

Одобрен  
Объединенной комиссией  
по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «20» июля 2020 года  
Протокол №112

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

### ОСТРЫЙ И ПОДОСТРЫЙ ЭНДОКАРДИТ (ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ)

#### 1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

##### 1.1 Код(ы) МКБ -10:

МКБ -10	
Код	Название
I33	Острый и подострый эндокардит
I38	Эндокардит, клапан не уточнен
I39	Эндокардит и поражения клапанов сердца при болезнях, классифицируемых в других рубриках
V37.6 (I39.8*)	Кандидозный эндокардит

**1.2 Дата разработки протокола/пересмотра протокола:** 2014 год (пересмотр в 2019 г.)

##### 1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АБ	–	антибиотики
АБТ	–	антибиотикотерапия
АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АПТА	–	амбулаторная парентеральная терапия антибиотками
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
ВПС	–	врожденные пороки сердца
ВУ	–	внутрисердечные устройства
ЕОК/ESC	–	Европейское общество кардиологов
ИКД	–	имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИЭ	–	инфекционный эндокардит
ИЭВУ	–	инфекционный эндокардит с установленным внутрисердечным устройством
ИЭНК	–	инфекционный эндокардит нативного клапана
ИЭПК	–	инфекционный эндокардит протезированного клапана
КАГ	–	коронароангиография
КНИЭ	–	культуро-негативный инфекционный эндокардит

КоНС	–	коагулазонегативные стафилококки
КПИЭ	–	культуро-позитивный инфекционный эндокардит
КТ	–	компьютерная томография
МИК	–	минимальная ингибирующая концентрация
МВ-КФК	–	МВ фракция креатинфосфокиназы
МНО	–	международное нормализованное отношение
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
MSSA	–	метициллин-чувствительные стафилококки
MRSA	–	метициллин-устойчивые стафилококки
НБТЭ	–	небактериальный тромбоэндокардит
НУНА	–	Нью-Йоркская ассоциация сердца
ОФЭКТ	–	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
ПЭТ	–	позитрон-эмиссионная томография
РФ	–	ревматоидный фактор
СН	–	сердечная недостаточность
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
СПИД	–	синдром приобретенного иммунодефицита
СРБ	–	С-реактивный белок
ТТЭхоКГ	–	трансторакальная эхокардиография
ЧПЭхоКГ	–	чреспищеводная эхокардиография
УЗИ	–	ультразвуковое исследование

**1.4 Пользователи протокола:** врачи общей практики, терапевты, педиатры, кардиологи, кардиохирурги, ревматологи, врачи скорой помощи.

**1.5 Категория пациентов:** взрослые, дети.

**1.6 Шкала уровня доказательности:**

**Таблица 1. Классы рекомендации**

<i>Классы рекомендации</i>	<i>Определение</i>	<i>Предлагаемая формулировка</i>
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества	Рекомендуется/показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе / эффективности конкретного метода лечения или процедуры	
Класс IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности	Целесообразно применять
Класс IIb	Данные/мнения не столь убедительно	Можно применять

	говорят о пользе/эффективности	
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезной и эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

**Таблица 2. Уровни доказательности.**

<b>A</b>	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализа
<b>B</b>	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
<b>C</b>	Согласованное мнение экспертов и /или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистров.
<b>D</b>	Мнение отдельных экспертов

**1.7 Определение [2]: Инфекционный эндокардит (ИЭ)** – это воспалительное заболевание инфекционной природы, характеризующееся преимущественным поражением клапанов сердца, пристеночного эндокарда и эндотелия крупных сосудов, протекающее по типу сепсиса с токсическим поражением органов, развитием иммунопатологических реакций, эмболических и других осложнений.

### **1.8 Классификация [1,2]:**

**В соответствии с микробиологическими результатами предполагаются следующие категории ИЭ:**

Инфекционный эндокардит с положительными культурами крови. Возбудителями чаще всего являются стафилококки, стрептококки и энтерококки.

Инфекционный эндокардит с отрицательными культурами крови, чаще из-за предварительного лечения антибиотиками (что требует их отмены и повторного анализа), часто ассоциирующийся с негативными культурами крови (питательно-дефектный вариант стрептококков; грамотрицательные палочки группы НАСЕК: *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, и *K. Denitrificans*; *Brucella* и грибы).

### **Классификация инфекционного эндокардита [1,2]:**

**ИЭ классифицируется в зависимости от локализации инфекции, наличия или отсутствия внутрисердечного устройства (материала):**

1) ИЭ левых отделов сердца:

- ИЭ нативных клапанов;
- ИЭ протезированных клапанов:
  - ранний протезный ИЭ - до 1 года после операции на клапанах;
  - поздний протезный ИЭ - более 1 года после операции на клапанах.

2) ИЭ правых отделов сердца.

3) ИЭ, связанный с внутрисердечными устройствами (кардиостимулятор или кардиовертер-дефибриллятор).

### **ИЭ в зависимости от формы приобретения:**

1) ИЭ, связанный с медицинскими манипуляциями:

- нозокомиальный - признаки/симптомы ИЭ, развившиеся позднее 48 часов с момента госпитализации больного;
- ненозокомиальный - признаки /симптомы ИЭ, развившиеся менее чем через 48 часов после выполнения таких медицинских процедур как:
  - выполнение в домашних условиях внутривенных инъекций, гемодиализа, или внутривенной химиотерапии < 30 дней до развития ИЭ;  
*ИЛИ*
  - госпитализация в стационар < 90 дней до развития ИЭ;  
*ИЛИ*
  - постоянное пребывание в хосписе или длительное лечение на дому.

2) Общий приобретенный ИЭ - симптомы ИЭ, развившиеся менее чем, через 48 часов с момента поступления больного в стационар, и не соответствующие критериям нозокомиального ИЭ.

3) ИЭ, ассоциированный с внутривенным введением наркотиков.

### **Активный ИЭ:**

- ИЭ с устойчивой лихорадкой и положительной гемокультурой;
- Морфологические признаки активного ИЭ, подтвержденные интраоперационно;
- Пациент все еще нуждается в антибактериальной терапии;
- Гистологическое подтверждение активности ИЭ.

### **Возвратный ИЭ:**

- Рецидив ИЭ – повторные эпизоды ИЭ в течение 6 месяцев после 1-го эпизода, вызванные тем же возбудителем, что и 1-й эпизод.
- Повторный ИЭ (реинфекция) - повторные эпизоды ИЭ позднее 6 месяцев после 1-го эпизода, вызванные теми же бактериями, либо вызванный другим возбудителем.

### **Клиническая классификация по течению [1,2]:**

- острое течение - до 2-х месяцев;
- подострое течение от 2-х до 6-ти месяцев;
- хроническое течение свыше 6 месяцев.

## **2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [3-6]:**

### **2.1 Диагностические критерии [3,4]:**

#### **Жалобы:**

- лихорадка;
- потливость;
- слабость;
- отеки нижних конечностей;
- одышка.

#### **Анамнез:**

### **ИЭ следует подозревать, если лихорадка ассоциируется с:**

- внутрисердечным протезным материалом (например, протезированный клапан, кардиостимулятор, имплантированный дефибриллятор, хирургическая заплатка/проводник);
- перенесенный ИЭ в анамнезе;
- перенесенная клапанная болезнь сердца или ВПС;
- другие предрасполагающие к ИЭ состояния (например, иммунодефицитные состояния, в/в введение лекарств);
- предрасполагающие и недавно перенесенные вмешательства, связанные с бактериемией;
- признаки застойной сердечной недостаточности;
- новое нарушение проводимости;
- положительные культуры крови с типичными каузативными возбудителями ИЭ или позитивные серологические результаты хронической Ку-лихорадки (микробиологические данные могут предшествовать сердечным проявлениям);
- сосудистые или иммунологические проявления: эмболические события, пятна Рота, точечные кровоизлияния, поражения Janeway, узелки Ослера;
- фокальные или неспецифические неврологические симптомы и признаки;
- признаки легочной эмболии/инфильтрации (правосторонний ИЭ);
- периферические абсцессы (почечные, селезеночные, церебральные, позвоночные) неизвестной этиологии.

### **Физикальное обследование:**

- бледность кожных покровов;
- возможные элементы петехиальной сыпи;
- пульс слабого наполнения;
- новый шум регургитации при аускультации сердца;
- расширение границ относительной тупости сердца при перкуссии;
- сосудистые или иммунологические проявления: эмболические события, пятна Рота, точечные кровоизлияния, поражения Janeway, узелки Ослера;
- фокальные или неспецифические неврологические симптомы и признаки;
- периферические абсцессы (почечные, селезеночные, церебральные, позвоночные) неизвестной этиологии.

### **Лабораторные исследования: [4,5]**

Всем пациентам с ИЭ рекомендовано определить:

- уровень общего гемоглобина и эритроцитов для определения степени анемии, уровень лейкоцитов для определения лейкоцитоза/лейкопении, подсчет лейкоцитарной формулы для уточнения числа незрелых форменных лейкоцитов, повышение СОЭ, концентрацию СРБ, уровень прокальцитонина;
- маркеры дисфункции пораженных органов – уровень NT-proBNP, уровень общего билирубина в крови, АЛТ, АСТ, уровень креатинина крови, расчетную скорость клубочковой фильтрации, уровень глюкозы, калия и натрия в крови;

- в общем анализе мочи: обнаружение протеинурии, гематурии, лейкоцитурии.

### Микробиологическая диагностика: [6]

- всем пациентам с ИЭ рекомендовано выполнять трехкратное микробиологическое исследование венозной крови на стерильность для идентификации возбудителя и определение его чувствительности к антибиотикам. Правила забора анализа на культуру крови представлена в приложении 1;
- у пациентов с ИЭ рекомендовано получать образцы крови для микробиологического исследования на стерильность до назначения АБТ, без ожидания пиков температуры.

Если возбудитель не выявляется при рутинном микробиологическом исследовании крови на стерильность, рекомендовано вести такого пациента как больного с **культуро-негативный инфекционный эндокардит (КНИЭ)**. Исследования для идентификации КНИЭ смотри в приложении 2.

На рис. 1 предлагается алгоритм микробиологической диагностики при подозрении на КПИЭ или КНИЭ.

Рис.1



Примечание: \* опытная микробиологическая лаборатория  
<sup>а</sup> иммунологическая лаборатория

**Гистологическое исследование клапанов/искусственного материала.** Всем пациентам с ИЭ в случае, наличия аутопсийного/интраоперационного материала рекомендовано выполнять гистологическое исследование.

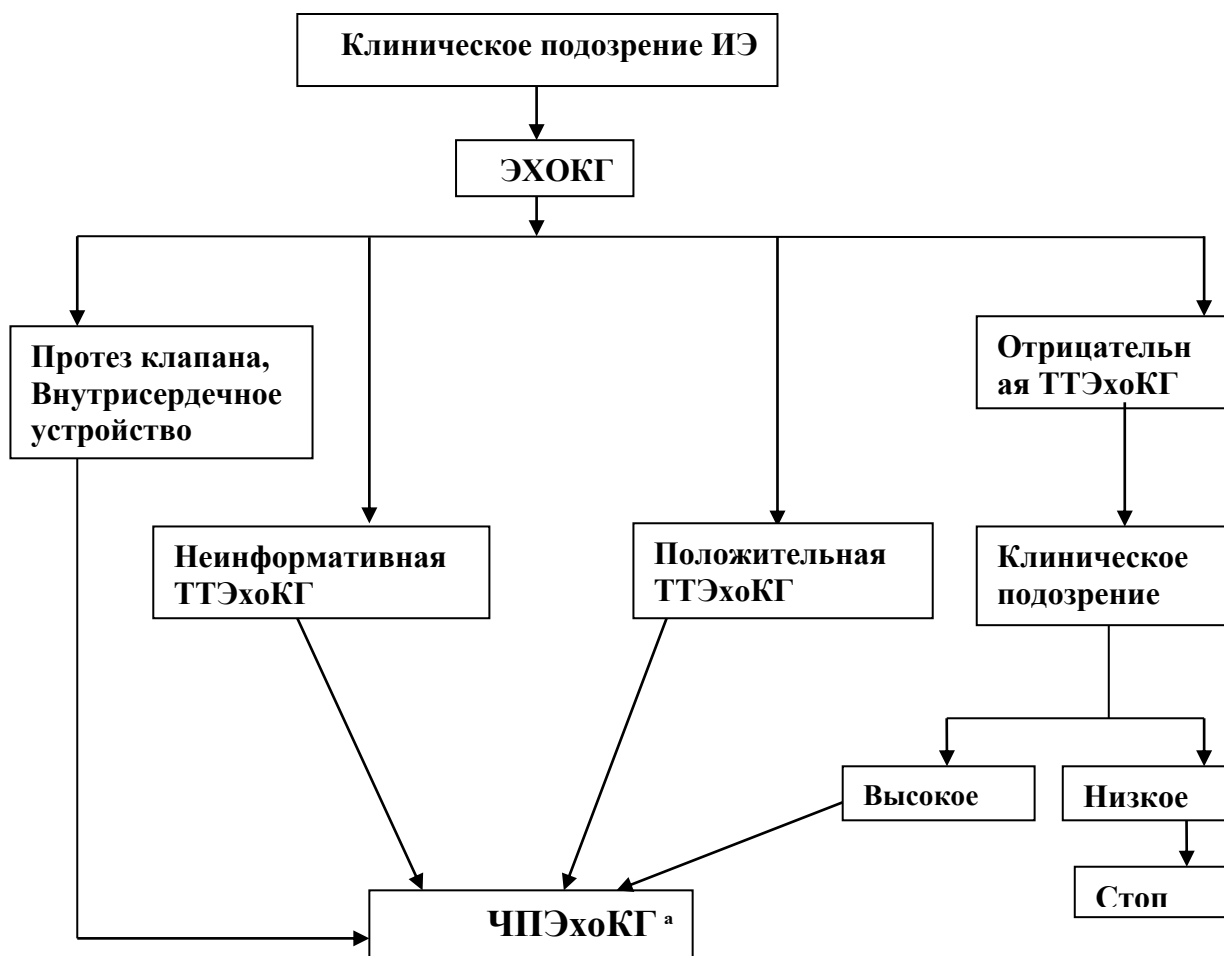
**Инструментальные исследования [1,5]:**

- Электрокардиография
- Трансторакальная эхокардиография
- Чреспищеводная эхокардиография

Алгоритм применения ТТЭхоКГ и ЧПЭхоКГ при подозрении на ИЭ представлен на рис. 2

Рис.2.

**Показания к ЭхоКГ при подозрении на ИЭ.**



*Примечание: <sup>а</sup> ЧПЭхоКГ не обязательна при изолированном правостороннем ЭНК при хорошем качестве ТТЭхоКГ и однозначных эхокардиографических данных.*

### Показания для консультации специалистов:

- консультация кардиохирурга в случае осложненного ИЭ (СН, абсцесс, большая вегетация, эмболические осложнения);
- консультация невролога в случае неврологического осложнения (ОНМК и др.)
- консультация инфекциониста/микробиолога в случае культуро-негативного инфекционного эндокардита.

ИЭ требует **командного лечения** в специализированном медицинском центре. В приложении 3 представлена характеристика специализированного центра и роль «команда эндокардит».

Когда и кого нужно направлять в ведение «команды эндокардита» в специализированный центр представлено в приложении 4.

### 2.2 Диагностический алгоритм [1,3-5]:

**Таблица 3. Определение понятий, используемых в модифицированных критериях для диагностики ИЭ [1,3]**

<b>Большие критерии</b>
1. Положительные посевы крови
а) Типичные микроорганизмы, входящие в число этиологических по ИЭ, из двух отдельных посевов: - Viridans streptococci, S.gallolyticus, (S.bovis), НАСЕК- группа, S. aureus или -внебольничные энтерококки, в отсутствие первичного очага инфекции; или
б) Микроорганизмы, соответствующие ИЭ, входящие в число этиологических по ИЭ, из продолжающих быть положительными посевов крови: - 2 и более положительных посевов из образцов крови, взятых с интервалом больше 12 часов, или - все трех или большинство из четырех и более отдельных посевов крови (с первым и последним образцами, собранные, как минимум с интервалом в 1 час); или
в) Единичная положительная культура крови при Coxiella burnnetti или титр антител фазы 1 IgG 1 фазы > 1:800
2. Критерии визуализации
а) Эхокардиограмма, свидетельствующая об ИЭ: - вегетации; - абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула; - перфорация клапана или аневризмы; - новая частичная несостоятельность протеза клапана
б) Аномальная активность вокруг места имплантации протеза клапана, обнаруженная F- ФДГ ПЭТ/КТ (только если протез был установлен 3 месяца назад) или ОФЭКТ радиомеченными лейкоцитами.
в) Явные паравальвулярные поражения при КТ
<b>Малые критерии</b>



1. Предрасположенность в форме предрасполагающих особенностей сердца или использование внутривенных препаратов/ наркотиков.
2. Лихорадка: температура выше 38°C
3. Сосудистые феномены (включая те, что выявляется только визуализацией): большие артериальные эмболы, септические инфаркты легкого, инфекционные (микотические) аневризмы, внутричерепные кровоизлияния, конъюнктивальные кровоизлияния, пятна Janeway.
4. Иммунологические феномены: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор.
5. Микробиологические признаки: положительный посев крови, который не удовлетворяет большим критериям (как указано выше), либо серологические данные активной инфекции микроорганизмом, которых входит в число вызывающих ИЭ.

По совокупности вышеописанных критериев (больших и малых), используя модифицированные критерии Duke, (представлены в таблице 4), определяют диагноз [1].

**Таблица 4. Модифицированные критерии Duke для диагностики инфекционного эндокардита (адаптировано из Li et al.)**

<b>Определенный ИЭ</b>
<p>Патологоанатомические критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Микроорганизмы выявленные в посеве или при гистологическом исследовании вегетаций, эмболированной вегетации или образца внутрисердечного абсцесса, или</li> <li>- Патологические изменения, вегетации или внутрисердечный абсцесс, подтвержденный гистологическим исследованием, показавший активный эндокардит:</li> </ul> <p>Клинические критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 большие или</li> <li>- 1 большой и 3 малых или</li> <li>- 5 малых критериев</li> </ul>
<b>Возможный ИЭ</b>
- 1 большой критерий и 1 малый или
- 3 малых критерия
<b>ИЭ отвергается</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Четкий альтернативный диагноз, или</li> <li>- Разрешение симптомов, подозрительных на ИЭ на фоне антибактериальной терапии в течение 4 дней или меньше, или</li> <li>- Отсутствие патологического доказательства ИЭ при хирургии или на вскрытии, при антибиотикотерапии 4 дня или меньше, или</li> <li>- Не удовлетворяет критериям возможного ИЭ, как указано выше</li> </ul>

Когда диагноз остается лишь «возможным» или даже «отвергнутым», но сохраняется высокий уровень клинического подозрения, следует повторить ЭхоКГ и посев крови, а также использовать другие методы визуализации (КТ сердца, ПЭТ /ОФЭКТ, МРТ головного мозга).

Результаты этих методов должны быть интерпретированы в соответствии с модифицированным диагностическим алгоритмом ESC, которые представлены на рис.3.

Рис.3.

**Алгоритм Европейского общества кардиологов по диагностике ИЭ [1-3]**



**Примечание:** <sup>a</sup> – может включать МРТ головного мозга, КТ всего тела/или ПЭТ/КТ;  
\* -см.таблицу 4.

**Сокращения:** ФДГ – фтордезоксиглюкоза. ПЭТ – позитрон-эмиссионная томография. ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

## 2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований представлен в таблице 5.

**Таблица 5. Дифференциальная диагностика ИЭ.**

<i>Диагноз</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
Лихорадка неясной этиологии (ЛНЭ)	<p>Для ЛНЭ характерен четырёхкратный (или более) подъём температуры свыше 38,3°С в течение 3 недель.</p> <p><b>При этом надо исключить:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-инфекционные заболевания</li>   <li>- системные васкулиты (Болезнь Такаясу – частое поражение аорты и аортального клапана)</li>   <li>- онкологические заболевания</li>   <li>-туберкулёз</li> </ul>	<p>ПЦР диагностика для инфекций (вирусные, бактериальные);</p> <p>контрастная ангиография, УЗДГ сосудов;</p> <p><sup>18</sup>F -ФДГ ПЭТ/КТ или ОФЭКТ/КТ с радиомеченными лейкоцитами КТ –сердца</p> <p>Рентгенологическое исследование легких</p> <p>Исследованиями патологического материала (мокрота, слизь из гортани, промывные воды трахеи, бронхов). Туберкулинопровокационные тесты.</p>	<p>низкие титры и отсутствие роста в динамике;</p> <p>нет облитерации сосудов, отсутствие сужения сосудов, скорость кровотока не изменена;</p> <p>нет признаков накопления меченных лейкоцитов в органах и тканях;</p> <p>отсутствуют инфильтративные изменения в легких;</p> <p>отсутствие микобактерий туберкулеза;</p> <p>получение отрицательных результатов</p>
Острая ревматическая лихорадка	Лихорадка и формирование клапанных пороков сердца.	Антистрептококковые антитела (антистрептолизин-О, антистрептокиназа, антистрептогиалуронидаза)	антистрептококковые антитела (антистрептолизин-О, антистрептокиназа, антистрептогиалуронидаза) низкие титры и/или отсутствие роста

			титров в динамике;
Системная красная волчанка	Лихорадка, системность, возможное поражение клапанных структур сердца	Антинуклеарные антитела (РФ, антитела к ДНК, антитела к экстрагируемым ядерным антигенам, к гистонам)	Низкие титры и отсутствие роста титров АНА в динамике

### 3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1,7 - 9]

#### 3.1 Немедикаментозное лечение:

- Диета – стол № 10.
- Режим – 2, постельный.

#### 3.2 Медикаментозное лечение:

Амбулаторная парентеральная терапия антибиотками (АПТА) 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 АПТА имеет ограниченные показания; вторая – продолжающаяся (после 2 нед.), при которой таковая более выполнима. В таблице 6 представлены ее возможные варианты.

**Таблица 6. Критерии, определяющие целесообразность назначения внебольничной парентеральной антибиотикотерапии больным ИЭ.**

Фаза лечения	Рекомендации по применению
Критическая фаза (0-2 недели)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• в эту фазу происходят осложнения</li> <li>• предпочтительно стационарное лечение</li> <li>• рассмотреть при: выявлении оральных стрептококков или <i>Str. bovis</i>,<sup>a</sup> нативном клапане<sup>b</sup>, стабильном состоянии пациента и отсутствии осложнений.</li> </ul>
Фаза продолжения (больше 2 недель)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АПАТ рассматривается при стабильном состоянии.</li> <li>• не рассматривать АПАТ при сердечной недостаточности, подозрении на проявления ИЭ на ЭхоКГ, неврологические признаки или нарушение функции почек</li> </ul>
Амбулаторная парентеральная антибиотикотерапия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• обучить сотрудников и пациентов</li> <li>• регулярная оценка после выписки (медсестры ежедневно, врачи<sup>c</sup> – 1-2 раза в неделю).<sup>d</sup></li> <li>• предпочтительнее схемы, назначенные врачом, а не шаблон для инфузии в домашних условиях</li> </ul>

**Примечание:** <sup>a</sup> – для других пациентов проконсультироваться с инфекционистом; <sup>b</sup> – при позднем ИЭПК, рекомендуется консультация инфекциониста, <sup>c</sup> – предпочтительна «команда эндокардита»; <sup>d</sup> – врач общей практики может посещать пациента раз в неделю, если нужно

Перечень основных противомикробных препаратов представлены в таблице 7.  
**Таблица 7. Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):**

<b>Фармакотерапевтическая группа</b>	<b>МНН ЛС</b>	<b>Способ применения, дозирования</b>	<b>УД</b>
β-лактамы	Бензилпенициллина натриевая соль	<b>Взрослые:</b> 250 000-500 000 ЕД каждые 6 часов; суточная доза 1 000 000-2 000 000 ЕД; максимальная – 40 000 000-60 000 000 ЕД в сутки внутривенно <b>Дети до 1 года</b> – 50 000-100000 ЕД/кг/сутки; <b>Дети старше 1 года</b> – 50 000 ЕД/кг/сутки; при тяжелых инфекциях 200000-500000 ЕД/кг/сутки. Суточную дозу делят на 4-6 введения.	І В
	Ампициллин	<b>Взрослые.</b> 2г внутривенно каждые 4 часа <b>Дети.</b> 1 месяц или старше: от 300 до 400 мг / кг / день внутривенно каждые 4 часа. Максимальная доза: 12 г / день 1 год или старше: от 200 до 300 мг / кг / день в / в, разделенные каждые 4-6 часов Максимальная доза: 12 г / день Продолжительность терапии: не менее 4-8 недель	І В
	Цефазолин	<b>Взрослые.</b> 1 до 1,5 г в / в каждые 6 часов или 2 г в / в каждые 8 часов <b>Дети.</b> 1 месяц или старше: 100 мг / кг / сутки в / в или в / м в 3 или 4 приема. 1 год или старше: 100 мг / кг / сутки в/в в разделенных дозах каждые 8 часов Максимальная доза: 12 г / день Продолжительность терапии: не менее 4-6 недель	І В

**Основная группа** противомикробных препаратов применяется или эмпирически или соответственно выявленному возбудителю в монотерапии или комбинации (см. таблицы 12-17).

**Дополнительные лекарственные препараты** (таблица 8) применяются в комбинации с препаратами основного перечня, либо вместо них.

**Таблица 8. Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):**

<b>Фармакотерапевтическая группа</b>	<b>Международное непатентованное наименование ЛС</b>	<b>Способ применения</b>	<b>УД</b>
β-лактамы	Амоксициллин / клавуланат	<b>Взрослые.</b> В зависимости от степени тяжести инфекции, назначают 1000 мг/100 мг каждые 8 часов или 2000/200 мг	І В

		каждые 12 часов. При очень тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 2000 мг/200 мг каждые 8 часов. <i>Дети</i> массой тела менее 40 кг Детям от 3 месяцев и старше: рекомендуемая доза составляет 25мг/5мг на каждый кг массы тела каждые 8 часов. Дети младше 3-х месяцев или с массой тела менее 4 кг: по 25мг/5мг на каждый кг массы тела каждые 12 часов.	
Сульфаниламиды	Ко-тримоксазол	<b>Взрослые.</b> Сульфаметоксазол 4 800 мг/день триметоприм 960 мг/день (в/в в 4-6 введений) <b>Дети.</b> Сульфаметоксазол 60 мг/кг/день и триметоприм 12мг/кг/день (в/в в 2 введения)	ПвС

На амбулаторном уровне, с целью преемственности терапии, могут применяться другие антибактериальные препараты, не представленные в таблицах 7 и 8 в зависимости от рекомендаций, полученных на стационарном уровне.

**3.3 Хирургическое вмешательство:** нет.

**3.4 Дальнейшее ведение:**

Динамическое наблюдение с проведением лабораторных исследований: ОАК, СРБ; инструментальных исследований: ЭКГ, ТТЭ должны проводиться после завершения антибактериальной терапии на 1, 3, 6 и 12 месяце в течение первого года.

**3.5 Индикаторы эффективности лечения:**

- улучшение клинических показателей (самочувствие, объективные признаки – температура, ЧСС, ЧД, симптомы СН, нарушения ритма и др.);
- нормализация лабораторных показателей;
- нормализация или стабилизация ЭКГ изменений;
- ЭхоКГ: улучшение систолической, диастолической функции, нормализация или тенденция к улучшению структурных показателей, регургитаций, исчезновение тромбов при их наличии и др.;
- отсутствие осложнений при интервенционных и хирургических методах лечения.

## **4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [1,5]:**

**4.1 Показания для плановой госпитализации:**

- всем пациентам с ИЭ в первые две недели болезни рекомендована госпитализация;
- повторная госпитализация с целью планового оперативного вмешательства;

**4.2 Показания для экстренной госпитализации:** ИЭ осложненный:

- острой сердечной недостаточностью;

- жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца.

## 5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1,5,7-13]:

**5.1 карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:** при поступлении пациента в приемное отделение проводится оценка состояния и определяется маршрут пациента (таблица 9).

**Таблица 9. Маршрут пациента ИЭ на стационарном уровне.**

<i>Оценка состояния пациента с ИЭ в приемном отделении</i>	<i>Госпитализация</i>
- ИЭ, не осложненный, гемодинамика стабильная	в кардиологическое отделение
- ИЭ, осложненный острой сердечной недостаточностью или жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца	в ОАРИТ
- ИЭ с осложнениями, требующие экстренной кардиохирургической помощи	в отделение кардиохирургии

### 5.2 Немедикаментозное лечение:

- Диета – стол № 10.
- Режим - 1, 2.

### 5.3 Медикаментозное лечение [7-11]:

Противоинфекционные препараты применяются эмпирически или соответственно выявленному возбудителю в монотерапии или комбинации (см. таблицы 10-17).

Как только взяты анализы крови на микробиологическое исследование, следует начинать терапию антибиотиками широкого спектра до того, как будет известна чувствительность возбудителя.

Выбор эмпирической терапии определяют следующие факторы:

- предшествующая терапия антибиотиками;
- поражение нативного или искусственного клапана;
- местная эпидемиология и информация об антибиотикорезистентности и культурнонегативных патогенах;
- характер инфекции - внебольничная, внутрибольничная [1,8]

Перечень основных антибактериальных лекарственных препаратов, применяемых в стационаре, представлены в таблице 10.

**Таблица 10. Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):**

<b>Фармакотерапевтическая группа</b>	<b>МНН ЛС</b>	<b>Способ применения, дозирования</b>	<b>УД</b>

b-лактамы	Бензилпенициллина натриевая соль	<b>Взрослые:</b> 250 000-500 000 ЕД каждые 6 часов; суточная доза 1 000 000-2 000 000 ЕД; максимальная – 40 000 000-60 000 000 ЕД в сутки внутривенно <b>Дети до 1 года</b> – 50 000-100000 ЕД/кг/сутки; <b>Дети старше 1 года</b> – 50 000 ЕД/кг/сутки; при тяжелых инфекциях 200000-500000 ЕД/кг/сутки. Суточную дозу делят на 4-6 введения.	IV
	Ампициллин	<b>Взрослые.</b> 2 г внутривенно каждые 4 часа <b>Дети.</b> 1 месяц или старше: от 300 до 400 мг/кг/день внутривенно каждые 4 часа. 1 год или старше: от 200 до 300 мг / кг / день в / в, разделенные каждые 4-6 часов. Максимальная доза: 12 г/день	IV
	Цефтриаксон	<b>Взрослые.</b> От 1 до 2 г в / в каждые 12-24 часа в течение не менее 4-6 недель <b>Дети.</b> 50-100 мг / кг в/в или в/м каждые 24 часа. Максимальная доза: 2-4 г / день	IV
	Цефазолин	<b>Взрослые.</b> От 1 до 1,5 г в/в каждые 6 часов или 2 г в/в каждые 8 часов <b>Дети.</b> 1 месяц или старше: 100 мг/кг/сутки в/в в разделенных дозах каждые 6-8 часов. Максимальная доза: 12 г/день.	IV
Аминогликозиды	Гентамицин	<b>Взрослые.</b> 3 мг/кг/сут (в тяжелых случаях до 5мг/кг/сут) в/м или в / инфузионно (от 30 до 120 минут) в одной (предпочтительно) или разделенных дозах 2 раза в день. <b>Дети.</b> Недоношенные и доношенные новорожденные в возрасте 1 недели или менее: 2,5 мг/кг в/в каждые 12 часов. Новорожденные и дети: 2,5 мг/кг в/в каждые 8 часов. Дети: от 3 до 6 мг/кг/сутки в/в или в/м каждые 8 часов.	IV
Гликопептиды	Ванкомицин	<b>Взрослые.</b> 15-30 мг / кг в день внутривенно каждые 8-12 часов. Максимальная доза: 2 г. Следует вводить со скоростью до 10 мг / мин или более 1 часа. <b>Дети.</b> Новорожденные. Начальная доза: 15 мг/кг внутривенно однократно. Поддерживающая доза: первая неделя жизни: 10 мг/кг в/в каждые 12 часов. После первой недели жизни: 10 мг/кг внутривенно каждые 8 часов Педиатрические пациенты: 10 мг/кг внутривенно каждые 6 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг/кг. Препарат применяется при аллергии к бета-лактамам, либо при выделении MRSA, MRSE	IV

**Дополнительные лекарственные препараты** применяются в комбинации с препаратами основного перечня либо вместо них, и представлены в таблице 11.

**Таблица 11. Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):**



<i>Фармакотерапевтическая группа</i>	<i>Международное непатентованное наименование ЛС</i>	<i>Способ применения</i>	<i>УД</i>
β-лактамы	Амоксициллин / клавуланат	<b>Взрослые.</b> В зависимости от степени тяжести инфекции, назначают 1000 мг/100 мг каждые 8 часов или 2000/200 мг каждые 12 часов. При очень тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 2000 мг/200 мг каждые 8 часов. <b>Дети</b> массой тела менее 40 кг Детям от 3 месяцев и старше: рекомендуемая доза составляет 25мг/5мг на каждый кг массы тела каждые 8 часов. Дети младше 3-х месяцев или с массой тела менее 4 кг: по 25мг/5мг на каждый кг массы тела каждые 12 часов.	IC
	Ампициллин / сульбактам (сультамициллин)	<b>Взрослые.</b> 3 г (содержание ампициллина) в / в каждые 6 часов <b>Дети.</b> 200 мг / кг (содержание ампициллина) в сутки в/в через 6 часов. Максимальная доза: 8 г в сутки (содержание ампициллина)	IC
Сульфаниламиды	Ко-тримоксазол	<b>Взрослые.</b> Сульфаметоксазол 4 800 мг/день триметоприм 960 мг/день (в/в в 4-6 введений) <b>Дети.</b> Сульфаметоксазол 60 мг/кг/день и триметоприм 12мг/кг/день (в/в в 2 введения)	ПС
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	<b>Взрослые.</b> 400 мг внутривенно каждые 12 часов в течение 4 недель; 500 мг внутрь 2 раза в сутки. 4 недели <b>Дети</b> старше 6-ти лет. 20 мг/кг массы тела 2 раза в сутки при максимальной дозе 750 мг в сутки.	ПС
	Левифлоксацин	<b>Взрослые.</b> По 500мг 1-2 раза в сут, в/в в виде инфузии или per os Противопоказано <b>детям</b> до 18 лет.	ПС
Линкозамиды	Клиндамицин	1800 мг/сут внутривенно дробным дозированием каждые 8 часов на 1 неделю. В РК инъекционные формы не зарегистрированы.	ПС
Оксазолидиноны	Линезолид	<b>Взрослые</b> и дети старше 12 лет. 600 мг внутривенно/внутри каждые 12 часов <b>Дети</b> до 12-ти лет. 10 мг/кг массы тела каждые 8 часов.	ПС
Тетрациклины	Доксициклин	200 мг в сут, в/в, на 1-2 введения	ПС
Рифамицины	Рифампицин	<b>Взрослые.</b> 900 мг/сут перорально/внутривенно, дробное дозирование каждые 8 часов <b>Дети.</b> Противопоказан до 18-ти лет	ПС
Противогрибок	Флуконазол	В первые сутки доза составляет 400 мг per os,	IB

вые		затем – по 200 мг в сутки	
	Амфотерицин	50-70 мг, в/в путем медленной инфузии 1 раз/сут	IV
	Вориконазол	6 мг/кг каждые 12 часов (первые 24 часа), далее 4 мг/кг два раза в сутки	IV

**Режимы антибактериальной терапии, согласно рекомендациям** представлены в таблицах 12-17, [1,8,9].

Противоинфекционная терапия ИЭ должна проводиться при постоянном микробиологическом мониторинге (определении чувствительности патогенов) и клинической оценке эффективности. В случаях недостаточного клинического ответа, резистентности или низкой чувствительности микроорганизмов к лекарственным препаратам, представленным в таблицах 12-17, пациентам могут быть назначены другие лекарственные препараты соответственно их индивидуальным потребностям.

**Таблица 12.**

**Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного оральными стрептококками (viridans group streptococci) и группой Str. bovis**

<i>Антибиотик</i>	<i>Дозы и способ введения</i>	<i>Продолжительность</i>	<i>УД</i>	<i>Комментарий</i>
<b>Пенициллин-чувствительные штаммы (МИК &lt; 0,125 мг/л) стрептококков ротовой полости и пищеварительного тракта</b>				
<b>1-я линия: бета-лактамы ± гентамицин</b>				
Бензилпенициллин натрия соль  <b>или</b>	<b>Взрослые:</b> 250 000 ЕД каждые 6 часов; суточная доза 1 000 000 – 2 000 000 ЕД; максимальная – 40 000 000-60 000 000 ЕД в сутки внутривенно <b>Дети</b> до 1 года – 50 000-100000 ЕД/кг/сутки; Дети старше 1 года – 50 000 ЕД/кг/сутки; при тяжелых инфекциях 200000-500000 ЕД/кг/сутки. Суточную дозу делят на 4-6 введения.	4 недели (нативный клапан) 6 недель и > (протезированный клапан)	IV	Предпочтительно у пациентов старше 65 лет и с нарушениями функции почек или функции VIII (вестибуло-кохлеарного) нерва.
Ампициллин  <b>или</b>	<b>Взрослые.</b> 2 г внутривенно каждые 4 часа <b>Дети.</b> 1 месяц или старше: от 300 до 400 мг / кг / день внутривенно каждые 4 часа. Максимальная доза: 12 г / день 1 год или старше: от 200 до 300 мг / кг / день в / в, разделенные каждые 4-6 часов	4 недели (нативный клапан) 6 недель и > (протезированный клапан)	IV	В качестве альтернативы применяется амоксициллин, но в РК не зарегистрирована инъекционная форма выпуска (доступен только как

	Максимальная доза: 12 г / день			амоксциллин+клавулат) )
Цефтриаксон <b>плюс</b>	<b>Взрослые.</b> От 1 до 2 г в / в каждые 12-24 часа в течение не менее 4-6 недель <b>Дети.</b> 50-100 мг / кг в / в или в / м каждые 24 часа. Максимальная доза: 2-4 г / день.	4 недели (нативный клапан) 6 недель и > (протезированный клапан)	IV	При длительном лечении необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек.
Гентамицин	<b>Взрослые.</b> 3 мг/кг/сут (в тяжелых случаях до 5мг/кг/сут) в/м или в / инфузионно (от 30 до 120 минут) в одной (предпочтительно) или разделенных дозах 2 раза в день. <b>Дети.</b> Недоношенные и доношенные новорожденные в возрасте 1 недели или менее: 2,5 мг/кг в/в каждые 12 часов. Новорожденные и дети: 2,5 мг/кг в/в каждые 8 часов. Дети: от 3 до 6 мг/кг/сутки в/в или в/м каждые 8 часов.	2 недели	IV	Доза гентамицина подбирается для достижения пиковой концентрации в сыворотке 3-4 мкг/мл и остаточной концентрации в сыворотке < 1 мкг/мл при дробном дозировании.
<b>2-я линия. Пациенты с аллергией на бета-лактамы</b>				
Ванкомицин	<b>Взрослые.</b> 15-30 мг / кг в день внутривенно каждые 8-12 часов. Максимальная доза: 2 г. Следует вводить со скоростью до 10 мг / мин или более 1 часа. <b>Дети.</b> Новорожденные. Начальная доза: 15 мг / кг внутривенно однократно. Поддерживающая доза: первая неделя жизни: 10 мг / кг в / в каждые 12 часов. После первой недели жизни: 10 мг / кг внутривенно каждые 8 часов Педиатрические пациенты: 10 мг / кг внутривенно каждые 6 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг/кг.	4 недели (нативный клапан) 6 недель и > (протезированный клапан)	IC	Доза ванкомицина должна подбираться для достижения остаточной концентрации 10-20 мкг/мл.
<b>Относительно пенициллинрезистентные стрептококки (МИК 0,250-2мг/л)</b>				

<b>1-я линия</b>				
Бензилпенициллин натриевая соль  <b>или</b>	<b>Взрослые:</b> 500 000 ЕД каждые 6 часов; суточная доза 2 000 000 ЕД; максимальная – 40 000 000-60 000 000 ЕД в сутки внутривенно <b>Дети</b> до 1 года – 100 000 ЕД/кг/сутки; <b>Дети</b> старше 1 года – 500 000 ЕД/кг/сутки ЕД/кг/сутки. Суточную дозу делят на 4-6 введения.	4 недели (нативный клапан) 6 недель и > (протезированный клапан)	IV  IV	Предпочтительно у пациентов старше 65 лет и с нарушениями функции почек или функции VIII (вестибуло-кохлеарного) нерва. Шестинедельная терапия рекомендована при ИЭПК
Ампициллин  <b>или</b>	<b>Взрослые.</b> 2 г внутривенно каждые 4 часа <b>Дети.</b> 1 месяц или старше: от 300 до 400 мг / кг / день внутривенно каждые 4 часа. Максимальная доза: 12 г / день 1 год или старше: от 200 до 300 мг / кг / день в / в, разделенные каждые 4-6 часов Максимальная доза: 12 г / день	4 недели (нативный клапан) 6 недель и > (протезированный клапан)	IV	В качестве альтернативы применяется амоксициллин, но в РК не зарегистрирована инъекционная форма выпуска (доступен только как амоксициллин+клавулат)
Цефтриаксон  <b>плюс</b>	<b>Взрослые.</b> 2 г в/в или в/м каждые 12-24 часа в течение не менее 4-6 недель <b>Дети.</b> 50-100 мг / кг в/в или в/м каждые 24 часа. Максимальная доза: 2-4 г / день.	4 недели (нативный клапан) 6 недель и > (протезированный клапан)	IV	При длительном лечении необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек.
Гентамицин	<b>Взрослые.</b> 3 мг/кг/сут (в тяжелых случаях до 5мг/кг/сут) в/м или в / инфузионно (от 30 до 120 минут) в одной (предпочтительно) или разделенных дозах 2 раза в день. <b>Дети.</b> Недоношенные и доношенные новорожденные в возрасте 1 недели или менее: 2,5 мг/кг в/в каждые 12 часов. Новорожденные и дети: 2,5 мг/кг в/в каждые 8 часов. <b>Дети:</b> от 3 до 6 мг/кг/сутки в/в	2 недели	IV	Доза гентамицина подбирается для достижения пиковой концентрации в сыворотке 3-4 мкг/мл и остаточной концентрации в сыворотке < 1 мкг/мл при дробном дозировании.

	или в/м каждые 8 часов.			
<b>2-я линия. Пациенты с аллергией на бета-лактамы</b>				
Ванкомицин <b>плюс</b>	<b>Взрослые.</b> 15-30 мг / кг в день внутривенно каждые 8-12 часов. Максимальная доза: 2 г. Следует вводить со скоростью до 10 мг / мин или более 1 часа. <b>Дети.</b> Новорожденные. Начальная доза: 15 мг / кг внутривенно однократно. Поддерживающая доза: первая неделя жизни: 10 мг / кг в / в каждые 12 часов. После первой недели жизни: 10 мг / кг внутривенно каждые 8 часов Педиатрические пациенты: 10 мг / кг внутривенно каждые 6 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг/кг.	4 недели (нативный клапан) 6 недель и > (протезированный клапан)	IC	Доза ванкомицина должна подбираться для достижения остаточной концентрации 10-20 мкг/мл.
<b>или</b>				
Ванкомицин <b>плюс</b>	<b>Взрослые.</b> 15-30 мг / кг в день внутривенно каждые 8-12 часов. Максимальная доза: 2 г. Следует вводить со скоростью до 10 мг / мин или более 1 часа. <b>Дети.</b> Новорожденные. Начальная доза: 15 мг / кг внутривенно однократно. Поддерживающая доза: первая неделя жизни: 10 мг / кг в / в каждые 12 часов. После первой недели жизни: 10 мг / кг внутривенно каждые 8 часов Педиатрические пациенты: 10 мг / кг внутривенно каждые 6 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг/кг.	4 недели (нативный клапан) 6 недель и > (протезированный клапан)	IC	Доза ванкомицина должна подбираться для достижения остаточной концентрации 10-20 мкг/мл.
Гентамицин	<b>Взрослые.</b> 3 мг/кг/сут (в тяжелых случаях до 5мг/кг/сут) в/м или в/инфузионно (от 30 до 120 минут) в одной (предпочтительно) или разделенных дозах 2 раза в	2 недели	IC	Доза гентамицина подбирается для достижения пиковой концентрации в сыворотке 3-4 мкг/мл и

	<p>день.</p> <p><b>Дети.</b> Недоношенные и доношенные новорожденные в возрасте 1 недели или менее: 2,5 мг/кг в/в каждые 12 часов. Новорожденные и дети: 2,5 мг/кг в/в каждые 8 часов.</p> <p>Дети: от 3 до 6 мг/кг/сутки в/в или в/м каждые 8 часов.</p>			<p>остаточной концентрации в сыворотке &lt; 1 мкг/мл при дробном дозировании.</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------

**Примечания:**

- высокочувствительные к пенициллину стрептококки часто лечатся исходя из минимальной подавляющей концентрации (МПК). Для пациентов с МПК  $\leq 0,12$  микрограммов/мл терапия включает либо монотерапию бета-лактамом (например, бензилпенициллин, ампициллин, цефтриаксон) в течение 4 недель, либо беталактам плюс гентамицин в течение 2 недель.
- 2-недельный режим рекомендуется лишь пациентам с неосложненным эндокардитом нативных клапанов и нормальной функцией почек.
- 4-недельный режим следует применять у пациентов старше 65 лет или пациентов с нарушением функции почек или повреждением VIII пары черепных нервов
- монотерапия ванкомицином (в течение 4 недель) рекомендуется пациентам с непереносимостью пенициллина (реакция гиперчувствительности по типу I).
- функцию почек и концентрацию гентамицина в плазме крови рекомендуют контролировать 1 раз в неделю. При режиме приема 1 раз в сутки перед введением дозы концентрация гентамицина должна составлять 1 мг/л, а после такового (через 1 ч после инъекции) его уровень в сыворотке должен достигать 10-12 мг/л;
- концентрация ванкомицина в сыворотке должна составлять 10-15 мг/л, хотя некоторые специалисты рекомендуют повышать его дозу до 45-60 мг/кг/сут внутривенно за 2 или 3 приема для достижения концентрации в сыворотке 15-20 мг/л. Однако доза ванкомицина не должна превышать 2 г/сут. Через 1 ч после внутривенного введения антибиотика его концентрация должна составлять 30-45 мг/мл;
- лица с резистентными к пенициллину штаммами (МПК > 2 мг/л) рассматриваются как больные энтерококковым эндокардитом

**Таблица 13. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного *Staphylococcus spp.***

Антибиотик	Дозы и способ введения	Продолжительность	УД	Комментарий
<b>Метициллин - чувствительные стафилококки. Бета-лактамы или ванкомицин или даптомицин или триметоприм/ сульфаметоксазол + клиндамицин</b>				
<b>1-я линия.</b> Флуклоксациллин, оксациллин, нафциллин не зарегистрированы в РК				
<b>2-я линия.</b>				
Цефазолин или	<p><b>Взрослые.</b> От 1 до 1,5 г в/в каждые 6 часов или 2 г в/в каждые 8 часов</p> <p><b>Дети.</b> 1 месяц или старше: 100 мг/кг/сутки в/в в разделенных дозах каждые 6-8 часов. Максимальная доза: 12 г/день</p>	6 недель и >	IV	В качестве альтернативных препаратов могут применяться цефтриаксон (2 г в/в или в/м каждые 12-24 часа) или

				цефотаксим (6г/день в/в в 3 введения)
Ванкомицин  или	<b>Взрослые.</b> 15-30 мг / кг в день внутривенно каждые 8-12 часов. Максимальная доза: 2 г. Следует вводить со скоростью до 10 мг / мин или более 1 часа. <b>Дети.</b> Новорожденные. Начальная доза: 15 мг / кг внутривенно однократно. Поддерживающая доза: первая неделя жизни: 10 мг / кг в / в каждые 12 часов. После первой недели жизни: 10 мг / кг внутривенно каждые 8 часов Педиатрические пациенты: 10 мг / кг внутривенно каждые 6 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг/кг.	6 недель и >	IV	Применяется при аллергии к б-лактамам Доза ванкомицина должна подбираться для достижения остаточной концентрации 10-20 мкг/мл.
Ко-тримоксазол  плюс	<b>Взрослые.</b> Сульфаметоксазол 4 800 мг/день триметоприм 960 мг/день (в/в в 4-6 введениях) <b>Дети.</b> Сульфаметоксазол 60 мг/кг/день и триметоприм 12мг/кг/день (в/в в 2 введения)	6 недель и >	ПbC	Применяется при аллергии г б-лактамам и ванкомицину. Концентрацию ко-тримоксазола в сыворотке крови рекомендовано контролировать 1 раз в неделю (у больных с почечной недостаточностью – 2 раза в неделю)
Клиндамицин	<b>Взрослые.</b> 1800 мг/сут внутривенно дробным дозированием каждые 8 часов на 1 неделю <b>Дети.</b> В возрасте до 1 месяца: от 15 до 20 мг / кг с помощью внутривенного вливания в день в 3–4 поровну дозах. От 1 месяца до 16 лет: от 20 до 40 мг / кг с помощью внутривенной инфузии или внутримышечной инъекции в день, в 3-4 приема,	1 неделя и >	ПbC	В Казахстане зарегистрирована только пероральная форма. Не рекомендуется однократная внутривенная инфузия в течение 1 часа более 1200 мг. Может применяться пациентам с

	разделенных поровну. Перорально 8-25 мг/кг в сутки, разделенная на 3 или 4 равные дозы. При условии, что дети могут проглотить капсулу целиком			аллергией на бета-лактамы или другим пациентам, которым пенициллин не подходит.
<b>Метициллин-резистентные стафилококки (MRSA). Ванкомицин + рифампицин* + гентамицин</b>				
<b>1-я линия</b>				
Ванкомицин  <b>плюс</b>	<b>Взрослые.</b> 30 мг / кг в день внутривенно каждые 8-12 часов. Максимальная доза: 2 г. Следует вводить со скоростью до 10 мг / мин или более 1 часа. <b>Дети.</b> Новорожденные. Начальная доза: 15 мг / кг внутривенно однократно. Поддерживающая доза: первая неделя жизни: 10 мг / кг в / в каждые 12 часов. После первой недели жизни: 10 мг / кг внутривенно каждые 8 часов Педиатрические пациенты: 10 мг / кг внутривенно каждые 6 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг/кг.	6 недель и >	IV	Доза ванкомицина должна подбираться для достижения остаточной концентрации 10-20 мкг/мл. Даптомицин эффективнее ванкомицина для бактерии MSSA и MRSA с МИК ванкомицина выше 1 мг/л
Рифампицин  <b>плюс</b>	<b>Взрослые.</b> 900 мг/сут перорально/внутривенно, дробное дозирование каждые 8 часов <b>Дети.</b> Противопоказан до 18-ти лет	6 недель и >	IV	У пациентов с нарушением функции печени суточная доза не должна превышать 8 мг/кг массы тела.
Гентамицин	<b>Взрослые.</b> 3 мг/кг/сут (в тяжелых случаях до 5мг/кг/сут) в/м или в / инфузионно (от 30 до 120 минут) в одной (предпочтительно) или разделенных дозах 2 раза в день. <b>Дети.</b> Недоношенные и доношенные новорожденные в возрасте 1 недели или менее: 2,5 мг/кг в/в каждые 12 часов. Новорожденные и дети: 2,5 мг/кг в/в каждые 8	2 недели	IV	Доза гентамицина подбирается для достижения пиковой концентрации в сыворотке 3-4 мкг/мл и остаточной концентрации в сыворотке < 1 мкг/мл при дробном дозировании.



	часов. Дети: от 3 до 6 мг/кг/сутки в/в или в/м каждые 8 часов.			
--	----------------------------------------------------------------------	--	--	--

**Примечания:**

- Инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus*, часто быстро прогрессируют и характеризуются высокой летальностью; поэтому рекомендуется комбинированная терапия.
- Рекомендуется ванкомицин плюс рифампицин в течение 6 недель. Гентамицин следует использовать с целью синергизма в течение первых 2 недель терапии. Гентамицин следует использовать с целью синергизма в течение первых 2 недель терапии.
- Ванкомицин плюс рифампицин (в течение как минимум 6 недель) плюс гентамицин (в течение 2 недель) рекомендованная схема у пациентов с непереносимостью пенициллина (реакция гиперчувствительности по типу I).
- Для пациентов, получающих расширенное лечение аминогликозидами, важен тщательный мониторинг функции почек и потенциальной ототоксичности
- концентрацию ко-тримоксазола в сыворотке крови рекомендовано контролировать 1 раз в неделю (у больных с почечной недостаточностью – 2 раза в неделю)
- концентрация ванкомицина в сыворотке (минимальная концентрация) должна составлять  $\geq 20$  мг/л. Рекомендованное соотношение площади под фармакокинетической кривой/МПК ванкомицина –  $> 400$  в случае метициллинустойчивой стафилококковой инфекции;
- мониторинг 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; даптомицин и фосфомицин недоступны в РК
- рекомендуется проводить исследование функции почек и определение концентрации гентамицина в сыворотке 1 раз в неделю (у больных с почечной недостаточностью – 2 раза в неделю);

**Таблица 14. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного *Enterococcus spp.***

Антибиотик	Дозы и способ введения	Продолжительность	УД	Комментарии
<b>Пенициллинчувствительные энтерококки. Бета-лактамы или ванкомицин + аминогликозид или двойная бета-лактаманная схема</b>				
<b>1-я линия</b>				
Бензилпенициллина натриевая соль  <b>или</b>	<b>Взрослые:</b> 250 000 ЕД каждые 6 часов; суточная доза 1 000 000 – 2 000 000 ЕД; максимальная – 40 000 000-60 000 000 ЕД в сутки внутривенно <b>Дети до 1 года</b> – 50 000-100000 ЕД/кг/сутки; <b>Дети старше 1 года</b> – 50 000 ЕД/кг/сутки; при тяжелых инфекциях 200000-500000 ЕД/кг/сутки.	4 недели (нативный клапан) 6 недель и $>$ (протезированный клапан)	IV	Предпочтительно у пациентов старше 65 лет и с нарушениями функции почек или функции VIII (вестибуло-кохлеарного) нерва. Шестинедельная терапия

	Суточную дозу делят на 4-6 введения.			рекомендована при ИЭПК
Ампициллин	<b>Взрослые.</b> 2 г внутривенно каждые 4 часа <b>Дети.</b> 1 месяц или старше: от 300 до 400 мг / кг / день внутривенно каждые 4 часа. Максимальная доза: 12 г / день 1 год или старше: от 200 до 300 мг / кг / день в / в, разделенные каждые 4-6 часов Максимальная доза: 12 г / день	4 недели (нативный клапан) 6 недель и > (протезированный клапан)	IV	В качестве альтернативы применяется амоксициллин, но в РК не зарегистрирована инъекционная форма выпуска (доступен только как амоксициллин+клавулонат). При отсутствии ампициллина
Пиперациллин/ Тазобактам	<b>Взрослые.</b> 4,5г в/в каждые 6-8 часов. <b>Дети.</b> До 2 лет - противопоказан, от 2 до 12 лет - 112,5 мг/кг каждые 8 часов			
<b>плюс</b>				
Гентамицин	<b>Взрослые.</b> 3 мг/кг/сут (в тяжелых случаях до 5мг/кг/сут) в/м или в / инфузионно (от 30 до 120 минут) в одной (предпочтительно) или разделенных дозах 2 раза в день. <b>Дети.</b> Недоношенные и доношенные новорожденные в возрасте 1 недели или менее: 2,5 мг/кг в/в каждые 12 часов. Новорожденные и дети: 2,5 мг/кг в/в каждые 8 часов. <b>Дети:</b> от 3 до 6 мг/кг/сутки в/в или в/м каждые 8 часов.	2 недели	IV	Доза гентамицина подбирается для достижения пиковой концентрации в сыворотке 3-4 мкг/мл и остаточной концентрации в сыворотке < 1 мкг/мл при дробном дозировании.
<b>или</b>				
Ампициллин	<b>Взрослые.</b> 2 г внутривенно каждые 4 часа <b>Дети.</b> 1 месяц или старше: от 300 до 400 мг / кг / день внутривенно каждые 4 часа. Максимальная доза: 12 г / день 1 год или старше: от 200 до 300 мг / кг / день в / в, разделенные каждые 4-6 часов Максимальная доза: 12 г / день	6 недель	IV	В качестве альтернативы применяется амоксициллин, но в РК не зарегистрирована инъекционная форма выпуска (доступен только как амоксициллин+клавулонат)

Пиперациллин/ Тазобактам	<b>Взрослые.</b> 4,5г в/в каждые 6-8 часов. <b>Дети.</b> До 2 лет - противопоказан, от 2 до 12 лет - 112,5 мг/кг каждые 8 часов			При отсутствии ампициллина
<b>плюс</b>				
Цефтриаксон	<b>Взрослые.</b> 2 г в/в или в/м каждые 12-24 часа в течение не менее 4-6 недель <b>Дети.</b> 50-100 мг / кг в/в или в/м каждые 24 часа. Максимальная доза: 2-4 г / день.	6 недель	IV	При длительном лечении необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек.
<b>2-я линия</b>				
Ванкомицин	<b>Взрослые.</b> 30 мг / кг в день внутривенно каждые 8-12 часов. Максимальная доза: 2 г. Следует вводить со скоростью до 10 мг / мин или более 1 часа. <b>Дети.</b> Новорожденные. Начальная доза: 15 мг / кг внутривенно однократно. Поддерживающая доза: первая неделя жизни: 10 мг / кг в / в каждые 12 часов. После первой недели жизни: 10 мг / кг внутривенно каждые 8 часов Педиатрические пациенты: 10 мг / кг внутривенно каждые 6 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг/кг.	6 недель и >	IC	Применяется при аллергии к b-лактамам Доза ванкомицина должна подбираться для достижения остаточной концентрации 10-20 мкг/мл.
<b>плюс</b>				
Гентамицин	<b>Взрослые.</b> 3 мг/кг/сут (в тяжелых случаях до 5мг/кг/сут) в/м или в / инфузионно (от 30 до 120 минут) в одной (предпочтительно) или разделенных дозах 2 раза в день. <b>Дети.</b> Недоношенные и доношенные новорожденные в возрасте 1 недели или менее:	2 недели	IC	Доза гентамицина подбирается для достижения пиковой концентрации в сыворотке 3-4 мкг/мл и остаточной концентрации в

	2,5 мг/кг в/в каждые 12 часов. Новорожденные и дети: 2,5 мг/кг в/в каждые 8 часов. Дети: от 3 до 6 мг/кг/сутки в/в или в/м каждые 8 часов.			сыворотке < 1 мкг/мл при дробном дозировании.
<b>Пенициллинрезистентные энтерококки (продуцирующие бета-лактамазу). Ампициллин/сульбактам или ванкомицин + гентамицин</b>				
<b>1-я линия.</b>				
Ампициллин / сульбактам (сультамициллин)  <b>плюс</b>	<b>Взрослые.</b> 3 г (содержание ампициллина) в / в каждые 6 часов <b>Дети.</b> 200 мг / кг (содержание ампициллина) в сутки в/в через 6 часов. Максимальная доза: 8 г в сутки (содержание ампициллина) Продолжительность терапии: 4-6 недель.	6 недель и >	IV	У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с цефалоспориновыми антибиотиками
Гентамицин	<b>Взрослые.</b> 3 мг/кг/сут (в тяжелых случаях до 5мг/кг/сут) в/м или в / инфузионно (от 30 до 120 минут) в одной (предпочтительно) или разделенных дозах 2 раза в день. <b>Дети.</b> Недоношенные и доношенные новорожденные в возрасте 1 недели или менее: 2,5 мг/кг в/в каждые 12 часов. Новорожденные и дети: 2,5 мг/кг в/в каждые 8 часов. Дети: от 3 до 6 мг/кг/сутки в/в или в/м каждые 8 часов.	6 недель и >	IV	Доза гентамицина подбирается для достижения пиковой концентрации в сыворотке 3-4 мкг/мл и остаточной концентрации в сыворотке < 1 мкг/мл при дробном дозировании.
<b>2-я линия.</b>				
Ванкомицин  <b>плюс</b>	<b>Взрослые.</b> 30 мг / кг в день внутривенно каждые 8-12 часов. Максимальная доза: 2 г. Следует вводить со скоростью до 10 мг / мин или более 1 часа. <b>Дети.</b> Новорожденные. Начальная доза: 15 мг / кг внутривенно однократно. Поддерживающая доза: первая неделя жизни: 10 мг / кг в / в каждые 12 часов. После первой недели жизни: 10 мг / кг внутривенно	6 недель и >	IC	Применяется при аллергии к б-лактамам Доза ванкомицина должна подбираться для достижения остаточной концентрации 10-20 мкг/мл.

	каждые 8 часов Педиатрические пациенты: 10 мг / кг внутривенно каждые 6 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг/кг.			
Гентамицин	<b>Взрослые.</b> 3 мг/кг/сут (в тяжелых случаях до 5мг/кг/сут) в/м или в / инфузионно (от 30 до 120 минут) в одной (предпочтительно) или разделенных дозах 2 раза в день. <b>Дети.</b> Недоношенные и доношенные новорожденные в возрасте 1 недели или менее: 2,5 мг/кг в/в каждые 12 часов. Новорожденные и дети: 2,5 мг/кг в/в каждые 8 часов. Дети: от 3 до 6 мг/кг/сутки в/в или в/м каждые 8 часов.	6 недель и >	IC	Доза гентамицина подбирается для достижения пиковой концентрации в сыворотке 3-4 мкг/мл и остаточной концентрации в сыворотке < 1 мкг/мл при дробном дозировании.
<b>Пенициллинрезистентные энтерококки (внутрибольничная инфекция). Ванкомицин + гентамицин.</b>				
Ванкомицин плюс	<b>Взрослые.</b> 30 мг / кг в день внутривенно каждые 8-12 часов. Максимальная доза: 2 г. Следует вводить со скоростью до 10 мг / мин или более 1 часа. <b>Дети.</b> Новорожденные. Начальная доза: 15 мг / кг внутривенно однократно. Поддерживающая доза: первая неделя жизни: 10 мг / кг в / в каждые 12 часов. После первой недели жизни: 10 мг / кг внутривенно каждые 8 часов Педиатрические пациенты: 10 мг / кг внутривенно каждые 6 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг/кг.	6 недель и >	IV	Доза ванкомицина должна подбираться для достижения остаточной концентрации 10-20 мкг/мл.
Гентамицин	<b>Взрослые.</b> 3 мг/кг/сут (в тяжелых случаях до 5мг/кг/сут) в/м или в / инфузионно (от 30 до 120 минут) в одной (предпочтительно) или	6 недель и >	IV	Доза гентамицина подбирается для достижения пиковой

	разделенных дозах 2 раза в день. <b>Дети.</b> Недоношенные и доношенные новорожденные в возрасте 1 недели или менее: 2,5 мг/кг в/в каждые 12 часов. Новорожденные и дети: 2,5 мг/кг в/в каждые 8 часов. <b>Дети:</b> от 3 до 6 мг/кг/сутки в/в или в/м каждые 8 часов.			концентрации в сыворотке 3-4 мкг/мл и остаточной концентрации в сыворотке < 1 мкг/мл при детальном дозировании.
<b>Ванкомицинрезистентный Enterococcus faecium (VREF). Линезолид или даптомицин</b>				
<b>1-я линия</b>				
Линезолид	<b>Взрослые</b> и дети старше 12 лет. 600 мг внутривенно/внутри каждые 12 часов <b>Дети</b> до 12-ти лет. 10 мг/кг массы тела каждые 8 часов.	6 недель и >	IC	Даптомицин* не зарегистрирован в РК. Альтернативные схемы (например, хинупристин/далфопристин*, цефтаролин*) должны применяться только под руководством специалиста по инфекционным заболеваниям

**Примечания:**

- При поражениях нативных клапанов пенициллин-чувствительные штаммы энтерококков следует лечить 4-6 недель с помощью пенициллина (ампициллин или бензилпенициллин) с аминогликозидом (гентамицин или стрептомицин, если возбудитель устойчив к гентамицину и чувствителен к стрептомицину).
- Амоксициллин можно рассматривать в качестве альтернативы бета-лактамам.
- Пациенты с симптомами в течение менее 3 месяцев должны принимать терапию 4 недели, пациенты с симптомами более 3 месяцев должны получать 6 недель терапии.
- Двойная бета-лактазная схема (ампициллин с цефтриаксоном) на 6 недель может применяться у пациентов с нарушением функции почек (т.е. при клиренсе креатинина ниже 50 мл/мин), нарушении функции VIII пары черепных нервов или наличии штаммов, устойчивых к аминогликозидам.
- Ванкомицин с гентамицином (в течение 6 недель) рекомендуется пациентам с непереносимостью пенициллина (реакция гиперчувствительности по типу I).
- Если имеется резистентность к β-лактамам по причине продукции β-лактамаз – заменить ампициллин на ампициллин-сульбактам или амоксициллин на амоксициллин клавуланат;
- Если резистентность связана с изменениями пенициллинсвязывающего белка 5 – использовать схемы лечения ванкомицином;
- Для пациентов, получающих длительное лечение аминогликозидами, важен тщательный мониторинг функции почек и потенциальной ототоксичности. Высокий 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).

- Мультирезистентность к аминогликозидам, β-лактамам и ванкомицину, предлагаемые альтернативы: 1) даптомицин\* 10 мг/кг/сут + ампициллин 200 мг/кг/сут в/в за 4-6 приемов; 2) линезолид 2 x 600 мг/сут в/в или перорально ≥ 8 нед (Па,С) (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 цефтролин) требуется консультация инфекциониста.
- детская доза не должна превышать взрослую;
- рекомендован мониторинг концентрации сывороточного ванкомицина;
- **Сокращения:** ВУАУ – высокий уровень аминогликозидной устойчивости, ЭПК – эндокардит протеза, МИК – минимальная ингибирующая концентрация  
\*Не зарегистрированы в РК

**Таблица 15. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного микроорганизмы группы НАСЕК (культурно-негативные виды *Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* и виды *Kingella*)**

<i>Антибиотик</i>	<i>Дозы и способ введения</i>	<i>Продолжительность</i>	<i>УД</i>	<i>Комментарии</i>
<b>Микроорганизмы группы НАСЕК. цефтриаксон или ампициллин/сульбактам ± гентамицин; или цiproфлоксацин; или ампициллин</b>				
<b>1-я линия</b>				
Цефтриаксон  или	<b>Взрослые.</b> 2 г в/в или в/м каждые 12-24 часа в течение не менее 4-6 недель <b>Дети.</b> 50-100 мг / кг в/в или в/м каждые 24 часа. Максимальная доза: 2-4 г / день.	4 недели (нативный клапан) 6 недель и > (протезированный клапан)	IV	При длительном лечении необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек.
Ампициллин / сульбактам (сультамициллин)	<b>Взрослые.</b> 3 г (содержание ампициллина) в / в каждые 6 часов <b>Дети.</b> 200 мг / кг (содержание ампициллина) в сутки в/в через 6 часов. Максимальная доза: 8 г в сутки (содержание ампициллина) Продолжительность терапии: 4-6 недель.	4 недели (нативный клапан) 6 недель и > (протезированный клапан)	IC	У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с цефалоспориновыми антибиотиками.

<b>2-я линия</b>				
Ципрофлоксацин  <b>или</b>	<b>Взрослые.</b> 400 мг внутривенно каждые 12 часов в течение 4 недель; 500 мг внутрь 2 раза в сутки. 4 недели <b>Дети</b> старше 6-ти лет. 20 мг/кг массы тела 2 раза в сутки при максимальной дозе 750 мг в сутки.	4 недели (нативный клапан) 6 недель и > (протезированный клапан)	IC	Ципрофлоксацин и другие фторхинолоны могут применяться при доказанной чувствительности микроорганизмов при отсутствии подходящих альтернатив.
Ампициллин  <b>или</b>	<b>Взрослые.</b> 2 г внутривенно каждые 4 часа <b>Дети.</b> 1 месяц или старше: от 300 до 400 мг / кг / день внутривенно каждые 4 часа. Максимальная доза: 12 г / день 1 год или старше: от 200 до 300 мг / кг / день в / в, разделенные каждые 4-6 часов Максимальная доза: 12 г / день	4 недели (нативный клапан) 6 недель и > (протезированный клапан)	IV	В качестве альтернативы применяется амоксициллин, но в РК не зарегистрирована инъекционная форма выпуска (доступен только как амоксициллин+клавулат)
Ампициллин / сульбактам (сультамициллин)  <b>плюс</b>	<b>Взрослые.</b> 3 г (содержание ампициллина) в / в каждые 6 часов <b>Дети.</b> 200 мг / кг (содержание ампициллина) в сутки в/в через 6 часов. Максимальная доза: 8 г в сутки (содержание ампициллина) Продолжительность терапии: 4-6 недель.	4 недели (нативный клапан) 6 недель и > (протезированный клапан)	IC	У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с цефалоспориновыми антибиотиками.
Гентамицин	<b>Взрослые.</b> 3 мг/кг/сут (в тяжелых случаях до 5мг/кг/сут) в/м или в / инфузионно (от 30 до 120 минут) в одной (предпочтительно) или разделенных дозах 2 раза в день. <b>Дети.</b> Недоношенные и доношенные новорожденные в возрасте 1 недели или менее: 2,5 мг/кг в/в каждые 12 часов. Новорожденные и дети: 2,5 мг/кг в/в каждые 8 часов.	4 недели (нативный клапан) 6 недель и > (протезированный клапан)	IV	Доза гентамицина подбирается для достижения пиковой концентрации в сыворотке 3-4 мкг/мл и остаточной концентрации в сыворотке < 1 мкг/мл при дробном дозировании.



	Дети: от 3 до 6 мг/кг/сутки в/в или в/м каждые 8 часов.			
--	---------------------------------------------------------	--	--	--

*Примечание:*

- Все чаще виды *Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* и организмы *Kingella* (НАСЕК) становятся устойчивыми к ампициллину, и ампициллин никогда не должен использоваться в качестве терапии первой линии для эндокардита НАСЕК микроорганизмов.
- Эти штаммы чувствительны к цефалоспорином третьего и четвертого поколений (например, цефтриаксону) и вероятно, к ампициллину/сульбактаму. Курс лечения составляет 4 недели.
- Данные штаммы также восприимчивы к фторхинолонам. Фторхинолоны только в качестве альтернативы у пациентов с непереносимостью цефалоспоринов или ампициллина/сульбактама.
- Для пациентов, получающих длительное лечение аминогликозидами, важен тщательный мониторинг функции почек и потенциальной ототоксичности.

**Таблица 16. Антибиотикотерапия ИЭ с отрицательным посевом крови (адаптировано из Brouqui et al.)**

<i>Возбудитель</i>	<i>Предлагаемая терапия<sup>a</sup></i>	<i>Исход лечения</i>
<i>Brucella</i> spp.	Доксициклин (200 мг/24 часа) плюс Котримоксазол (960 мг/12 часов) плюс Рифампицин (300 – 600мг/24 часа) на 3-6 и более месяцев <sup>b</sup> перорально	Лечение является успешным при титре антител < 1:60. Некоторые авторы рекомендуют добавлять в первые 3 недели гентамицин
<i>S. burnetti</i> (возбудитель Ку-лихорадки)	Доксициклин (100мг/24 часа) плюс гидроксихлорохин (200 – 600 мг/24 часа) <sup>c</sup> перорально (более 18 мес)	Лечение является успешным при титре IgG < 1:200, а титр IgA и IgM < 1:50
<i>Bartonella</i> spp. <sup>d</sup>	Доксициклин (100 мг/12 ч) перорально 4 недели плюс гентамицин (3 мг/сут) в/в на 2 недели	Ожидаемый успех лечения составляет 90%
<i>Legionella</i> spp.	Левифлоксацин (500мг/12ч) в/в или перорально на 6 и более недель или кларитромицин (500мг/12ч) в/в на 2 недели, затем перорально на 4 недели, плюс рифампицин (300 – 1200мг/сут)	Оптимальное лечение неизвестно
<i>Mycoplasma</i> spp.	Левифлоксацин (500мг/12ч) в/в или перорально на 6 и более месяцев) <sup>e</sup>	Оптимальное лечение неизвестно
<i>T. whipplei</i> (болезни Уиппла) <sup>f</sup>	Доксициклин (200 мг/сут) плюс гидроксихлорохин (200 – 600 мг/сут) перорально в течение 18 месяцев	Длительное лечение, оптимальная продолжительность лечения неизвестна

**Примечания:**

<sup>a</sup> ввиду нехватки исследований, оптимальная длительность лечения ИЭ при этих патогенах неизвестна. Представленные рекомендации на клинических примерах. Рекомендуется консультация инфекциониста);

<sup>b</sup> добавление стрептомицина 15 мг/кг/сут в 2 приема, в первые несколько недель решается индивидуально,

<sup>c</sup> доксициклин плюс гидроксихлорохин (с мониторингом сывороточного гидроксихлорохина) значительно лучше доксициклина,

<sup>d</sup> некоторые лечебные режимы включали аминопенициллины (ампициллин или амоксициллин, 12г в сут. в/в) или цефалоспорины (цефтриаксон, 2г/сут) в комбинации с аминогликозидами (гентамицин или нетилмицин). Дозировки, как для стрептококкового и энтерококкового ИЭ;

<sup>e</sup> более новые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин сильнее, чем ципрофлоксацин против внутриклеточных патогенов, таких как *Mycoplasma spp*, *Legionella spp*.

<sup>f</sup> лечение болезни Уипла остается, в основном, эмпирическим. В случае вовлечения центральной нервной системы, сульфадiazин 1,5г/6 ч перорально должен быть добавлен к доксициклину. Альтернатива: цефтриаксон 2г/сут, на 2-4 недели или пенициллин G (2 миллиона U каждые 4 часа) или стрептомицин (1г/сут) в/в на 2-4 недели, затем котримоксазол (800мг/12ч). Триметоприм не активен против *T. Whipplei*. При очень долгой терапии (более 1 года) сообщается об успехе.

**ИЭ, вызванный грибами**, часто встречается у наркозависимых и ослабленных пациентов. 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.

#### **Эмпирическая терапия.**

Лечение ИЭ должно быть начато незамедлительно. Три забора крови с 30 минутным интервалом должно быть получено до начала антибиотикотерапии. Схемы эмпирического лечения острой стадии ИЭ обобщены в таблице 17.

#### **Таблица 17.**

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

Антибиотик	Дозы и способ введения	Уровень достоверности	Комментарии
<b>Внебольничный эндокардит нативного клапана или поздний - протеза (≥ 12 мес после операции)</b>			
<b>1-я линия</b>			
Ампициллин плюс	<b>Взрослые.</b> 2 г внутривенно каждые 4 часа <b>Дети.</b> 1 месяц или старше: от 300 до 400 мг / кг / день внутривенно каждые 4 часа. Максимальная доза: 12 г / день 1 год или старше: от 200 до 300 мг / кг / день в / в, разделенные каждые 4-6 часов	IV	Пациентам с культуронегативным ИЭ необходима консультация инфекциониста

	Максимальная доза: 12 г / день.		
Цефазолин  или	<b>Взрослые.</b> 1 до 1,5 г в / в каждые 6 часов или 2 г в / в каждые 8 часов <b>Дети.</b> 1 месяц или старше: 100 мг / кг / сутки в / в или в / м в 3 или 4 приема. 1 год или старше: 100 мг / кг / сутки в/в в разделенных дозах каждые 8 часов Максимальная доза: 12 г / день	IV	Цефазолин следует рассматривать для пациентов, получавших предшествующую длительную в/в терапию
Цефтриаксон	<b>Взрослые.</b> 2 г в/в или в/м каждые 12-24 часа в течение не менее 4-6 недель <b>Дети.</b> 50-100 мг / кг в/в или в/м каждые 24 часа. Максимальная доза: 2-4 г / день.	IV	При длительном лечении необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек.
Гентамицин	<b>Взрослые.</b> 3 мг/кг/сут (в тяжелых случаях до 5мг/кг/сут) в/м или в / инфузионно (от 30 до 120 минут) в одной (предпочтительно) или разделенных дозах 2 раза в день. <b>Дети.</b> Недоношенные и доношенные новорожденные в возрасте 1 недели или менее: 2,5 мг/кг в/в каждые 12 часов. Новорожденные и дети: 2,5 мг/кг в/в каждые 8 часов. Дети: от 3 до 6 мг/кг/сутки в/в каждые 8 часов.	IV	Доза гентамицина подбирается для достижения пиковой концентрации в сыворотке 3-4 мкг/мл и остаточной концентрации в сыворотке < 1 мкг/мл при дробном дозировании.
<b>2-я линия</b>			
Ванкомицин  плюс	<b>Взрослые.</b> 30 мг / кг в день внутривенно каждые 8-12 часов. Максимальная доза: 2 г. Следует вводить со скоростью до 10 мг / мин или более 1 часа. <b>Дети.</b> Новорожденные. Начальная доза: 15 мг / кг внутривенно однократно. Поддерживающая доза: первая неделя жизни: 10 мг /	IV	Для пациентов с аллергией на b-лактамы. Доза ванкомицина должна подбираться для достижения остаточной концентрации 10-20 мкг/мл.

	<p>кг в / в каждые 12 часов.  После первой недели жизни:  10 мг / кг внутривенно  каждые 8 часов  Педиатрические пациенты:  10 мг / кг внутривенно  каждые 6 часов.  Максимальная суточная доза  не должна превышать 60  мг/кг.</p>		
Гентамицин	<p><b>Взрослые.</b> 3 мг/кг/сут (в  тяжелых случаях до  5мг/кг/сут) в/м или в /  инфузионно (от 30 до 120  минут) в одной  (предпочтительно) или  разделенных дозах 2 раза в  день.  <b>Дети.</b> Недоношенные и  доношенные новорожденные  в возрасте 1 недели или ПвС  менее: 2,5 мг/кг в/в каждые  12 часов. Новорожденные и  дети: 2,5 мг/кг в/в каждые 8  часов.  Дети: от 3 до 6 мг/кг/сутки  в/в каждые 8 часов.</p>	IV	<p>Доза гентамицина  подбирается для  достижения пиковой  концентрации в  сыворотке 3-4  мкг/мл и остаточной  концентрации в  сыворотке &lt; 1  мкг/мл при дробном  дозировании.</p>
<b>Ранний эндокардит протеза клапана (менее 12 мес. после операции) или нозокомиальный или не-нозокомиальный, связанный с медицинской помощью</b>			
Ванкомицин  плюс	<p><b>Взрослые.</b> 30 мг / кг в день  внутривенно каждые 8-12  часов. Максимальная доза: 2  г. Следует вводить со  скоростью до 10 мг / мин или  более 1 часа.  <b>Дети.</b> Новорожденные.  Начальная доза: 15 мг / кг  внутривенно однократно.  Поддерживающая доза:  первая неделя жизни: 10 мг /  кг в / в каждые 12 часов.  После первой недели жизни:  10 мг / кг внутривенно  каждые 8 часов  Педиатрические пациенты:  10 мг / кг внутривенно  каждые 6 часов.  Максимальная суточная доза  не должна превышать 60  мг/кг.</p>	IaV	<p>Для пациентов с  аллергией на б-  лактамы.  Доза ванкомицина  должна подбираться  для достижения  остаточной  концентрации 10-20  мкг/мл.</p>
Гентамицин	<p><b>Взрослые.</b> 3 мг/кг/сут (в  тяжелых случаях до</p>	IV	<p>Доза гентамицина  подбирается для</p>

плюс	5мг/кг/сут) в/м или в / инфузионно (от 30 до 120 минут) в одной (предпочтительно) или разделенных дозах 2 раза в день. <b>Дети.</b> Недоношенные и доношенные новорожденные в возрасте 1 недели или ПвС менее: 2,5 мг/кг в/в каждые 12 часов. Новорожденные и дети: 2,5 мг/кг в/в каждые 8 часов. Дети: от 3 до 6 мг/кг/сутки в/в каждые 8 часов.		достижения пиковой концентрации в сыворотке 3-4 мкг/мл и остаточной концентрации в сыворотке < 1 мкг/мл при дробном дозировании.
Рифампицин	<b>Взрослые.</b> 900 мг/сут перорально/ внутривенно, дробное дозирование каждые 8 часов <b>Дети.</b> Противопоказан до 18-ти лет	ПвС	Рифампицин рекомендуется только при ИЭПК и должен быть начат на 3-5 дней позже ванкомицина и гентамицина.. При связанном с медицинской помощью ИЭ нативного клапана рекомендуют, если в учреждении доля MRSA > 5 %, комбинацию хлораксацилина* плюс ванкомицина до определения чувствительности S. aureus

**Примечания:**

- 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);
- рекомендовано мониторирование доз гентамицина и ванкомицина.

**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.

Для проведения эффективной АБТ необходимыми условиями являются:

- раннее начало лечения (промедление с назначением АБ от 2-х до 8 недель от начала заболевания снижает выживаемость в два раза);
- использование максимальных суточных доз 2-х или 3-х бактерицидных антибиотиков (АБ) с парентеральным методом введения;

- проведение АБТ не менее 4-6 недель при своевременно начатом лечении и 8-10 недель при поздно начатом лечении;
- использование АБ с учетом чувствительности к ним микроорганизмов;
- замена АБ при возникновении резистентности микроорганизмов в течение 3-4 дней;
- Средняя продолжительность лечения при стрептококковом ИЭ должна составлять 4 недели, при стафилококковом и грамотрицательном ИЭ – 6-8 недель. В рекомендации [1]: включены еще **несколько подходов к лечению**:
- В связи с незначительным клиническим эффектом и нефротоксичностью применение аминогликозидов при стафилококковом ИЭНК больше не рекомендуется. При наличии показаний по другим состояниям, аминогликозид следует применять 1 раз в день, для снижения нефротоксичности.
- Применение рифампицина рекомендовано у пациентов с внутрисердечным инородным телом (включая ИЭПК) после 3-5-дневной АБТ, когда устранена бактериемия.
- 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.
- До сих пор используется минимальная подавляющая концентрация Института клинических и лабораторных стандартов вместо пограничных значений Европейского комитета по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам.
- Несмотря на то, что консенсус был достигнут относительно многих антимикробных препаратов, оптимальные схемы лечения стафилококкового ИЭ и эмпирической терапии до сих пор обсуждаются [1,6 -9].

#### **5.4 Хирургическое вмешательство [1,12,13]:**

**Осложнения левостороннего клапанного инфекционного эндокардита и их лечение.** Основными показаниями к раннему проведению хирургического вмешательства являются СН, неконтролируемая инфекция и угроза эмболий. [12,13]

Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях представлено в таблицах – 18,19.

**Таблица 18.**

#### **Показания и сроки оперативного вмешательства при левостороннем клапанном ИЭ (ИЭНК или ИЭПК)**

<i>Показания к операции</i>	<i>Время<sup>a</sup></i>	<i>КР<sup>b</sup></i>	<i>УД<sup>c</sup></i>
<b>А – Сердечная недостаточность</b>			
Аортальный или митральный ИЭНК или ИЭПК с тяжелой острой регургитацией, обструкцией или	Экстренно	I	B

фистулой, ведущим к рефрактерному отеку легких или кардиогенному шоку			
Аортальный или митральный ИЭНК или ИЭПК с тяжелой острой регургитацией, обструкцией, вызывающий симптомы сердечной недостаточности или ЭхоКГ признаки плохой гемодинамики	Неотложно	I	B
<b>Б – Неконтролируемая инфекция</b>			
Локальные неконтролируемые инфекции (абсцесс, ложная аневризма, свищ, увеличивающиеся вегетации)	Неотложно	I	B
Инфекция, вызванная грибками или мультирезистентными микроорганизмами	Неотложно/отложить	I	C
Персистирующие положительные посевы крови, несмотря на соответствующую АБТ и адекватную санацию метастатических очагов	Неотложно	IIa	B
ИЭПК, вызванный стафилококками или не-НАСЕК грамотрицательными бактериями	Неотложно/отложить	IIa	C
<b>В - Профилактика эмболий</b>			
Аортальный или митральный ИЭНК или ИЭПК с вегетациями > 10 мм с одним или более эпизодом эмболий, несмотря на адекватную АБТ	Неотложно	I	B
Аортальный или митральный ИЭНК с вегетациями > 10 мм, ассоциированный с тяжелым стенозом клапана или регургитацией, и низким операционным риском	Неотложно	IIa	B
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с изолированной очень большой вегетацией (> 30 мм)	Неотложно	IIa	B
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с изолированной большой вегетацией > 15 мм при условии отсутствия других показаний для хирургического лечения	Неотложно	IIb	C

**Примечание:** <sup>a</sup> – экстренная хирургия в течение 24 ч; неотложная – на протяжении нескольких дней; отложить – после как минимум 1-2 недель АБТ; *b* - Класс рекомендаций; *c* - Уровень доказательности

При хирургических вмешательствах на сердце и сосудах АБП следует начинать непосредственно перед операцией, повторять во время вмешательства, если таковое продлевается, и заканчивать через 48 ч после него (таблица 19).

**Таблица 19. Рекомендации по АБП ИЭ перед сердечно-сосудистыми вмешательствами**

Рекомендации	КР	УД
Дооперационный скрининг на назальное носительство золотистого стафилококка необходим всем больным перед плановыми кардиальными вмешательствами	I	A
Периоперационную профилактику ИЭ следует провести перед имплантацией кардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора	I	B
Потенциальные источники сепсиса должны быть устранены более чем за 2 нед до протезирования клапана или имплантации других внутрисердечных или внутрисосудистых инородных материалов, за исключением urgentных случаев	IIa	C
Периоперационная АБП показана в случаях хирургического/транскатетерного протезирования клапана или имплантации внутрисосудистого искусственного или другого инородного материала	IIa	C
Систематическое местное лечение без обследования на наличие золотистого стафилококка не рекомендуется	III	C

**Правосторонний инфекционный эндокардит.** Помимо пациентов с кардиостимуляторами, кардиовертером-дефибриллятором, центральным венозным катетером или ВПС, он может возникать у внутривенных инъекционных наркоманов, особенно ВИЧ-серопозитивных, а также у иммуносупрессивных больных. Наиболее частым (в 60-90 % случаев) возбудителем правостороннего ИЭ является золотистый стафилококк, особенно его метициллинустойчивые штаммы.

Начальное лечение включает пенициллины, устойчивые к воздействию пенициллиназы, ванкомицин или даптомицин в комбинации с гентамицином. Оперативное лечение правостороннего ИЭ у инъекционных наркоманов целесообразно при:

- правосторонней СН из-за тяжелой трикуспидальной регургитации с плохим ответом на диуретики, IIaC;
- ИЭ, вызванном возбудителями, плохо поддающимися эрадикации (например грибковое поражение), или же бактериемии, продолжающейся не менее 7 дней, несмотря на адекватную АБТ (золотистый стафилококк, синегнойная палочка), IIaC ;



- наличии вегетаций на трикуспидальном клапане размером  $\geq 20$  мм, сохраняющихся после рецидивирующей легочной эмболии с/без сочетающейся правосторонней СН, ПаС .

**Инфекционный эндокардит с вовлечением имплантируемых внутрисердечных электронных устройств.** Факторы риска развития инфекций после имплантации интракардиального электронного устройства – почечная недостаточность, использование кортикостероидов, застойная СН, образование гематомы, сахарный диабет и прием антикоагулянтов. В таблице 20 обобщены основные принципы диагностики, лечения и профилактики ИЭ у пациентов с имплантированным интракардиальным устройством.

**Таблица 20. Диагностика, лечение и профилактика ИЭ у пациентов с имплантированным интракардиальным устройством.**

<b>Рекомендации</b>	<b>КР<sup>a</sup></b>	<b>УД<sup>b</sup></b>
<b>Диагностика</b>		
Перед началом АБТ рекомендуется выполнить $\geq 3$ посева крови	I	C
После удаления устройства показано определение культуры микроорганизмов на электродах кардиостимулятора	I	C
Трансэзофагеальная ЭхоКГ рекомендована всем пациентам с имплантированным кардиоустройством при подозрении на инфекцию с наличием позитивных/негативных посевов крови вне зависимости от результатов трансторакальной ЭхоКГ для определения наличия/отсутствия ИЭ с вовлечением имплантированных электродов и инфицированием сердечных клапанов	I	C
Проведение внутрисердечной ЭхоКГ может быть рассмотрено у больных с предполагаемой инфекцией с вовлечением посевов крови и негативными результатами трансторакальной и трансэзофагеальной ЭхоКГ	IIb	C
Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами и <sup>18</sup> F-ФДГ ПЭТ/КТ должны рассматриваться как дополнительные методы исследования у пациентов с предполагаемой инфекцией, позитивными результатами посевов крови и негативными результатами ЭхоКГ	IIb	C
<b>Принципы лечения</b>		
Длительная (до и после извлечения) АБТ и полное удаление кардиоустройства рекомендованы при подтверждении инфекции	I	C
Извлечение устройства должно рассматриваться при подозрении на наличие очага скрытой инфекции	IIa	C
У пациентов с ЭНК или ЭПК и наличием у них	IIb	C

внутрисердечного устройства при условии отсутствия признаков ассоциированной инфекции может быть рассмотрена необходимость извлечения такового		
<b>Принципы извлечения кардиоустройства</b>		
Чрескожное извлечение устройства рекомендовано для всех пациентов с инфекцией с вовлечением интракардиальных устройств, даже при наличии у них вегетаций > 10 мм	I	B
Хирургический подход удаления устройства должен рассматриваться тогда, когда чрескожный метод невозможен, а также при тяжелом деструктивном ИЭ трехстворчатого клапана	IIa	C
Хирургическое удаление устройства может рассматриваться у пациентов с вегетациями > 20 мм	IIb	C
<b>Реимплантация</b>		
После удаления инфицированного устройства рекомендуется пересмотреть необходимость реимплантации нового кардиоустройства	I	C
При наличии показаний реимплантация может быть отложена с целью проведения АБТ	IIa	C
Временный ипсилатеральный активный метод фиксации должен рассматриваться у лиц, нуждающихся в кардиостимуляции и в соответствующей АБТ перед реимплантацией	IIb	C
Проведение временной электрокардиостимуляции не рекомендовано	III	C
<b>Профилактика</b>		
Перед имплантацией интракардиальных устройств показано проведение АБТ	I	B
За исключением urgentных ситуаций, перед имплантацией чужеродного интракардиального материала необходимо в течение $\geq 2$ нед устранить все возможные источники сепсиса	IIa	C

**Примечание:** <sup>a</sup> – Класс рекомендаций; <sup>b</sup> - Уровень доказательности.

Неврологические осложнения возникают у 15-30 % больных ИЭ и в основном являются следствием эмболий. Наиболее часто осложняется неврологическими нарушениями ИЭ, ассоциированный с *S. aureus*. [13].

Рекомендации по ведению больных с неврологическими осложнениями ИЭ представлены в таблице 21. [1,13]

**Таблица 21. Ведение неврологических осложнений ИЭ.**

Рекомендации	КР <sup>a</sup>	УД <sup>b</sup>
После бессимптомной эмболии или транзиторной ишемической атаки кардиохирургическое вмешательство (при наличии показаний) рекомендуется проводить без промедления	I	B
Нейрохирургическое лечение и эндоваскулярная терапия показаны при очень больших, увеличивающихся или разорвавшихся внутричерепных инфекционных аневризмах	I	C
После внутричерепного кровоизлияния оперативное лечение, как правило, должно быть отложено на $\geq 1$ мес	IIa	B
После инсульта хирургическое вмешательство, показанное в связи с наличием СН, неконтролируемой инфекции, абсцесса или при сохраняющемся высоком риске эмболии, следует рассматривать без каких-либо задержек до развития комы, а наличие кровоизлияния в мозг должно быть исключено по результатам КТ или МРТ	IIa	B
Инфекционные внутричерепные аневризмы следует искать у пациентов с ИЭ и неврологическими симптомами при помощи КТ или МРТ. Если после неинвазивные методы отрицательны, а подозрение остается на наличие аневризм, рекомендовано выполнить ангиографию	IIa	B

**Примечание:** <sup>a</sup> - Класс рекомендаций; <sup>b</sup> - Уровень доказательности

### 5.5. Дальнейшее ведение [5]:

Динамическое наблюдение с проведением лабораторных исследований: ОАК, СРБ; инструментальных исследований: ЭКГ, ТТЭ должны проводиться после завершения антибактериальной терапии на 1, 3, 6 и 12 месяце в течение первого года.

**Профилактические мероприятия.** У лиц с высоким риском возникновения ИЭ при выполнении вмешательств, которые могут сопровождаться бактериемией, необходимо проводить антибиотикопрофилактику (АБП) [11]. В таблице 22 представлены эти состояния.

**Таблица 22. Состояния, при которых имеется высокий риск развития ИЭ и которые требуют АБП при выполнении процедур, ассоциированных с высоким риском бактериемии**

Рекомендации	КР	УД
АБП должна проводиться у пациентов с высоким риском возникновения ИЭ при: – установке клапанных протезов или протезных материалов, используемых для клапанной коррекции; – эпизодах ИЭ в анамнезе; – наличии врожденных пороков сердца (ВПС):	IIa	C

<ul style="list-style-type: none"> <li>• ВПС «синего» типа;</li> <li>• ВПС, корригированных с помощью протезного материала (хирургически или чрескожно), в течение 6 мес после процедуры либо пожизненно при наличии остаточных дефектов резидуального шунта или клапанной регургитации</li> </ul>		
Профилактика антибиотиками не рекомендуется при всех других формах клапанной или врожденной патологии сердца	Ш	С

Хотя АБП не показана пациентам с умеренным риском возникновения ИЭ (двустворчатый аортальный клапан, пролапс митрального клапана, кальциноз аортального клапана и др.), больные категорий как высокого, так и умеренного риска должны быть проинформированы о необходимости проведения неспецифической профилактики. Она включает регулярные осмотры стоматолога, дезинфекцию ран, эрадикацию или уменьшение выраженности хронической бактериальной инфекции, отказ от пирсинга и татуировок, ограничение использования внутривенных катетеров и инвазивных процедур.

Основной целью АБП ИЭ при стоматологических процедурах у лиц с высоким риском его возникновения является эрадикация стрептококка ротовой полости. Режимы применения антибактериальных препаратов у таких пациентов представлены в таблице 23. [1,11]

**Таблица 23. Рекомендации по АБП ИЭ при проведении стоматологических манипуляций у пациентов высокого риска.**

Ситуация	Антибиотик	Однократная доза за 30-60 мин до процедуры	
		Взрослые	Дети
Аллергия на пенициллин или ампициллин отсутствует	Амоксициллин или ампициллин*	2г перорально или в/в	50 мг/кг перорально или в/в
Есть аллергия на пенициллин или ампициллин	Клиндамицин	600 мг перорально или в/в	20 мг/кг перорально или в/в

**Примечание:** \*Альтернатива амоксициллину или ампициллину – цефалексин 2 г (50 мг/кг для детей) внутривенно, цефазолин или цефтриаксон 1 г (50 мг/кг для детей) внутривенно. Цефалоспорины не должны использоваться у пациентов с анафилаксией, ангионевротическим отеком или крапивницей после применения пенициллина и ампициллина в связи с перекрестной чувствительностью.

### 5.6 Индикаторы эффективности лечения:

- улучшение клинических показателей (самочувствие, объективные признаки – температура, ЧСС, ЧД, симптомы СН, нарушения ритма и др.);
- нормализация лабораторных показателей;

- нормализация или стабилизация ЭКГ изменений;
- ЭхоКГ: улучшение систолической, диастолической функции, нормализация или тенденция к улучшению структурных показателей, регургитаций, исчезновение тромбов при их наличии и др.;
- отсутствие осложнений при интервенционных и хирургических методах лечения.

## **6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:**

### **6.1 Список разработчиков:**

- 1) Жусупова Гульнар Каирбековна – доктор медицинских наук, кардиолог, заведующая кафедрой внутренних болезней №3 НАО «Медицинский университет Астана», г Нур-Султан.
- 2) Абсеитова Сауле Раимбековна – доктор медицинских наук, кардиолог, профессор Южно-Казахстанской медицинской академии.
- 3) Смаилова Галия Тулеуовна – кандидат медицинских наук, кардиолог, доцент кафедры внутренних болезней №3 НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан.
- 4) Макалкина Лариса Геннадьевна – кандидат медицинских наук, PhD, клинический фармаколог, доцент кафедры клинической фармакологии НАО «Медицинский университет Астана», г Нур-Султан.

### **6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.**

### **6.3 Рецензент:**

- 1) Бедельбаева Гульнара Габдуалиевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапевтических дисциплин Института дополнительного и профессионального образования АО «Национальный медицинский университет».

**6.4 Условия пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

### **6.5 Список использованной литературы:**

- 1) 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) // European Heart Journal – 2015. – Vol. 36 (44). – P. 3075-3128.
- 2) Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and by the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer European Heart Journal (2009) 30, 2369 – 2413 doi:10.1093/euroheartj/ehp285

- 3) Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-638 (94).
- 4) Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ P.R. Laboratory diagnosis of infective endocarditis // *Journal of clinical microbiology*. 2017. № 9(55). С. 2599-2608.
- 5) Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006;92:124-130.
- 6) Котова Е.О., Домонова Э.А., Караулова Ю.Л., Мильто А.С., Писарюк А.С., Сильвейстрова О.Ю., Шипулина О.Ю., Шипулин Г.А., Моисеев В.С. Инфекционный эндокардит: значение молекулярно-биологических методов в этиологической диагностике // *Терапевтический архив*. 2016. № 11 (88). С. 62-67.
- 7) Iversen K. (и др.) Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis // *New England Journal of Medicine*. 2019. №5 (380). С. 415-424.
- 8) Infective endocarditis. *BMJ Best Practice* topic is based on the web version that was last updated: Mar 10, 2020.
- 9) Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Oct 13;132(15):1435-86.
- 10) Данилов А. И., Козлов Р. С., Козлов С. Н., Дехнич А. В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации // *Антибиотики и химиотерапия*. 2017; 62 (1–2): 7–11.
- 11) Moulds RF, Jeyasingham MS. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis: time to rethink. *Med J Aust* 2008;189:301-302.
- 12) Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, Song JM, Choo SJ, Chung CH, Song JK, Lee JW, Sohn DW. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012;366:2466–2473.
- 13) Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Nouredine M, Plata A, Lomas JM, Galvez-Acebal J, Hidalgo-Tenorio C, Ruiz-Morales J, Martinez-Marcos FJ, Reguera JM, Torre-Lima J, de Alarcon GA. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation* 2013; 127:2272–2284.

## Приложение 1

### Правила забора анализа.

**Культуры крови.** Правила забора анализа: Три забора крови (включая, по крайней мере, один аэробный и один анаэробный), по 10 мл крови, из периферической вены с тщательным соблюдением стерильности, до назначения антибактериальной терапии (желательно). Забора проб из центральных венозных катетеров следует избегать в связи с высоким риском примесей (ложноположительных, как правило, стафилококковых). Культуры должны быть инкубированы в обоих - аэробной и анаэробной средах для выявления *Bacteroides* и *Clostridium*. При отрицательном результате на 5 день, субкультура на пластине шоколадного агара позволит идентифицировать редкий возбудитель.

## Приложение 2

### Исследование материала с целью идентификации КНИЭ

Возбудитель	Диагностические процедуры
<i>Brucella spp.</i>	Культура крови, культуральное, серологическое, иммуногистологическое исследования и полимеразная цепная реакция (ПЦР) хирургического материала
<i>Coxiella burnetii</i>	Серология (IgG фазы 1 > 1:800); культура ткани, иммуногистология и ПЦР хирургического материала
<i>Bartonella spp.</i>	Культура крови, серологическое, культуральное, иммуногистологическое исследования и ПЦР хирургического материала
<i>Tropheryma whipplei</i>	Гистология и ПЦР хирургического материала
<i>Mycoplasma spp.</i>	Серологическое, культуральное, иммуногистологическое исследования и ПЦР хирургического материала
<i>Legionella spp.</i>	Культура крови, серологическое, культуральное, иммуногистологическое исследования и ПЦР хирургического материала
<i>Fungi</i>	Культура крови, серологическое, культуральное исследования и ПЦР хирургического материала

## Приложение 3

### Характеристика специализированного центра и роль «команда эндокардит».

Характеристика специализированного центра
1. Немедленный доступ к диагностическим процедурам должен быть возможен, включая ЭхоКГ (в т.ч. чреспищеводную), КТ, МРТ или ядерную

визуализацию.

2. Немедленный доступ к кардиохирургии должен быть возможен, во время ранней стадии заболевания, в частности, в случае осложненного ИЭ ( СН, абсцесс, большая вегетация, неврологические и эмболические осложнения).

3. Должны присутствовать несколько специалистов (Команда сердца), включая как минимум кардиологов, кардиохирургов, анестезиологов, инфекционистов, микробиологов и , если возможно, специалиста по заболеванию клапанов, ВПС, удалению пейсмекера, эхокардиографии и другие методы визуализации, неврологов, а также нейрохирургические возможности и интервенционная нейрорадиология.

#### **Роль «команды эндокардита»**

1. «Команда эндокардита» должна собираться на регулярной основе в целях обсуждения случая, принятия решения по хирургии, определения стратегии последующего наблюдения.

2. «Команда эндокардита» выбирает тип , длительность и способ АБТ, в соответствии со стандартизированным протоколам, следуя современным рекомендациям.

3. «Команда эндокардита» должна участвовать с национальных, международных регистрах, публично сообщать о смертности и числе осложнений в их центре, быть вовлеченной в программы улучшения качества, как и в программы обучения пациентов .

4. Наблюдение должно быть организовано на основе амбулаторного посещения с частотой зависящей от клинического состояния пациента ( идеально в 1,2,3, 6, и 12 месяцы, после выписки), так как большинство событий происходит в этот период.

## **Приложение 4**

### **Рекомендации по направлению пациентов с ИЭ в специализированный центр**

<b>Рекомендации</b>	<b>Класс</b>	<b>Уровень</b>
Пациенты с осложненным ИЭ должны проходить диагностику и лечение в специализированном центре уже на ранней стадии, с немедленно доступным хирургическими возможностями, междисциплинарной «Командой эндокардита», включая инфекциониста, микробиолога, кардиолога, специалиста по визуализации, кардиохирурга и если нужно, эксперта по ВПС	Па	В
Больным неосложненным ИЭ, которые проходят лечение в неспециализированных медицинских центрах, должны быть обеспечены ранняя и регулярная коммуникация со специализированным центром или,	Па	В



когда нужно, посещение этого центра		
-------------------------------------	--	--