

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования "Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения РФ

Кафедра факультетской терапии

Зав.кафедрой: д.м.н., профессор Никулина С.Ю.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Верещагина Т.Д.

Реферат

Тема: «Инфекционный эндокардит»

Выполнила: ординатор 2 года
обучения

Пунтус Анна Васильевна

Красноярск 2022

Содержание

1. Введение
2. Этиология
3. Общие положения
4. Лечение инфекционного эндокардита в зависимости от этиологии
5. Заключение
6. Литература

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — смертельно опасное заболевание. Несмотря на достижения в его лечении, ИЭ остаётся связанным с высокой смертностью и тяжёлыми осложнениями.

Успешное лечение ИЭ основано на эрадикации микробов антимикробными препаратами.

При *остром ИЭ* антибактериальная химиотерапия должна быть назначена немедленно, так как наиболее вероятным возбудителем является золотистый стафилококк, способный вызывать септический шок, метастатические очаги инфекции и быстрое разрушение сердечных клапанов.

Лечение *подострого ИЭ* может быть отсрочено на 24–48 ч, пока проводится диагностическое обследование и исключаются другие возможные заболевания. Некоторая отсрочка начала лечения при подостром ИЭ объясняется стремлением получить в течение 2-х суток необходимые для этиотропной АБТ данные, а немедленное эмпирическое применение антибиотиков значительно снижает вероятность выделения в последующих гемокультурах этиологически значимого микроорганизма.

ЭТИОЛОГИЯ

Степень вероятности возникновения септического эндокардита у лиц, пользующихся нестерильными шприцами (при наркомании) в 30 раз выше. Летальность при инфекционном эндокардите остается на высоком уровне - 24–30% , а у лиц пожилого возраста – более 40%.

В большинстве случаев причиной инфекционного эндокардита (ИЭ) у взрослых являются: *Streptococcus viridans*, *S. aureus*, *Streptococcus bovis*, *Enterococci* и редко встречающиеся бактерии из группы HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* и *Kingella*) (3%).

Инфицирование нативных клапанов эпидермальным стафилококком, кишечными палочками и грибами встречается крайне редко. Среди редко встречающихся возбудителей ИЭ описаны сальмонеллы, дифтероиды, гемофилюс, листерия, эйкенелла. Эризипелотрикс иногда может стать причиной эндокардита. Этот микроб обитает в глотке домашних животных, в слизи и чешуе рыб, у птиц и грызунов, и поэтому эта инфекция чаще встречается у мясников, рыбаков и лиц, имеющих контакт с животными.

У лиц употребляющих внутривенно наркотики, причиной ИЭ чаще всего становятся микроорганизмы, населяющие кожу, это *S. aureus* (50-60%). Стрептококки и энтерококки встречаются значительно реже, примерно в 20% случаев, грамотрицательные палочки, особенно *Pseudomonas* и *Serratia* spp. – 10-15% случаев, но, вместе с тем, *Pseudomonas aeruginosa* вызывает тяжелую деструкцию клапана и весьма устойчива к антибиотикотерапии. Единственным методом успешного лечения такого эндокардита остается хирургическая коррекция.

Примерно в 5% случаев причиной ИЭ становятся грибы. Наиболее часто эндокардит вызывают грибы рода *Candida*, *Aspergillus* и *Histoplasma*, реже – *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Mucor*, *Phodotorula* и др. Нередко у этой категории пациентов одновременно на клапане встречается рост и грибов и бактерий.

Протезный эндокардит (ПЭ) составляет 10 - 20% от всех случаев заболевания ИЭ. Риск заболевания значительно выше в первые шесть месяцев после имплантации протеза, но обнаружение госпитальной флоры в крови и на удаленных протезах в течение года, переместили сроки раннего ПЭ до 12 месяцев.

Причиной раннего протезного эндокардита становится инфицирование во время операции или в раннем послеоперационном периоде через катетеры (в основном центральные) инфекционными агентами. Наиболее часто становятся стафилококки: *S. epidermidis* (25-30%), *S. aureus* (20-25%). Грамотрицательные бактерии встречаются реже.

Поздний ПЭ возникает на фоне транзиторной бактериемии, возникающей при стоматологических, гинекологических, урологических и гастроэнтерологических вмешательствах, поэтому патогенная флора обычно характерна для ИЭ нативных клапанов. Чаще встречаются стрептококки (*S. viridans* 25-35%), коагулазонегативный стафилококк встречается менее чем у 20% пациентов. В 10-15% случаев заболевания протезным эндокардитом причиной становятся грибы (*Candida* и *Aspergillus*).

Необходимо отметить, что, грибковый протезный эндокардит значительно труднее поддается лечению и чаще становится причиной летального исхода, чем вызванный бактериальной флорой.

1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1. Условия проведения антибактериальной терапии

Для проведения эффективной АБТ необходимыми условиями являются:

1. Раннее начало лечения (промедление с назначением АБ от 2-х до 8 недель от начала заболевания снижает выживаемость в два раза).

2. Использование максимальных суточных доз 2-х или 3-х бактерицидных антибиотиков (АБ) с парентеральным методом введения.
3. Проведение АБТ не менее 4-6 недель при своевременно начатом лечении и 8-10 недель при поздно начатом лечении.
4. Использование АБ с учетом чувствительности к ним микроорганизмов.
5. Определение *invitro* чувствительности патогенных микроорганизмов к АБ, выявление их минимальной подавляющей концентрации (МПК).
6. Коррекция дозы и интервалов введения АБ в зависимости от состояния выделительной функции почек.
7. Замена АБ при возникновении резистентности микроорганизмов в течение 3-4 дней.
8. Средняя продолжительность лечения при стрептококковом ИЭ должна составлять 4 недели, при стафилококковом и грамотрицательном ИЭ – 6-8 недель.

1.2. Правила взятия крови

Правила взятия крови для микробиологического исследования:

1. Кровь для исследования необходимо забирать до назначения антибиотиков. При отсутствии возможности отмены антибиотиков взятие крови следует выполнять непосредственно перед очередным введением препарата.
2. Необходимым минимумом являются 3 пробы из вен разных конечностей с интервалом 30 мин. Объем каждого образца крови должен быть не менее 15-20 мл (для взрослого).
3. Если пациент получал короткий курс антибиотикотерапии, взятие крови следует выполнять не ранее, чем через 3 дня после прекращения лечения, при предшествующем длительном курсе антибиотикотерапии – через 6-7 дней после отмены препарата.

4. В случае отрицательного результата первого исследования на гемокультуру и подозрения на ИЭ рекомендуется проведение 2-х или более дополнительных исследований через 48 ч.

5. Посев крови производить одновременно в два флакона для посева на аэробные и анаэробные среды.

1.3. Клиническая значимость регистрации бактериемии

Клиническая значимость регистрации бактериемии заключается в следующем:

1. Подтверждение диагноза и определение этиологии инфекционного процесса.
2. Доказательство механизма развития инфекционного процесса (например, катетерсвязанная инфекция).
3. Для некоторых ситуаций – аргументация тяжести ИЭ (стафилококковый, синегнойный, клебсиелезный).
4. Обоснование выбора или смены антибактериальной химиотерапии.
5. Оценка эффективности лечения.

В случаях повторных отрицательных результатов посевов крови может возникнуть необходимость в использовании специальных питательных сред для выделения труднорастущих микроорганизмов (стрептококков с повышенной питательной потребностью, L-форм бактерий, микроорганизмов группы НАСЕК) либо применении серологических методов и ПЦР-диагностики (полимеразных цепных реакций) для индикации других возбудителей (*Brucella* spp., *Neisseria* spp., *Legionella* spp., *Mycobacterium* spp., *Nocardia* spp., *Coxiella burnetii*, *Rickettsia* spp., *Bartonella* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp.).

2. АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИЭ, ВЫЗВАННОГО ОРАЛЬНЫМИ СТРЕПТОКОККАМИ И ГРУППОЙ *STREPTOCOCCUS BOVIS*

В случае этиологического значения стрептококков при ИЭ, препаратами выбора являются бензилпенициллин, амоксициллин и цефтриаксон. При аллергии на β -лактамы рекомендуется назначение ванкомицина.

Длительность назначения препаратов при стрептококковой этиологии ИЭ в большинстве случаев составляет 4 нед. В случае неосложненного течения ИЭ при поражении нативных клапанов, выделении штаммов, высокочувствительных к β -лактамам, и их комбинации с аминогликозидами (гентамицин) допустима длительность 2 нед.

2.1. Штаммы пенициллин-чувствительных стрептококков ротовой полости и пищеварительного тракта

Штаммы пенициллин-чувствительных (МИК $\leq 0,125$ мг/л) стрептококков ротовой полости и пищеварительного тракта			
Стандартное лечение: 4 недели			
Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (нед.)	Уровень доказательности
Бензилпенициллин или	12-18 миллионов Ед. в день в/в в 4-6 введений	4	IB
Амоксициллин или	100-200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	4	IB
Цефтриаксон	2 г/день в/в или в/м один раз в день	4	IB

Штаммы пенициллин-чувствительных (МИК $\geq 0,125$ мг/л) стрептококков ротовой полости и пищеварительного тракта			
Стандартное лечение: 2 недели			
Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (нед.)	Уровень доказательности
Бензилпенициллин или	12-18 миллионов Ед. в день в/в в 4-6 введений	2	IB
Амоксициллин или	100-200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	2	IB
Цефтриаксон + Гентамицин	2 г/день в/в или в/м один раз в день, 3 мг/кг/день в/в или в/м в одно введение	2	IB
Нетилмицин	4-5 мг/кг/день в/в в одно введение	2	IB

У пациентов с аллергией на бета-лактамы			
Стандартное лечение: 4 недели			
Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (нед.)	Уровень доказательности
Ванкомицин	30 мг/кг/день в/в в 2 дозирования	4	IC

2.2. Штаммы пенициллин-резистентных стрептококков ротовой полости и пищеварительного тракта

Штаммы пенициллин-резистентных (МИК 0,250-2 мг/л) стрептококков ротовой полости и пищеварительного тракта			
Стандартное лечение: 4 недели			
Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (нед.)	Уровень доказательности
Бензилпенициллин или	24 миллиона Ед в день в/в инфузия или 4-6 введений	4	IB
Амоксициллин или	200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	4	IB
Цефтриаксон + Гентамицин	2 г/день в/в или в/м один раз в день, 3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение	4 2	IB

У пациентов с аллергией на бета-лактамы			
Стандартное лечение: 4 недели			
Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (нед.)	Уровень доказательности
Ванкомицин + Гентамицин	30 мг/кг/день в/в в 2 дозирования,	4	IC
	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение	2	

6-нед. Терапия рекомендуется при эндокардите протеза клапана

3. АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИЭ, СВЯЗАННОГО СО СТАФИЛОКОККАМИ

При стафилококковой этиологии ИЭ, в случае MSSA бактериемии как при поражении нативных, так и протезированных клапанов препаратом выбора является **оксациллин**. В случае аллергии на β - лактамы или бактериемии, вызванной MRSA штаммами, при поражении нативных и протезированных клапанов препаратом выбора является **ванкомицин**.

При ИЭ нативных клапанов стафилококковой природы назначение аминогликозидов не рекомендуется в виду высокого риска нефротоксичности. При поражении протезированных клапанов стафилококковой природы в схемы эрадикации возбудителя целесообразно включать **рифампицин**, который способен проявлять антибактериальное действие в биопленках

Несмотря на высокую активность **даптомицина** в отношении грам(+) кокков, как основных возбудителей ИЭ, согласно рекомендациям данный препарат следует включать в схемы антибактериальной терапии ИЭ только при выделении MRSA. При этом отмечается более высокая эффективность даптомицина в сравнении с ванкомицином при MSSA и MRSA бактериемии (МПК>1 мг/л). При отсутствии возможности парентерального введения препаратов допустим пероральный путь. Подтверждением этого является

активность комбинации ципрофлоксацина и рифампицина при поражении нативных клапанов правосторонней локализации.

Нативные клапаны			
<i>Метициллин-чувствительные стафилококки</i>			
Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (нед.)	Уровень доказательности
(флу)клоксациллин или Оксациллин	12 г/день в/в в 4-6 введений	4-6	IB
Ко-тимаксозол	Сульфаметоксазол 4800 мг/день и триметоприм 960 мг/день (в/в в 4-6 введений), 40 мг/кг/сут в 3 введения	1 нед. в/в + 5 нед. <i>Per os</i>	IIC
+ клиндамицин		1	

Нативные клапаны			
<i>При аллергии на β-лактамы, метициллин-резистентные штаммы Staphylococcus spp.</i>			
Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (нед.)	Уровень доказательности
Ванкомицин	30-60 мг/кг/сут, в/в в 2-3 введения	4-6	IB
Даптомицин	10 мг/кг/сут, в/в в 1 введение	1 нед. в/в + 5 нед. <i>Per os</i>	IIB
		1	
Ко-тримаксозол	Сульфаметоксазол 4800 мг/сут и Триметоприм 960 мг/сут (в/в, 4-6 введений) 1800 мг/сут в 3 введения	1 нед. в/в и 5 нед. внутрь	IIB
+ Клиндамицин		1 нед.	

Протезированные клапаны			
Метициллино-чувствительные штаммы Staphylococcus spp.			
Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (нед.)	Уровень доказательности
Оксациллин	12 г/сут, в/в в 4-6 введений	≥6 нед.	IB
+ Рифампицин	900-1200 мг/сут, в/в или внутрь в 2-3 введения	≥6 нед.	
+ Гентамицин	3 мг/кг/сут, в/в или в/м в 1 введение	2 нед.	
При аллергии на β-лактамы, метицилин-резистентные штаммы Staphylococcus spp.			
Ванкомицин	30-60 мг/кг/сут, в/в в 2-3 введения	≥6 нед.	IB
+ Рифампицин	900-1200 мг/сут, в/в или внутрь в 2-3 введения	≥6 нед.	
+ Гентамицин	3 мг/кг/сут, в/в или в/м в 1 введение	2 нед.	

4. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА, ВЫЗВАННОГО *ENTEROCOCCUS SPP.*

Антибактериальная терапия при энтерококковой этиологии ИЭ должна носить *строго комбинированный характер*. Препаратами выбора являются *аминопенициллины или гликопептиды в сочетании с аминогликозидами*. При высокой степени резистентности штаммов энтерококков к гентамицину можно назначить *стрептомицин* в дозе 15 мг/кг/сут в 2 введения.

Полноценной заменой аминогликозидам может служить *цефтриаксон*, актуальность назначения которого ассоциируется также со снижением риска нефротоксичности. При резистентности штаммов энтерококков к аминопенициллинам, в схемы терапии рекомендуют включать *защищенные аминопенициллины или гликопептиды*.

В случае выделения бактерий группы НАСЕК препаратами выбора являются *цефалоспорины III поколения*, длительность назначения которых при поражении нативных клапанов составляет **4 нед.**, при поражении протезированных клапанов – **6 нед.**

Штаммы, чувствительные к β-лактамам и гентамицину			
Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (нед.)	Уровень доказательности
Амоксициллин + Гентамицин	200 мг/кг/сут, в/в в 4-6 введений	4-6 нед.	IB
	3 мг/кг/сут, в/в или в/м в 1 введение	2-6 нед.	
Ампициллин + Цефтриаксон	200 мг/кг/сут, в/в в 4-6 введений	6 нед.	IB
	4 г, в/в или в/м в 2 введения	6 нед.	
Ванкомицин + Гентамицин	30 мг/кг/сут, в/в в 2 введения	6 нед.	IC
	3 мг/кг/сут, в/в или в/м в 1 введение	6 нед.	

5. АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ИЭ С ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ПОСЕВОМ КРОВИ

Ввиду нехватки исследований, оптимальная длительность лечения ИЭ при этих патогенах неизвестна. Представленные рекомендации основаны на клинических примерах. Рекомендуется консультация с инфекционистом

Добавление стрептомицина (15 мг/кг/сут. в 2 введения) в первые несколько недель — решается индивидуально. Доксициклин плюс гидроксихлорохин (с мониторингом сывороточных уровней гидроксихлорохина) значительно лучше доксициклина. Некоторые лечебные режимы включали аминопенициллины (ампициллин или амоксициллин, 12 г в сут. в/в) или цефалоспорины (цефтриаксон, 2 г в сут.) в комбинации с аминогликозидами (гентамицином или нетилмицином). Дозировки — как для стрептококкового и энтерококкового ИЭ. Более новые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин сильнее, чем цiproфлоксацин против внутриклеточных патогенов, таких как *Mycoplasmaspp.*, *Legionellaspp.*, *Clamydiaspp.*

Лечение ИЭ Уипла остаётся, в основном, эмпирическим. В случае вовлечения центральной нервной системы, сульфадiazин 1,5 г/6 ч перорально должен быть добавлен к доксициклину. Альтернатива:

цефтриаксон (2 г/24 ч в/в) на 2-4 недели или пенициллин G (2 миллиона каждые 4 часа) или стрептомицин (1 г/сут.) в/в на 2-4 недели, затем котримоксазол (800 мг/12 ч).

Триметоприм не активен против *T. whipplei*. При очень долгой терапии (более 1 года) сообщается об успехе.

Патогены	Препарат Дозы и путь введения	Исход лечения
<i>Brucella spp.</i>	Доксициклин (200 мг/сут.) плюс котримоксазол (960 мг/12 ч) плюс рифампицин (300-600/сут.)	Успех лечения определяется как титр антител <1:60. Некоторые авторы рекомендуют добавлять в первые 3 недели гентамицин.
<i>C. burnetii</i> (Ку-лихорадка)	Доксициклин (100 мг/сут.) + гидроксихлорохин (200-600 мг/сут.) перорально (более 18 мес.)	Успех лечения определяется как титр антител IgG <1:200, а IgA и IgM титров <1:50.
<i>Bartonella spp.</i>	Доксициклин (100 мг/12 ч) перорально на 4 нед. плюс гентамицин (3 мг/сут.) в/в на 2 нед.	Успех лечения ожидается уровне 90% и выше.
<i>Legionella spp.</i>	Левифлоксацин (500 мг/12 ч) в/в или перорально на 6 и более недель или кларитромицин (500 мг/12 ч) в/в на 2 недели, затем перорально на 4 нед. плюс рифампицин (300-1200 мг/сут.)	Оптимальное лечение неизвестно.
<i>Mycoplasma spp.</i>	Левифлоксацин (500 мг/12 ч) в/в или перорально на 6 и более мес.	Оптимальное лечение неизвестно.
<i>T. whipplei</i> (Болезнь Уиппла)	Доксициклин (200 мг/сут.) + гидроксихлорохин (200-600 мг/сут.) перорально	Длительное лечение, оптимальная продолжительность неизвестна.

6. ГРИБКИ

Грибки наиболее часто встречаются при эндокардите протеза клапана и при ИЭ наркоманов с в/в введением, а также при иммунодефицитах .

Candida и *Aspergillus* spp. преобладают, последний выливается в инфекционный эндокардит с отрицательным ростом флоры. Смертность очень высока (>50%) и лечение требует комбинировать противогрибковые препараты и замену клапана.

Противогрибковая терапия для ИЭ *Candida* включает липосомальный амфотерицин В (или другие липидные формы) с или без флуцитозина или эхинокандин в высоких дозах; и для ИЭ, вызванного *Aspergillus*, вориконазол — препарат выбора, и некоторые эксперты рекомендуют добавлять эхинокандин и амфотерицин В. Подавляющее длительное лечение с пероральными азолами (флуконазол против *Candida* и вориконазол *Aspergillus*) рекомендуется, иногда пожизненно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Крайне важна потенциальная возможность антибактериальных препаратов проникать внутрь вегетаций и их способность проявлять бактерицидный эффект.

Подчеркивается синергидный эффект комбинаций ингибиторов клеточной стенки (β -лактамы, гликопептиды) с аминогликозидами, что имеет важное значение для сокращения длительности терапии при стрептококковой этиологии ИЭ и полноценной эрадикации энтерококков.

Вместе с тем, согласно обновленным рекомендациям показания для назначения аминогликозидов существенно ограничены, в частности при ведении пациентов с ИЭ нативных клапанов стафилококковой этиологии. В тех случаях, когда назначение аминогликозидов рекомендуется, с целью уменьшения рисков развития нефротоксичности необходимо их однократное введение в сут.

Длительность антибактериальной терапии при поражении нативных клапанов в зависимости от возбудителя составляет 2-6 нед., при поражении протезированных клапанов — не менее 6 нед.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. *Обновленные рекомендации европейского общества кардиологов по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом.* Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2017, Т. 16, № 1. – с 63 – 70
2. Амирагов Р.И., Бабенко С.И. и др. Клинические рекомендации «Инфекционный эндокардит (ИЭ)», 2016 год.
3. Рекомендации **ESC** по ведению больных с инфекционным эндокардитом, 2015