуется пациентам с ЭПК
--	---	--	--	--	--

Пациенты с аллергией на β -лактамы^d

Ванкомицин ^e в сочетании с гентамицином ^c	30 мг/кг/сут в/в за 2 приема 3 мг/кг/сут в/в				6-недельная терапия рекомендуется пациентам с ЭПК
---	--	--	--	--	--

Микроорганизмы семейства *Granulicatella* и *Abiotrophia* вызывают ИЭ с крупными вегетациями (> 10 мм), длительным течением, высокой частотой осложнений, в результате чего возникает необходимость в протезировании клапана (до 50 % случаев). Для терапии рекомендован пенициллин G, цефтриаксон или ванкомицин в течение 6 нед в комбинации с аминогликозидами как минимум в течение первых 2 нед.

Штаммы *S. aureus* обычно вызывают острый деструктивный ИЭ, **коагулазонегативные стафилококки** – более длительные инфекционные процессы клапанов, кроме *Staphylococcus lugdunensis* и в некоторых случаях *Staphylococcus capitis*. В таблице 11 обобщены все рекомендации по лечению ИЭ, вызванного метициллинчувствительными, метициллинрезистентными *S. aureus* и коагулазонегативными стафилококками. Добавление аминогликозидов при поражении нативных клапанов стафилококками более не рекомендуется ввиду их нефротоксичности. При неосложненном правостороннем ИЭ, вызванном метициллинчувствительным *S. aureus*, показаны короткие (2 нед) курсы терапии, однако при левостороннем поражении подобная схема неприменима. У пациентов с ИЭ по причине инфицирования метициллинчувствительным *S. aureus* при аллергии на пенициллины необходимо провести десенсибилизацию, так как ванкомицин менее активен, чем β-лактамы. Если все-таки β-лактамы не могут быть назначены, средством выбора является даптомицин в сочетании с другими препаратами, активными против стафилококков. Некоторые эксперты рекомендуют назначение высоких доз котримоксазола и клиндамицина как альтернативы с целью эрадикации *S. aureus*. Штамм *S. lugdunensis*, как правило, является метициллинчувствительным и лечится клоксациллином.

ИЭ, вызванного *Staphylococcus spp.*

Антибиотик	Доза и путь введения	Продолжительность, нед	КР	УД	Комментарии
Нативные клапаны					
Метициллинчувствительные штаммы стафилококков					
(Флу) клоксациллин или оксациллин	12 г/сут в/в за 4-6 приемов Детям:а 200-300 мг/кг/сут в/в за 4-6 приемов	4-6	I	B	
Альтернативная терапия* Котримоксозол ^{bc} клиндамицином	Сульфаметоксозол 4800 мг/сут и триметоприм 960 мг/сут (в/в за 4-6 приемов) 1800 мг/сут в/в за 3 приема Детям:а Сульфаметоксозол 60 мг/кг/сут и триметоприм 12 мг/кг/сут (в/в за 2 приема)	1 в/в + 5 перорально 1	IIb IIb	C C	Дополнительная терапия гентамицином не рекомендуется, поскольку отсутствует клиническое преимущество и отмечается повышенная ренальная токсичность <i>*Для S. aureus</i>

Клиндамицин 40 мг/кг/сут (в/в за 3 приема)				
--	--	--	--	--

Пациентам с аллергией на пенициллины или стафилококковой инфекцией, резистентной к метициллину

Ванкомицин ^{d**}	30-60 мг/кг/сут в/в за 2-3 приема Детям:а 40 мг/кг/сут в/в за 2-3 равных приема	4-6	I	B	Цефалоспорины (цефазолин 6 г/сут или цефотаксим 6 г/сут в/в за 3 дозы) рекомендованы пациентам с аллергией на пенициллины с неанафилактическими реакциями и метициллинчувствительным эндокардитом Даптомицин предпочтительнее ванкомицина в случаях бактериемии, вызванной метициллинчувствительными и метициллинустойчивыми штаммами <i>S. aureus</i> , при МПК ванкомицина > 1 мг/л *Для <i>S. aureus</i>
Альтернативная терапия** Даптомицин ^{e, f}	10 мг/кг/сут в/в 1 раз в день Детям:а 10 мг/кг/сут в/в 1 раз в сутки	4-6	IIa	C	
Альтернативная терапия* Котримоксазол ^{bс} клиндамицином	Сульфаметоксазол 4800 мг/сут и триметоприм 960 мг/сут (в/в за 4-6 приемов) 1800 мг/сут в/в за 3 приема	1 в/в + 5 перорально 1	IIb IIb	C C	

Искусственные клапаны

Метициллинчувствительные штаммы стафилококков

(Флу) клоксациллин или оксациллин с рифампицином ^g и гентамицином ^h	12 г/сут в/в за 4-6 приемов 900-1200 мг в/в или <i>per os</i> за 2 или 3 приема 3 мг/кг/сут в/в или в/м за 1 или 2 приема Детям:а Дозировки оксациллина и (флу) клоксациллина описаны выше Рифампицин 20 мг/кг/сут в/в или перорально в 3	≥ 6 ≥ 6 2	I I I	B B B	Некоторые эксперты рекомендуют назначать рифампицин через 3-5 дней после приема ванкомицина и гентамицина Гентамицин следует принимать в виде одной суточной дозы для уменьшения нефротоксичности
--	--	---------------------------	-------------	-------------	--

равных дозах

Пациентам с аллергией на пенициллинс или стафилококковой инфекцией, резистентной к метициллину

Ванкомицин^d с рифампицином^g и гентамицином^h	30-60 мг/кг/сут в/в за 2-3 приема 900-1200 мг в/в или <i>per os</i> за 2 или 3 приема 3 мг/кг/сут в/в или в/м за 1 или 2 приема Детям:а Дозировки описаны выше	≥ 6 ≥ 6 2	I I I	B B B	Цефалоспорины (цефазолин 6 г/сут или цефотаксим 6 г/сут в/в за 3 дозы) рекомендованы пациентам с аллергией на пенициллин с неанафилактической реакцией и метициллинчувствительным эндокардитом Прием рифампицина рекомендовано начинать через 3-5 дней после приема ванкомицина и гентамицина Гентамицин применяют в одной суточной дозе для уменьшения нефротоксичности
---	--	--	----------------------	----------------------	--

Примечания: ^aдетская доза не должна превышать взрослую;

^bконцентрацию котримоксазола в сыворотке крови рекомендовано контролировать 1 раз в неделю (у больных с почечной недостаточностью – 2 раза в неделю);

^cдесенсибилизацию к пенициллину можно провести у стабильных пациентов;

^dконцентрация ванкомицина в сыворотке (минимальная концентрация) должна составлять ≥ 20 мг/л. Рекомендованное соотношение площади под фармакокинетической кривой/МПК ванкомицина – > 400 в случае метициллинустойчивой стафилококковой инфекции;

^eмониторирование уровня креатинфосфокиназы в плазме крови следует выполнять хотя бы 1 раз в неделю. Некоторые специалисты рекомендуют добавлять клоксациллин (2 г/4 ч в/в) или фосфомицин (2 г/6 ч в/в) к даптомицину для предотвращения развития резистентности к даптомицину;

^fдаптомицин и фосфомицин недоступны в некоторых европейских странах;

^gимеются данные, что применение рифампицина важно в случаях инфекции клапанных протезов, так как он играет важную роль в борьбе с бактериями, прикрепленными к внешней оболочке;

^hрекомендуется проводить исследование функции почек и определение концентрации гентамицина в сыворотке 1 раз в неделю (у больных с почечной недостаточностью – 2 раза в неделю);

^{**}клинический эффект от добавления к терапии рифампицина или гентамицина не обнаружен.

S. aureus, поражающий протезированный клапан, характеризуется высоким ($> 45\%$) риском смерти и частой необходимостью ранней замены клапана. Кроме того, в таких случаях изменяется длительность терапии, добавляется рифампицин после 3-5 дней эффективной АБТ. Назначение рифампицина является стандартной практикой, хотя подобное лечение и приводит к бактериальной резистентности, гепатотоксичности вследствие взаимодействия лекарственных препаратов.

Метициллинрезистентный *S. aureus* продуцирует низкоаффинный пенициллинсвязывающий протеин 2а, который ассоциируется с перекрестной резистентностью к большинству β -лактамов. Золотистый стафилококк обычно действительно резистентен к многим антибиотикам, кроме ванкомицина и даптомицина. Когортные исследования при участии больных ИЭ, вызванным *S.*

aureus или коагулазонегативными стафилококками, показали, что даптомицин в минимальных дозах так же эффективен, как и ванкомицин, однако прием даптомицина ассоциировался с более благоприятным исходом. Другие альтернативные схемы включают фосфомицин в сочетании с имипенемом, новейшим β -лактамом, квинупристин-далфопристин с/без β -лактама, β -лактам с оксазолидиноном (линезолид), β -лактам с ванкомицином и высокие дозы триметоприма/сульфаметоксазола и клиндамицина.

Энтерококковый ИЭ чаще всего (в 90 %) вызван *Enterococcus faecalis* и реже (5 %) *Enterococcus faecium*. Следует отметить, что энтерококки высокорезистентны к антибиотикам, а их эрадикация предполагает длительное назначение (до 6 нед) синергирующих бактерицидных средств – ампициллина с цефтриаксоном или аминогликозидами (табл. 12). Кроме того, они могут быть резистентны ко многим препаратам, включая аминогликозиды (высокая аминогликозидная резистентность), β -лактамы и ванкомицин. Пенициллинчувствительная инфекция купируется с помощью пенициллина G или ампициллина (амоксциллина) в сочетании с гентамицином. Резистентность к гентамицину – частое явление при инфицировании как *E. faecalis*, так и *E. faecium*.

Таблица 12. АБТ ИЭ, ассоциированного с *Enterococcus spp.*

Антибиотик	Доза и путь введения	Продолжительность, нед	КР	УД	Комментарии
β-лактам- и гентамицинчувствительные штаммы (для резистентных штаммов см. а, b, c)					
Амоксициллин* с гентамицином ^d	200 мг/кг/сут в/в за 4-6 приемов 3 мг/кг/сут в/в или в/м за 1 прием Детям:е Ампициллин 300 мг/кг/сут в/в в 4-6 равных дозах Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 3 равных приема	4-6 2-6**	I I	B B	Рекомендуется 6-недельная терапия пациентам, имеющим клинические симптомы > 3 мес или ЭПК
Ампициллин с цефтриаксоном	200 мг/кг/сут в/в за 4-6 приемов 4 г/сут в/в или в/м за 2 приема Детям:е Дозировка амоксициллина указана выше, цефтриаксона – 100 мг/кг/12	6 6	I I	B B	Данная комбинация является активной относительно штаммов <i>E. faecalis</i> с/без резистентности высокого уровня к аминогликозидам, а также вариантом выбора у пациентов с эндокардитом, ассоциированным с аминогликозидрезистентными штаммами <i>E. faecalis</i> Данную комбинацию

	ч в/в или в/м				нецелесообразно применять при <i>E. faecium</i>
Ванкомицин ^f с гентамицином ^d	30 мг/кг/сут в/в за 2 приема				
	3 мг/кг/сут в/в или в/м за 1 прием				
	Детям: ^e	6	I	C	
	Ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в за 2-3 приема	6	I	C	
	Дозировки гентамицина указаны выше				

Примечания: ^aвысокий уровень резистентности к гентамицину (МПК > 500 мг/л): если отмечена чувствительность к стрептомицину, гентамицин необходимо заменить на стрептомицин 15 мг/кг/сут в 2 приема (дозы должны быть равными);

^bрезистентность к β-лактамам: если по причине продукции β-лактамаз – заменить ампициллин на ампициллин сульбактам или амоксициллин на амоксициллин клавуланат; если вследствие изменений пенициллинсвязывающего белка 5 – использовать схемы лечения ванкомицином;

^cмультирезистентность к аминогликозидам, β-лактамам и ванкомицину: 1) даптомицин 10 мг/кг/сут + ампициллин 200 мг/кг/сут внутривенно за 4-6 приемов; 2) линезолид 2 x 600 мг/сут внутривенно или перорально ≥ 8 нед (IIa, C) (мониторирование гематологической токсичности); 3) хинупристин-дальфопристин 3 x 7,5 мг/кг/сут ≥ 8 нед. Хинупристин-дальфопристин не активен против *E. faecalis*; 4) для использования других комбинаций (даптомицин + эртапенем или цефтаролин) требуется консультация инфекциониста;

^dрекомендуется контролировать сывороточные уровни аминогликозидов, а также функцию почек;

^eдетская доза не должна превышать взрослую;

^fрекомендован мониторинг концентрации сывороточного ванкомицина;

*или ампициллин в таких же дозировках, что и амоксициллин;

**некоторые специалисты рекомендуют прием гентамицина в течение 2 нед (IIa, B).

Несколько когортных исследований при участии пациентов с ИЭ, вызванным *E. faecalis*, показали, что сочетание ампициллина с цефтриаксоном так же эффективно, как и ампициллина с гентамицином, при выявлении *E. faecalis* безвысокой аминогликозидной резистентности. Такая комбинация более безопасна в плане нефротоксичности. Суточные дозы гентамицина могут вводиться однократно, а длительность терапии ИЭ, вызванного *E. faecalis* безвысокой аминогликозидной резистентности, сокращена с 4-6 до 2 нед. Резистентность к β-лактамам и ванкомицину в основном свойственна *E. faecium*. Так как двойная резистентность маловероятна, β-лактамы являются препаратами выбора.

Что касается **грамотрицательных бактерий**, то представители **группы НАСЕК** характеризуются медленным ростом, вследствие чего стандартное определение МПК затруднено. Некоторые из них, продуцирующие β-лактамазу, чувствительны к цефтриаксону, другим представителям 3-го поколения цефалоспоринов и фторхинолонам. Стандартная схема лечения: цефтриаксон 2 г/сут в течение 4 нед при ЭНК и 6 нед при ЭПК. Если бактерии не продуцируют β-лактамазу, назначается ампициллин (12 г/сут внутривенно за 4-6 приемов) в сочетании с гентамицином (3 мг/кг/сут в 2-3 приема) в течение 4-6 нед.

Грамотрицательные бактерии, не относящиеся к группе НАСЕК, вызывают ИЭ в 1,8 % случаев. Лечение – раннее хирургическое в сочетании с длительной (минимум 6 нед) терапией бактерицидными препаратами (β -лактамы и аминогликозиды, иногда в сочетании с хинолонами или котримоксазолом).

Основные причины отрицательной гемокультуры описаны выше, а принципы лечения **ИЭ с отрицательной гемокультурой** представлены в таблице 13.

Таблица 13. АБТ ИЭ с отрицательной гемокультурой

Патоген	Схема лечения	Исход лечения
<i>Brucella spp.</i>	Доксициклин (200 мг/24 ч) + котримоксазол (960 мг/12 ч) + рифампицин (300-600/24 ч) в течение 3-6 мес перорально	Лечение успешно при титре антител < 1:60 Некоторые авторы также рекомендуют гентамицин в течение первых 3 нед
<i>C. burnetii</i> (возбудитель Ку-лихорадки)	Доксициклин (200 мг/24 ч) + гидроксихлорохин (200-600 мг/24 ч) в течение более 18 мес перорально	Лечение успешно при титре IgG < 1:200, IgA и IgM < 1:50
<i>Bartonella spp.</i>	Доксициклин (100 мг/12 ч) перорально в течение 4 нед + гентамицин (3 мг/24 ч) в/в в течение 2 нед	Успех лечения в $\geq$ 90 % случаев
<i>Legionella spp.</i>	Левифлоксацин (500 мг/12 ч) в/в или перорально в течение $\geq$ 6 нед или кларитромицин (500 мг/12 ч) в/в в течение 2 нед, после перорально в течение 4 нед + рифампицин (300-1200 мг/24 ч)	Оптимальное лечение неизвестно
<i>Mycoplasma spp.</i>	Левифлоксацин (500 мг/12 ч) в/в или перорально в течение $\geq$ 6 нед	Оптимальное лечение неизвестно
<i>T. whipplei</i>	Доксициклин (200 мг/24 ч)	Исходы долгосрочного

+ гидроксихлорохин
(200-600 мг/24 ч)
в течение более 18 мес
перорально

лечения,
оптимальные сроки
неизвестны

ИЭ, вызванный грибами, часто встречается у наркозависимых и ослабленных пациентов. Преобладают штаммы *Candida* и *Aspergillus*, особенно при отрицательной гемокультуре. Смертность составляет более 50 %. Лечение – раннее хирургическое и назначение противогрибковых препаратов. Антифунгицидная терапия ИЭ вследствие инфицирования *Candida* включает липосомальный амфотерицин В с/без флуцитозина или эхинокандина в высоких дозах, а для ИЭ, вызванного *Aspergillus*, препарат выбора – вориконазол. Также может быть использовано его сочетание с эхинокандином и амфотерицином В.

Эмпирическое лечение ИЭ следует начинать немедленно. Три забора гемокультуры необходимо провести за 30 мин до приема антибиотиков. Выбор препарата при эмпирической терапии варьируется в зависимости от следующих факторов:

1. Получал ли когда-нибудь пациент антибиотики.
2. Имеется ли поражение нативного или протезированного клапана.
3. Место развития инфекции (популяция, нозокомиальная, внегоспитальная), данные о локальной эпидемиологии, особенно об антибиотикорезистентности.
4. Применение клотраксациллина/цефазолина ассоциировано с более низким уровнем смертности, чем других β-лактамов, включая комбинацию амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам, и ванкомицина, для эмпирического лечения бактериемии/ИЭ по причине метициллинчувствительного *S. aureus*.

Схемы эмпирического лечения острой стадии ИЭ обобщены в таблице 14.

Таблица 14. Схемы начальной эмпирической АБТ ИЭ в острой стадии у пациентов с тяжелым течением болезни (до идентификации возбудителя)

Антибиотик	Доза и путь введения	КР	УД	Комментарии
Внебольничный ЭНК или поздний эндокардит искусственных клапанов (≥ 12 мес после операции)				
Ампициллин с (флу) кловксациллином <i>или</i> оксациллин с гентамицином ^b	12 г/сут в/в в 4-6 дозах 12 г/сут в/в в 4-6 дозах 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе	IIa	C	Пациентам с отрицательным посевом крови на ИЭ рекомендована консультация инфекциониста
Ванкомицин с гентамицином ^b	30-60 мг/кг/сут в/в в 2-3 дозах 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе	IIb	C	Для пациентов с аллергией на пенициллин

Ранний ЭПК (< 12 мес после операции) или нозокомиальный эндокардит

Ванкомицин ^b с гентамицином ^b с рифампицином	30 мг/кг/сут в/в в 2 дозах 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе 900-1200 мг в/в или <i>per os</i> в 2 или 3 разделенных дозах	II b	C	Прием рифампицина рекомендован только для пациентов с ЭПК и должен быть начат через 3-5 дней после применения ванкомицина и гентамицина
--	---	---------	---	--

Примечания: ^a в случае отрицательных первоначальных посевов крови и отсутствия клинического ответа предполагают ИЭ с отрицательной культурой крови; необходимо расширение спектра АБТ культуро-негативных возбудителей (доксциклин, хинолоны);

^b рекомендовано мониторингирование доз гентамицина и ванкомицина.

Внебольничная парентеральная АБТ (ВПАБТ) назначается пациентам с ИЭ для предотвращения развития осложнений (околоклапанный абсцесс, острая СН, септическая эмболия и инсульт). Различают две фазы лечения: первая – критическая (первые 2 нед), во время которой ВПАБТ имеет ограниченные показания; вторая – продолжающаяся (после 2 нед), при которой таковая более выполнима. В таблице 15 представлены ее возможные варианты.

Таблица 15. Критерии, определяющие целесообразность назначения ВПАБТ больным ИЭ

Фаза лечения	Рекомендации
Критическая (0-2 нед)	• Появление осложнений в этой фазе • Предпочтительнее стационарное лечение • ВПАБТ целесообразна при выявлении оральных стрептококков или <i>Str. bovis</i>, нативном клапане, стабильном состоянии пациента и отсутствии осложнений
Продолжающаяся (после первых 2 нед)	• ВПАБТ рассматривается, если состояние пациента медикаментозно стабильно • ВПАБТ нецелесообразна при СН,стораживающей картине ЭхоКГ, неврологических симптомах или нарушении функции почек
Основное для ВПАБТ	• Обучение пациента и персонала • Регулярный контроль после

выписки (медсестра 1 раз в день,
врач 1 или 2 раза в неделю)

- Предпочтительнее схемы,
назначенные врачом, а не шаблон
для инфузии в домашних условиях

Список литературы:

1. Буткевич О. М., Виноградова Т. Л. Инфекционный эндокардит. - М., 2017.
2. Симоненко В. Б., Колесников С. А. Инфекционный эндокардит: современное течение, диагностика, принципы лечения и профилактики. - Клин. мед., 2015. - 3. - С. 44-49.
3. Тазина С. Я., Гуревич М. А. Современный инфекционный эндокардит. - Клин. мед., 2016. - 12. - С. 19-23.
4. Bansal R. C. Infective endocarditis. Med Clin North America 2015; 79 (5): 1205-1239.
5. Bayer A. S., Bolger A. F., Taubert K. A. et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. Circulation 2014; 98: 2936-2948.
6. McKinsey D. S., Ratts T. E., Bisno A. I. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. Amer J Med 2017; 82: 681-688.
7. Lamas C. C., Eykyn S. J. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. Clin Infect Dis 2010; 25: 713-719.
8. Durack D. T., Lukes A. S., Bright D. K. et al. New criteria for diagnosis of Infective Endocarditis Utilization of Specific Echocardiographic Finding. Amer J Med 2014; 96: 200-209.
9. Тюрин В. П., Дубинина С. В. Инфекционный эндокардит у лиц пожилого и старческого возраста. - Клин. мед., 2012. - 4. - С. 53-56.