

СОВРЕМЕННАЯ ЭТИОТРОПНАЯ ДИАГНОСТИКА И РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

В.Г. Сейидов¹, Б.Г. Андрюков^{2*}

¹ Владивостокский государственный медицинский университет. 690062, Владивосток, пр. Острякова, 2

² Военно-морской клинический госпиталь Тихоокеанского флота. 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4

Современная этиотропная диагностика и рациональная антибактериальная терапия инфекционного эндокардита

В.Г. Сейидов¹, Б.Г. Андрюков^{2*}

¹ Владивостокский государственный медицинский университет. 690062, Владивосток, пр. Острякова, 2

² Военно-морской клинический госпиталь Тихоокеанского флота. 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4

Представлены современные принципы диагностики и лечения инфекционного эндокардита. Обсуждаются преимущества применения специальных высокочувствительных обогащенных питательных сред перед стандартными малочувствительными питательными средами в этиологической верификации возбудителя.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, диагностика, антибактериальная терапия.

РФК 2011;7(6):765–769

Current etiotropic diagnostics and rational antibacterial therapy of infective endocarditis

V.G. Seyidov¹, B.G. Andryukov^{2*}

¹ Vladivostok State Medical University. Ostryakova prospect 2, Vladivostok, 690062 Russia

² Naval Clinical Hospital of Pacific Fleet. Ivanovskaya ul. 4, Vladivostok, 690005 Russia

Up to date principles of diagnostics and treatment of infective endocarditis are presented. Advantages of the special highly-sensitive concentrated media over the standard low-sensitive media for etiological verification of the infective agent are discussed.

Key words: infective endocarditis, diagnostic, antibacterial therapy.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):765–769

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): andrukov_bg@mail.ru

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — это нарушение функции клапанов сердца, обусловленное их деструкцией, ассоциированное с инфекционным (чаще бактериальным) воспалением эндокарда, сопровождающееся системными воспалительными и аутоиммунными реакциями.

Длительное время диагностика ИЭ была лишь уделом патологоанатомов и только во второй половине прошлого столетия появилась возможность проводить раннюю и дифференциальную диагностику заболевания [1–3]. Несмотря на значительные успехи медицины, ИЭ остается заболеванием с высокой заболеваемостью и смертностью. Его профилактика, диагностика и лечение по-прежнему остаются серьезной проблемой в клинической практике [4,5].

С появлением антибиотиков появилась надежда на решение проблем лечения эндокардита. Однако эти надежды не вполне оправдались. Появились штаммы бактерий, резистентные к антибиотикам. Уровень заболеваемости остается неизменным, и ежегодные показатели смертности достигают 40% [6,7]. Диагностика ИЭ обусловлена полиморфизмом клинической картины [8–10].

В последние десятилетия заболеваемость ИЭ имеет тенденцию к увеличению и в расчёте на 1 млн населе-

ния составляет: в США — 38, Англии — 23, Франции — 18, Германии и Италии — 16, России — 46 чел [9,10].

Цель сообщения — обобщить новые рекомендации по диагностике и антибактериальной терапии ИЭ с учетом роли междисциплинарного сотрудничества врачей-специалистов различного профиля.

Своеобразие и полиморфность клинической картины эндокардита обусловили удлинение диагностического этапа. По данным европейских ассоциаций, интервал от момента появления симптомов ИЭ до постановки окончательного диагноза составляет до одного мес и более [3,4]. Такие классические симптомы заболевания, как лихорадка, субфебрильная температура, потеря веса, ночная потливость, упадок сил или мышечная боль, часто трудно оценить являются неспецифическими. Однако при наличии факторов риска, таких как протезирование сердечного клапана или внутривенное употребление наркотиков, эти симптомы должны стать основанием для включения в дифференциальную диагностику ИЭ [3,6,9].

Значительную роль в диагностике ИЭ играют трансторакальная и чреспищеводная эхокардиографии (ЭХО-КГ). Чреспищеводная ЭХО-КГ является более чувствительным тестом. Однако эти исследования дают только морфологическую информацию, и как правило отрицательный результат при однократном исследовании не дает гарантии исключения диагноза. В целях верификации диагноза и своевременного выявления осложнений ЭХО-КГ должны быть повторены неоднократно. Диагностическая специфичность методов значительно повышается при их сочетании с клиническими и микробиологическими исследованиями [4,8,10,11].

Сведения об авторах:

Сейидов Валерий Гамитович — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии Владивостокского государственного медицинского университета

Андрюков Борис Георгиевич — д.м.н., заведующий лабораторным отделением военно-морского клинического госпиталя Тихоокеанского флота

Общелабораторные критерии воспаления (лейкоцитоз, повышение СОЭ, концентрации С-реактивного белка и другие) являются неспецифичными и могут быть использованы только в качестве дополнительных критериев при наличии соответствующих клинических признаков.

Этиология ИЭ чрезвычайно разнообразна. В настоящее время в качестве возбудителей болезни известны более 128 микроорганизмов. Наиболее частым возбудителем являются стафилококки (*Staphylococcus aureus*) и стрептококки (*Streptococcus viridans* и *faecalis*). Наиболее часто встречающийся в последнее десятилетие этиологический вариант ИЭ, связанный с выделением из крови золотистого стафилококка, имеет, как правило, тяжелое течение с высокой активностью процесса и гектической лихорадкой с обильным потоотделением, с появлением множественных очагов метастатической инфекции, обширной геморрагической кожной сыпью, высокой температурой тела, ознобами, выраженной интоксикацией, быстрой деструкцией клапанного аппарата сердца и высокой летальностью (30-40%). В последние годы возрастает этиологическая роль метициллин- и ванкомицин-устойчивых штаммов *S. aureus*.

Далее по частоте обнаружения следуют грамотрицательные палочки из семейств *Enterobacteriaceae*, *Vibrionaceae*, *Pasteurellaceae*, грибы [11].

Для эффективного лечения крайне важна бактериологическая верификация возбудителя и оценка его чувствительности к антибиотикам.

Частота получения положительной гемокультуры в России при применении стандартных малочувствительных питательных сред — 13–44%, в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко — 40% [12], военно-морском клиническом госпитале Тихоокеанского флота — 35%. При применении специальных высокочувствительных обогащенных (L-цистеином, пиридоксином, сердечно-мозговой вытяжкой, «сателлитными» колониями или др.) питательных сред частота получения положительной гемокультуры в США — 90% [13], 85–95% [14], 90–95% [15]. Грамотрицательная группа НАСЕК относится к медленно растущим микроорганизмам (до 2-х нед) на стандартных питательных средах и встречается в 10% случаев.

Выделение гемокультур в Военно-морском клиническом госпитале ТОФ

В Военно-морском клиническом госпитале Тихоокеанского флота с 2010 г. используется высокочувствительная система для выделения гемокультур (*HiSafe Blood Culturing System*, Франция). Особенностью этой системы, основу которой составляет сердечно-мозговой бульон (70 мл), является то, что для подавления естественной бактерицидной активности крови в питательную среду добавляется в качестве нетоксичного анти-

коагулянта натрия полианетолсульфонат (0,05%). Антикоагулянт подавляет активность стрептомицина, полимиксина В, канамицина и гентамицина. Соотношение объемов засеваемой крови и среды (1:7). На одного больного используется 5–6 флаконов. При каждом посеве 1 флакон используют для роста анаэробной флоры, для чего проводится аэрация углекислым газом. С этой целью используют стерильную вентиляционную иглу (прилагается в системе). На резиновую пробку флакона, установленного вертикально (желательно это делать в ламинарном боксе), помещают смоченный спиртом тампон и через него вводят во флакон вентиляционную иглу с фильтром. Аэрация проводится в течение 10 мин, в течение которых происходит замещение кислорода в воздушном пространстве флакона на углекислый газ. Введение и удаление иглы проводят по прямой линии. Иглу удаляют, а содержимое флакона осторожно перемешивают, повернув флакон 2–3 раза. Инкубируют посевы при 37°C в течение 7 сут. При выполнении всех требований техники посева и культивирования частота получения гемокультуры составляет 85–90%.

Причинами ложноотрицательных результатов являются предшествующая антибактериальная терапия (АБТ), транзиторный характер бактериемий, атипичный характер микрофлоры, заражение «прихотливыми» микроорганизмами, требующими особых условий инкубации, специального оборудования, селективных сред (*Bartonella spp.*, *Brucella spp.*, *Legionella*, *Coxiella burnetii*, *Tropheryma whipplei*, группа бактерий НАСЕК и грибы, в том числе *Candida*, *Histoplasma*, *Aspergillus spp.*, *Torulopsis glabrata*).

Кроме бактериологических методов для обнаружения редких возбудителей перспективными направлениями являются гистологическое и иммунологическое [иммуноферментный анализ (ИФА)] исследования биологических образцов, серологические тесты, световая и электронная микроскопия с флуоресцентными антителами метками, полимеразная цепная реакция (ПЦР) с ДНК и РНК фрагментов атипичных микроорганизмов.

У тяжелых больных, как правило, приходится начинать АБТ эмпирически, не дожидаясь результатов чувствительности к антибиотикам. На практике в подавляющем большинстве случаев (более 95%) АБТ предшествует посеву крови. При подозрении на ИЭ введению антибиотиков всегда должен предшествовать забор крови на бактериологическое исследование. У тяжелых больных с острым ИЭ, у которых задержка применения антибиотиков нежелательна, следует в течение 1 ч произвести трехкратный забор крови из разных вен, а только потом начинать введение антибиотика. У больных с подострым ИЭ с длительным анамнезом заболевания при сомнительной клинической картине более эффективным будет начинать АБТ после получения результатов мик-

робиологического исследования. В этих случаях высокая вероятность выделения возбудителя, обладающего высокой резистентностью. Преждевременное начало АБТ может сделать невозможным выделение возбудителя и проведение целенаправленной терапии.

Основные принципы бактериологической верификации возбудителя

1. Двукратное выделение одного и того же штамма с интервалом в 12 ч или 75% положительных результатов из 3 и более посевов с интервалом более часа.

2. Посевы крови на стерильность берут не менее 3-х с интервалом в 12 ч до назначения антибиотиков. При тяжелом состоянии — 4 раза за 2 ч с интервалом в 30 мин. Частота положительных проб на гемокультуру выше вечером и в период лихорадки. Иногда, если позволяет состояние больного, на 7–10 день отменяют антибиотики и проводят посевы с последующим возобновлением АБТ. Каждый раз берут 20–30 мл крови в 2 емкости с питательной средой в соотношении 1:10 для инкубации в аэробных и анаэробных условиях. При отсутствии роста через 48–72 ч возможен повторный забор крови 3–6 раз/сут.

3. Отсутствуют преимущества исследования артериальной крови перед венозной.

4. Однократное выделение микроорганизма не является доказательством его причастности к развитию данного заболевания.

Для верификации диагноза ИЭ в настоящее время используют модифицированные критерии университета Дьюка 1994/2000 г. Согласно указанным рекомендациям, достоверным диагноз ИЭ считается, если у пациента выявлены 2 больших критерия, или 1 большой и 3 малых критерия, или 5 малых.

Большие критерии:

1. положительная гемокультура;
2. эхокардиографические (ЭХО-КГ) признаки: подвижные внутрисердечные образования (вегетации) на клапанах или электродах, внутрисердечный абсцесс, дисфункция, подклапанная фистула, тромбоз, обструкция протезированного клапана, отрыв пришивного кольца, появление признаков клапанной регургитации (усиление имевшейся ранее регургитации не учитывается).

Малые критерии:

1. предшествующее поражение клапанов, располагающие к ИЭ факторы, инъекционная наркомания;
2. лихорадка выше 38°C;
3. спленомегалия (признак генерализованной инфекции) — у 60% пациентов;
4. ЭХО-КГ признаки, не соответствующие большему критерию;
5. анемия;

6. сосудистые симптомы: эмболии, инфаркты легких, интракраниальные кровоизлияния, симптом Лукина (петехии конъюнктивы с бледным центром);

7. аутоиммунные нарушения: гломерулонефрит, положительная реакция на наличие ревматоидного фактора, узелки Ослера, пятна Рота;

8. положительная гемокультура, не соответствующая большим критериям.

Отрицательный результат ЭХО-КГ при поиске вегетаций, особенно на фоне кальцинированного ревматического или атеросклеротического порока, не отвергает диагноза ИЭ. У 20% больных ИЭ при трансторакальной ЭХО-КГ вегетации не диагностируют.

Профилактика эндокардита

Использование антибиотиков для профилактики ИЭ после проведения процедур, которые потенциально могут вызывать бактериемию, является спорным. Результаты современных научных данных проспективных рандомизированных исследований не дают однозначных рекомендаций по этому вопросу [3].

Основные принципы антибактериальной терапии инфекционного эндокардита

1. Этиотропная терапия на основе идентификации возбудителя и установление его чувствительности к антибиотикам.

2. Предпочтительно внутривенное капельное введение.

3. Применение не бактериостатических, а бактерицидных препаратов в субмаксимальных дозах для предупреждения развития резистентности.

4. АБТ должна быть длительной (4 нед при стрептококковом, 6 нед при энтерококковом, стафилококковом и 8 нед при грамотрицательной флоре и неустановленном возбудителе) для предупреждения рецидива, т.к. антибиотики плохо проникают в вегетации между фиброзными нитями и клеточными элементами крови [16, 17]. При ИЭ протезированных клапанов минимальная продолжительность АБТ — 6 нед [13]. Через 7 дн после отмены антибиотиков делают контрольный посев на гемокультуру.

5. Назначение глюкокортикоидов приводит к подавлению воспалительной и аутоиммунной реакции, однако при этом наблюдается генерализация инфекции, снижение эффективности АБТ, увеличение тромбоэмболических осложнений, деструкции клапанов, сердечной недостаточности и смертности. Глюкокортикоиды у больных ИЭ показаны только при развитии тяжелых аллергических реакций на антибиотики и при бактериальном шоке.

6. Некорректируемая инфекция (активный ИЭ), некупируемая медикаментозно (наблюдается в 20%) является показанием для максимально быстрого хи-

ругического лечения из-за высокого риска нарастания полиорганной недостаточности (острая почечная недостаточность, анемии, энцефалопатии, септические и эмболические осложнения, печеночная и сердечная недостаточность), которые резко повышают смертность при операции. При операции в активную воспалительную стадию послеоперационная летальность составляет 10–25% из-за высокого риска рецидива ИЭ протеза, летальность в ремиссии после 4-недельной АБТ — 5% [12, 13].

7. Если через 3 дня нет эффекта от терапии, то переходят на следующую ступень с контрольными бактериальными посевами.

8. Краткосрочная 2-недельная АБТ может проводиться только при неосложненном ИЭ при высокой чувствительности к антибиотикам и отсутствии сердечной недостаточности, аллергической реакции, нарушении проводимости, эмболий, протезированного клапана и наличии отчетливого клинического эффекта на 7-й день (нормализация температуры, отсутствие слабости, повышение аппетита). При недооценке продолжительности АБТ имеется высокий риск рецидива ИЭ, протезирования клапана и значительного ухудшения качества жизни [12, 17].

Если высеять патологический микроорганизм из крови не удалось, что наблюдается в подавляющем большинстве случаев, то необходимо использовать следующую АБТ при неустановленном возбудителе:

Первая ступень:

1) Пенициллин: по 20-24 млн. ЕД/сут внутривенно капельно 0,9% растворе хлорида натрия в 6 приемов/день 4 нед [18].

2) Цефотаксим (цефалоспорин третьего поколения): по 8-10 г/сут внутривенно или внутримышечно в 3 приема/день 4 нед.

3) Цефтриаксон (цефалоспорин третьего поколения): по 4 г/сут внутривенно или внутримышечно 2 приема/день 4 нед.

4) Цефоперазон (цефалоспорин третьего поколения): по 8-10 г/сут внутривенно или внутримышечно в 3 приема/день 4 нед.

5) Цефтазидим (цефалоспорин третьего поколения): по 6 г/сут внутривенно или внутримышечно в 2 приема/день 4 нед.

Вторая ступень:

1) Моксифлоксацин (фторхинолон): по 400 мг внутривенно капельно за 1 час 1 раз/день 3 нед, затем 1 нед внутрь 400 мг 1 раз/день.

2) Цефепим (цефалоспорин четвертого поколения): по 2 г/сут внутривенно или внутримышечно 2 раза/сут 4 нед.

3) Цефпиром (цефалоспорин четвертого поколения): по 4 г/сут внутривенно в 2 приема 4 нед.

4) Меропенем (карбепенем): по 6 г/сут внутривенно в 3 приема 4 нед.

5) Имипенем/циластатин (карбепенем): внутривенно по 1 г 4 раза/сут 4 нед.

6) Эртапенем/инванз (карбепенем): по 2 г внутривенно капельно 1 раз/сут 4 нед.

7) Ципрофлоксацин (фторхинолон): внутривенно капельно в течение 1 часа 400 мг 2 раза/сут 3 нед и внутрь по 500-750 мг 2 раза/сут еще 2 нед.

Третья ступень:

1) Ванкомицин (гликопептид): 2 г/сут внутривенно в течение 2-х часов в 2 приема 6 нед или 4 нед внутривенно и 2 нед внутрь по 250 мг 4 раза/сут (растворить в воде).

2) Тейкопланин (гликопептид) внутривенно 6 мг/кг 2 раза/сут 4 дня, затем 6 мг/кг 1 раз/сут в течение 4 нед. Переносимость лучше, чем у ванкомицина.

3) Певфлоксацин (фторхинолон): внутривенно в 5% глюкозе за 1 час или внутрь первая доза 800 мг, затем по 400 мг 2 раза/сут 4 нед в сочетании с метронидазолом 0,5% - 100 мл внутривенно 3-4 раза/сут 2 нед в начале лечения и гентамицином внутривенно, внутримышечно 2 мг/кг/сут в 2 приема 1 нед в начале лечения.

4) Меропенем (карбепенем): по 6 г/сут внутривенно в 3 приема 4 нед в сочетании с метронидазолом 0,5% - 100мл внутривенно 3-4 раза/сут 2 нед в начале лечения с гентамицином: внутривенно, внутримышечно по 2 мг/кг/сут в 2 приема 1 нед в начале лечения или имипенем/циластатин внутривенно по 1 г 4 раза/сут 4 нед.

5) Левофлоксацин (фторхинолон): внутривенно по 500 мг 2 р/сут 3 нед, далее внутрь по 500 мг 2 раза/сут 2 нед в сочетании с метронидазолом 0,5% - 100 мл внутривенно 3-4 раза/сут 2 нед в начале лечения с гентамицином внутривенно, внутримышечно по 2 мг/кг/сут в 2 приема 1 нед в начале лечения.

6) Ципрофлоксацин (фторхинолон): внутривенно капельно в течение 1 часа по 400 мг 2 раза/сут 4 нед в сочетании с метронидазолом 0,5% - 100 мл внутривенно 3-4 раз/сут 2 нед в начале лечения с гентамицином внутривенно, внутримышечно по 2 мг/кг/сут в 2 приема 1 нед в начале лечения.

7) Левофлоксацин (фторхинолон): внутривенно по 500 мг 2 раза/сут 3 нед, далее внутрь по 500 мг 2 раза/сут 2 нед в сочетании с рифампицином внутрь по 300 мг 3 раза/сут первые 4 нед с гентамицином внутривенно, внутримышечно по 2 мг/кг/сут в 2 приема 1 нед в начале лечения.

8) Ципрофлоксацин (фторхинолон): внутривенно капельно в течение 1 часа по 400 мг 2 раза/сут 4 нед в сочетании с рифампицином внутрь по 300 мг 3 раза/сут первые 4 нед с гентамицином внутривенно, внутримышечно по 2 мг/кг/сут в 2 приема 1 нед в начале лечения.

9) Комбинация: ванкомицин с рифампицином и гентамицином или ванкомицин с рифампицином и фторхинолоном или цефалоспорин (четвертого поколения) с

рифампицином и гентамицином. При ИЭ протезированного клапана сразу начинают с третьей степени и назначают не менее 3-х антибиотиков (летальность при консервативном лечении 65%, при оперативном – 28%).

10) При высеивании грибковой флоры консервативное лечение антибиотиками применяется только как подготовка перед операцией: кетоконазол, или флюконазол, или амфотерицин-В по 0,7-1,5 мг/кг/сут внутривенно капельно 1 раз/день на 5% растворе глюкозы за 2-4 ч, не менее 2 нед на курс по 40-50 мг/кг с фторцитозином; менее токсичный препарат амфотерицина В Амбизом – по 1-3 мг/кг/сут в течение 6-8 нед в сочетании с фторцитозином внутрь по 50 мг 4 раза/день первые 2 нед.

11) Цефалоспорины четвертого поколения в сочетании с метронидазолом и линкомицином по 0,8 г внутривенно 3 раза/сут.

Иммунотерапия. Антистафилококковая плазма внутривенно капельно по 125-250 мл 1 раз в 1-2 дня 4-6 курсов или антисинегнойная плазма по 250 мл 1 раз в 1-2 дня 4-6 на курс или нормальный иммуноглобулин человека (Сандоглобулин, Эндоглобулин) внутривенно [19–21].

Гипокоагуляция. 1) Гепарин подкожно по 20-30 тыс/сут под контролем АЧТВ. 2) Трентал по 400 мг 3 раза/сут 3) Аспирин по 125/сут. 4) При эмболиях и увеличении фактора Виллебранта (повреждении эндоте-

лия) – свежезамороженная плазма по 1-1,2 л/сут [13,17,22,23].

Нуждаемость в оперативном лечении – 20-70% в зависимости от типа возбудителя [1-3], в США – 25% [6]. Показания к операции: прогрессирующее сердечной недостаточности, деструкция клапана, некорректируемая инфекция, абсцессы фиброзного кольца, подклапанные фистулы, частичный отрыв пришивного кольца, ИЭ искусственного клапана, крупные вегетации – больше 10 мм, рецидивирующие эмболии, грибковый эндокардит (летальность 60% при консервативном лечении, т.к. фунгицидные препараты не проникают в вегетации). В США после протезирования в течение 4-х нед повторный ИЭ протезированных клапанов развивается у 15%, смертность около 50% [24-27].

Заключение

Таким образом, необходимым условием успешного лечения ИЭ является правильное толкование клинических симптомов с учетом данных инструментальных (ЭХО-КГ) и лабораторных (бактериологическое выявление возбудителя) исследований. При назначении эмпирической АБТ следует исходить из наиболее частого выявляемого возбудителя эндокардита – *S. aureus*. Современные интегральные критерии диагностики помогают ставить диагноз объективно, но не заменяют клиническое мышление врача.

Литература

- Shevchenko Yu.L. Surgical treatment of infective endocarditis. Saint Petersburg: Nauka; 1995. Russian (Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение Инфекционного эндокардита. СПб.: Наука, 1995).
- Vinogradova T.L., Chipigina N.S. Subacute infective endocarditis – diagnostic issues. Terapevticheskiy arkhiv 1998; (6): 35-8. Russian (Виноградова Т.Л., Чипигина Н.С. Подострый инфекционный эндокардит – вопросы диагностики. Тер архив 1998;(6):35-8).
- Westphal N., Plicht B., Naber C. Infective endocarditis – prophylaxis, diagnostic criteria, and treatment. Dtsch Arztebl Int 2009;106(28-29):481-90.
- Von Reyn C.F., Levy B.S., Arbeit R.D. et al. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. Ann Intern Med 1981;94:505-17.
- Belenkov Yu.N., Oganov R.G. Guidelines for outpatient cardiology. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. Russian (Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Руководство по амбулаторно-поликлинической кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007).
- Beloborodov V.B. Infective endocarditis: diagnosis and treatment. Russkii Meditsinskii Zhurnal 2000, (8):13-4. Russian (Белобородов В.Б. Инфекционный эндокардит: диагностика и лечение. Русский медицинский журнал 2000; (8):13-4).
- Nikolaevskiy E.N. Infective endocarditis: current diagnosis and differential diagnosis. Kardiologiya 2004;(10):84-7. Russian. (Николаевский Е.Н. Инфекционный эндокардит: современная диагностика и дифференциальный диагноз. Кардиология 2004;(10):84-7).
- Okhotnikova E.N., Gladush Y.I., Ivanova, T.P. Infective endocarditis and others in practice pediatrician. Klinicheskaya Immunologiya. Allergologiya. Infektologiya 2010; (3):8-16. Russian. (Охотникова Е.Н., Гладуш Ю.И., Иванова Т.П. и др. Инфекционный эндокардит в практике врача-педиатра. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология 2010;(3):8-16).
- Amosova E.N. Clinical Cardiology. Kiev: Zdorov'e; 2002. Russian (Амосова Е.Н. Клиническая кардиология. Киев: Здоровье; 2002).
- Butkevich O.M., Vinogradova T.L. The difficulties of diagnostics of infectious endocarditis modern flow. Terapevticheskiy arkhiv 1996;(8):21-4. Russian. (Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. О трудностях диагностики инфекционного эндокардита современного течения. Тер архив 1996;(8):21-4).
- Inzel T.N. Difficult questions in clinical practice: Clinical Lectures on differential diagnosis. Tomsk: Karina; 2001. Russian (Инзель Т.Н. Трудные вопросы в клинической практике: Лекции по клинической дифференциальной диагностике. Томск: Карина; 2001).
- Knyshov G.V. Infective endocarditis. Kiev: Morion; 2004. Russian. (Кнышов Г.В. Инфекционный эндокардит. Киев: Морион; 2004).
- Belokrinitskaya O.A., Taranova N.V. Current approaches to treatment and prevention of infective endocarditis. Klinicheskaia meditsina 1995;(5):23-6. Russian. (Белокриницкая О.А., Таранова Н.В. Современные подходы к лечению и профилактике инфекционного эндокардита. Клин мед 1995;(5):23-6).
- Korytnikov K.I. Differential diagnosis of infective endocarditis and other fevers genesis. Klinicheskaia meditsina 2001;(5):27-9. Russian. (Корытников К.И. Дифференциальная диагностика инфекционного эндокардита и лихорадочных состояний другого генеза. Клин мед 2001;(5):27-9).
- Kovalenko V.N. Guide to Cardiology. Kiev: Morion; 2008. Russian. (Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии. Киев: Морион; 2008).
- Roitberg G.E., Strutynsky A.V. Internal Medicine. Moscow: MEDpress-Infom; 2007. Russian (Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. М.: МЕДпресс-информ; 2007).
- Murphy M. Infective endocarditis. In: Marso SP, Griffin BP Topol EJ, eds. Manual of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000: 629-43.
- Tyurin V.P. Modern diagnosis and treatment of infective endocarditis. Moscow: GVKG; 2004. Russian. (Тюрин В.П. Современная диагностика и лечение инфекционного эндокардита. М.: ГВКГ; 2004).
- Tyurin V.P. Infective endocarditis. M.: GEOTAR-MED; 2001. Russian (Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2001).
- Vaulin N.A. Current recommendations for prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. Consilium medicum 2004;11(6):18-22. Russian. (Ваулин Н.А. Современные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению инфекционного эндокардита. Consilium medicum 2004;11(6):18-22).
- Schlossberg D., Shulman I.A. Differential diagnosis of infectious diseases. Saint Petersburg: Nevskii Dialekt; 2000. Russian (Шлосберг Д., Шульман И.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. СПб.: Невский диалект; 2000).
- Prendergast B.D. The changing face of infective endocarditis. Heart 2006;92(7):879-85.
- Prendergast B. D. Diagnostic criteria in infective endocarditis. Heart 2004;90:611-3.
- Furuno J.P., Johnson J.K., Schweizer M.L. et al Community-associated Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Bacteremia and Endocarditis among HIV Patients: A cohort study. BMC Infect Dis 2004;11(6):18-22.
- Cosgrove S.E. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. Clin Infect Dis 2006;42(2):82-9.
- Popovich KJ, Weinstein RA, Hota B. Are community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) strains replacing traditional nosocomial MRSA strains? Clin Infect Dis 2008;46:787-94.
- Kutarski A., Trojnar M., Tomaszewski A. et al. Diagnosis and treatment of lead-dependent infective endocarditis. Kardiol Pol 2011;69(5):502-4.

Поступила 18.08.2011
Принята в печать 19.09.2011