

Этиология инфекционного эндокардита в России

А. И. Данилов¹, И. В. Алексеева², Т. В. Аснер³, Е. Е. Власова⁴, Е. М. Данилова⁵,
А. В. Дехнич¹, Е. Л. Дроздович⁶, Ю. В. Егеръ⁷, Е. В. Елохина⁸, А. Н. Калягин³, Р. С. Козлов¹,
О. И. Кречикова¹, А. В. Литвинов⁹, В. А. Милягин⁹, В. В. Младов¹, Э. А. Ортенберг¹⁰,
Ш. Х. Палютин¹¹, У. С. Портнягина², А. А. Рог⁴, И. В. Трушин¹, О. Б. Федорова¹²,
С. Г. Фоминых¹³, Д. В. Шамес¹⁴, М. Г. Шпунтов⁹, С. П. Якупова¹⁴

¹НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

²ГУЗ «Республиканская больница № 2 — Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, Россия

³ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, Иркутск, Россия

⁴Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова, Москва, Россия

⁵ОГБУЗ ДКБ детская поликлиника № 4, Смоленск, Россия

⁶ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск, Россия

⁷ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Смоленск, Россия

⁸ГУЗ «Омская областная клиническая больница», Омск, Россия

⁹ГБОУ ВПО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск, Россия

¹⁰ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Минздрава России, Тюмень, Россия

¹¹ГБОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия Минздрава России, Ярославль, Россия

¹²НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», Москва, Россия

¹³ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России, Омск, Россия

¹⁴ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия

Цель. Проанализировать этиологию инфекционного эндокардита в РФ.

Материал и методы. Проведено многоцентровое проспективное (сентябрь 2011 г. — декабрь 2013 г.) и ретроспективное (январь 2006 г. — сентябрь 2011 г.) исследование этиологии инфекционного эндокардита (ИЭ) в лечебных учреждениях 10 городов различных регионов РФ. В исследование включались пациенты с определенным и вероятным ИЭ, у которых проводился забор хотя бы одного образца крови для микробиологического исследования.

Результаты. Всего в анализ включен 401 случай ИЭ, из них 161 (40,1%) — при проспективном исследовании, 240 (59,9%) — при ретроспективном. Предполагаемый возбудитель ИЭ был обнаружен в 36,2% ($n=145$) случаев. Среди выделенных микроорганизмов преобладали

грам (+) микроорганизмы, которые составляли 88,3% ($n=125$), среди них: *Staphylococcus aureus* — 67 штаммов (46,2% от всех выделенных штаммов). Метициллинорезистентными являлись 28,4% (19/67) штаммов *S. aureus* и 38,1% (8/21) штаммов коагулаза(-) стафилококков. Из 23 штаммов *Enterococcus* spp. 13 (61,9%) были устойчивы к гентамицину.

Выводы. В Российской Федерации от пациентов с ИЭ наиболее часто выделяются грам(+) микроорганизмы, среди которых главную роль играет *S. aureus*. Существенную проблему в выборе терапии может представлять высокая частота устойчивости к бета-лактамам у *Staphylococcus* spp. и к аминогликозидам у *Enterococcus* spp.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, этиология, антибиотикорезистентность.

Контактный адрес:

Андрей Игоревич Данилов

Эл. почта: Andrey.Danilov@antibiotic.ru

Etiology of Infective Endocarditis in Russia

A.I. Danilov¹, I.V. Alekseeva², T.V. Asner³, E.E. Vlasova⁴, E.M. Danilova⁵, A.V. Dekhnich¹, E.L. Drozdovich⁶, Yu.V. Eger⁷, E.V. Elokhina⁸, A.N. Kalyagin³, R.S. Kozlov¹, O.I. Krechikova¹, A.V. Litvinov⁹, V.A. Milyagin⁹, V.V. Mladov¹, E.A. Ortenberg¹⁰, Sh.H. Palyutin¹¹, U.S. Portnyagina², A.A. Rog⁴, I.V. Trushin¹, O.B. Fedorova¹², S.G. Fominykh¹³, D.V. Shames¹⁴, M.G. Shpuntov⁹, S.P. Yakupova¹⁴

1 Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

2 Republic Hospital #2 – Center for Emergency Medical Care, Yakutsk, Russia

3 Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

4 City Clinical Hospital #15 named after O.M. Filatov, Moscow, Russia

5 Children Outpatient Clinic #4, Smolensk, Russia

6 Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

7 Clinical Emergency Care Hospital, Smolensk, Russia

8 Omsk Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

9 Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

10 Tyumen State Medical Academy, Tyumen, Russia

11 Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, Russia

12 Hospital named after N.N. Semashko, Moscow, Russia

13 Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia

14 Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Objective. To investigate etiology of infective endocarditis in Russian Federation.

Material and Methods. Multicenter prospective (September 2011 to December 2013) and retrospective (January 2006 – September 2011) studies to investigate etiology of infective endocarditis (IE) were performed at medical institutions in 10 Russian cities. Patients with definite or possible diagnosis of IE who have at least 1 blood culture collected were enrolled in the study.

Results. A total of 401 patients with IE were included in the analysis: 161 (40.1%) prospective cases and 240 (59.9%) retrospective cases. Probable pathogens were isolated from 145 patients (36.2%). Gram-positive bacteria were the most prevalent pathogens – 88.3% (n=125),

specifically *Staphylococcus aureus* (46.2% of all isolates). Methicillin resistance was found in 28.4% (19/67) of *S. aureus* isolates and 38.1% (8/21) of coagulase-negative staphylococci. Most enterococci isolates were resistant to gentamicin (61.9%).

Conclusions. Gram-positive bacteria are the most common pathogens in patients with IE in Russian Federation, with *S. aureus* as a predominant one. The high beta-lactam and aminoglycoside resistance rates in staphylococci and enterococci, respectively, would make it difficult to select appropriate therapy for IE.

Key words: infective endocarditis, etiology, antimicrobial resistance.

Введение

По данным различных авторов, заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) составляет 3–10 случаев на 100 тыс. человек в год [1–6]. Несмотря на совершенствование методик диагностики и терапии, летальность от ИЭ остается достаточно высокой, составляя 15–20% [7–9].

Для обеспечения высокоэффективных мер контроля ИЭ прежде всего необходимо знать структуру возбудителей данной нозологии и осуществлять регулярный мониторинг динамики их резистентности к антимикробным препаратам. Знание этих показателей позволит не только более эффективно бороться с ИЭ, но и оптимизировать антимикробную терапию, что, в свою очередь, позволит повысить эффективность лечения больных.

Очевидно, что необходимо располагать отечественными данными по этиологической структуре ИЭ и уровню резистентности основных возбудителей к антимикробным препаратам. Однако до сих

пор в РФ недостаточно данных, характеризующих данную проблему.

Целью настоящего исследования явилось изучение этиологии ИЭ в РФ.

Материал и методы

Было проведено многоцентровое исследование, состоящее из 2 частей: проспективной (сентябрь 2011 г. – декабрь 2013 г.) и ретроспективной (январь 2006 г. – сентябрь 2011 г.).

В исследование включен 401 (в проспективной части – 161, в ретроспективной – 240) случай ИЭ. Пациенты находились на стационарном лечении в 11 лечебных учреждениях 10 городов России (табл. 1). Все стационары, принявшие участие в исследовании, имеют многопрофильный характер и располагают собственной микробиологической лабораторией.

В исследование включались пациенты обоего пола всех возрастных групп с определенным

Таблица 1. Географическое распределение включенных в исследование случаев ИЭ

Город	Число случаев ИЭ		
	Проспективное исследование	Ретроспективное исследование	Всего
Архангельск	33	12	45
Иркутск	–	13	13
Казань	2	1	3
Москва:	37	126	163
стационар 1	28	112	140
стационар 2	9	14	23
Омск	23	–	23
Санкт-Петербург	1	–	1
Смоленск:	34	58	92
стационар 1	18	47	65
стационар 2	16	10	26
стационар 3	0	1	1
Тюмень	5	–	5
Якутск	15	7	22
Ярославль	11	23	34
ВСЕГО	161	240	401

Таблица 2. Характеристика включенных в исследование случаев ИЭ

Характеристики	Проспективная часть исследования	Ретроспективная часть исследования	Все случаи
Возраст, М±m	45,0±16,9	42,0±15,4	43,0±16,1
Пол:			
мужчины	120/161 (74,5)	155/240 (64,6)	275/401 (68,6)
женщины	41/161 (25,5)	85/240 (35,4)	126/401 (31,4)
Локализация ИЭ:			
митральный клапан	72/161 (44,7)	103/240 (42,9)	175/401 (43,6)
аортальный клапан	65/161 (40,4)	88/240 (36,7)	153/401 (38,2)
трикуспидальный клапан	56/161 (34,8)	84/240 (35,0)	140/401 (34,9)
клапан легочной артерии	–	1/240 (0,4)	1/401 (0,3)
Тип клапана:			
нативный клапан	133/161 (82,6)	217/240 (90,4)	350/401 (87,3)
протезированный клапан	28/161 (17,4)	23/240 (9,6)	51/401 (12,7)
Факторы риска:			
в/в наркомания	49/161 (30,4)	90/240 (37,5)	139/401 (34,7)
ППС ¹	52/161 (32,3)	66/240 (27,5)	118/401 (29,4)
ВПС ²	14/161 (8,7)	23/240 (9,6)	37/401 (9,2)
ранее перенесенный ИЭ	27/161 (16,8)	38/240 (15,8)	65/401 (16,2)
предшествующая операция на сердце (1 год назад)	28/161 (17,4)	23/240 (9,6)	51/401 (12,7)
предшествующие ИКМТ ³ (90 дней назад)	12/161 (7,5)	18/240 (7,5)	30/401 (7,5)

Примечание. Здесь и в табл. 3.

¹ ППС – приобретенный порок сердца; ² ВПС – врожденный порок сердца; ³ ИКМТ – инфекции кожи и мягких тканей.

и вероятным ИЭ. Критериями включения в исследование были:

1) наличие диагноза определенного или вероятного ИЭ в истории болезни пациента;

2) факт взятия хотя бы одного образца крови для бактериологического исследования;

3) данные эхокардиографии;

4) доступность медицинской документации для заполнения индивидуальной регистрационной карты пациента.

Взятие крови для микробиологического исследования, идентификация возбудителя и определе-

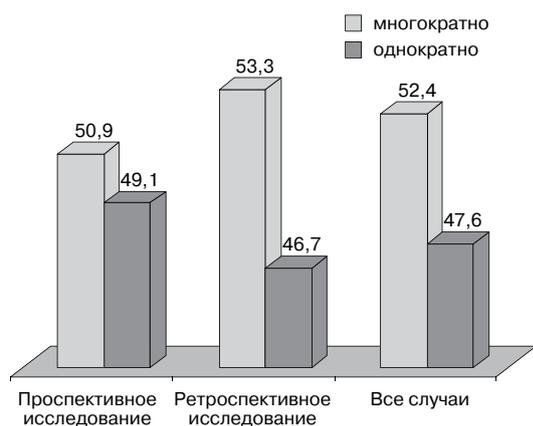


Рис. 1. Соотношение кратности микробиологического исследования крови при включенных в исследование случаях ИЭ, %.

ние его чувствительности к антибиотикам проводились в соответствии с рутинной локальной практикой.

В ходе исследования на пациента собирались анамнестические и клинические данные. Данные вносились в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты и в дальнейшем вводились с использованием метода двойного ввода в специализированную базу данных, разработанную на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows. Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SAS Institute (США), версия 8.02 для Windows XP.

Результаты исследований

Демографическая характеристика пациентов, локализация инфекции, тип пораженного клапана, факторы риска развития ИЭ приведены в табл. 2.

При проведении микробиологического исследования крови однократное взятие крови было в 47,6%, многократное – в 52,4% случаев (рис. 1).

Взятие образцов крови для микробиологического исследования проводилось до назначения стартовой антимикробной терапии только в 16,7% случаев (рис. 2).

Возбудитель инфекции был определен только в 35,4% ($n=142$) из включенных в исследование случаев. Среди выделенных микроорганизмов преобладали грам(+) бактерии (90,1%, $n=128$), в том числе – *Staphylococcus aureus* (47,2% от всех выделенных возбудителей) (табл. 3). При этом *S. aureus* был ведущим возбудителем во всех группах пациентов вне зависимости от наличия/отсутствия различных факторов риска и типа пораженного



Рис. 2. Распределение случаев взятия крови для микробиологического исследования относительно времени назначения стартовой антимикробной терапии в ходе настоящей госпитализации, %.

клапана. Однако наибольшая частота выделения данного возбудителя отмечалась при в/в наркомании и у пациентов с ранее перенесенным ИЭ: 60,6 и 50,0% соответственно (табл. 3).

В рамках проспективного исследования метициллинорезистентными являлись 12 из 30 штаммов *S. aureus* (40,0%) и 1 из 6 штаммов коагулаза (-) стафилококков (16,7%); 3 из 12 штаммов *Enterococcus* spp. (25%) были устойчивы к гентамицину. В ретроспективном исследовании метициллинорезистентными являлись 7 из 37 штаммов *S. aureus* (18,9%) и 7 из 15 штаммов коагулаза(-) стафилококков (46,7%); 10 из 11 штаммов *Enterococcus* spp. (90,9%) были устойчивы к гентамицину. Таким образом, за весь период исследования 19 из 67 выделенных штаммов *S. aureus* (28,4%) и 8 из 21 штамма коагулаза(-) стафилококков (38,1%) являлись метициллинорезистентными, а 13 из 23 штаммов *Enterococcus* spp. (56,5%) были резистентны к гентамицину.

Из наиболее значимых факторов риска ИЭ наибольшая частота выделения MRSA отмечалась при ранее перенесенном ИЭ – 7/7 (100%) и при ранее перенесенной операции на сердце – 8/9 (88,9%).

При поражении протезированных клапанов доля выделения MRSA была достоверно выше в сравнении с поражением нативных клапанов (72,7% vs 19,4%, $p=0,0011$).

Обсуждение результатов

Микробиологическая диагностика играет ведущую роль в выборе режима антимикробной терапии у пациентов с ИЭ [6–10]. В то же время

Таблица 3. Этиология случаев ИЭ с выявленным возбудителем

Особенности заболевания (число случаев ИЭ)	<i>S. aureus</i>	<i>Enterococcus</i> spp.	Коагулаза(-) стафилококк	<i>Streptococcus</i> gr. <i>viridans</i>	Грам(-) бактерии
Все случаи ИЭ (n=142)	67 (47,2%)	23 (16,2%)	21 (14,8%)	17 (12%)	14* (9,8%)
В/в наркомания (n=61)	37 (60,6%)	5 (8,2%)	8 (13,1%)	4 (6,6%)	7 (11,5%)
ИКМТ, 90 дней (n=13)	4 (30,8%)	4 (30,8%)	—	3 (23,1%)	2 (15,3%)
Ранее перенесенный ИЭ (n=20)	10 (50,0%)	6 (30,0%)	2 (10,0%)	1 (5,0%)	1 (5,0%)
Ранее перенесенная операция на сердце (n=23)	11 (47,8%)	4 (17,4%)	4 (17,4%)	1 (4,4%)	3 (13,0%)
ВПС (n=9)	3 (33,3%)	3 (33,3%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)
ППС (n=33)	143 (42,4%)	6 (18,2%)	5 (15,1%)	6 (18,2%)	2 (6,1%)
Нативные клапаны (n=119)	56 (47,1%)	19 (16,0%)	17 (14,3%)	16 (13,4%)	11** (9,2%)
Протезированные клапаны (n=23)	11 (47,8%)	4 (17,4%)	4 (17,4%)	1 (4,4%)	3*** (13,0%)

Примечание. * — *Acinetobacter* spp. — 4 (2,8%), *Serratia marcescens* — 2 (1,4%), *Klebsiella* spp. — 2 (1,4%), *Achromobacter xylosoxidans* — 1 (0,7%), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* — 1 (0,7%), *Weeksella virosa* — 1 (0,7%), *Alcaligenes faecalis* — 1 (0,7%), *Escherichia coli* — 1 (0,7%), *Stenotrophomonas maltophilia* — 1 (0,7%).

** — *Acinetobacter* spp. — 4 (3,36%), *Serratia marcescens* — 2 (1,68%), *Klebsiella* spp. — 2 (1,68%), *Weeksella virosa* — 1 (0,84%), *Alcaligenes faecalis* — 1 (0,84%), *Escherichia coli* — 1 (0,84%).

*** — *Achromobacter xylosoxidans* — 1 (4,35%), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* — 1 (4,35%), *Stenotrophomonas maltophilia* — 1 (4,35%).

в проведенном исследовании этиологически значимый возбудитель был выявлен лишь в 35,4% случаев. Такая низкая результативность микробиологической диагностики может быть объяснена рядом факторов, среди которых: 1) назначение антимикробной терапии в большинстве случаев до взятия образцов крови (88,3%); 2) недостаточная кратность посевов крови; 3) недостаточный объем крови для исследования; 4) отсутствие использования молекулярно-биологических и серологических методов диагностики [9, 10].

В качестве возбудителей ИЭ могут выступать различные микроорганизмы, большинство из которых является грам(+) бактериями [9–12]. Вместе с тем, за последние десятилетия в этиологической структуре ИЭ произошли определённые изменения. Основным из них является то, что ведущим возбудителем стал *S. aureus*, а не стрептококки группы *viridans*, как это было ранее [9, 10]. Это объясняется изменениями в соотношении факторов риска данной патологии. Среди них первостепенное значение в настоящее время играют в/в наркомания, инвазивные диагностические и лечебные манипуляции на сердце и крупных сосудах, катетеризация центральных вен. В то же время роль стоматологических манипуляций и плохой гигиены полости рта стала менее значимой [9, 10].

Вышеуказанное повышение роли *S. aureus* в этиологии ИЭ наблюдается в большинстве стран [13, 14]. В проведенном нами исследовании *S. aureus* также был наиболее часто выделяемым возбудителем (см. табл. 3).

Наряду с увеличением роли *S. aureus* в последние десятилетия имеет место и некоторая тенденция роста частоты выделения *Enterococcus* spp. при ИЭ [13, 15–17]. Возможной причиной этого является то, что на сегодняшний день *Enterococcus* spp. стал одним из основных возбудителей амбулаторных и нозокомиальных случаев бактериемии. В проведенном нами исследовании доля *Enterococcus* spp. составила 16,2% (см. табл. 3), т.е. данный возбудитель являлся вторым по частоте выделения после *S. aureus*.

Характеризуя этиологические особенности ИЭ, также следует отметить, что, согласно ряду публикаций, в последние годы несколько увеличилась частота ИЭ, вызванного грам(-) микроорганизмами (включая представителей группы НАСЕК) [18,19]. Так, по данным одного из локальных российских исследований, частота выделения грам(-) бактерий составила 11,1% [13]. В проведенном нами исследовании грам(-) бактерии (в том числе представители группы НАСЕК) составляли 9,8% в этиологической структуре исследованных случаев ИЭ.

Определённая роль в этиологии ИЭ в последнее время отводится некультивируемым и труднокультивируемым бактериям (*Coxiella burnetii*, риккетсии, *Bartonella* spp., *Brucella* spp., *Tropheryma whipplei*, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp.), идентификация которых требует проведения молекулярных и серологических методов исследования [20]. Более того, в ряде регионов, например в некоторых южно-европейских странах, *Coxiella burnetii* стала одним из самых частых возбудителей ИЭ. Вместе с тем, согласно проведенному нами исследованию, молекулярные и серологические методы диагностики ИЭ в нашей стране пока не применяются.

Обращает на себя внимание и имеет важное значение при выборе режима терапии рост антибиотикорезистентности ряда возбудителей ИЭ, в первую очередь *S. aureus* [21]. Согласно проведенному нами исследованию, 28,4% всех выделенных штаммов *S. aureus* являлись метициллинорезистентными (MRSA). И этот факт не может быть оставлен без внимания, поскольку означает, что возбудителями ИЭ в 13,4% случаев с установленной этиологией были штаммы *S. aureus*, устойчивые к стандартной стартовой эмпирической терапии, основой которой в большинстве случаев являются бета-лактамы антибиотиков. Кроме того, наиболее часто назначаемый при терапии MRSA инфекций ванкомицин имеет целый ряд фармакокинетических и фармакодинамических недостатков, потенциально снижающих

эффективность антибиотикотерапии при ИЭ, вызванном данным возбудителем [22].

Ещё одним тревожным моментом с точки зрения антибиотикорезистентности является крайне высокая частота устойчивости к аминогликозидам (гентамицину) выделенных в проведенном исследовании штаммов *Enterococcus* spp. — 61,9%. Фактически это означает, что в 10% случаев ИЭ с установленной этиологией невозможно будет достичь бактерицидного эффекта при применении комбинаций аминопенициллинов или ванкомицина с гентамицином, являющихся терапией выбора при энтерококковом эндокардите.

Конечно же, представленное исследование имеет определённые ограничения. Эти ограничения связаны, в первую очередь, с недостаточной адекватной микробиологической диагностикой ИЭ в нашей стране. Это, в свою очередь, обусловлено взятием материала для исследования уже после начала антибиотикотерапии, малым объемом крови для исследования и недостаточной кратностью её забора, а также практически полным отсутствием применения молекулярных и серологических методов диагностики. Поэтому полученные данные по этиологии ИЭ могут быть искажены, предположительно за счет снижения доли труднокультивируемых и некультивируемых микроорганизмов, а также возбудителей, отличающихся высокой чувствительностью к антибиотикам.

Литература

1. Hoen B., Alla F., Selton-Suty C., Beguinot I., et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288:75-81.
2. Hogevik H., Olaison L., Andersson R., Lindberg J., Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74:324-39.
3. Moreillon P., Que Y.A. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363:139-49.
4. Friedman N.D., Kaye K.S., Stout J.E., McGarry S.A., et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 137:791-7.
5. Durack D.T., Lukes A.S., Bright D.K. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96:200-9.
6. Чипигина Н.С., Белостоцкий А.В. Инфекционный эндокардит: изменение предрасполагающих факторов и эволюция возбудителей. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2010; 9(4):242-50.
7. Cabell C., Jollis J., Peterson G. et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002;162(1):90-4.
8. Li J.S., Sexton D.J., Mick N., Nettles R., et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:633-8.
9. Habib G., Hoen B., et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J* 2009; 30:2369-413.
10. Baddour L., Wilson W., Bayer A., et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111:e394-434.
11. Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B., Miro J.M., et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009; 169:463-73.

12. Fitzsimmons K., Bamber A., Smalley H. Infective endocarditis: changing aetiology of disease. *Br J Biomed Sci* 2010; 67(1):35-41.
13. Моисеев В. С., Котова Е. О., Караулова Ю. Л. Эпидемиология и клиническое течение современного инфекционного эндокардита (по данным муниципальной больницы). *Клин фармакол тер* 2014; 23(3):62-6.
14. Николаевский Е. Н., Хубулава Г. Г., Шустов С. Б. Современные этиологические аспекты инфекционного эндокардита. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2006; 8(2):31.
15. Тюрин В. П. Современные подходы к терапии инфекционного эндокардита. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2010; 9(5):307-12.
16. Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S., Seifert H., Wenzel R., Edmond M. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-17.
17. Luzzaro F., Ortisi G., Larosa M., Drago M., Brigante G., Gesu G. Prevalence and epidemiology of microbial pathogens causing bloodstream infections: results of the OASIS multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 69: 363-69.
18. Morpeth S., Murdoch D., Cabell C.H., Karchmer A.W. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007; 147(12):829-35.
19. Das M., Badley A.D., Cockerill F.R., Steckelberg J.M., Wilson W.R. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Ann Rev Med* 1997; 48:25-33.
20. Brouqui P., Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(1):177-207.
21. Prendergast B. The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006; 92:879-85.
22. Cosgrove S.E., Qi Y., Kaye K.S., Harbarth S., Karchmer A.W., Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(2):166-74.