

Изменение этиологической структуры и особенности выбора антибактериальной терапии при инфекционном эндокардите в педиатрической практике

*А. И. ДАНИЛОВ, А. В. ЕВСЕЕВ, Т. Г. АВДЕЕВА, Т. И. ЛЕГОНЬКОВА, Л. П. ЖАРКОВА

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Россия

Changes in the Etiological Structure and Specifics When Choosing Antibacterial Therapy Against Infective Endocarditis in Pediatric Practice

*ANDREY I. DANILOV, ANDREY V. EVSEEV, TATYANA G. AVDEEVA, TATYANA I. LEGONKOVA, LYUDMILA P. ZHARKOVA

Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russia

Резюме

Инфекционный эндокардит у детей — редкое заболевание, но зачастую с крайне серьёзным прогнозом. Наиболее частым фактором риска инфекционного эндокардита у данной категории пациентов является наличие в анамнезе врожденного порока сердца. Вместе с тем, в последнее время среди предрасполагающих причин всё чаще отмечаются нарушения целостности периферического сосудистого русла за счёт проведения инвазивных диагностических и терапевтических медицинских процедур, а также тяжело протекающие соматические заболевания. В соответствии с разработанными рекомендациями, назначение антибактериальной терапии при инфекционном эндокардите должно основываться на этиотропной направленности. Учитывая указанные обстоятельства, в статье представлен обзор данных, отражающий вопросы этиологии и выбора антибактериальной терапии при инфекционном эндокардите в педиатрической практике.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит; педиатрическая практика; факторы риска; этиология; антибактериальная терапия

Для цитирования: Данилов А. И., Евсеев А. В., Авдеева Т. Г., Легонькова Т. И., Жаркова Л. П. Изменение этиологической структуры и особенности выбора антибактериальной терапии при инфекционном эндокардите в педиатрической практике. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68: 7–8: 78–82. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-78-82>.

Abstract

Infective endocarditis in children is a rare disease, which often has an extremely serious prognosis. The most common risk factor for infective endocarditis in this category of patients is the history of congenital heart disease. At the same time, currently, the disruption of the integrity of the peripheral vascular bed is increasingly noted, among the predisposing causes, due to invasive diagnostic and therapeutic medical procedures, as well as severe somatic diseases. In accordance with the developed recommendations, the appointment of antibacterial therapy for infective endocarditis should be based on etiologic orientation. Taking these circumstances into account, the article presents an overview of the data reflecting the issues of etiology and choice of antibacterial therapy for infective endocarditis in pediatric practice.

Keywords: infective endocarditis; pediatric practice; risk factors; etiology; antibacterial therapy

For citation: Danilov A. I., Evseev A. V., Avdeeva T. G., Legonkova T. I., Zharkova L. P. Changes in the etiological structure and specifics when choosing antibacterial therapy against infective endocarditis in pediatric practice. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2023; 68: 7–8: 78–82. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-78-82>.

Актуальность

В настоящее время, заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) в педиатрической практике составляет 0,43–0,69 случаев на 100 тыс. че-

ловек в год [1, 2]. При этом следует отметить, что данные низкие цифры заболеваемости создают значительные сложности в получении доказательств относительно наилучшего диагностического и терапевтического подхода ведения пациентов с ИЭ.

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: ул. Крупской, 28, Смоленский ГМУБ г. Смоленск, Россия, 214019.
E-mail: dr.danandr@yandex.ru

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 28 Krupskoy st., Smolensk State Medical University, Smolensk, 214019 Russia.
E-mail: dr.danandr@yandex.ru

Внутригоспитальная летальность у пациентов с ИЭ в детской популяции достигает 5%, что несколько ниже, чем у взрослых. При этом следует отметить, что повторный эпизод ИЭ, а также наличие тяжёлой сопутствующей патологии в виде пороков сердца, поражения печени и почек могут значительно увеличить риски развития тяжёлого течения [3, 4].

Изменившаяся структура факторов риска (ФР) привела к тому, что ведущим возбудителем ИЭ как в детской, так и во взрослой популяции на сегодняшний день является *Staphylococcus aureus*, обуславливающий высокую частоту нарушений реологических свойств крови [5–7].

Крайнестораживающим обстоятельством является неуклонный рост резистентности большинства возбудителей к антибактериальным препаратам, применяемым в клинической практике [8], что уменьшает и так ограниченный перечень разрешённых к применению в педиатрической практике препаратов.

Учитывая вышеизложенное, была поставлена цель — систематизировать данные, размещённые в открытых зарубежных и отечественных источниках, касающиеся вопросов этиологии и особенностей выбора антибактериальной терапии ИЭ в педиатрической практике.

Структура факторов риска

Учитывая значительное количество случаев культурально-негативного ИЭ, определение потенциальных ФР, косвенно указывающих на наиболее вероятных возбудителей, имеет крайне важное значение [5].

Согласно имеющимся данным наиболее частой группой факторов риска ИЭ у детей является врождённая патология клапанного аппарата сердца и предшествующее оперативное лечение по данному поводу (табл. 1) [1, 9].

Характер врождённой патологии сердца существенно влияет на риск развития и прогноз ИЭ. Наиболее опасны в данном случае «синие» пороки сердца, комбинированные пороки сердца, а также дефект межжелудочковой стенки [9, 10].

Инъекционная наркомания, в ряде случаев отмечающаяся в подростковой популяции, а также медицинские процедуры, обуславливаю-

щие нарушение целостности сосудистой стенки, предрасполагают к возникновению ассоциированной с *S. aureus* бактериемии [11].

Вместе с тем стоматологические манипуляции, а также хроническая патология зубо-челюстной системы предрасполагают к развитию стрептококковой бактериемии, в ряде случаев к инфекции, вызванной бактериями группы НАСЕК [12].

Подчеркнём также, что приобретённые пороки сердца, являющиеся одним из наиболее значимых ФР при ИЭ во взрослой популяции, у детей клинического значения в данном аспекте не имеют [13].

Этиология

Этиологическая структура ИЭ представлена значительным количеством микроорганизмов, и на сегодняшний день известно более 100 его возбудителей [8]. При этом в подавляющем числе случаев ИЭ, в том числе и в педиатрической практике, вызывается грамположительными микроорганизмами, что подтверждается многочисленными исследованиями (табл. 2) [14–16].

Представленные данные красноречиво отражают тенденцию изменения соотношения основных возбудителей ИЭ, согласно которой ведущим возбудителем описываемой патологии в настоящее время является *S. aureus*. В свою очередь данное обстоятельство обуславливает острый характер течения инфекционной патологии и высокую частоту тромбоэмболических осложнений [17].

Ещё одной тенденцией в изменении структуры основных возбудителей ИЭ является увеличение выделения коагулазонегативных стафилококков, что объясняется увеличением частоты кардиохирургических оперативных вмешательств и различных инвазивных медицинских манипуляций [8].

Энтерококковая этиология ИЭ в детской популяции встречается гораздо реже по сравнению со взрослыми вследствие меньшего значения у данной категории пациентов таких ФР, как патология желудочно-кишечного тракта и мочевыводящей системы и, соответственно, меньшей потребности в проведении медицинских манипуляций в данных областях [3, 17].

Согласно имеющимся данным у новорождённых детей наиболее частыми возбудителями ИЭ

Таблица 1. Структура факторов риска ИЭ в педиатрической практике

Table 1. Structure of risk factors for infective endocarditis in pediatric practice

Врождённая патология клапанного аппарата сердца	Приобретённая патология, предрасполагающая уязвимости организма	Предшествующие факторы
«Синие» пороки сердца	Иммунодефицит	Стоматологические процедуры
«Не синие» пороки сердца	Онкопатология	Инъекционная наркомания
Дефекты межжелудочковой стенки	Гемодиализ	Инфекции кожи и мягких тканей
Предшествующее оперативное вмешательство на сердце		

Таблица 2. Этиологическая структура ИЭ в педиатрической практике**Table 2. Etiological structure of infective endocarditis in pediatric practice**

Микроорганизмы	Исследование			
	D. H. Johnson и соавт. (n=149)	J. M. Martin и соавт. (n=76)	J. A. Stockheim и соавт. (n=111)	M. D. Day и соавт. (n=632)
Годы исследования	1933–1972	1958–1992	1978–1996	2000–2003
Стрептококки группы <i>Viridans</i>	43	38	32	20
<i>S. aureus</i>	33	32	27	57
Коагулазонегативные стафилококки	2	4	12	14
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	4	7	1
Бактерии группы НАСЕК	—	5	4	—
<i>Enterococcus</i> spp.	—	7	4	—

Таблица 3. Длительность антибактериальной терапии при ИЭ в педиатрической практике**Table 3. Duration of antibacterial therapy against infective endocarditis in pediatric practice**

Клинический случай	Длительность
Поражение нативных клапанов стрептококковой этиологии	4 нед.
Поражение протезированных клапанов стрептококковой этиологии	6 нед.
Поражение нативных клапанов метициллиночувствительными штаммами стафилококков	4 нед.
Поражение нативных клапанов метициллинорезистентными штаммами стафилококков	4–6 нед.
Поражение протезированных клапанов стафилококковой этиологии	Не менее 6 нед.
Поражение нативных или протезированных клапанов энтерококковой этиологии	4–6 нед.
Поражение нативных или протезированных клапанов энтерококковой этиологии при назначении ванкомицина	6 нед.
Поражение нативных или протезированных клапанов (бактерии группы НАСЕК)	4 нед.
Поражение нативных клапанов без выделения этиологически значимого возбудителя	4 нед.
Поражение протезированных клапанов без выделения этиологически значимого возбудителя	6 нед.
Поражение нативных или протезированных клапанов при выделении энтеробактерий	Не менее 6 нед.

являются *S. aureus*, коагулазонегативные стафилококки, а также *Candida* spp. [1, 3].

Особенности выбора антибактериальной терапии

Основополагающими принципами лечения пациентов с ИЭ являются своевременное назначение антибактериальной терапии и её длительность. При этом предпочтительно применение препаратов с бактерицидной активностью, позволяющее существенно снизить риски возникновения рецидива инфекционного процесса [18, 19].

Согласно данным иностранных источников литературы, комбинированная антибактериальная терапия при ИЭ способствует профилактике рецидивов и снижению длительности терапии. При этом следует отметить, что пациенты с ИЭ имеют потенциально полиорганную недостаточность, в том числе почечную. В связи с этим, одновременное назначение двух групп антибактериальных препаратов, обладающих нефротоксичностью, существенно повышает риски развития и прогрессирования нефропатии, что диктует необходимость в проведении постоянного мониторинга основных показателей функционирования мочевыводящей системы [18].

В подавляющем большинстве случаев стартовая антибактериальная терапия пациентов с ИЭ носит эмпирический характер. В условиях лидирующей позиции *S. aureus* в этиологической

структуре ИЭ следует отметить, что при назначении стартовой терапии следует отдавать предпочтение препаратам, активным в отношении данного возбудителя [8, 18].

Учитывая возможность образования биоплёнок при ИЭ протезированных клапанов, с целью повышения эффективности антибактериальной терапии рекомендуется добавление рифампицина, способствующего их разрушению [18].

Длительность антибактериальной терапии пациентов с ИЭ в педиатрической практике составляет 4–6 нед., в случае поражения протезированных клапанов может достигать 8 нед. (табл. 3) [3, 18].

Учитывая указанную выше длительность антибактериальной терапии, на сегодняшний день имеются данные о потенциальной возможности применения амбулаторной парентеральной терапии у пациентов с ИЭ. При этом следует отметить, что данный вид терапии имеет существенные ограничения, и она допустима лишь тогда, когда у изначально госпитализированного пациента отмечается положительная динамика, отсутствуют серьёзные риски развития осложнений и существуют необходимые условия ухода за пациентом в амбулаторных условиях [20, 21].

В разработанных клинических рекомендациях, касающихся вопросов введения пациентов с ИЭ, отмечено, что в случае развития инфекционного процесса, не поддающегося контролю при назначении антибактериальной терапии, необходимо прибегать к хирургическому лечению. Вме-

сте с тем, при выборе данного метода лечения следует принимать во внимание тот факт, что качество жизни терапевтически пролеченных пациентов значительно выше по сравнению с пациентами, перенёвшими оперативное вмешательство на клапанном аппарате сердца и вынужденных впоследствии получать антикоагулянты [23].

Заключение

Своевременное назначение адекватной антибактериальной терапии у пациентов с ИЭ способствует кардинальному снижению смертности и излечению с минимальными изменениями клапанного аппарата сердца, что особенно актуально при оказании медицинской помощи детскому контингенту.

С появлением современных антибактериальных препаратов врачи получили возможность проведения эффективной терапии инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями. В случае ИЭ особенно важно наличие выраженной бактерицидной активности у потенциально назначаемых антибактериальных препаратов.

Литература/References

- Gupta S., Sakhuja A., McGrath E., Asmar B. Trends, microbiology, and outcomes of infective endocarditis in children during 2000–2010 in the United States. *Congenit Heart Dis.* 2017; 12 (2): 196–201. doi: 10.1111/chd.12425.
- Mahony M., Lean D., Pham L., Horvath R., Suna J., Ward C. et al. Infective endocarditis in children in Queensland, Australia: epidemiology, clinical features and outcome. *Pediatric Infect J.* 2021; 40: 617–622. doi: 10.1097/INF.0000000000003110.
- Baltimore R.S., Chair M.G., Baaddour L.M., Lee B.B., Jackson M.A., Lockhart P.B. et al. Infective endocarditis in childhood: 2015 Update A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2015; 132: 1487–1515. doi: 10.1161/CIR.0000000000000298
- Russell H.M., Johnson S.L., Wurlitzer K.C., Backer C.L. Outcomes of surgical therapy for infective endocarditis in a pediatric population: a 21-year review. *Annals of Thoracic Surgery.* 2013; 96: 171–174. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.02.031.
- Данилов А.И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации. *Вестник СГМА.* 2018; 17 (4): 107–111. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Lyamets L.L. Struktura faktorov riska infekcionnogo endokardita v Rossijskoj Federacii. *Vestnik SGMА.* 2018; 17 (4): 107–111. (in Russian)]
- Данилов А.И., Козлов С.Н. Общие принципы ведения пациентов с инфекционным эндокардитом. *Клиническая фармакология и терапия* 2019; 28 (2): 57–60. [Danilov A.I., Kozlov S.N. Obshchie principy vedeniya pacientov s infekcionnym endokarditom. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2019; 28 (2): 57–60. (in Russian)]
- Canan Gursul N., Vardar I., Demirdal T., Gursul E., Ural S., Yesil M. Clinical and microbiological findings of infective endocarditis. *Journal of Infection in Developing Countries.* 2016; 10 (5): 478–487. doi: 10.3855/jidc.7516.
- Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В., Власова Е.Е., Данилова Е.М., Дехнич А.В. и соавт. Этиология инфекционного эндокардита в России. *Клин микробиол антимикроб химиотер.* 2015; 17 (1): 4–10. [Danilov A.I., Alekseeva I.V., Asner T.V., Vlasova E.E., Danilova E.M., Dehnich A.V. i soavt. Etiologiya infekcionnogo jendokardita v Rossii. *Klin Mikrobiol Antimikrob Himioter.* 2015; 17 (1): 4–10. (in Russian)]
- Jortveit J., Klcovansky J., Eskedal L., Birkeland S., Dohlen G., Holmstrom H. Endocarditis in children and adolescents with congenital heart defects: a Norwegian nationwide register-based cohort study. *Arch Dis Child.* 2018; 103: 670–674. doi: 10.1136/archdischild-2017-313917. Epub 2018 Mar 6.
- Cahill T.J., Jewell P.D., Denne L., Franklin R.C., Frigiola A., Orchard E., Prendergast B.D. Contemporary epidemiology of infective endocarditis in patients with congenital heart disease: a UK prospective study. *Am Heart J.* 2019; 215: 70–77. doi: 10.1016/j.ahj.2019.05.014.
- Martin J.M., Neches W.H., Wald E.R. Infective endocarditis: 35 years of experience at a children's hospital. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 669–675. doi: 10.1093/clind/24.4.669.
- Lin Y.T., Hsieh K.S., Chen Y.S., Huang I.F., Cheng M.F. Infective endocarditis in children without underlying heart disease. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013; 46: 121–128. doi: 10.1016/j.jmii.2012.05.001.
- Rosenthal L.B., Feja K.N., Levasseur S.M., Alba L.R., Gersony W., Saiman L. The changing epidemiology of pediatric endocarditis at a children's hospital over seven decades. *Pediatr Cardiol.* 2010; 31: 813–820. doi: 10.1007/s00246-010-9709-6.
- Johnson D.H., Rosenthal A., Nadas A.S. A forty-year review of bacterial endocarditis in infancy and childhood. *Circulation.* 1975; 51: 581–588. doi: 10.1161/01.cir.51.4.581.
- Stockheim J.A., Chadwick E.G., Kessler S., Amer M., Abdel-Haq N., Dajani A.S., Shulman S.T. Are the Duke criteria superior to the Beth Israel criteria for the diagnosis of infective endocarditis in children? *Clin Infect Dis.* 1998; 27: 1451–1456. doi: 10.1086/515021.
- Day M.D., Gauvreau K., Shulman S., Newburger J.W. Characteristics of children hospitalized with infective endocarditis. *Circulation.* 2009; 119: 865–870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.798751.
- Vicent L., Goenaga M.A., Munoz P., Marin-Arriaza M., Valerio M., Farinas M.C., Cobo-Belaustegui M. et al. Infective endocarditis in children and adolescents: a different profile with clinical implications. *Pediatr Res.* 2022; 92 (5): 1400–1406. doi: 10.1038/s41390-022-01959-3.
- Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorno M.G., Casalta J.P., Del Zotti F. 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: 3075–3128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319.
- Pettersson G.B., Hussain S.T. Current AATS guidelines on surgical treatment of infective endocarditis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2019; 8 (6): 630–644. doi: 10.21037/acs.2019.10.05.
- Hendarto A., Putri N.D., Yunita D.R., Efendi M., Prayitno A., Karyanti M.R. et al. First pediatric outpatient parenteral antibiotic therapy clinic in Indonesia. *Front Pediatr.* 2020; 8: 156. doi: 10.3389/fped.2020.00156.
- Rajaratnam D., Rajaratnam R. Outpatient antimicrobial therapy for infective endocarditis is safe. *Heart Lung Circ.* 2021; 30: 207–215. doi: 10.1016/j.hlc.2020.08.016.
- Khoo B., Buratto E., Fricke T.A., Gelbart B., Brizard C.P., Brink J. et al. Outcomes of surgery for infective endocarditis in children: a 30-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 158 (5): 1399–1409. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.06.024.

Информация об авторах

Данилов Андрей Игоревич — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6894-2462

Евсеев Андрей Викторович — д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательским центром, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7296-8502

Авдеева Татьяна Григорьевна — д. м. н., профессор кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7078-1269

Легонькова Татьяна Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9401-2579

Жаркова Людмила Павловна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0036-5898

About the authors

Andrey I. Danilov — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6894-2462

Andrey V. Evseev — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Research Center, Head of the Department of Normal Physiology, Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7296-8502

Tatyana G. Avdeeva — D. Sc. in Medicine, Professor of the Department of Outpatient Pediatrics, Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7078-1269

Tatyana I. Legonkova — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9401-2579

Lyudmila P. Zharkova — D. Sc. in Medicine, Professor, Department of clinical pharmacology, Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0036-5898