

Г.Г. Тарадин*^{1,2}, Е.Ю. Пономарева³, Г.А. Игнатенко¹,
Н.Т. Ватутин^{1,2}, Б.Д. Прендергаст⁴

¹— ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина

²— ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк, Украина

³— ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

⁴— Отделение кардиологии, Госпиталь Св. Томаса, Лондон, Великобритания

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА: ОТ ИСТОРИИ КОНЦЕПЦИИ ДО СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

G.G. Taradin*^{1,2}, E.Yu. Ponomareva³, G.A. Ignatenko¹,
N.T. Vatutin^{1,2}, B.D. Prendergast⁴

¹— State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine

²— State Institution «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk, Ukraine

³— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky», Saratov, Russia

⁴— Department of Cardiology, St. Thomas Hospital, London, United Kingdom

Antibiotic Prophylaxis of Infective Endocarditis: From the History of the Concept to Modern Recommendations (Review)

Резюме

В настоящем обзоре освещаются современные представления о профилактике инфекционного эндокардита. Описывается история развития концепции антибактериальной профилактики инфекционного эндокардита, основные подходы и обоснование изменения принципов антибактериальной профилактики в последние годы. Подробно освещаются последние принятые международные и национальные рекомендации, в частности, Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов и Японского общества по кровообращению. Представлена критическая оценка принятых ранее международных рекомендаций с анализом влияния частичного или полного ограничения антибактериальной профилактики на заболеваемость инфекционного эндокардита и частоту его осложнений.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, профилактика, антибиотики, антибактериальная профилактика, международные рекомендации

Благодарность

Авторы выражают свою искреннюю признательность Thomas Cahill (Oxford Heart Centre, Oxford University Hospitals, Oxford, Великобритания) и Mark Dayer (Department of Cardiology, Taunton and Somerset NHS Trust, Taunton, Somerset, Великобритания) за неоценимую помощь в подготовке рукописи

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 09.01.2020 г.

Принята к публикации 15.03.2020 г.

*Контакты: Геннадий Геннадьевич Тарадин, e-mail: taradin@inbox.ru

*Contacts: Gennadiy G. Taradin, e-mail: taradin@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>

Для цитирования: Тарадин Г.Г., Пономарева Е.Ю., Игнатенко Г.А. и др. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА: ОТ ИСТОРИИ КОНЦЕПЦИИ ДО СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(2): 119-130. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-119-130

Abstract

The presented review highlights current understandings of prophylaxis for infective endocarditis (IE). The historic aspects of the concept development of antibacterial prophylaxis (ABP) for IE, the main approaches and the rationale for changing the principles of ABP in recent years are described. There are detailed clarifications of published international and national recommendations, in particular, of European Society of Cardiology, National Institute for Health and Clinical Excellence, American Heart Association/American College of Cardiology and Japanese Circulation Society. The critical estimation of earlier adopted international guidelines with analysis of influence of partial or absolute ABP restrictions on the incidence of IE and its complications including fatality rate are presented.

Key words: *infective endocarditis, prophylaxis, antibiotics, antibacterial prophylaxis, international guidelines*

Gratitude

The authors express their sincere gratitude to Thomas Cahill (Oxford Heart Center, Oxford University Hospitals, Oxford, UK) and Mark Dayer (Department of Cardiology, Taunton and Somerset NHS Trust, Taunton, Somerset, UK) for their invaluable assistance in preparing the manuscript

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 09.01.2020

Accepted for publication on 15.03.2020

For citation: Taradin G.G., Ponomareva E.Yu., Ignatenko G.A. et al. Antibiotic Prophylaxis of Infective Endocarditis: From the History of the Concept to Modern Recommendations (Review). The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(2): 119-130. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-119-130

АБ — антибиотик, АБП — антибактериальная профилактика, АБР — антибиотикорезистентность, ВПС — врождённый порок сердца, ИЭ — инфекционный эндокардит, ОРЛ — острая ревматическая лихорадка, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, АНА — Американская Ассоциация Сердца, АСС — Американская Коллегия Кардиологов, ESC — Европейское Общество Кардиологов, NICE — Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании, JCS — Японское Общество по Кровообращению

Введение

Несмотря на значительные достижения в диагностике, антибактериальной терапии, кардиохирургическом лечении инфекционного эндокардита (ИЭ), принятие согласительных документов, определяющих оптимальные стратегии ведения пациентов, это заболевание и сегодня, в XXI веке, характеризуется тяжелыми осложнениями и неблагоприятным прогнозом [1-6]. Уровень внутрибольничной летальности при ИЭ достигает 20% [7-9], а годичной — 40% [10-13], что превышает таковой при некоторых видах рака. В таких условиях профилактика ИЭ представляется одной из важнейших задач научной и практической медицины. Разработка и реализация мер антибактериальной профилактики (АБП) ИЭ осуществляется с середины XX столетия и предполагает воздействие на бактериемию, как ключевой механизм развития клапанной инфекции у пациентов с риском развития ИЭ перед инвазивными медицинскими манипуляциями [14-16]. К таким пациентам, в частности, относятся лица с врожденными и приобретенными пороками сердца, искусственными клапанами, перенесшие ранее ИЭ [15, 17, 18]. АБП применяется как для предотвращения первого эпизода ИЭ нативного клапана, так и его рецидивов, а также ИЭ протезированного клапана [10, 19]. Следует отметить, что вопросы АБП ИЭ являются одни-

ми из самых сложных и дискуссионных среди всех стратегических аспектов проблемы ИЭ, несмотря на систематически обновляющиеся международные рекомендации авторитетных кардиологических обществ [4, 16]. В немалой степени этому способствует относительная редкость ИЭ и, как следствие, отсутствие рандомизированных клинических исследований (РКИ) по АБП [6]. Различные мнения высказываются относительно выделения категорий пациентов высокого риска, подлежащих профилактическому назначению антибиотиков (АБ), характера медицинских манипуляций, режимов АБП и т.п. Кроме того, подходы к АБП ИЭ претерпевают изменения с течением времени по мере накопления научных данных, в большей степени полученных из наблюдательных исследований. Принятие решения об АБП ИЭ требует учета и таких аспектов проблемы, как антибиотикорезистентность (АБР), побочные эффекты антибактериальной терапии, включая развитие анафилактических реакций [20, 21]. В настоящем обзоре, выполненном коллективом авторов, обладающих опытом ведения пациентов с ИЭ, предпринята попытка проанализировать исторические и современные подходы к АБП ИЭ, в том числе, в различных странах, оценить результаты внедрения рекомендаций по АБП в отношении заболеваемости ИЭ, обсудив при этом существующие спорные моменты.

История вопроса

В 1909г. Thomas Horder на основании анализа 150 случаев ИЭ высказал предположение об этиологической роли *Streptococcus viridans* (*S. viridans*), обитающего в полости рта, у пациентов с заболеваниями сердца [22]. В 1923г. T.Lewis и R.Grant [23] предположили, что ИЭ может вызываться бактериями, попадающими в системную циркуляцию после стоматологических процедур. Чуть позже С.С. Okell и S.D. Elliot изолировали *S. viridans* в гемокультуре у 84 (61%) из 138 больных ИЭ [24]. В работе 1941г. С.В. Thomas с соавт. впервые приводятся результаты профилактики острой ревматической лихорадки (ОРЛ) сульфаниламидом. Исследователи сравнивали течение основного заболевания и его исход в группах больных, получавших и не получавших сульфаниламид. Хотя работа посвящена оценке влияния профилактического приёма сульфаниламида у больных с ОРЛ, авторы описывают два случая ИЭ, закончившихся смертью больных, наблюдавшихся только в группе пациентов без антибактериальной терапии. В этой же группе отмечено ещё два летальных исхода: вследствие ОРЛ и «острого заболевания неустановленной природы». При этом в группе больных, получавших сульфаниламид, смертельных исходов не было [25]. В конце 30-х годов прошлого столетия были опубликованы первые руководства по применению различных сульфаниламидов с целью АБП ИЭ у больных с клапанными пороками, подвергающихся разнообразным стоматологическим вмешательствам [26].

В 1955 году впервые в официальное руководство Американской Ассоциации Сердца (АНА) АБП включены рекомендации по АБП ИЭ у больных с предрасполагающими кардиальными заболеваниями [14]. В тексте руководства АБП ИЭ определена как «хорошая медицинская и стоматологическая практика». После этого рекомендации по АБП обновлялись 9 раз до 1997г., и изменения в основном касались стоматологических и пульмонологических вмешательств, выбора, способа введения и дозировки АБ [27]. Вслед за американскими рекомендациями стали появляться руководства научных обществ в разных странах мира [16].

Стрептококки ротовой полости являются комменсальной флорой, ответственной за 10-30 % случаев ИЭ в зависимости от географического места, профиля факторов риска и социально-демографических характеристик исследуемой группы населения [3, 15, 28].

Подход к АБП ИЭ, разработанный на основании данных наблюдательных исследований и результатов, полученных на моделях животных, направлен на предупреждение прикрепления бактерий к эндокарду после транзитной бактериемии вследствие инвазивных процедур [28]. Считается, что преходящая бактериемия возникает в условиях плохой гигиены полости рта, заболеваний пародонта, после

стоматологических процедур или манипуляций с зубами и дёснами в повседневной активности человека (например, чистка зубов щёткой, зубочистками, жевательной резинкой и пр.) и в части случаев предшествует развитию ИЭ [28-31]. Разумеется, бактериемия, предрасполагающая к развитию ИЭ, может возникнуть не только вследствие одонтогенного инфицирования кровотока, но и после аортокоронарного шунтирования, процедур, сопровождающихся повреждением кожи, вмешательства на раневой поверхности, пункционной биопсии костного мозга, проведения некоторых эндоскопических исследований, в частности, бронхоскопии и т.п. [32, 33].

Свыше 50 лет АБП назначалась перорально больным, имеющим риск ИЭ и подвергающимся разнообразным стоматологическим вмешательствам. Существенные изменения в АБП ИЭ произошли за последние 10-12 лет, и их главной особенностью стало существенное ограничение показаний для применения АБ для профилактики ИЭ [34]. В 2007-2009гг. ряд ассоциаций, включая Европейское общество кардиологов (ESC), Американскую коллегию кардиологов (ACC), АНА и Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (NICE), выпустили рекомендации, в той или иной степени ограничивающие применение АБП [27, 35, 36].

В странах Европы и США введены относительные ограничения АБП для лиц, имеющих наивысший риск развития ИЭ (например, ранее перенесённый ИЭ, врождённый порок сердца (ВПС), ревматический эндокардит в анамнезе и отобранные реципиенты для трансплантации сердца) при инвазивных стоматологических процедурах [10, 37]. В Великобритании рекомендации NICE предлагали полностью отказаться от профилактики ИЭ (тотальное ограничение АБП) в 2008г. Однако позже, в июле 2016г., эксперты NICE смягчили это положение [38].

Идея относительного или тотального ограничения АБП исходила из трёх предпосылок. Во-первых, характерной чертой современной медицины является все большее стремление к доказательной практике, и разработанные рекомендации основываются на результатах тщательно спланированных рандомизированных клинических исследований (РКИ). Однако в ближайшее время пока не ожидается проведение РКИ, объективно оценивающих эффективность АБП ИЭ. Во-вторых, подвергается сомнению относительная важность стоматологических процедур, как чуть ли ни единственного источника бактериемии и непосредственные причины ИЭ, особенно в сравнении с другими «входными воротами» или транзитной бактериемией, возникающей в повседневной жизни [29-31, 39]. И, в-третьих, в группах умеренного риска (в Англии — высокого) общий вред от применения АБ (в особенности, развитие анафилактических реакций и АБР) послужил весомым аргументом против использования

АБП. Руководящий комитет NICE также посчитал, что АБП экономически не выгодна вследствие недостатка доказательств её эффективности и предполагаемых высоких рисков, связанных с возникновением и лечением анафилаксий [15, 31].

Обсуждая один из важнейших контраргументов широкого использования АБ — АБР, следует отметить, что в последнее время увеличивается разрыв между разработкой новых препаратов и постоянной изменчивостью штаммов микроорганизмов [40-42]. Микроорганизмы, находясь под воздействием лекарственных препаратов, оснащены целым арсеналом противодействующих механизмов, способных уменьшить либо полностью нивелировать эффективность АБ [40-42]. АБР, присущая многим патогенам к практически любому АБ, осложняющая ведение больных с инфекционными заболеваниями, включая ИЭ [21], отчасти обусловлена неоправданно частым назначением антибактериальных средств в клинической практике.

Действующие национальные и международные рекомендации по профилактике инфекционного эндокардита

1. Рекомендации Европейского общества кардиологов, 2015 г.

Изданные рекомендации ESC 2015г. [37, 43], касающиеся АБП ИЭ, были разработаны с учётом имеющегося опыта, изложенного в предыдущем руководстве [36] и результатов внедрения жесткого ограничения АБП в руководстве NICE, 2008г. [43].

Рекомендации ESC 2015г. поддерживают принцип назначения АБП пациентам с высоким риском ИЭ по следующим причинам:

- остаётся неопределенность в отношении оценок риска ИЭ;
- худший прогноз ИЭ у пациентов высокого риска, особенно у пациентов с эндокардитом искусственного клапана сердца (ИКС);
- количество пациентов с высоким риском ИЭ гораздо меньше, чем пациентов с промежуточным риском, что в целом снижает потенциальный вред неблагоприятных последствий АБП.

Согласно рекомендациям ESC 2015г. пациенты, имеющие наивысший риск ИЭ, представлены тремя категориями:

1. Больные с искусственным клапаном или искусственным материалом, использованным при хирургической коррекции клапана. К этой группе относятся также лица с протезными материалами/клапанами, установленными катетерными методами и гомографтами.
2. Больные с перенесенным ИЭ.
3. Пациенты с непрооперированным цианотичным врожденным пороком сердца (ВПС) или имею-

щие ВПС с постоперационными паллиативными шунтами, кондуитами или другими протезами. После хирургической коррекции без резидуальных дефектов Рабочая группа по ведению инфекционного эндокардита ESC (Рабочая группа) рекомендует проведение АБП ИЭ в течение первых 6 мес после процедуры до полной эндотелиализации протезного материала.

Больным, имеющим промежуточный или высокий риск ИЭ, следует советовать соблюдать мероприятия по дентальной и кожной гигиене. Эти меры по общей гигиене применимы для больных и работников здравоохранения и идеально подходят для населения в целом, учитывая тот факт, что ИЭ развивается и без кардиальных факторов риска [37].

АБП рекомендуется всем пациентам, подвергающимся «процедурам риска», что включает манипуляции в области дёсен или периапикальных тканей (в том числе удаление налёта и процедуры в канале корня), а также слизистой рта.

Рабочая Группа полагает, что в связи с недостатком данных, нет противопоказаний устанавливать импланты всем лицам, имеющих риск ИЭ. Также нет убедительных доказательств, что бактериемия, возникающая после процедур на респираторном, желудочно-кишечном и мочеполовом трактах, включая вагинальные роды или роды с помощью кесарева сечения, после дерматологических или мышечно-скелетных манипуляций, может привести к ИЭ, поэтому в этих случаях АБП не требуется.

Таким образом, АБП показана лишь пациентам, имеющим наивысший риск ИЭ и подвергающимся выполнению стоматологических процедур высокого риска [37]. В таблице 1 представлены основные режимы АБП, рекомендованные перед стоматологическими процедурами. Не рекомендуется применять фторхинолоны и гликопептиды из-за недоказанной их эффективности и возможного развития АБР [37].

Назначение системных АБ не рекомендуется при выполнении нестоматологических вмешательств. АБП ИЭ необходима в случаях, когда инвазивные процедуры выполняются в процессе лечения инфекций. Например, больные, относящиеся к высокому риску ИЭ в связи с имеющейся кардиальной патологией, которым необходима инвазивная процедура на респираторном тракте (в частности, дренаж абсцесса), должны получать антибактериальные препараты. В рекомендациях указываются в качестве примеров системные или локальные инфекции желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, дерматологические, мышечноскелетные инфекционные процессы, предусматривающие подбор адекватных АБ лицам высокого риска для предупреждения ИЭ [37].

2. Российское общество кардиологов поддерживает рекомендации ESC 2015г. [44], которые были своевременно переведены и опубликованы [43].

Таблица 1. Рекомендованные режимы антибактериальной профилактики перед выполнением стоматологических процедур высокого риска у пациентов высокого риска

Table 1. Recommended prophylaxis for high-risk dental procedures in high-risk patients

Ситуация/ Situation	Антибиотик/ Antibiotic	Однократная доза за 30–60 мин до процедуры/ Single-dose 30–60 minutes before procedure	
		Взрослые/ Adults	Дети/ Children
Нет аллергии на пенициллин или ампициллин/ No allergy to penicillin or ampicillin	Амоксициллин или ампициллин ^a / Amoxicillin or ampicillina	2 г per os или в/в/ 2 g orally or i.v.	50 мг/кг per os или в/в/
Аллергия на пенициллин или ампициллин/ Allergy to penicillin or ampicillin	Клиндамицин/ Clindamycin	600 мг per os или в/в/ 600 mg orally or i.v.	20 мг per os или в/в/ 20 mg orally or i.v.

Примечания: ^a — в качестве альтернатив цефалексин 2 г в/в взрослым или 50 мг/кг в/в детям; цефазолин 1 г в/в взрослым или 50 мг/кг в/в детям. Цефалоспорины не следует назначать пациентам с анафилактическими реакциями, ангио-отёком или уртикарной сыпью после применения пенициллина или ампициллина вследствие их перекрёстной чувствительности. Адаптирована из Рекомендаций ESC по ведению больных с инфекционным эндокардитом, 2015г. [37]

Note: ^a — Alternatively, cephalexin 2 g i.v. for adults or 50 mg/kg i.v. for children, cefazolin or ceftriaxone 1 g i.v. for adults or 50 mg/kg i.v. for children. Cephalosporins should not be used in patients with anaphylaxis, angio-oedema, or urticaria after intake of penicillin or ampicillin due to cross-sensitivity. Adapted from 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis [37]

3. Рекомендации NICE, 2008 (дополненные в 2015–2016 гг.)

Изданное в Великобритании руководство по профилактике ИЭ в 2008г. было несколько дополнено в 2015–2016 гг. [43]. В частности, добавлена фраза: «Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis is not recommended routinely» (Антибактериальная профилактика инфекционного эндокардита не рекомендуется рутинно). Дополнение наречием «рутинно» подчеркивает стандартный совет со стороны комитета NICE медицинским работникам: «Врачи и стоматологи должны предложить наиболее подходящие варианты лечения, проконсультировавшись с пациентом и/или его/её сиделкой или опекуном. При этом им следует учитывать рекомендации, содержащиеся в этом руководстве, а также ценности и предпочтения пациентов и применить врачебное клиническое суждение» [43].

4. Рекомендации Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов 2014г.

Рекомендации АНА/АСС по профилактике ИЭ (2014) были опубликованы в руководстве по ведению больных с заболеваниями клапанного аппарата сердца [10] годом ранее до издания научного положения «ИЭ у взрослых: диагностика, антимикробная терапия и лечение осложнений» [19]. В них подчёркивается, что в настоящее время АБП показана только пациентам с самым высоким риском развития неблагоприятного исхода в случае возникновения ИЭ (Табл. 2, [6, 10, 37, 45, 46]). Хотелось бы особо отметить точную формулировку для характеристики пациентов с показаниями к АБП: «для больных, имеющих самый высокий (наивысший риск, «the highest risk») неблагоприятного исхода ИЭ перед стоматологическими процедурами» [10], так как в литературе нередко ограничиваются термином «высокий риск». Такая формулировка имеется и в рекомендациях ESC, 2015г. [37] в перечне кардиальных состояний, ассоциирующихся с «наивысшим (самым высоким) риском ИЭ».

Отмечено, что при использовании искусственного материала для восстановления клапанного дефекта (за исключением хирургически созданных паллиативных системно-пульмонарных шунтов или кондуитов), таких как аннулопластика, имплантация неохорда, устройств Амплатцера, клипс (MitraClips) наблюдались лишь единичные случаи инфицирования подобных материалов [10]. Учитывая низкий уровень частоты и недостаток сведений, пока нет убедительных доказательств, что существует необходимость проведения АБП ИЭ у таких больных, если не имеется иного высокого риска интракардиальной инфекции.

В американском руководстве отмечается, что частота ИЭ существенно выше у больных, перенесших трансплантацию сердца, чем в общей популяции. Риск развития ИЭ максимальный в течение первых 6 мес после операции вследствие повреждения эндотелия, проведения интенсивной иммуносупрессивной терапии, эндомиокардиальной биопсии и часто устанавливаемого центрального венозного катетера. Также подчёркивается важность мероприятий по соблюдению гигиены полости рта для уменьшения источников бактериальной диссеминации. В этой связи рекомендуется наблюдение у профессионального стоматолога и применение соответствующих средств для чистки зубов (ручных, электрических, ультразвуковых; зубной нити и других приспособлений для удаления зубного налёта). Нет данных в пользу целесообразности АБП ИЭ при выполнении процедур на желудочно-кишечном или мочеполовом тракте при отсутствии установленной энтерококковой инфекции [10].

5. Рекомендации Японского общества по кровообращению, 2017 г.

При разработке положений по профилактике и лечению ИЭ Японского общества по кровообращению (Japanese Circulation Society, JCS), эксперты также основывались на опыте внедрения руководств других научных обществ [47], что отражено в обосновании, рекомендациях и списке использованной

Таблица 2. Сравнение основных положений руководств Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов 2014г. и Европейского общества кардиологов 2015г. по использованию антибактериальной профилактики для предупреждения инфекционного эндокардита

Table 2. Comparison of basic statements of AHA/ACC, 2014 and ESC, 2015 on antibacterial prophylaxis for infective endocarditis prevention

Процедуры/ Procedures	АНА/АСС, 2014 [†]	Класс, УД/ Class, Level of Evidence	ESC, 2015 [§]	Класс, УД/ Class, Level of Evidence
Стоматологические процедуры, которые сопряжены с манипуляцией на ткани десен, периапикальной области зубов или перфорацией слизистой рта/ Dental procedures that involve manipulation of gingival tissue, manipulation of the periapical region of teeth, or perforation of the oral mucosa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пациенты с ИКС 2. Пациенты с перенесенным ИЭ 3. Реципиенты донорского сердца вследствие структурных изменений клапанного аппарата 3. Пациенты с ВПС, включая: <ol style="list-style-type: none"> a. Не прооперированные цианотичные ВПС, в том числе с наличием паллиативных шунтов и кондуитов; b. Полностью восстановленные ВПС с использованием искусственных материалов или устройств, установленных кардиохирургически или катетерным способом в течение 6 мес после процедуры; или c. Восстановленные ВПС с остаточными дефектами на месте или прилегающими к месту искусственного лоскута или устройства/ 	IIa, B	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пациенты с любым ИКС, включая установленные транскатетерным способом, или лица, у которых использовался любой искусственный материал для коррекции клапана сердца 2. Пациенты с перенесенным ИЭ 3. Пациенты с ВПС, включая: <ol style="list-style-type: none"> a. Любой тип цианотичного ВПС; b. Любой тип ВПС, восстановленный с применением искусственного материала, установленного кардиохирургически или с помощью чрескожных методов до 6 мес после процедуры или в течение жизни, если сохраняются остаточные шунты или клапанная регургитация/ 	IIa, C
Вагинальные роды*/ Vaginal delivery*	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пациентки с ИКС или искусственным материалом, используемым для восстановления клапана сердца‡ 2. Пациентки с не прооперированным или паллиативно корригированным цианотичным ВПС, включая хирургически выполненные паллиативные шунты и кондуиты‡/ 	IIa, C	<p>Не рекомендуется: «Во время родов показания для АБП противоречивы и, учитывая дефицит убедительных доказательств, что ИЭ связан с родами через вагинальный путь или кесарево сечение, профилактика не рекомендуется. Важно соблюдение неспецифических мер по гигиене и асептике для профилактики ИЭ» **/ Not recommended. "During delivery the indication for prophylaxis has been controversial and, given the lack of convincing evidence that infective endocarditis is related to either vaginal or caesarean delivery, antibiotic prophylaxis is not recommended" **</p>	III, C

Примечания: † — Рекомендации Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) 2014г. по ведению больных с заболеваниями клапанного аппарата сердца; § — Рекомендации ESC по ведению больных с инфекционным эндокардитом, 2015г.* — руководство ACC/AHA 2008г. по ведению взрослых больных с ВПС; ** — Руководство ESC 2018г. по лечению сердечно-сосудистых заболеваний в течение беременности; ‡ — профилактика ИЭ во время вагинальных родов противоречива и не включена в качестве показаний в руководстве ACC/AHA по клапанным болезням сердца 2014г. и в основные рекомендации ESC 2015г.; УД — уровень доказательности; ИКС — искусственный клапан сердца; ВПС — врожденный порок сердца. Модифицирована из T.J. Cahill et al. (2017) [6]

Notes: † — ACC/AHA guidelines on valvular heart disease 2014; § — ESC guidelines on infective endocarditis 2015. * — ACC/AHA management of adults with congenital heart disease 2008; ‡ — Infective endocarditis prophylaxis at the time of vaginal delivery is controversial and not included as an indication in the ACC/AHA guidelines on valvular heart disease 2014 or the main ESC 2015 guidelines; ** — ESC management of cardiovascular diseases in pregnancy 2018; CHD — congenital heart disease; IE — infective endocarditis. Modified from T.J. Cahill et al. (2017) [6]

литературы. Представленные положения (самые новые из имеющихся руководств на настоящий момент) рекомендуют назначение АБП для больных ИЭ высокого риска, включая лиц наивысшего и умеренного риска (Табл. 3, [47]).

Кроме того, отмечена градация необходимости назначения АБ с целью профилактики ИЭ в зависимости от типа и места выполнения инвазивных лечебно-диагностических процедур от «настоятельно рекомендуется» до «не рекомендуется». На наш взгляд, рекомендации JCS, 2019г. заслуживают пристального внимания и изучения возможности применения в отдельных клинических ситуациях. В реальной практике ИЭ развивается не только у больных с предшествующей кардиальной патологией самого высокого риска и лишь после стоматологических процедур, но и у пациентов, подвергающихся другим инвазивным процедурам (тонзиллэктомии, аденоидэктомии, трансуретральной простатэктомии и др.) [47]. Поэтому вполне обосновано обсуждать назначение АБ лицам, имеющим, например, умеренный

риск развития ИЭ и подвергающимся инвазивным лечебно-диагностическим вмешательствам на инфицированном органе или ткани.

Оценка эффективности рекомендаций 2007–2009 гг.

К настоящему времени получены лишь данные, оценивающие эффективность ранее опубликованных рекомендаций в 2007–2009гг. Следует отметить, что интерпретация данных об изменении заболеваемости ИЭ в условиях относительного или абсолютного ограничения АБП достаточно сложна [48]. Полученные противоречивые результаты могут быть обусловлены не только и не столько политикой ограничения АБП ИЭ, сколько неоднородными методологическими подходами при проведении исследований. В некоторых исследованиях изучался эффект ограничения пероральной АБП на частоту ИЭ. Во Франции, где АБП была ограничена лицами высокого

Таблица 3. Риск инфекционного эндокардита у взрослых в соответствии с основной кардиальной патологией, рекомендации по антибактериальной профилактике во время стоматологических процедур, хирургических вмешательствах в полости рта

Table 3. Risks of infective endocarditis in adults according to underlying heart disease, recommendations of antibiotic prophylaxis during dental and oral surgical procedures

Риск ИЭ/ Risk of IE	Класс рекомендаций/ Class of recommendation	УД/ Level of evidence
1. Наивысший риск: высокая частота, осложнения и смертность при ИЭ/ Highest risk: high incidence, morbidity and mortality of infective endocarditis		
<ul style="list-style-type: none"> Больные после имплантации ИКС (биопротез/механический клапан)/ Patients after prosthetic valve replacement (bioprosthetic / mechanical valve), or patients with annular ring Больные с ранее перенесенным ИЭ/ Patients with a previous episode of IE Больные со сложным, «цианотичным» ВПС (один желудочек, полная транспозиция крупных артерий, тетрада Фалло)/ Patients with complex, cyanotic congenital heart disease (single ventricle, complete transposition of great arteries, tetralogy of Fallot) Больные, которым выполнено шунтирование между системной и легочной циркуляцией/ Patients underwent shunting between systemic and pulmonary circulation 	I	B
2. Умеренный риск: более низкие уровни осложнений и смертности, несмотря на высокую частоту при ИЭ/ Moderate risk: lower morbidity and mortality despite high incidence of infective endocarditis		
<ul style="list-style-type: none"> Большинство ВПС*/ Most of congenital heart diseases Приобретенные заболевания клапанного аппарата сердца§/ Acquired valvular heart diseases Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией/ Hypertrophic cardiomyopathy with obstruction Проплап митрального клапана с регургитацией/ Mitral valve prolapse with regurgitation Больные с интракардиальными устройствами (ЭКС, ИКД)/ Patients with intracardiac devices (pacemaker, implantable cardioverter defibrillator) Больные с установленным длительное время центральным венозным катетером/ Patients with a long-term central venous catheter 	IIa	C
	IIb	C

Примечания: * — кроме простого дефекта межпредсердной перегородки (типа ostium secundum); § — риск инфекционного эндокардита (ИЭ) низкий при стенозе митрального клапана без регургитации. УД — уровень доказательств; ВПС — врождённый порок сердца; ЭКС — электрокардиостимулятор; ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор. Адаптирована из Рекомендаций JCS по профилактике и лечению инфекционного эндокардита, 2017 [47].
Notes: * — except for simple atrial septal defect (ostium secundum type); § — the risk of infective endocarditis (IE) is low in mitral valve stenosis without regurgitation. Adapted from JCS 2017 guideline on prevention and treatment of infective endocarditis [47].

риска, частота ИЭ за три года изучения (в 1991, 1999 и 2008гг.) оставалась стабильной, составляя 35, 33 и 32 случая на 1 млн населения соответственно. Это позволило предположить отсутствие существенных изменений заболеваемости ИЭ после внедрения в практику ограничения пероральной АБП [49, 50]. Анализ частоты стрептококкового ИЭ (группы Viridans), проведенный до и после изменений в рекомендациях АСС/АНА 2007г. на основе данных Эпидемиологического Проекта (Рочестер, США) [51, 52], не выявил ее увеличения. Напротив, отмечено снижение заболеваемости ИЭ с уровня 3,6 случаев на 100 тыс. населения в периоде 1999-2002 до 1,5 случая на 100 тыс. в интервале 2011-2013гг.

В свою очередь, результаты трёх национальных эпидемиологических исследований в США, Великобритании и Канаде предоставили повод для обоснованного беспокойства. S. Pant соавт. (2015) [53] обнаружили статистически значимое увеличение частоты стрептококкового ИЭ, хотя при этом не отмечалось значимого роста показателей общей госпитализации или случаев стафилококкового ИЭ. При расчёте частоты ИЭ это исследование включало случаи, вызванные стрептококками всех групп, без выделения Viridans. К тому же не предоставлены сведения об изменениях количества выписываемых врачами АБ, что позволило бы точнее оценить влияние рекомендуемых ограничений АБП на частоту ИЭ. Сами авторы не уверены, чем обусловлен рост числа ИЭ: улучшением кодировки заболевания в соответствии с Международной классификацией болезней или реальным увеличением заболеваемости [53].

В Великобритании, где национальное руководство рекомендовало не назначать АБ любой категории пациентам для профилактики ИЭ в 2008г. [35, 44], в ранних исследованиях не выявлено увеличения частоты ИЭ [54]. Однако в 2015г. M.J. Daye с соавт. [55] опубликовали расширенный анализ диагнозов, выставленных при выписке из Госпиталя Национальной Службы Здравоохранения до апреля 2013г. После введения рекомендаций NICE количество назначений АБП резко снизилось — с 10,9 тыс./мес. до 2,236 тыс./мес. Наряду с этим, отмечен существенный рост (выше прогнозируемой тенденции) числа случаев ИЭ на 0,11 случая на 1 млн человек/месяц (или на дополнительные 35 случаев в Англии), совпавший со временем внедрения новых рекомендаций [55].

Бесспорный интерес представляют систематический обзор и мета-анализ результатов исследований, выполненные T.Cahill с соавт. (2017) [15], в которых прямо или косвенно изучается опыт клинического применения АБП для больных, имеющих риск развития ИЭ и подвергавшихся стоматологическим процедурам. Во всех странах, где рекомендуется проведение АБП категориями пациентов, имеющих наивысший риск ИЭ, не было отмечено существенного увеличения частоты ИЭ, хотя в некоторых работах сообщается о росте случаев стрептококкового эндокардита [15].

В 2019г. опубликованы результаты ещё одного исследования, посвященного оценке влияния пересмотренного руководства АНА 2007г. назначения АБП среди групп больных с умеренным/высоким риском ИЭ и определению значимых изменений его частоты после внедрения этих рекомендаций [56]. В исследовании включались данные взрослых лиц умеренного/высокого риска ИЭ, разделённых на две возрастные группы: 18-64 года и ≥65 лет. Среди лиц старше 65 лет в группах высокого и умеренного риска отмечен рост поквартального уровня числа новых случаев ИЭ: с 336 до 1915 новых эпизодов заболевания на 1 млн населения при самом высоком риске ИЭ и со 180 до 440 на 1 млн у больных, имевших умеренный риск. Наиболее существенный рост новых эпизодов ИЭ был отмечен во второй половине 2010г., то есть, спустя более 3 лет после публикации рекомендаций по профилактике ИЭ.

Аналогичное увеличение новых случаев ИЭ было отмечено также и среди больных в возрасте 18-64 лет: наиболее значимое изменение зафиксировано во втором квартале 2010г. в обеих группах (умеренного и высокого риска): с 1061 до 1754 в группе высокого риска и с 308 до 423 случаев на 1 млн — в группе умеренного риска [56]. Авторы полагают, что такое расхождение во времени (около 3 лет) наряду с ростом частоты ИЭ в обеих группах риска не связано с изменением принципов АБП, изложенных в руководстве АНА 2007г.

Все эти данные получены из обсервационных исследований и не могут достоверно установить связь между ограничением АБП и частотой ИЭ. Во многих исследованиях содержатся методологические неточности, например, включение в последние годы имплантируемых кардиальных устройств и связанных с ними осложнений, хотя этот фактор был скорректирован в некоторых работах. Несмотря на длительные противоречия и трудности с данными, полученными из обсервационных исследований, проводить РКИ довольно сложно из-за высоких затрат, сложностей логистики и этических дебатов относительно того, имеется ли действительное обоснование, позволяющее проводить плацебо-контролируемое исследование. И, тем не менее, требуется более обширная доказательная база в отношении оправданности внедрения национальных и международных рекомендаций по АБП ИЭ.

Заслуживает обсуждения такой параметр, определяющий отношение к назначению АБП, как оценка группы риска развития ИЭ. В руководстве ESC 2015г. выделено две группы больных, имеющих наивысший и промежуточный риск ИЭ [37], которым предлагают соблюдать мероприятия по дентальной и кожной гигиене. У больных, имеющих наивысший риск ИЭ, следует обсуждать АБП при проведении процедур высокого риска. С другой стороны, имеются определенные группы пациентов, у которых ИЭ развивается намного чаще, чем в общей популяции. Например, среди больных, находящихся на лечении

диализом, частота ИЭ выше в 17 раз, чем в общей популяции [57], а у внутривенных наркоманов — приблизительно в 100 раз [58]. ИЭ чаще развивается у пожилых людей [59], лиц, страдающих сахарным диабетом [60], онкологическими заболеваниями [61] и другой патологией. Можно ли игнорировать таких больных, не имеющих кардиальных заболеваний наивысшего риска и подвергающихся различным лечебно-диагностическим процедурам, учитывая частоту ИЭ, в десятки-сотни раз превышающую, такую в общей популяции?

В заключении хотелось бы привести вполне резонные рассуждения F. van den Brink с соавт., опубликованные в ноябре 2019г. в *Annals of Cardiothoracic Surgery* [62]. «В 2019г. мы видим рекомендации по АБП ИЭ такими же строгими, какими они были предложены в период с 2007 по 2009г. В то же время, мы видим рост случаев ИЭ практически во всех исследованиях. Кроме того, не отмечено улучшения выживаемости больных ИЭ. Тем не менее, несмотря на растущее число исследований, демонстрирующих не только увеличение заболеваемости ИЭ, но и наличие взаимосвязи между более строгими принципами АБП и увеличением ИЭ, которое является предотвратимым заболеванием в большинстве случаев, мы продолжаем считать, что доказательств недостаточно для изменения руководств к тому содержанию, которое было ранее. Мы также не наблюдали больных со смертельным исходом, получавших АБП [63]. Если выразиться кратко, то: мы делаем очень мало вреда, давая пациентам АБ с целью профилактики ИЭ и мы, вероятно, делаем много пользы, назначая пациентам АБП, чтобы не дать возможности ИЭ поднять свою уродливую голову» [62].

F. van den Brink с соавт. [62] полагают, что сейчас доктора обладают «редкой возможностью провести практически всемирное исследование в восстановлении принципов АБП, как это было до 2007г., а затем проанализировать, что происходит с заболеваемостью ИЭ».

Выводы:

1. В связи с тяжестью и неблагоприятным прогнозом ИЭ с целью предотвращения эндокардита и его рецидивов целесообразно проведение АБП, предшествующей инвазивным медицинским процедурам.
2. На основании накопленных доказательных данных АБП ИЭ должна обязательно применяться у пациентов высочайшего риска развития ИЭ, подвергающихся стоматологическим манипуляциям высокого риска. Решение о ее применении у других пациентов и при выполнении нестоматологических вмешательств принимается специалистом в зависимости от конкретной клинической ситуации, с учетом степени риска, индивидуальных особенностей пациента и иных обстоятельств.
3. Большое значение имеет соблюдение условий поддержания дентальной и кожной гигиены у больных промежуточного и высокого риска ИЭ, подробно изложенные в национальных и международных рекомендациях.
4. При оценке риска ИЭ, выборе схемы/режима АБП следует руководствоваться положениями, изложенными в соответствующих разделах международных/национальных согласительных документов.
5. Важным в проблеме профилактики ИЭ является междисциплинарное взаимодействие специалистов: кардиологов, кардиохирургов, стоматологов и др., а также информирование пациентов высокого риска развития ИЭ о необходимости АБП при проведении инвазивных медицинских манипуляций.
6. Необходимы дальнейшие исследования, оценивающие влияние внедренных в практику методов АБП ИЭ на частоту новых случаев или повторных эпизодов ИЭ, а также возможные изменения в микробиологическом спектре основных возбудителей заболевания.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Г.Г. Тарадин (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>):

создание общей идеи обзора, сбор и анализ литературных данных, написание отдельных разделов, окончательное редактирование обзора.

Е.Ю. Пономарева (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-7525>): сбор и анализ литературных данных, написание разделов по истории развития концепции антибиотикопрофилактики, выводов, редактирование обзора.

Г.А. Игнатенко (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): кооперация авторского состава, редактирование и утверждение обзора.

Н.Т. Ватутин (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-1522>): литературный поиск и написание раздела о национальных и международных рекомендациях по профилактике инфекционного эндокардита.

Б.Д. Прендергаст (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6031-2124>): соавтор общей идеи обзора, согласование плана и смысловое редактирование последовательности и подачи разделов рукописи.

Contribution of Authors

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

G.G. Taradin (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>): principal creation of review idea, literature search, collection and an analysis of data, writing of separate sections, final text editing.

E.Yu. Ponomareva (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-7525>): collection and an analysis of data, writing of separate sections on the history of the concept of antibiotic prophylaxis, conclusions, text editing.

G.A. Ignatenko (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): cooperation of the author team, review editing and approval.

N.T. Vatutin (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-1522>): literature search and writing of the section about national and international recommendations on antibiotic prophylaxis for infective endocarditis.

B.D. Prendergast (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6031-2124>): the general co-author of idea of the review, coordination of the schedule and semantic editing of consequence and presentation of manuscript sections.

Список литературы/ References:

1. Демин А.А. Инфекционный эндокардит (профилактика, диагностические критерии и лечение): ключевые положения 2010. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2010;6(5):747-748 doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-5-747-748. Demin AA. The infective endocarditis (prevention, diagnosis criteria and treatment): key points 2010. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010;6(5):747-748. doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-5-747-748. [In Russian].
2. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 368 с. Tjurin V.P. Infective endocarditis. M.: GEOTAR-Media, 2013. 368 p. [In Russian].
3. Роголевич В.В., Глушкова Т.В., Понасенко А.В., Овчаренко Е.А. Инфекционный эндокардит как причина развития дисфункции клапанов сердца. Кардиология. 2019; 59(3):68-77. Rogolevich V.V., Glushkova T.V., Ponasenko A.V., Ovcharenko E.A. Infective Endocarditis Causing Native and Prosthetic Heart Valve Dysfunction. Kardiologija. 2019;59(3):68-77. doi: 10.18087/cardio.2019.3.10245. [In Russian].
4. Белов Б.С., Тарасова Г.М. Антибактериальная терапия и профилактика инфекционного эндокардита в современных условиях. Эффективная фармакотерапия. 2019;15: 52-58. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-8-52-58. Belov B.S., Tarasova G.M. Antibacterial therapy and prophylaxis for infective endocarditis in present-day conditions. Effective pharmacotherapy. 2019; 15: 52-58. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-8-52-58. [In Russian].
5. Cahill T.J., Prendergast B.D. Infective endocarditis. Lancet. 2016 Feb 27;387(10021):882-93. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00067-7.
6. Cahill T.J., Baddour L.M., Habib G. et al. Challenges in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2017 Jan 24;69(3):325-344. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.066.
7. Пономарева Е.Ю., Ландфанг С.В. Анализ госпитальной летальности при инфекционном эндокардите. Фундаментальные исследования. 2015;1-6: 1222-1225. ISSN: 1812-7339. Ponomareva E.Yu., Landfang C.V. The analysis of inpatient mortality in infective endocarditis. Fundamental Researches. 2015;1-6: 1222-1225. ISSN: 1812-7339. [In Russian].
8. Tran H.M., Truong V.T., Ngo T.M. N. et al. Microbiological profile and risk factors for in-hospital mortality of infective endocarditis in tertiary care hospitals of south Vietnam. PLoS One. 2017 Dec 14;12(12): e0189421. doi: 10.1371/journal.pone.0189421.
9. Habib G., Erba P.A., Lung B. et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. Eur Heart J. 2019 Sep 3. pii: ehz620. doi: 10.1093/eurheartj/ehz620.
10. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Jul;148(1):e1-e132. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.014.
11. Chambers J., Sandoe J., Ray S. et al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. Heart. 2014 Apr;100(7):524-7. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304354
12. Pericart L., Fauchier L., Bourguignon T. et al. Long-Term Outcome and Valve Surgery for Infective Endocarditis in the Systematic Analysis of a Community Study. Ann Thorac Surg. 2016 Aug; 102(2): 496-504. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.02.010.
13. Cresti A., Chiavarelli M., Scalse M. et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. Cardiovasc Diagn Ther. 2017 Feb; 7(1): 27-35. doi: 10.21037/cdt.2016.08.09.
14. Jones T.D., Baumgartner L., Bellows M.T. et al. (Committee on Prevention of Rheumatic Fever and Bacterial Endocarditis, American Heart Association). Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. Circulation. 1955; 11: 317-320.
15. Cahill T.J., Harrison J.L., Jewell P. et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2017 Jun; 103(12): 937-944. doi: 10.1136/heartjnl-2015-309102.
16. Dayer M., Thornhill M. Is antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis worthwhile? J Infect Chemother. 2018 Jan; 24(1): 18-24. doi: 10.1016/j.jiac.2017.10.006.
17. Thornhill M.H., Jones S., Prendergast B. et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. Eur Heart J. 2018 Feb 14; 39(7): 586-595. doi: 10.1093/eurheartj/ehx655.
18. Cahill T.J., Jewell P.D., Denne L. et al. Contemporary epidemiology of infective endocarditis in patients with congenital heart disease: A UK prospective study. Am Heart J. 2019 Jun 14; 215: 70-77. doi: 10.1016/j.ahj.2019.05.014.
19. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. 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. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296.
20. Blumenthal K.G., Peter J.G., Trubiano J.A. Antibiotic allergy. Lancet. 2019; 393(10167): 183-198. doi:10.1016/S0140-6736(18)32218-9.
21. Loyola-Rodríguez J.P., Franco-Miranda A., Loyola-Leyva A. et al. Prevention of infective endocarditis and bacterial resistance to antibiotics: A brief review. Spec Care Dentist. 2019;39(6):603-9. doi: 10.1111/scd.12415.
22. Horder T.J. Infective endocarditis: with an analysis of 150 cases and with special reference to the chronic form of the disease. QJM 1909;2:289-324.
23. Lewis T., Grant R. Observations relating to subacute infective endocarditis. Heart 1923;10:21-77.
24. Okell C.C., Elliott S.D. Bacteraemia and oral sepsis: with special reference to the aetiology of subacute endocarditis. Lancet 1935;226(5851):869-72. doi:10.1016/S0140-6736(00)47788-3
25. Thomas C.B., France R., Reichsman F. Prophylactic use of sulfanilamide. JAMA. 1941;116(7):551-560. doi:10.1001/jama.1941.02820070001001
26. Tomás I, Álvarez-Fernández M. History of antimicrobial prophylaxis protocols for infective endocarditis secondary to dental procedures. In book: Recent Advances in Infective Endocarditis. InTech, Croatia, Eds: S.W. Kerrigan, 2013;4:53-84. doi: 10.5772/56118.
27. Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M. et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation. 2007;116(15):1736-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095.

28. Zoumpoulakis M., Anagnostou F., Dalampiras S. et al. Infective endocarditis prophylaxis in patients undergoing oral surgery. *Balk J Dent Med*, 2016;20(1):5-14. doi: 10.1515/bjdm-2016-0001.
29. Delahaye F., M'Hammedi A., Guerpillon B. et al. Systematic search for present and potential portals of entry for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):151-8. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.065.
30. Lockhart P.B., Brennan M.T., Sasser H.C. et al. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*. 2008;117(24):3118-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.758524.
31. Kaya C.T., Erol C.. How to achieve infective endocarditis prophylaxis. *E-J Cardiol. Pract.* 2018; 16(33): Код доступа: <https://www.escardio.org/vgn-ext-templating/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-16/vol16no33> (Доступ активен 20.02.2020).
32. Janszky I., Gemes K., Ahnve S. et al. Invasive procedures associated with the development of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(24):2744-52. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.532.
33. Rossi A.M., Mariwalla K. Prophylactic and empiric use of antibiotics in dermatologic surgery: a review of the literature and practical considerations. *Dermatol Surg*. 2012;38(12):1898-921. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02524.x.
34. Thuny F., Grisol D., Cautela J. et al. Infective endocarditis: prevention, diagnosis, and management. *Can J Cardiol*. 2014;30(9):1046-57. doi: 10.1016/j.cjca.2014.03.042.
35. Richey R., Wray D., Stokes T. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;336(7647):770-1. doi: 10.1136/bmj.39510.423148.AD.
36. Habib G., Hoen B., Tornos P. et al. 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. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2369-413. doi:10.1093/eurheartj/ehp285.
37. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
38. Thornhill M.H., Dayer M., Lockhart P.B. et al. A change in the NICE guidelines on antibiotic prophylaxis. *Br Dent J*. 2016;221(3):112-4. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.554.
39. Roberts G.J. Dentists are innocent! "Everyday" bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol*. 1999;20(5):317-25. doi: 10.1007/s002469900477.
40. Ferri M., Ranucci E., Romagnoli P. et al. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(13):2857-76. doi: 10.1080/10408398.2015.1077192.
41. Стеценко В.В., Ефимочкина Н.Р. Механизмы формирования антибиотикорезистентности бактерий рода *Campylobacter*. Антибиотики и химиотерапия 2018; 63(9-10):61-68. Stetsenko V.V., Efimochkina N.R. The Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacteria of the Genus *Campylobacter*. *Antibiotiki i himioterapija* 2018;63(9-10):61-68 DOI:10.24411/0235-2990-2018-00049 [In Russian].
42. Ефименко Т.А., Терехова Л.П., Ефременкова О.В. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий. Антибиотики и химиотерапия 2019;64(5-6): 64-8. Efimenko T.A., Terekhova L.P., Efremenkova O.V. *Antibiotiki i himioterapija* 2019;64(5-6):64-8. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100033 [In Russian].
43. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. 14.03.2008. Updated at 2018. www.nice.org.uk/CG064 (Доступ активен: 20.02.2020).
44. Инфекционный эндокардит. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, 2016; 50 с. Infectious endocarditis. Clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 2016; 50 p. [In Russian].
45. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesslink J.W, Bauersachs J. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018 Sep 7;39(34):3165-3241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340.
46. Warnes C.A., Williams R.G., Bashore T.M. et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(23):e143-e263. doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.001.
47. Nakatani S., Ohara T., Ashihara K. et al.; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2017 guideline on prevention and treatment of infective endocarditis. *Circ J*. 2019 Jul 25;83(8):1767-1809. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0549.
48. Peterson G.E., Crowley A.L. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis. *Circulation*, 2019;140(3):181-183. doi:10.1161/circulationaha.119.041085.
49. Danchin N., Duval X., Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart*. 2005 Jun;91(6):715-8. DOI: 10.1136/hrt.2003.033183.
50. Duval X., Delahaye F., Alla F. et al.; AEPEI Study Group. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 29;59(22):1968-76. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.029.
51. DeSimone D.C., Tleyjeh I.M., Correa de Sa D.D. et al.; Mayo Cardiovascular Infections Study Group. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines. *Circulation*. 2012 Jul 3;126(1):60-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.095281.
52. DeSimone D.C., Tleyjeh I.M., Correa de Sa D.D., et al.; Mayo Cardiovascular Infections Study Group. Incidence of infective endocarditis due to viridans group streptococci before and after the 2007 American Heart Association's prevention guidelines: an extended evaluation of the Olmsted County, Minnesota, population and Nationwide Inpatient Sample. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jul;90(7):874-81. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.04.019.
53. Pant S., Patel N.J., Deshmukh A. et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 19; 65(19): 2070-6. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.518.

54. Thornhill M.H., Dayer M.J., Forde J.M. et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ*. 2011 May 3;342:d2392. doi: 10.1136/bmj.d2392.
55. Dayer M.J., Jones S., Prendergast B. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*. 2015 Mar 28;385(9974):1219-28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62007-9.
56. Garg P., Ko D.T., Bray Jenkyn K.M. Infective endocarditis hospitalizations and antibiotic prophylaxis rates before and after the 2007 American Heart Association Guideline Revision. *Circulation*. 2019 Jul 16;140(3):170-180. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037657.
57. Hsiao CC, Weng CH, Li YJ, Wu HH, Chen YC, Chen YM, et al. Comparison of the clinical features and outcomes of infective endocarditis between hemodialysis and non-hemodialysis patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 May 24; 13: 663-668. doi: 10.2147/TCRM.S135262
58. Rudasill S.E., Sanaiha Y., Mardock A.L. et al. Clinical outcomes of infective endocarditis in injection drug users. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 12;73(5):559-570. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.082.
59. Тарадин Г.Г., Ватутин Н.Т., Прендергаст Б.Д. и др. Инфекционный эндокардит у пожилых: современный взгляд на проблему. *Терапевтический архив*. 2016; 11: 128-137.
- Taradin G.G., Vatutin N.T., Prendergast B.D. et al. Infective endocarditis in the elderly: The current view of the problem. *Therapeutic archive = Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 88(11): 128-137. doi: 10.17116/terarch20168811128137. [In Russian].
60. Østergaard L., Mogensen U.M., Bundgaard J.S. et al. Duration and complications of diabetes mellitus and the associated risk of infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2019 Mar 1; 278: 280-284. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.106.
61. Fernández-Cruz A., Muñoz P., Sandoval C. et al.; Spanish Collaboration on Endocarditis (GAMES). Infective endocarditis in patients with cancer: a consequence of invasive procedures or a harbinger of neoplasm? A prospective, multicenter cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(38):e7913. doi: 10.1097/MD.00000000000007913.
62. van den Brink F.S., Zivelonghi C., Ten Berg J.M. Incidence of infective valve endocarditis as after antibiotic prophylaxis guidelines changed—there is a change. *Ann Cardiothorac Surg*. 2019 Nov;8(6):683-684. doi: 10.21037/acs.2019.06.05.
63. Cloitre A., Duval X., Tubiana S. et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of infective endocarditis for dental procedures is not associated with fatal adverse drug reactions in France. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2019 May 1; 24(3): e296-e304. doi: 10.4317/medoral.22818.

Уважаемые коллеги,

приглашаем Вас принять участие в работе **XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»**, который состоится 6-9 апреля 2020 года в Москве в Центре международной торговли по адресу г. Москва, Краснопресненская набережная, д. 12.

Конгресс «Человек и лекарство» дает уникальную возможность изучить проблему полиморбидного пациента с междисциплинарной точки зрения, опираясь на принципы доказательной медицины.

Один из самых удачных форматов работы на конгрессе «Человек и лекарство» — **саммиты**. Они позволяют собрать для презентации докладов и их обсуждения лучших экспертов в нескольких нозологических направлениях.

Регламент предусмотрен для следующих направлений: «Саммит по первичной медико-санитарной помощи», «Гастро-Саммит», «Нейро-Саммит», «Саммит Пульмологов» и одна из ключевых тем конгресса «Человек и лекарство» — профилактика и предупреждение неинфекционных заболеваний. В 2020 году эта тема будет впервые выделена в отдельный саммит международного уровня — **Russia prevent**.

Саммиты возглавляют лучшие специалисты в России — каждый в своем медицинском направлении. Это главные внештатные специалисты Минздрава и известные эксперты.

Мы приглашаем Вас принять участие в научной программе саммитов!

Если указанные темы входят в сферу Ваших научных интересов, Вы можете подать заявку на включение **Вашего доклада в научную программу** соответствующего саммита

Каждый год мы ведем **онлайн-трансляции**. Присоединиться к ним можно на сайте конгресса в разделе «Трансляция» или на сайте генерального информационного партнера internist.ru

Регистрация открыта на официальном сайте XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» <http://www.chelovekilekarstvo.ru>.